

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 893 114**

51 Int. Cl.:

G01N 33/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.02.2016 PCT/US2016/016652**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.08.2016 WO16127000**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2016 E 16709167 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.08.2021 EP 3254104**

54 Título: **Métodos para seleccionar moléculas terapéuticas**

30 Prioridad:

04.02.2015 US 201562112058 P
04.05.2015 US 201562156684 P
15.01.2016 US 201662279610 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.02.2022

73 Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (50.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US y
ROCHE INNOVATION CENTER COPENHAGEN
A/S (50.0%)

72 Inventor/es:

OLSON, RICHARD E.;
CACACE, ANGELA, M.;
HAGEDORN, PETER;
HØG, ANJA MØLHART;
NIELSEN, NIELS, FISKER;
LI, DONG;
BROWN, JEFFREY, M.;
MERCER, STEPHEN, E. y
JENSEN, MARIANNE, LERBECH

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 893 114 T3

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

DESCRIPCIÓN

Métodos para seleccionar moléculas terapéuticas

5 **Referencia a solicitudes anteriormente presentadas**

Esta solicitud es una solicitud PCT que reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los Estados Unidos N.º 62/112.058, presentada el 4 de febrero de 2015, la solicitud provisional de los Estados Unidos N.º 62/156.684, presentada el 4 de mayo de 2015, y la solicitud provisional de los Estados Unidos N.º 62/279.610, presentada el 15 de enero de 2016.

Referencia al listado de secuencias presentado

ELECTRÓNICAMENTE VÍA EFS-WEB

El contenido del listado de secuencias presentado electrónicamente (Nombre: 3338.035PC03 SL.txt, Tamaño: 339.610 bytes; y Fecha de Creación: 4 de febrero de 2016) presentado en esta solicitud se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

20 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a métodos para seleccionar moléculas terapéuticas que tengan efectos secundarios tóxicos reducidos. Los métodos pueden usarse *in vitro* o *in silico* para cribar moléculas antes de la administración a animales de laboratorio o los métodos pueden usarse *in vivo* en animales de laboratorio.

25 **Antecedentes**

En el campo de los productos terapéuticos específicamente dirigidos, algunas moléculas terapéuticas causan efectos secundarios tóxicos, por ejemplo, al interactuar no específicamente con proteínas, al estimular una respuesta inmunitaria indeseada o al acumularse en tejidos. Una preocupación principal cuando se administra moléculas terapéuticas a un sujeto es la potencial neurotoxicidad de las moléculas. La exposición a moléculas neurotóxicas puede conducir a daño cerebral y del sistema nervioso periférico, lo que causa problemas fisiológicos a largo plazo. Por lo tanto, es importante que las moléculas terapéuticas no solo sean eficaces en el tratamiento de una enfermedad o trastorno deseado, sino también que tengan toxicidad aceptable, por ejemplo, neurotoxicidad, cuando se administran.

La determinación de las moléculas terapéuticas más eficaces usualmente implica sintetizar un gran número de moléculas diseñadas para actuar sobre un factor en una célula y ensayar ese gran número de moléculas para su actividad y su toxicidad. Aunque para determinar la toxicidad pueden realizarse estudios con animales, no es ni ética ni económicamente deseable realizar estudios con animales cuando un gran número de animales mueren debido a que un gran número de las moléculas a ensayar tienen propiedades tóxicas. Por tanto, se necesitan modos mejorados para determinar la toxicidad, tal como la neurotoxicidad, de una molécula terapéutica que no requieran el ensayo en animales. Cao et al. (*Toxicological Sciences*, 2012, pp. 362-372) describe un método de ensayo o determinación *in vivo* de la neurotoxicidad aguda de una molécula. Boehmerle et al. (*Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2006, pp. 18.356-18.361) describe los ensayos de la oscilación de calcio que implican paclitaxel.

Sumario de la invención

La presente divulgación proporciona un método de ensayo o determinación *in vivo* de la neurotoxicidad aguda de una molécula que comprende medir las oscilaciones en la concentración del calcio libre intracelular ("oscilaciones de calcio") *in vitro* en células neuronales que están en contacto con la molécula.

La presente divulgación también proporciona un método para seleccionar una molécula que tenga neurotoxicidad aguda *in vivo* tolerable que comprende medir las oscilaciones de calcio *in vitro* en células neuronales *in vitro* que están en contacto con la molécula, en donde la molécula presenta un nivel de oscilación de calcio comparable con un control.

Los métodos anteriores de la presente divulgación que implican medir las oscilaciones de calcio además pueden comprender el cálculo de una puntuación de secuencia de la molécula, por ejemplo, un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos, en donde la puntuación de secuencia se calcula por la fórmula (I):

$$(1) \quad \frac{(\text{número de nucleótidos C o análogos de los mismos en la secuencia de nucleótidos} - \text{número de nucleótidos G o análogos de los mismos en la secuencia de nucleótidos})}{\text{longitud nucleotídica total de la secuencia de nucleótidos}}$$

La presente invención proporciona un método de ensayo o determinación *in vivo* de la neurotoxicidad aguda de una molécula que comprende medir las oscilaciones de calcio *in vitro* en células neuronales que están en contacto con la

molécula, en donde la molécula comprende un polinucleótido que tiene una puntuación de secuencia mayor o igual que 0,2, en donde el polinucleótido se refiere a dos o más nucleótidos unidos en secuencia, y en donde la puntuación de secuencia se calcula por la fórmula (I):

$$5 \quad \left(\frac{\text{número de nucleótidos C o análogos de los mismos en el polinucleótido} - \text{número de nucleótidos G o análogos de los mismos en el polinucleótido}}{\text{longitud nucleotídica total (número) del polinucleótido}} \right) \quad (I),$$

10 y en donde la molécula tiene neurotoxicidad aguda *in vivo* tolerable cuando las células neuronales en contacto con la molécula presentan oscilaciones de calcio a un nivel tanto como un 30 % menor o mayor que el de las células control vehículo, o a un nivel mayor que el de las células control vehículo.

15 La presente invención también proporciona un método para seleccionar o identificar una molécula que tenga neurotoxicidad aguda *in vivo* tolerable que comprende medir las oscilaciones de calcio *in vitro* en células neuronales que están en contacto con la molécula, en donde la molécula se selecciona o identifica como que tiene neurotoxicidad aguda *in vivo* tolerable cuando las células neuronales en contacto con la molécula presentan oscilaciones de calcio a un nivel tanto como un 30 % menor o mayor que el de las células control vehículo, o a un nivel mayor que el de las células control vehículo, en donde la molécula comprende un polinucleótido que tiene una puntuación de secuencia mayor o igual que 0,2, en donde el polinucleótido se refiere a dos o más nucleótidos unidos en secuencia, y en donde la puntuación de secuencia se calcula por la fórmula (I):

$$20 \quad \left(\frac{\text{número de nucleótidos C o análogos de los mismos en el polinucleótido} - \text{número de nucleótidos G o análogos de los mismos en el polinucleótido}}{\text{longitud nucleotídica total (número) del polinucleótido}} \right) \quad (I).$$

25 En otras realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para seleccionar una molécula que tenga neurotoxicidad aguda *in vivo* tolerable que comprende medir la tolerabilidad *in vivo*. La presente invención proporciona métodos donde la tolerabilidad *in vivo* se clasifica en una de las cinco categorías de tolerabilidad. La presente invención también dispone que las categorías de tolerabilidad pueden ser 1) hiperactividad; 2) actividad disminuida y arousal; 3) disfunción motora y/o ataxia; 4) postura y respiración anormal; y 5) temblores y/o convulsiones. En una realización, la tolerabilidad *in vivo* puede medirse inyectando una molécula en un cerebro de un mamífero y clasificando la tolerabilidad del mamífero en una categoría de tolerabilidad en una escala de 0 a 20.

30 Los métodos anteriores de la presente invención además pueden comprender la medición de la intensidad de tubulina en un cultivo de células neuronales, la expresión de una proteína diana, o el comportamiento de la molécula.

35 La presente invención también proporcionar métodos para administrar una molécula que se ha ensayado de acuerdo con los métodos anteriores a un sujeto en necesidad de tratamiento de una enfermedad o afección.

40 En determinadas realizaciones, la molécula comprende una proteína, un péptido, una molécula pequeña, un polinucleótido (por ejemplo, un oligonucleótido antisentido), o cualquier combinación de los mismos. En las realizaciones de la invención, la molécula comprende un polinucleótido, en donde el polinucleótido se refiere a dos o más nucleótidos unidos en secuencia.

REALIZACIONES

45 En algunas realizaciones de la invención, las oscilaciones de calcio en las células neuronales que están en contacto con la molécula son de aproximadamente un 70 % o más, aproximadamente un 75 % o más, aproximadamente un 80 % o más, aproximadamente un 85 % o más, aproximadamente un 90 % o más, aproximadamente un 95 % o más, aproximadamente un 96 % o más, aproximadamente un 97 % o más, aproximadamente un 98 % o más, aproximadamente un 99 % o más, aproximadamente un 100 % o más, aproximadamente un 120 % o más, aproximadamente un 140 % o más, aproximadamente un 160 % o más, aproximadamente un 180 % o más, aproximadamente un 200 % o más, aproximadamente un 220 % o más, aproximadamente un 240 % o más, o aproximadamente un 250 % o más en comparación con las oscilaciones de calcio en las células control vehículo.

55 En algunas realizaciones de la invención, las células neuronales se preparan a partir de neuronas corticales primarias de mamífero.

60 En algunas realizaciones, la proteína comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, una proteína de fusión, una citocina, un receptor de superficie celular, una hormona, un factor de crecimiento o cualquier combinación de los mismos.

65 En algunas realizaciones de la invención, las oscilaciones de calcio son oscilaciones de calcio dependientes del receptor AMPA.

En algunas realizaciones de la invención, las oscilaciones de calcio se miden en presencia de iones Mg^{2+} .

En algunas realizaciones de la invención, la concentración del ion Mg^{2+} es de al menos aproximadamente 0,5 mM, al

menos aproximadamente 0,6 mM, al menos aproximadamente 0,7 mM, al menos aproximadamente 0,8 mM, al menos aproximadamente 0,9 mM, al menos aproximadamente 1 mM, al menos aproximadamente 1,5 mM, al menos aproximadamente 2,0 mM, al menos aproximadamente 2,5 mM, al menos aproximadamente 3,0 mM, al menos aproximadamente 4 mM, al menos aproximadamente 5 mM o al menos aproximadamente 10 mM.

- 5 En algunas realizaciones de la invención, las oscilaciones de calcio se determinan midiendo la fluorescencia de un colorante de calcio.
- 10 En algunas realizaciones de la invención, la puntuación de secuencia es mayor o igual que 0,2, mayor o igual que 0,25, mayor o igual que 0,3, mayor o igual que 0,35, mayor o igual que 0,4, mayor o igual que 0,45, mayor o igual que 0,5, mayor o igual que 0,55, mayor o igual que 0,6, mayor o igual que 0,65, mayor o igual que 0,7, mayor o igual que 0,75, mayor o igual que 0,8, mayor o igual que 0,85, mayor o igual que 0,9, mayor o igual que 0,95, mayor o igual que 1,0, mayor o igual que 1,5, mayor o igual que 2,0, mayor o igual que 3,0, o mayor o igual que 4,0.
- 15 En algunas realizaciones de la invención, el polinucleótido comprende ADN o ARN.
- En algunas realizaciones de la invención, el polinucleótido es monocatenario.
- 20 En algunas realizaciones de la invención, el polinucleótido es un oligonucleótido (es decir, oligómero) antisentido de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 nucleótidos de longitud.
- En algunas realizaciones, el oligonucleótido antisentido modula una expresión de una proteína diana.
- 25 En algunas realizaciones, el oligonucleótido antisentido se dirige a un ARNm de la proteína diana.
- En algunas realizaciones, el ARNm es pre-ARNm o ARNm maduro.
- En algunas realizaciones, el ARNm se expresa en una célula.
- 30 En algunas realizaciones, el ARNm se expresa en una célula neuronal.
- En algunas realizaciones, el oligonucleótido antisentido modula la expresión del ARNm del gen diana en el cultivo de células neuronales.
- 35 En algunas realizaciones, el oligonucleótido antisentido modula la expresión proteica codificada por la proteína diana en el cultivo de las células neuronales.
- En algunas realizaciones, el oligonucleótido antisentido es complementario a un ARNm o un pre-ARNm del gen diana.
- 40 En algunas realizaciones de la invención, el método además comprende medir la reducción de la expresión *in vitro* de una proteína diana de la molécula.
- En algunas realizaciones de la invención, el método además comprende medir una tolerabilidad *in vivo* de la molécula en un animal de laboratorio.
- 45 En algunas realizaciones, la tolerabilidad *in vivo* se mide administrando la molécula a un mamífero y clasificando la tolerabilidad del mamífero en una categoría de tolerabilidad.
- 50 En algunas realizaciones, la molécula se administra al cerebro del mamífero.
- En algunas realizaciones, la categoría de tolerabilidad se selecciona del grupo que consiste en: 1) hiperactividad; 2) actividad disminuida y arousal; 3) disfunción motora y/o ataxia; 4) postura y respiración anormal; 5) temblores y/o convulsiones, y dos o más combinaciones de los mismos.
- 55 En algunas realizaciones, la molécula presenta una puntuación de tolerabilidad *in vivo* de 0 a 4 en cada una de las categorías de tolerabilidad.
- En algunas realizaciones, la molécula presenta una suma de las puntuaciones de tolerabilidad *in vivo* entre 0 y 8.
- 60 En algunas realizaciones, la molécula presenta una suma de las puntuaciones de tolerabilidad *in vivo* entre 0 y 6, entre 0 y 5, entre 0 y 4, entre 0 y 3, entre 0 y 2 o entre 0 y 1.
- En algunas realizaciones de la invención, el método además comprende medir una puntuación de la prueba conductual de la molécula en un animal de laboratorio.
- 65 En algunas realizaciones, la puntuación de la prueba conductual se mide administrando la molécula a un mamífero y

clasificando el comportamiento del mamífero.

En algunas realizaciones, la prueba conductual es una prueba de memoria a corto plazo, una prueba de aprendizaje y memoria espacial, un prueba de análisis de los andares, o cualquier combinación de las mismas.

5 En algunas realizaciones de la invención, el método además comprende medir la intensidad de tubulina de la molécula en un cultivo de células neuronales.

10 En algunas realizaciones, la intensidad de tubulina de la molécula se compara con la intensidad de tubulina en células neuronales no expuestas a la molécula.

15 En algunas realizaciones, la molécula reduce menos de aproximadamente un 25 %, menos de aproximadamente un 20 %, menos de aproximadamente un 15 %, menos de aproximadamente un 10 %, menos de aproximadamente un 5 % o menos de aproximadamente un 1 % de la intensidad de tubulina en el cultivo de las células neuronales.

En algunas realizaciones de la invención, el polinucleótido es un oligonucleótido antisentido.

En algunas realizaciones de la invención, el polinucleótido comprende al menos un análogo de nucleótido.

20 En algunas realizaciones de la invención, el polinucleótido comprende al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, o al menos diez análogos de nucleótido.

25 En algunas realizaciones, el análogo o análogos de nucleótido son Ácido Nucleico Bloqueado (LNA), 2'-O-alkil-ARN; 2'-amino-ADN, 2'-fluoro-ADN; ácido arabino nucleico (ANA), 2'-fluoro-ANA, ácido nucleico de hexitol (HNA), ácido nucleico intercalante (INA), etil nucleósido restringido (cEt), ácido 2'-O-metil nucleico (2'-OMe), ácido 2'-O-metoxietil nucleico (2'-MOE), o cualquier combinación de los mismos.

30 En algunas realizaciones de la invención, el oligonucleótido antisentido comprende un enlace internucleósidos seleccionado de: un enlace fosfodiéster, un enlace fosfotriéster, un enlace metilfosfonato, un enlace fosforamidato, un enlace fosforotioato, y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones de la invención, el oligonucleótido antisentido es un gapmer, un blockmer, un mixmer, o un wingmer.

35 En algunas realizaciones de la invención, cuando la molécula se administra a animales de laboratorio, más de un 20 % de los animales sobreviven.

En algunas realizaciones de la invención, cuando la molécula se administra a animales de laboratorio, más de un 50 % de los animales sobreviven.

40 En algunas realizaciones de la invención, cuando la molécula se administra a animales de laboratorio, más de un 85 % de los animales sobreviven.

Breve descripción de las figuras

45 **Figura 1:** Gráfica que demuestra las oscilaciones espontáneas de calcio neuronales primarias. Las oscilaciones espontáneas de calcio neuronales primarias se midieron como se ha descrito previamente (Murphy et al., 1992, *J. Neurosci.* 12:4.834-4.845). La adición del antagonista del receptor de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA), 6-Ciano-7-nitroquinoxalin-2,3-diona (CNQX; 3 μ M), redujo las oscilaciones de calcio en un 20 % que representa la respuesta total de AMPA en el ensayo (barra etiquetada AMPA mostrada). Las oscilaciones de calcio se redujeron más, en aproximadamente un 80 %, cuando se bloqueó la función del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) por $MgCl_2$ 1 mM (barra etiquetada NMDA mostrada).

50 **Figura 2:** Gráfica que muestra la inhibición de las oscilaciones de calcio mediadas por AMPA por oligómeros antisentido como un indicio de la alteración de la actividad de la red neuronal. La inhibición del oligómero antisentido de las oscilaciones espontáneas de calcio mediadas por NMDA o AMPA se evaluó en presencia o ausencia de $MgCl_2$ 1 mM (que representa el 100 % del control en cada caso). La adición de oligómeros antisentido 25 μ M (TGTgatgcaggaGTT) (SEQ ID NO: 304) (ASO-00007) inhibió las oscilaciones mediadas por el receptor AMPA pero no el receptor NMDA. Se demostró que el ASO y otros oligómeros que se comportaron igualmente, impactaron de manera negativa en la actividad de la red del sistema nervioso central (SNC) *in vivo* y en la actividad neuronal espontánea electrofisiológica *in vitro* (datos no mostrados).

55 **Figura 3:** Análisis de correlación de la puntuación de secuencia frente a la puntuación de tolerabilidad *in vivo*. La puntuación de secuencia para cada oligómero se calculó insertando los números apropiados en la fórmula: ((número de nucleótidos C o los análogos - número de nucleótidos G)/longitud nucleotídica (número) en el oligómero). Las puntuaciones de tolerabilidad *in vivo* se calcularon basándose en las observaciones tras una administración intracerebroventricular (ICV) única de 100 μ g de oligómeros en ratones o una administración intratecal (IT) de 900 μ g de oligómeros o hasta 1.500 μ g en ratas. Los roedores se observaron bajo cinco

categorías: 1) hiperactividad; 2) actividad disminuida y arousal; 3) disfunción motora y/o ataxia; 4) postura y respiración anormal; y 5) temblores y/o convulsiones. La puntuación de tolerabilidad *in vivo* total es la suma de las cinco puntuaciones unitarias; cada una de las puntuaciones unitarias se miden en una escala de 0-4. Por lo tanto, la puntuación total de la tolerabilidad *in vivo* puede oscilar de 0 a 20. La puntuación de secuencia calculada por la fórmula está sobre el eje X, y la puntuación de tolerabilidad *in vivo* está sobre el eje Y.

Figura 4: muestra el impacto del oligonucleótido antisentido de Tau sobre las oscilaciones espontáneas de calcio en neuronas primarias. La Figura 4 enumera el nombre del oligómero, el número de identificación del ASO, la secuencia del ASO, SEQ ID NO, las posiciones de inicio y final diana en la secuencia del pre-ARNm de *MAPT*, y los datos de oscilación de calcio como un porcentaje del control (como se analiza en el Ejemplo 2 más adelante). En la Figura 4 se proporcionan ejemplos de oligómeros con bases mal emparejadas como "mm". Los pares de bases mal emparejados específicos están en negrita, subrayados, en cursiva y resaltados.

Figura 5: muestra la tolerabilidad *in vivo* de los oligonucleótidos antisentido ilustrativos. La Figura 5 enumera el número de identificación del ASO, la secuencia del ASO, SEQ ID NO, las posiciones de inicio y final diana sobre la secuencia de pre-ARNm de *MAPT*, la puntuación de tolerabilidad aguda *in vivo* (como se analiza en el Ejemplo 6 más adelante) y el porcentaje de ARNm de *MAPT* cerebral restante después de la administración (como también se analiza en el Ejemplo 6 más adelante).

Figura 6: muestra la reducción de la proteína Tau mediante oligonucleótidos antisentido ilustrativos. La Figura 6 enumera SEQ ID NO, el nombre del oligómero, el número de identificación del ASO, la secuencia del ASO, las posiciones de inicio y final diana sobre la secuencia de pre-ARNm de *MAPT*, el inicio diana sobre la secuencia de ARNm maduro y los valores de la inmunocitoquímica de Tau/Tuj-1 y Tuj-1 normalizados (como se analiza en el Ejemplo 7 más adelante). En la Figura 7 se proporcionan ejemplos de oligómeros con bases mal emparejadas como "mm". Los pares de bases mal emparejados específicos están en negrita, subrayados, en cursiva y resaltados.

25 Descripción detallada de la invención

I. Definiciones

Cabe señalar que el término "un" o "uno/a" se refiere a uno o más de esa entidad; por ejemplo, "una molécula", se entiende que representa una o más moléculas. Por lo tanto, las expresiones "un" (o "uno/a"), "uno/a o más" y "al menos uno" pueden usarse indistintamente en el presente documento.

Además, cuando se usa en el presente documento, "y/o" debe interpretarse como la divulgación específica de cada una de las dos características o componentes especificados, con o sin el otro. Por tanto, la expresión "y/o" como se usa en una expresión tal como "A y/o B" del presente documento pretende incluir "A y B", "A o B", "A" (solo) y "B" (solo). Asimismo, la expresión "y/o" como se usa en una expresión tal como "A, B y/o C" pretende abarcar cada uno de los siguientes aspectos: A, B y C; A, B o C; A o C; A o B; B o C; A y C; A y B; B y C; A (solo); B (solo); y C (solo).

Se entiende que dondequiera que se describa en el presente documento aspectos con el lenguaje "que comprende", se proporcionan también aspectos análogos de otro modo descritos en términos de "que consiste en" y/o "que consiste esencialmente en".

A menos que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto habitual en la materia con la que se relaciona la presente divulgación. Por ejemplo, el "Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology", Juo, Pei-Show, 2^a ed., 2002, CRC Press; "The Dictionary of Cell and Molecular Biology", 3^a ed., 1999, Academic Press; y el "Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology", Revisado, 2000, Oxford University Press, proporcionan al experto un diccionario general de muchos de los términos usados en la presente divulgación.

Las unidades, los prefijos, y los símbolos están indicados en su forma aceptada del Sistema Internacional de Unidades (SI). Los intervalos numéricos incluyen los números que definen el intervalo. A menos que se indique lo contrario, las secuencias de nucleótidos están escritas de izquierda a derecha en orientación 5' a 3'. Las secuencias de aminoácidos están escritas de izquierda a derecha en orientación amino a carboxi. Los títulos proporcionados en el presente documento no son limitaciones de los diferentes aspectos de la divulgación, que se pueden obtener por referencia a la memoria descriptiva en su conjunto. Por consiguiente, los términos definidos inmediatamente a continuación se definen con más detalle por referencia a la memoria descriptiva en su totalidad.

El término "aproximadamente" como se usa en el presente documento significa alrededor de, más o menos, en torno a, o en las regiones de. Cuando el término "aproximadamente" se usa junto con un intervalo numérico, modifica ese intervalo al extender los límites por encima y por debajo de los valores numéricos establecidos. En general, el término "aproximadamente" puede modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor indicado en una variación de, por ejemplo, 10 por ciento, hacia arriba o hacia abajo (mayor o menor). Por ejemplo, aproximadamente un 70 % puede incluir 70 % - 7 % a 70 % + 7 %, es decir, de 63 % a 77 %.

La expresión "molécula terapéutica" se refiere a cualquier compuesto que tenga un efecto terapéutico *in vivo* para el tratamiento de una enfermedad o afección. Ejemplos no limitantes de las moléculas terapéuticas incluyen oligómeros,

uno o más nucleótidos, uno o más nucleósidos, uno o más aminoácidos, polinucleótidos, péptidos, proteínas, polipéptidos, o compuestos de molécula pequeña que son de origen natural, modificados, producidos mediante recombinación, o químicamente sintetizados. Las proteínas que son moléculas terapéuticas incluyen, pero sin limitación, anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, proteínas de fusión, citocinas, receptores de superficie celular, hormonas, factores de crecimiento o cualquier combinación de los mismos.

La expresión "oligómero" en el contexto de la presente invención, se refiere a una molécula formada por enlace covalente de dos o más nucleótidos (es decir, un oligonucleótido). El oligómero comprende una secuencia de nucleótidos contigua de aproximadamente 10 a aproximadamente 50, tal como, 10 - 20, 16 - 20, 10 - 30, 10 - 35, 10 - 40, o 10 - 45 nucleótidos de longitud. Las expresiones "oligómero antisentido", "oligonucleótido antisentido", y "ASO" como se usan en el presente documento son intercambiables con el término "oligómero". En diversas realizaciones, el oligómero de la invención no comprende ARN (unidades). En algunas realizaciones, el oligómero comprende una o más unidades de ADN. En una realización, el oligómero de acuerdo con la invención es una molécula lineal o está sintetizada como una molécula lineal. En algunas realizaciones, el oligómero es una molécula monocatenaria, y no comprende regiones cortas de, por ejemplo, al menos 3, 4 o 5 nucleótidos contiguos, que sean complementarias a las regiones equivalentes dentro del mismo oligómero (es decir, dúplex) - a este respecto, el oligómero no es (prácticamente) bicatenario. En algunas realizaciones, el oligómero es prácticamente no bicatenario. En algunas realizaciones, el oligómero no es un ARNip. En diversas realizaciones, el oligómero de la invención consiste completamente en la región nucleotídica contigua. Por tanto, en algunas realizaciones el oligómero no es sustancialmente autocomplementario.

La expresión "ácidos nucleicos", "nucleótidos", "secuencia de nucleótidos", o "secuencia de ácido nucleico" pretende abarcar ácidos nucleicos plurales (por ejemplo, dos o más, tres o más, etc.). La expresión "ácido nucleico" o "nucleósido" se refiere a un segmento del ácido nucleico único, por ejemplo, un ADN, un ARN o un análogo de los mismos, presente en un polinucleótido. En algunas realizaciones, los términos "nucleótido", "unidad" y "monómero" se usan indistintamente. Se reconocerá que cuando se hace referencia a una secuencia de nucleótidos o monómeros, a lo que se hace referencia es a la secuencia de bases, tales como A, T, G, C o U, y análogos de las mismas. La expresión "secuencia de nucleótidos" se refiere a una molécula que comprende al menos dos nucleótidos conectados entre sí.

El término "nucleótido", como se usa en el presente documento, se refiere a un glucósido que comprende una fracción azúcar, una fracción base y un grupo covalentemente unido (grupo enlace), tal como un grupo enlace internucleótidos fosfato o fosforotioato, y cubre tanto los nucleótidos de origen natural, tal como ADN o ARN, como los nucleótidos de no origen natural que comprenden las fracciones azúcar y/o base modificadas, lo cuales también se denominan "análogos de nucleótido" en el presente documento. En el presente documento, un nucleótido único (unidad) también se denomina monómero o unidad de ácido nucleico. En determinadas realizaciones, la expresión "análogos de nucleótido" se refiere a nucleótidos que tienen las fracciones azúcar modificadas. Ejemplos no limitantes de los nucleótidos que tienen las fracciones azúcar modificadas (por ejemplo, LNA) se divulgan en cualquier otro sitio en el presente documento, por ejemplo, 2'-O-metilo, 2'-fluoro (2'-F), 2'-O-metoxietilo (2'-MOE), y 2'-O-etilo 2',4'-restringido (cEt). En otras realizaciones, la expresión "análogos de nucleótido" se refiere a nucleótidos que tienen las fracciones base modificadas. Los nucleótidos que tiene las fracciones base modificadas incluyen, pero sin limitación, 5-metilcitosina, isocitosina, pseudoisocitosina, 5-bromouracilo, 5-propiluracilo, 6-aminopurina, 2-aminopurina, inosina, diaminopurina, o 2-cloro-6-aminopurina. En determinadas realizaciones cuando se hace referencia a la a la fórmula de la puntuación de secuencia divulgada en el presente documento, el análogo de nucleótido de citosina es 5-metil citosina.

El término "polinucleótido" como se usa en el presente documento se refiere a dos o más nucleótidos unidos en secuencia. Polinucleótidos ilustrativos pueden comprender una secuencia de nucleótidos que tiene dos nucleótidos, tres nucleótidos, cuatro nucleótidos, cinco nucleótidos, seis nucleótidos, siete nucleótidos, ocho nucleótidos, nueve nucleótidos, diez nucleótidos, oligonucleótidos, 50 nucleótidos, 51 nucleótidos o más. En algunas realizaciones, los polinucleótidos comprenden una secuencia de nucleótidos de más de 10 nucleótidos, 11 nucleótidos, 12 nucleótidos, 13 nucleótidos, 14 nucleótidos, 15 nucleótidos, 16 nucleótidos, 17 nucleótidos, 18 nucleótidos, 19 nucleótidos, 20 nucleótidos, 21 nucleótidos, 22 nucleótidos, 23 nucleótidos, 24 nucleótidos, 26 nucleótidos, 27 nucleótidos, 28 nucleótidos, 29 nucleótidos, 30 nucleótidos. En otras realizaciones, los polinucleótidos comprenden un oligómero (por ejemplo, oligonucleótido antisentido). En incluso otras realizaciones, los polinucleótidos comprenden una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína o polipéptido. En otras realizaciones más, los polinucleótidos comprenden una secuencia de nucleótidos de más de 100 nucleótidos, de más de 200 nucleótidos, de más de 300 nucleótidos, de más de 400 nucleótidos, de más de 500 nucleótidos, de más de 1.000 nucleótidos, de más de 1.500 nucleótidos, de más de 2.000 nucleótidos, de más de 3.000 nucleótidos, de más de 4.000 nucleótidos, o de más de 5.000 nucleótidos.

El término "nucleósido" como se usa en el presente documento se usa para referirse a un glucósido que comprende una fracción azúcar y una fracción base y, por lo tanto, puede usarse cuando se hace referencia a las unidades de nucleótido, que están covalentemente unidas por los enlaces internucleótidos entre los nucleótidos del oligómero. En el campo de la biotecnología, el término "nucleótido" se usa con frecuencia para referirse a un monómero o unidad de ácido nucleico y, por lo tanto, en el contexto de un oligonucleótido puede referirse a la base - tal como la "secuencia de nucleótidos", normalmente para referirse a la secuencia de nucleobases (es decir, la presencia de la cadena

principal de azúcar y los enlaces internucleósidos están implícitos). Asimismo, particularmente en el caso de los oligonucleótidos donde uno o más de los grupos enlace internucleósidos están modificados, el término "nucleótido" puede referirse a un "nucleósido", por ejemplo, se puede usar el término "nucleótido", incluso cuando se especifica la presencia o la naturaleza de los enlaces entre los nucleósidos.

5 El término "longitud nucleotídica" como se usa en el presente documento significa el número total de los nucleótidos (monómeros) en una secuencia dada. Por ejemplo, la secuencia de AAAgatgaaattgctcTTA (SEQ ID NO: 4) tiene 20 nucleótidos; por tanto, la longitud nucleotídica de la secuencia es de 20. La expresión "longitud nucleotídica" se usa en el presente documento indistintamente con "número de nucleótidos".

10 El término "transcrito" como se usa en el presente documento puede referirse a un transcrito primario que se sintetiza mediante transcripción de ADN y llega a ser un ARN mensajero (ARNm) después del procesamiento, es decir, una ARN mensajero precursor (pre-ARNm), y el propio ARNm procesado. El término "transcrito" puede usarse indistintamente con "pre-ARNm" y "ARNm". Después de que las cadenas de ADN se someten a transcripción para obtener transcritos primarios, los nuevos transcritos primarios sintetizados se modifican de varias maneras para convertirse en sus formas funcionales maduras para producir diferentes proteínas y ARN tales como ARNm, ARNt, ARNr, ARNinc, ARNm y otros. Por tanto, el término "transcrito" puede incluir exones, intrones, 5' UTR, y 3' UTR.

20 El término "expresión" como se usa en el presente documento se refiere a un proceso por el cual un polinucleótido produce un producto génico, por ejemplo, un ARN o un polipéptido. Incluye, sin limitación, la transcripción del polinucleótido en ARN mensajero (ARNm) y la traducción de un ARNm en un polipéptido. La expresión produce un "producto génico". Como se usa en el presente documento, un producto génico puede ser un ácido nucleico, por ejemplo, un ARN mensajero producido por transcripción de un gen, o un polipéptido que se traduce a partir de un transcrito. Los productos génicos descritos en el presente documento además incluyen ácidos nucleicos con modificaciones postraduccionales, por ejemplo, poliadenilación o corte y empalme, o polipéptidos con modificaciones postraduccionales, por ejemplo, metilación, glucosilación, la adición de lípidos, asociación con otras subunidades proteicas, o escisión proteolítica.

30 En la determinación del grado de "complementariedad" entre los oligómeros de la invención (o regiones de los mismos) y la región diana del ácido nucleico que codifica el gen mamífero, tal como los divulgados en el presente documento, el grado de complementariedad (también "homología" o "identidad") se expresa como el porcentaje de identidad (o porcentaje de homología) entre la secuencia del oligómero (o región de la misma) y la secuencia de la región diana (o el complemento inverso de la región diana) que mejor se alinea con la misma. El porcentaje se calcula contando el número de bases alineadas que son idénticas entre las dos secuencias, dividiendo por el número total de monómeros contiguos en el oligómero, y multiplicando por 100. En tal comparación, si existen huecos, es preferible que tales huecos sean simplemente mal emparejamientos en lugar de áreas donde el número de monómeros dentro del hueco difiere entre el oligómero de la invención y la región diana.

40 El término "complemento" como se usa en el presente documento indica una secuencia que es complementaria a una secuencia de referencia. Es bien conocido que la complementariedad es el principio base de la replicación y la transcripción del ADN ya que es una propiedad compartida entre dos secuencias de ADN o ARN, de modo que cuando se alinean de forma antiparalela una a otra, las bases nucleotídicas en cada posición en las secuencias serán complementarias, muy parecido a mirar en el espejo y ver el reverso de las cosas. Por lo tanto, por ejemplo, el complemento de una secuencia de 5'"ATGC"3' se puede escribir como 3'"TACG"5' o 5'"GCAT"3'. Las expresiones "complemento inverso", "complementario inverso" y "complementariedad inversa" como se usa en el presente documento son intercambiables con los términos "complemento", "complementario" y "complementariedad".

50 La expresión "comparable con" se usa en el presente documento para significar un valor que es tanto como un 30 % menor o mayor que el valor de referencia con el que se está comparando. Como ejemplo, si el valor es tanto como un 30 % menor que el valor de referencia, entonces, el valor se considera "comparable con" el valor de referencia: por ejemplo, 70 es comparable con 100, 80 es comparable con 100, 90 es comparable con 100, 100 es comparable con 100, 110 es comparable con 100, 120 es comparable con 100, y 130 es comparable con 100. Un nivel de oscilación de calcio de una molécula que es comparable con el nivel de oscilación de calcio de un control significa que el nivel de oscilación de calcio de la molécula es de $\pm 30\%$, $\pm 20\%$, $\pm 10\%$, o $\pm 5\%$ del nivel de oscilación de calcio del control.

55 La expresión "diseño" o "diseño del oligómero" o "secuencia del ASO" como se usa en el presente documento se refiere a un modelo de nucleótidos (por ejemplo, ADN) y análogos de nucleótido (por ejemplo, LNA) en una secuencia dada. Como se usa en el presente documento, el diseño de un oligómero es mostrado por una combinación de letras mayúsculas y letras minúsculas. Por ejemplo, una secuencia de oligómero de tatttccaaattcactttta (SEQ ID NO: 573) puede tener diseños de oligómero de ASO-002350 (TAtTTcCaaattcactTTTA), ASO-002374 (TAtTTcCaaattcactTtTTA), ASO-002386 (TATTtccaaattcaCTtTA), ASO-002227 (TATtTcCaaattcactTTTA), ASO-002245 (TAttTCcCaaattcactTTTA), ASO-002261 (TAtTtCcaaaattcacTTtTA), ASO-002276 (ATtTcCaaattcactTTTA), ASO-002228 (TATTtccaaattcaCtTtTA), ASO-002255 (TATTtccaaattcactTTTA), ASO-002285 (TATTtccaaattcacTTtTA), ASO-002230 (TATTtccaaattcacTtTTA), ASO-002256 (TATTtccaaattcAcTtTtTA), o ASO-002279 (TATTtccaaattcActTtTA), en donde la letra mayúscula indica un análogo de nucleótido (por ejemplo, LNA) y la letra minúscula indica un nucleótido (por ejemplo, ADN)

La expresión "estructura química" de un oligómero como se usa en el presente documento se refiere a una descripción detallada de los componentes de los oligómeros, por ejemplo, nucleótidos (por ejemplo, ADN), análogos de nucleótido (por ejemplo, beta-D-oxi-LNA), base nucleotídica (por ejemplo, A, T, G, C, U o MC) y la estructura de la cadena principal (por ejemplo, fosforotioato o fosforodiestéer). Por ejemplo, una estructura química de ASO-002350 puede ser OxyTs OxyAs DNAts OxyTs OxyTs DNACs DNACs DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNACs DNACs DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs. Las Figuras 2, 16B y 20B enumeran ejemplos no limitantes de estructuras químicas que pueden aplicarse a uno cualquiera de los oligómeros divulgados en el presente documento.

La "Potencia" normalmente se expresa como un valor de CI50 o EC50, en nM o pM a menos que se especifique lo contrario. CI50 es la concentración inhibitoria media de una molécula terapéutica. CE50 es la concentración eficaz media de una molécula terapéutica en relación con un vehículo o solución salina control. En ensayos funcionales, CI50 es la concentración que reduce una respuesta biológica, por ejemplo, la transcripción de ARNm o la expresión proteica, en un 50 % de la respuesta biológica que se consigue sin la molécula terapéutica. En ensayos funcionales, CE50 es la concentración de una molécula terapéutica que produce un 50 % de la respuesta biológica, por ejemplo, la transcripción de ARNm o la expresión proteica. CI50 o EC50 se pueden calcular por cualquier número de medios conocidos en la técnica.

Por "efecto secundario tóxico" se entiende un efecto que causa debilitación de un sujeto vivo, incluyendo, pero sin limitación, muerte, dolor, temblores, convulsiones, crisis, una inhibición del movimiento, o pérdida de memoria. Un compuesto "tóxico" puede causar efectos secundarios tóxicos cuando un sujeto se expone al compuesto tóxico, tal como por inyección, ingestión, inhalación u otras vías, y no es adecuado para la administración en mamíferos, por ejemplo, roedores. En una realización, el efecto secundario tóxico incluye neurotoxicidad *in vivo*. En otra realización, el efecto secundario tóxico es neurotoxicidad aguda *in vivo*. Un compuesto "neurotóxico" puede alterar la actividad normal del sistema nervioso de tal manera que causa daño al tejido nervioso, incluido el tejido cerebral, tal como neuronas, y el tejido nervioso periférico.

Por "tolerable" se entiende una molécula que es bien tolerada por un sujeto vivo, por ejemplo, una molécula que, cuando se administra, no causa efectos dañinos que sean visibles o se puedan analizar usando la cualidad general de los ensayos de su vida útil o midiendo las puntuaciones de tolerabilidad *in vivo* como se describe en el presente documento.

Por "sujeto" o "individuo" o "animal" o "paciente" o "mamífero", se entiende cualquier sujeto, particularmente un sujeto mamífero, para el cual se desea diagnóstico, pronóstico o terapia. Los sujetos mamíferos incluyen seres humanos, animales domésticos, animales de granja, animales para el deporte, y animales de zoológico entre los que se incluyen, por ejemplo, seres humanos, primates no humanos, perros, gatos, cobayas, conejos, ratas, ratones, caballos, ganado, osos y demás.

Una "cantidad eficaz" de una molécula terapéutica como se divulga en el presente documento es una cantidad suficiente para llevar a cabo un fin específicamente indicado. Una "cantidad eficaz" puede determinarse empíricamente y de una manera rutinaria, con respecto al fin indicado.

Expresiones tales como "que trata" o "tratamiento" o "tratar" o "que alivia" o "aliviar" se refieren tanto a (1) medidas terapéuticas que curan, ralentizan, alivian los síntomas de, y/o paran la progresión de una afección o trastorno patológico diagnosticado como a (2) medidas profilácticas o preventivas que previenen y/o frenan el desarrollo de una afección o trastorno patológico indicado. Por tanto, aquellos que necesitan tratamiento incluyen los que ya tienen el trastorno; los propensos a tener el trastorno; y aquellos en los que se va a prevenir el trastorno. En determinadas realizaciones, un sujeto es "tratado" con éxito para una enfermedad o afección divulgada en cualquier otro sitio en el presente documento de acuerdo con los métodos proporcionados en el presente documento si el paciente muestra, por ejemplo, alivio total, parcial o transitorio o eliminación de los síntomas asociados a la enfermedad o trastorno.

II. Métodos de uso de los ensayos de la oscilación de calcio para determinar la neurotoxicidad *in vivo*

La presente divulgación proporciona métodos de ensayo o determinación de la toxicidad (por ejemplo, la neurotoxicidad aguda *in vivo*) de una molécula midiendo determinadas características de la molécula. La presente divulgación también proporciona métodos para seleccionar una molécula que tenga efectos secundarios tóxicos reducidos. Tales métodos son útiles para reducir el sacrificio innecesario de animales durante el ensayo de la toxicidad de la molécula y/o para aumentar las posibilidades de que las moléculas serán seguras para la administración *in vivo*. Los presentes métodos también pueden mejorar la eficacia (es decir, acortar) el periodo de evaluación de las moléculas candidatas reduciendo el periodo de cribado para la selección de las moléculas que no presentan neurotoxicidad aguda *in vivo*. Los presentes métodos comprenden identificar moléculas que tengan menor toxicidad o reducida. Por ejemplo, las moléculas se pueden analizar para determinar si tienen baja toxicidad (por ejemplo, neurotoxicidad aguda *in vivo*), y si se encuentra que tienen baja toxicidad, las moléculas se seleccionan para su uso en ensayos adicionales o la administración a un sujeto tal como un mamífero. En algunas realizaciones, si se encuentra que la molécula tiene baja toxicidad, se administra a un animal de laboratorio para ensayo adicional de la molécula.

Sin desear quedar ligado a ninguna teoría, la presente divulgación identifica (i) una correlación entre las oscilaciones de calcio de una molécula *in vitro* en células neuronales y la puntuación de secuencia de la molécula (por ejemplo, polinucleótido que comprende una secuencia), (ii) una correlación entre las oscilaciones de calcio de una molécula y la neurotoxicidad *in vivo* de la molécula, (iii) una correlación entre la puntuación de secuencia de una molécula (por ejemplo, polinucleótido que comprende una secuencia) y la neurotoxicidad *in vivo* de la molécula, o (iv) cualquier combinación de los mismos. En una realización, la divulgación demuestra que una molécula que presenta oscilaciones de calcio en células neuronales comparables con (es decir, menores o mayores que un 30 %) las oscilaciones de calcio en células neuronales no expuestas a la molécula muestra menos neurotoxicidad *in vivo* cuando se administra a un mamífero *in vivo*. En otra realización, la divulgación demuestra que una molécula que presenta oscilaciones de calcio en células neuronales comparables con (es decir, menores o mayores que un 30 %) las oscilaciones de calcio en células neuronales no expuestas a la molécula tiene una puntuación de secuencia igual o mayor que 0,2. En otras realizaciones, la divulgación demuestra que una molécula que tiene una puntuación de secuencia igual o mayor que 0,2 presenta menos neurotoxicidad *in vivo* cuando la molécula se administra a un mamífero *in vivo*. Por lo tanto, la identificación de las correlaciones entre el ensayo de la oscilación de calcio, la puntuación de secuencia y la neurotoxicidad *in vivo* permite predecir la neurotoxicidad *in vivo* basándose en el ensayo de la oscilación de calcio *in vitro* y la puntuación de secuencia. En una realización adicional, la presente invención permite predecir la neurotoxicidad *in vivo* basándose en el ensayo de la oscilación de calcio *in vitro*, la puntuación de secuencia y el cambio en la intensidad de tubulina en una célula como se analiza además *supra*.

En un aspecto, la divulgación explica un ensayo de la oscilación de calcio como una manera de medir o predecir la toxicidad de una molécula. En otro aspecto, la divulgación proporciona un método de puntuación de secuencia para medir o predecir la toxicidad de una molécula. En otros aspectos, la divulgación proporciona un método combinado de uso de un ensayo de la oscilación de calcio y un método de puntuación de secuencia. La divulgación también proporciona un ensayo de la tolerabilidad *in vivo* que puede usarse por separado o combinado con el ensayo de la oscilación de calcio y/o el método de puntuación de secuencia. Algunos otros métodos divulgados en esta solicitud y/o conocidos en la técnica además pueden combinarse con el ensayo de la oscilación de calcio y/o el método de puntuación de secuencia.

II.A. Ensayos de la oscilación de calcio

En una realización, la toxicidad, por ejemplo, la neurotoxicidad aguda *in vivo*, de la molécula se ensaya midiendo las oscilaciones del calcio libre intracelular (oscilaciones de calcio) *in vitro* en células neuronales que están en contacto o han estado en contacto con la molécula. Ejemplos de ensayos que miden las oscilaciones de calcio se analizan con más detalle más adelante. En algunas realizaciones, se considera que la molécula tiene una toxicidad aceptable (por ejemplo, neurotoxicidad aguda *in vivo*) si la molécula no reduce significativamente las oscilaciones de calcio en una célula expuesta a la molécula en comparación con las oscilaciones de calcio en una célula control. En algunas realizaciones, la célula control es una célula que no se ha expuesto a la molécula de prueba, pero por otro lado está bajo la misma condición que las células expuestas a la molécula de prueba. En algunas realizaciones, el ensayo de la oscilación de calcio puede incluir una célula control positiva (es decir, una célula expuesta a una molécula que se sabe que reduce las oscilaciones de calcio hasta un nivel intolerable) o una célula de control negativo (es decir, una célula expuesta a una molécula que se sabe que afecta a las oscilaciones de calcio en la célula). En otra realización, la célula control está expuesta a un medio que lleva la molécula de prueba al cultivo de las células neuronales, por ejemplo, agua, tampón, o solución salina, sin la molécula de prueba (es decir, vehículo control).

En una realización, la divulgación proporciona un método para ensayar, identificar, o determinar la neurotoxicidad aguda *in vivo* de una molécula que comprende medir las oscilaciones de calcio *in vitro* en células neuronales que están en contacto o han estado en contacto con la molécula. En otra realización, la divulgación incluye un método para ensayar, identificar, o determinar la neurotoxicidad aguda *in vivo* de una molécula que comprende (1) añadir la molécula a un cultivo de células neuronales y (2) medir las oscilaciones de calcio *in vitro* en las células neuronales. En otra realización, la divulgación proporciona un método para predecir la neurotoxicidad aguda *in vivo* de una molécula que comprende una etapa de (1) añadir la molécula a un cultivo de células neuronales y (2) medir las oscilaciones de calcio *in vitro* en las células neuronales.

En determinadas realizaciones, la divulgación proporciona un método para ensayar, identificar o determinar la neurotoxicidad aguda *in vivo* de una molécula o seleccionar o identificar una molécula que tenga neurotoxicidad aguda *in vivo* tolerable que comprende (i) medir las oscilaciones de calcio *in vitro* en células neuronales después de añadir la molécula en un cultivo de las células neuronales, en donde las oscilaciones de calcio en las células neuronales son comparables con o mayores que las oscilaciones de calcio de los controles vehículo y (ii) administrar la molécula a un ser humano en necesidad de la misma (no reivindicado).

En otras realizaciones, la divulgación incluye un método para seleccionar o identificar una molécula que tenga neurotoxicidad aguda *in vivo* tolerable que comprende medir las oscilaciones de calcio *in vitro* en células neuronales que están en contacto con la molécula, en donde las células neuronales contactadas presentan oscilaciones de calcio a un nivel comparable con o mayor que las de las células control. En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un método para seleccionar o identificar una molécula que tenga neurotoxicidad aguda *in vivo* tolerable que comprende una etapa de (i) añadir una molécula a un cultivo de células neuronales y (ii) medir las oscilaciones de calcio *in vitro*

en las células neuronales, en donde las células neuronales con la molécula presentan oscilaciones de calcio a un nivel comparable con o mayor que las de las células control.

5 Las oscilaciones de calcio son importantes para las funciones apropiadas de las células neuronales. Se ha demostrado que las redes de neuronas corticales se someten a oscilaciones espontáneas de calcio dando como resultado la liberación del glutamato neurotransmisor. Las oscilaciones de calcio también pueden regular las interacciones de las neuronas con glía asociada, además de otras neuronas asociadas en la red, para liberar otros neurotransmisores además del glutamato. Las oscilaciones de calcio reguladas son requeridas para la homeostasis de las redes neuronales para la función cerebral normal. (Véanse, Shashank et al., *Brain Research*, 1006(1): 8-17 (2004); Rose et al., *Nature Neurosci.*, 4:773-774 (2001); Zonta et al., *J. Physiol Paris.*, 96(3-4): 193-8 (2002); Pasti et al., *J. Neurosci.*, 21(2): 477-484 (2001).) El glutamato también activa dos canales iónicos distintos, receptores ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) y receptores N-metil-D-aspartato (NMDA).

15 En algunas realizaciones, las oscilaciones de calcio medidas en los presentes métodos son oscilaciones de calcio dependientes de AMPA. En algunas realizaciones, las oscilaciones de calcio son oscilaciones de calcio dependientes de NMDA. En algunas realizaciones, las oscilaciones de calcio son oscilaciones de calcio dependientes del ácido gamma-aminobutírico (GABA). En algunas realizaciones, las oscilaciones de calcio pueden ser una combinación de dos o más oscilaciones de calcio dependientes de AMPA, dependientes de NMDA o dependientes de GABA.

20 En determinadas realizaciones, las oscilaciones de calcio medidas en los presentes métodos son oscilaciones de calcio dependientes de AMPA. Para medir las oscilaciones de calcio dependientes de AMPA, las oscilaciones de calcio se pueden medir en presencia de iones Mg^{2+} (por ejemplo, $MgCl_2$). En determinadas realizaciones, el método además comprende añadir iones Mg^{2+} (por ejemplo, $MgCl_2$) a una cantidad que permite la detección de las oscilaciones de calcio dependientes de AMPA. En algunas realizaciones, la concentración iónica eficaz que permite la detección de las oscilaciones de calcio dependientes de AMPA es de al menos aproximadamente 0,5 mM. En otras realizaciones, la concentración iónica eficaz de iones Mg^{2+} (por ejemplo, $MgCl_2$) para inducir oscilaciones de calcio dependientes de AMPA es de al menos aproximadamente 0,6 mM, al menos aproximadamente 0,7 mM, al menos aproximadamente 0,8 mM, al menos aproximadamente 0,9 mM, al menos aproximadamente 1 mM, al menos aproximadamente 1,5 mM, al menos aproximadamente 2,0 mM, al menos aproximadamente 2,5 mM, al menos aproximadamente 3,0 mM, al menos aproximadamente 4 mM, al menos aproximadamente 5 mM, al menos aproximadamente 6 mM, al menos aproximadamente 7 mM, al menos aproximadamente 8 mM, al menos aproximadamente 9 mM o al menos aproximadamente 10 mM. En una realización particular, la concentración de iones Mg^{2+} útil para los métodos es de 1 mM. En determinadas realizaciones, la concentración de iones Mg^{2+} (por ejemplo, $MgCl_2$) útil para los presentes métodos es de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 10 mM, aproximadamente 1 mM a aproximadamente 15 mM, de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 20 mM, o de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 25 mM. Los iones Mg^{2+} pueden ser añadidos por la adición de sales de magnesio, tales como carbonato de magnesio, cloruro de magnesio, citrato de magnesio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, sulfato de magnesio y sulfato de magnesio heptahidratado.

40 En algunas realizaciones, las oscilaciones de calcio se miden en el presente método a través del uso de sondas fluorescentes que detectan las fluctuaciones de los niveles de calcio intracelular. Por ejemplo, la detección del flujo del calcio intracelular puede conseguirse teñiendo las células con colorantes fluorescentes que se unen a los iones de calcio (conocidos como indicadores de calcio fluorescentes) con un cambio detectable resultante en la fluorescencia (por ejemplo, colorantes Fluo-4 AM y Fura Red AM comercializados por Molecular Probes. Eugene, OR, Estados Unidos de América).

50 Los colorantes fluorescentes útiles para el ensayo de la oscilación de calcio proporcionan con frecuencia la detección radiométrica sobre el flujo del calcio intracelular calibrando las intensidades de fluorescencia medidas como una longitud de onda. En algunas realizaciones, la fluorescencia de las células teñidas (incluidas las células individuales teñidas) puede medirse por microscopía de fluorescencia confocal, o convencional, opcionalmente en varios momentos o continuamente (por ejemplo, tiempo real) para proporcionar, por ejemplo, mediciones a intervalos regulares. Los expertos en la materia apreciarán que puede haber otros métodos adecuados para medir el flujo del calcio intracelular, por ejemplo, mediante transducción vírica de indicadores de calcio genéticamente codificados, etc.

55 En una realización, las oscilaciones de calcio medidas en los presentes métodos son el incremento acumulativo en las oscilaciones de calcio dentro de un cultivo de células neuronales, de modo que el tiempo para conseguir la señal de fluorescencia máxima constituye la magnitud de la respuesta de calcio. Las mediciones fluorescentes pueden analizarse para identificar las oscilaciones en el flujo del calcio intracelular y/o un "umbral" que representa un punto en el cual el flujo del calcio intracelular de una oscilación dada está progresando o bien hacia un máximo o un mínimo. En otra realización, las oscilaciones de calcio medidas en los presentes métodos son la frecuencia de las oscilaciones de calcio. La expresión "frecuencia de oscilación" se refiere al tiempo entre oscilaciones. En una realización, la frecuencia de oscilación puede determinarse por un intervalo de tiempo desde el comienzo de una primera oscilación en el flujo del calcio intracelular hasta el comienzo de una segunda oscilación en el flujo del calcio intracelular. En otras realizaciones, las oscilaciones de calcio medidas en los presentes métodos son la combinación de la frecuencia de oscilación y la magnitud.

En algunas realizaciones, las oscilaciones de calcio se midieron usando cualquier método conocido en la técnica. En determinadas realizaciones, las oscilaciones de calcio pueden medirse por un lector de placa fluorescente, por ejemplo, el lector de placa Flexstation 2 y 3 o FLIPR™ (de sus siglas en inglés "Fluorescence Imaging Plate Reader"). En otras realizaciones, las oscilaciones de calcio pueden medirse como se muestra en Murphy et al., *J. Neurosci.* 12, 4.834-4.845 (1992).

Las células neuronales útiles para la invención pueden aislarse de células neuronales de mamífero, por ejemplo, células neuronales de ratón, células neuronales de rata, células neuronales humanas u otras células neuronales. En determinadas realizaciones, las células neuronales no expresan un transcrito endógeno que codifica una proteína, por ejemplo, si una proteína humana es modificada en una célula de ratón, la célula de ratón tiene la versión endógena del transcrito sometido a delección de su genoma. En determinadas realizaciones, las neuronas primarias pueden generarse mediante digestión de papaína de acuerdo con el protocolo del fabricante (Worthington Biochemical Corporation, LK0031050). En una realización, los cerebros anteriores se preparan mediante el siguiente ejemplo. Los cerebros anteriores pueden ser diseccionados de embriones E18 BAC-Tg de ratón hTau que expresan el gen diana entero en un trasfondo genético nulo para *MAPT* murino y pueden incubarse a 37 °C durante 30-45 minutos en solución de papaína/ADNasa/solución salina equilibrada de Earle (EBSS). Después de la trituración y la centrifugación del sedimento celular, la reacción se para mediante la incubación con EBSS que contiene inhibidores de proteasa, albúmina de suero bovino (BSA) y ADNasa. Las células se pueden triturar y lavar con Neurobasal (NB, Invitrogen) suplementado con B-27 al 2 %, 100 µg/ml de penicilina, 85 µg/ml de estreptomina, glutamina 0,5 mM. Las células se siembran en medio NB suplementado sobre placas de obtención de imágenes ópticas de 96 pocillos recubiertas con poli-D-lisina (BD Biosciences) a 15.000 células/pocillo.

En algunas realizaciones, las oscilaciones de calcio para una molécula que tiene neurotoxicidad aguda *in vivo* tolerable se comparan con las oscilaciones de calcio en una célula no expuesta a la molécula. En algunas realizaciones, las oscilaciones de calcio para una molécula con toxicidad aguda *in vivo* tolerable son mayores o iguales que aproximadamente un 250 %, mayores o iguales que aproximadamente un 240 %, mayores o iguales que aproximadamente un 230 %, mayores o iguales que aproximadamente un 220 %, mayores o iguales que aproximadamente un 210 %, mayores o iguales que aproximadamente un 200 %, mayores o iguales que aproximadamente un 190 %, mayores o iguales que aproximadamente un 180 %, mayores o iguales que aproximadamente un 170 %, mayores o iguales que aproximadamente un 160 %, mayores o iguales que aproximadamente un 150 %, mayores o iguales que aproximadamente un 140 %, mayores o iguales que aproximadamente un 130 %, mayores o iguales que aproximadamente un 120 %, mayores o iguales que aproximadamente un 110 %, mayores o iguales que aproximadamente un 100 %, mayores o iguales que aproximadamente un 99 %, mayores o iguales que aproximadamente un 98 %, mayores o iguales que aproximadamente un 97 %, mayores o iguales que aproximadamente un 96 %, mayores o iguales que aproximadamente un 95 %, mayores o iguales que aproximadamente un 90 %, mayores o iguales que aproximadamente un 85 %, mayores o iguales que aproximadamente un 80 %, mayores o iguales que aproximadamente un 75 %, o mayores o iguales que aproximadamente un 70 % de las oscilaciones de calcio en una célula control vehículo (por ejemplo, agua o solución salina). Como se usa en el presente documento, la expresión "mayor o igual que" puede usarse indistintamente con "al menos". En otras realizaciones, las oscilaciones de calcio con toxicidad aguda *in vivo* tolerable son mayores o iguales que el 100 % de las oscilaciones de calcio en las células control vehículo. En determinadas realizaciones, las oscilaciones de calcio con toxicidad aguda *in vivo* tolerable son mayores o iguales que aproximadamente un 70 % de las oscilaciones de calcio en las células control vehículo. En determinadas realizaciones, las oscilaciones de calcio con toxicidad aguda *in vivo* tolerable son mayores o iguales que aproximadamente un 75 % de las oscilaciones de calcio en las células control vehículo. En otras realizaciones, las oscilaciones de calcio con toxicidad aguda *in vivo* tolerable son de aproximadamente un 70 % a aproximadamente un 250 %, de aproximadamente un 70 % a aproximadamente un 200 %, de aproximadamente un 75 % a aproximadamente un 200 %, de aproximadamente un 70 % a aproximadamente un 180 %, de aproximadamente un 75 % a aproximadamente un 150 %, de aproximadamente un 80 % a aproximadamente un 200 %, de aproximadamente un 90 % a aproximadamente un 200 %, de aproximadamente un 100 % a aproximadamente un 200 %, o de aproximadamente un 80 % a aproximadamente un 250 % de las oscilaciones de calcio en las células control vehículo.

En algunas realizaciones, las oscilaciones de calcio en una célula expuesta a una molécula que tiene una neurotoxicidad aguda *in vivo* tolerable presenta menos de aproximadamente un 25 %, menos de aproximadamente un 20 %, menos de aproximadamente un 15 %, menos de aproximadamente un 10 %, menos de aproximadamente un 5 %, o menos de aproximadamente un 1 % de reducción en comparación con las oscilaciones de calcio en una célula control vehículo. En otras realizaciones, las oscilaciones de calcio en una célula expuesta a una molécula que tiene neurotoxicidad aguda *in vivo* tolerable se reducen en menos de aproximadamente un 30 %, menos de aproximadamente un 25 %, aproximadamente un 20 %, aproximadamente un 15 %, aproximadamente un 10 %, aproximadamente un 5 %, aproximadamente un 4 %, aproximadamente un 3 %, aproximadamente un 2 % o aproximadamente un 1 % en comparación con las oscilaciones de calcio en la células control vehículo.

En determinadas realizaciones, las moléculas que causan más de las reducciones deseadas en las oscilaciones de calcio se consideran que son moléculas que tienen neurotoxicidad inaceptable. En estas realizaciones, las moléculas que causan una reducción mayor de la deseada en las oscilaciones de calcio se consideran que tienen un riesgo de

efectos secundarios tóxicos si se administran a un sujeto. En determinadas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para identificar o determinar una molécula que tenga neurotoxicidad *in vivo* intolerable que comprende medir las oscilaciones de calcio *in vitro* en células neuronales que están en contacto con la molécula en las células neuronales. En algunas realizaciones, las oscilaciones de calcio de una molécula que tiene neurotoxicidad aguda *in vivo* intolerable son menores que aproximadamente un 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 10 %, 5 % o 1 % de las oscilaciones de calcio en una célula control vehículo. En determinadas realizaciones, la presente divulgación incluye un método para identificar o determinar una molécula que tenga neurotoxicidad *in vivo* intolerable que comprende medir las oscilaciones de calcio *in vitro* en células neuronales después de estar *in vivo* en contacto con la molécula en las células neuronales, en donde las oscilaciones de calcio de la molécula son iguales o menores que un 50 % de las oscilaciones de calcio en una célula control vehículo.

En algunas realizaciones, la molécula es una molécula terapéutica. En otras realizaciones, la molécula comprende una molécula pequeña, un polinucleótido, una proteína, un péptido, o cualquier combinación de los mismos. Ejemplos no limitantes de las moléculas se describen en cualquier otro sitio en el presente documento.

II.B. Métodos de puntuación de secuencia

La presente divulgación también se dirige a un método de ensayo o determinación de la neurotoxicidad *in vivo* de una molécula (por ejemplo, polinucleótido) que comprende una secuencia de nucleótidos. En algunas realizaciones, el método comprende medir una puntuación de secuencia calculada por la fórmula (I):

$$\frac{\text{n.º de nucleótidos C y análogos de los mismos} - \text{n.º de nucleótidos G y análogos de los mismos}}{\text{Longitud nucleotídica total (número)}} \quad (I)$$

Longitud nucleotídica total (número).

En otras realizaciones, el oligómero de la invención tiene una puntuación de secuencia mayor o igual que 0,2.

En algunas realizaciones, el método comprende medir una secuencia calculada por la fórmula (IA):

$$\frac{\text{n.º de nucleótidos C y nucleótidos de 5-metilcitosina} - \text{n.º de nucleótidos C (IA)}}{\text{Longitud nucleotídica total}}$$

Longitud nucleotídica total.

En otras realizaciones, el oligómero de la invención tiene una puntuación de secuencia mayor o igual que 0,2.

En estas realizaciones, una puntuación de secuencia mayor o igual que un valor de corte corresponde a una neurotoxicidad reducida del oligómero.

Por ejemplo, una secuencia de nucleótidos de ATGCATGCATGCATGC (SEQ ID NO: 3) tiene una puntuación de secuencia de 0 ((4C - 4G)/16). La secuencia de GTGCGTGCGTGCGTGC (SEQ ID NO: 732) tiene una puntuación de secuencia de -0,25 ((4C - 8G)/16). La secuencia de CTGCCTGCCTGCCTGC (SEQ ID NO: 733) tiene una puntuación de secuencia de 0,25 ((8C - 4G)/16). En determinadas realizaciones, un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos (por ejemplo, un oligómero) se considera que tiene una neurotoxicidad aceptable si tiene una puntuación de secuencia mayor o igual que aproximadamente 0,2, mayor o igual que aproximadamente 0,25, mayor o igual que aproximadamente 0,3, mayor o igual que aproximadamente 0,35, mayor o igual que aproximadamente 0,4, mayor o igual que aproximadamente 0,45, mayor o igual que aproximadamente 0,5, mayor o igual que aproximadamente 0,55, mayor o igual que aproximadamente 0,6, mayor o igual que aproximadamente 0,65, mayor o igual que aproximadamente 0,7, mayor o igual que aproximadamente 0,75, mayor o igual que aproximadamente 0,8, mayor o igual que aproximadamente 0,85, mayor o igual que aproximadamente 0,9, mayor o igual que aproximadamente 0,95, mayor o igual que aproximadamente 1,0, mayor o igual que aproximadamente 1,5, mayor o igual que aproximadamente 2,0, mayor o igual que 3,0, o mayor o igual que aproximadamente 4,0. En determinadas realizaciones, un polinucleótido se considera que tiene una neurotoxicidad aceptable si tiene una puntuación de secuencia mayor o igual que 0,2, mayor o igual que 0,25, mayor o igual que 0,3, mayor o igual que 0,35, mayor o igual que 0,4, mayor o igual que 0,45, mayor o igual que 0,5, mayor o igual que 0,55, mayor o igual que 0,6, mayor o igual que 0,65, mayor o igual que 0,7, mayor o igual que 0,75, mayor o igual que 0,8, mayor o igual que 0,85, mayor o igual que 0,9, mayor o igual que 0,95, mayor o igual que 1,0, mayor o igual que 1,5, mayor o igual que 2,0, mayor o igual que 3,0 o mayor o igual que 4,0. En algunas realizaciones, la puntuación de secuencia de un polinucleótido con neurotoxicidad aceptable es igual o mayor que 0,2.

En determinadas realizaciones, las moléculas que comprenden secuencias de nucleótidos que tienen una puntuación de secuencia por debajo de los umbrales establecidos se consideran que son moléculas que tienen neurotoxicidad inaceptable. En estas realizaciones, las moléculas que tienen una puntuación de secuencia por debajo de los umbrales establecidos se consideran que tienen un riesgo de efectos secundarios tóxicos si se administran a un sujeto.

En determinadas realizaciones, cualquiera de los anteriores métodos para seleccionar una molécula pueden usarse en combinación. Cuando se usan en combinación, si la molécula se selecciona como una molécula con la

neurotoxicidad aceptable para más de un método, entonces, la molécula se considera que tiene una mayor oportunidad de tener neurotoxicidad aceptable cuando se administra a un sujeto o paciente de ensayo.

En determinadas realizaciones, la presente divulgación incluye un método para seleccionar un polinucleótido que tenga una neurotoxicidad aguda *in vivo* tolerable que comprende (i) realizar un ensayo de la oscilación de calcio divulgado en el presente documento y (ii) calcular una puntuación de secuencia divulgada en el presente documento, en donde las oscilaciones de calcio del polinucleótido son iguales o mayores que un 75 % de las oscilaciones de calcio en una célula vehículo y la puntuación de secuencia del polinucleótido es mayor o igual que 0,25. En algunas realizaciones, el ensayo de la oscilación de calcio y/o el método de puntuación de secuencia son suficientes para predecir, identificar o determinar la neurotoxicidad aguda *in vivo* de una molécula y no requieren de estudios de tolerabilidad *in vivo* adicionales. El ensayo de la oscilación de calcio y/o el método de puntuación de secuencia pueden ser especialmente útiles para el cribado de numerosas moléculas candidatas para determinar sus neurotoxicidades *in vivo*.

II. C. Ensayos de tolerabilidad *in vivo*

En otras realizaciones, la presente invención también está dirigida a un método para seleccionar o identificar una molécula que tenga neurotoxicidad *in vivo* tolerable mediante la realización de estudios de tolerabilidad *in vivo*. Cuando el número de moléculas candidatas es pequeño, un estudio de tolerabilidad *in vivo* puede proporcionar un indicio directo de la neurotoxicidad *in vivo*. En otras realizaciones, un estudio de tolerabilidad *in vivo* que puede usarse junto con el ensayo de la oscilación de calcio y/o el método de puntuación de secuencia. El estudio de tolerabilidad *in vivo* también puede usarse después de la selección de un pequeño número de moléculas candidatas después de realizar el ensayo de la oscilación de calcio y/o el cálculo de la puntuación de secuencia. En algunas realizaciones, la puntuación de tolerabilidad *in vivo* se mide administrando la molécula a un mamífero no humano, por ejemplo, al cerebro del mamífero, por ejemplo, por administración intracerebroventricular (ICV) o administración intratecal (IT).

Por ejemplo, las moléculas pueden inyectarse en un animal de laboratorio por ICV o IT. El animal de laboratorio puede ser un roedor, tal como un ratón, una rata, una cobaya o un hámster, pero también puede ser otro animal normalmente usado en los ensayos en laboratorio. En determinadas realizaciones, los animales se observan a 0,5 hora, 1 hora, 1,5 horas, 2 horas, 2,5 horas, 3 horas, 3,5 horas, 4 horas, 4,5 horas o 5 horas tras la inyección de una molécula. Se observan los efectos secundarios conductuales de los animales y se puntúan según la gravedad de los efectos secundarios en una escala de cero (no efectos secundarios) a 20 (convulsiones que dan como resultado la eutanasia). La escala de tolerabilidad puede estar dividida en al menos una de las siguientes categorías neuroconductuales: 1) hiperactividad 2) actividad disminuida y arousal 3) disfunción motora/ataxia 4) postura y respiración anormal y 5) temblores/convulsiones. En algunas realizaciones, la escala de tolerabilidad comprende al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o al menos cinco categorías neuroconductuales. Cada categoría se puntúa en una escala de 0-4, con la peor puntuación total posible de 20 y la mejor puntuación total posible de 0. Se observan los cambios en el comportamiento en los animales, por ejemplo en la jaula, pero se pueden observar en otros ambientes. En algunas realizaciones, los animales se sacan de la jaula para observaciones más detalladas que incluyen la medición de la fuerza de presión y el reflejo de enderezamiento.

En determinadas realizaciones, un umbral de tolerabilidad acumulativa *in vivo* tras una inyección de una molécula está establecido en 4. Por ejemplo, el análisis de correlación en la Figura 3 muestra que las moléculas que tienen tolerabilidad *in vivo* por debajo de 4 tienden a tener una puntuación de secuencia igual o mayor que 0,2.

En otras realizaciones, la divulgación incluye un método para identificar o seleccionar una molécula que tenga neurotoxicidad *in vivo* tolerable que comprende (i) realizar un ensayo de la oscilación de calcio, (ii) calcular la puntuación de secuencia, (iii) realizar un estudio de tolerabilidad *in vivo* y (iv) administrar la molécula a un mamífero en necesidad de tratamiento de una enfermedad o afección.

II.D. Ensayos de la intensidad de tubulina

En determinadas realizaciones, los métodos de la divulgación además comprenden medir las toxicidades *in vivo* a largo plazo de una molécula. Por ejemplo, las toxicidades a largo plazo pueden determinarse midiendo el cambio en la intensidad de tubulina en una célula por la molécula cuando la célula se pone en contacto con una molécula. En determinadas realizaciones, el cambio en la intensidad de tubulina se mide junto con uno o ambos cambios en la oscilación de calcio, la puntuación de secuencia, y/o el ensayo de tolerabilidad *in vivo*. Más adelante, se proporcionan ejemplos de ensayos que miden el cambio en la intensidad de tubulina en una célula. En algunas realizaciones, la molécula presenta intensidad de tubulina en una célula mayor o igual que un 99 %, mayor o igual que un 98 %, mayor o igual que un 97 %, mayor o igual que un 96 %, mayor o igual que un 95 %, mayor o igual que un 90 %, mayor o igual que un 85 %, mayor o igual que un 80 %, mayor o igual que un 75 %, o mayor o igual que un 70 % de la intensidad de tubulina en una célula que no está expuesta a la molécula, es decir, una célula control, como se ha definido anteriormente. En algunas realizaciones, la intensidad de tubulina en una célula que no está expuesta a la molécula ensayada se denomina la intensidad de tubulina en una célula control. En algunas realizaciones, la molécula reduce menos de aproximadamente un 30 %, menos de aproximadamente un 25 %, menos de aproximadamente un 20 %, menos de aproximadamente un 15 %, menos de aproximadamente un 10 %, menos de aproximadamente un 5 % o

menos de aproximadamente un 1 % de la intensidad de tubulina en una célula control vehículo.

II.E. Prueba conductual

5 Los presentes métodos además pueden comprender medir un comportamiento de un animal por una molécula. En una realización, el método comprende una puntuación de la prueba conductual, que se puede medir administrando la molécula a un mamífero y clasificando el comportamiento del mamífero. En determinadas realizaciones, la prueba conductual es una prueba de memoria a corto plazo, una prueba de aprendizaje y memoria espacial, un prueba de análisis de los andares, o cualquier combinación de las mismas. En una realización, el comportamiento se mide
10 inyectando la molécula a un mamífero, por ejemplo, un cerebro de un mamífero, por ejemplo, por administración intracerebroventricular (ICV) o intratecal (IT), y clasificando el comportamiento de un mamífero en una escala de 0 a 4. En determinadas realizaciones, la puntuación conductual es menor o igual que la puntuación total de 3, la puntuación total de 2, la puntuación total de 1, o la puntuación total de 0. En algunas realizaciones, la puntuación conductual se determina como se describe en el Ejemplo 5.

15 En algunas realizaciones, la puntuación conductual se mide mediante los siguientes métodos, que incluyen una prueba de rechazo de objeto novedoso, un prueba de laberinto acuático, un prueba de análisis de los andares, y/o cualquier combinación de las mismas. Las moléculas terapéuticas se inyectan en un animal de laboratorio por ICV o IT. El animal de laboratorio puede ser un mamífero, por ejemplo, un roedor, tal como un ratón, una rata, una cobaya o un hámster, pero también puede ser otro animal normalmente usado en los ensayos en laboratorio. En determinadas realizaciones, los animales se observan a aproximadamente 0,5 hora, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 1,5 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 2,5 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 3,5 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 4,5 horas o aproximadamente 5 horas tras la inyección de la molécula.

25 En una realización, una puntuación conductual se obtiene con una prueba de reconocimiento de objeto novedoso. La memoria de reconocimiento a corto plazo puede medirse usando la tarea de reconocimiento de objeto novedoso (NOR). La prueba NOR se basa en el comportamiento espontáneo de los roedores para explorar un objeto novedoso más que uno familiar (Dodart et. al., *Neuroreport* (1997) 8(5): 1173-8; Ennaceur and Delacour, *Behav. Brain Res.* (1988) 31 (1):47-59). La prueba NOR puede usarse igual que el ensayo mostrado en el Ejemplo 5 o puede modificarse como sea necesario.

30 En una realización, una puntuación conductual se obtiene con una prueba de laberinto acuático, tal como el Laberinto Acuático de Morris. El aprendizaje y la memoria espacial se pueden evaluar basándose en una prueba de Laberinto Acuático de Morris como se muestra en Morris J. *Neurosci.* (1984) 11(1):47-60) o el ensayo mostrado en el Ejemplo 5 en el presente documento. En otra realización, un ensayo del aprendizaje y la memoria espacial puede evaluarse mediante una prueba de Laberinto Acuático de Morris como sea necesario.

35 En una realización, una puntuación conductual se obtiene con una prueba de análisis de los andares, tal como la Pasarela ("Catwalk"). La Pasarela (Noldus, Holanda) es una técnica para el análisis de los andares automatizada y computerizada que permite la cuantificación objetiva de los múltiples parámetros estáticos y dinámicos de los andares. La prueba del análisis de los andares puede medirse por el ensayo de Pasarela mostrado en el Ejemplo 5 o un ensayo de Pasarela modificado como sea necesario.

40 El análisis estadístico de los datos de la prueba conductual puede analizarse usando métodos de análisis estadístico conocidos por los expertos en la materia. En algunas realizaciones, los análisis estadísticos para las pruebas conductuales se llevan a cabo usando GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA). Para NOR, los datos se analizan usando o bien una prueba t pareada para los análisis dentro del grupo o por un ANOVA seguido de una prueba post-hoc de Dunnett para los análisis entre grupo. Para el laberinto acuático de Morris (MWM), se usa un ANOVA de MWM repetido para analizar la fase de adquisición y un ANOVA unidireccional seguido de post-hoc de Dunnett para los análisis del ensayo de prueba.

45 Sin desear quedar ligado a ninguna teoría, la molécula con menos reducción (70 % o más) en las oscilaciones de calcio en comparación con un control (por ejemplo, solución salina) tiene una puntuación de secuencia mayor (por ejemplo, mayor que 0,2). También, sin desear quedar ligado a ninguna teoría, la molécula con menos reducción (70 % o más) en las oscilaciones de calcio en comparación con un control y una mayor puntuación de secuencia (mayor que 0,2) tiene una menor puntuación conductual *in vivo* (por ejemplo, menor que 4). En otras realizaciones, la molécula con menos reducción (70 % o más) en las oscilaciones de calcio en comparación con un control y una mayor puntuación de secuencia (mayor que 0,2) tiene neurotoxicidad aguda *in vivo* tolerable.

60 II.F. Métodos de diagnóstico o terapéuticos

Las moléculas seleccionadas de acuerdo con los presentes métodos pueden utilizarse como reactivos de investigación para, por ejemplo, diagnósticos, terapias y profilaxis. En determinadas realizaciones, la invención proporciona un método para tanto seleccionar una molécula como, a continuación, utilizar la molécula.

65 En otras realizaciones, las moléculas seleccionadas de acuerdo con los presentes métodos son moléculas

terapéuticas. En otras realizaciones más, el método que comprende un ensayo de la oscilación de calcio, un método de puntuación de secuencia, y/o el ensayo de tolerabilidad *in vivo* además pueden comprender administrar la molécula seleccionada a un sujeto en necesidad de la misma.

5 Por lo tanto, para productos terapéuticos, un animal o un ser humano, que se sospecha que tiene una enfermedad o trastorno puede ser tratado administrando las moléculas de acuerdo con esta divulgación. Además se proporcionan métodos para tratar un mamífero, tal como tratar un ser humano, que se sospecha que tiene o es propenso a tener una enfermedad o afección administrando una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de una o más de las moléculas de la divulgación. En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un método para tratar un mamífero, por ejemplo, un ser humano, que comprende (1) seleccionar una molécula que tenga neurotoxicidad aguda *in vivo* tolerable como se describe en cualquier otro sitio en el presente documento (por ejemplo, ensayo de la oscilación de calcio, cálculo de la puntuación de secuencia, y/o estudio de tolerabilidad *in vivo*) y (2) administrar la molécula al mamífero. Las moléculas, un conjugado o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención se administran normalmente en una cantidad eficaz. En algunas realizaciones, las moléculas o conjugado de la invención se usan en terapia.

La divulgación también proporciona un método para administrar una molécula a un sujeto para el tratamiento de una enfermedad o afección neurológica. En determinadas realizaciones, el trastorno neurológico es un trastorno neurodegenerativo, un trastorno epiléptico, un trastorno epiléptico adulto idiopático, o cualquier combinación de los mismos. En otras realizaciones, la enfermedad o afección es un trastorno neurodegenerativo con tauopatía (es decir, una enfermedad neurodegenerativa que implica la acumulación de proteína tau en el cerebro), un trastorno epiléptico con tauopatía (un trastorno epiléptico que implica la acumulación de proteína tau en el cerebro), un trastorno epiléptico sin tauopatía (un trastorno epiléptico que no implica la acumulación de proteína tau en el cerebro), un trastorno epiléptico adulto idiopático sin tauopatía (un trastorno epiléptico adulto idiopático que no implica la acumulación de proteína tau en el cerebro), o cualquier combinación de los mismos. En otras realizaciones determinadas, la enfermedad o afección para el tratamiento o la profilaxis es una enfermedad neurodegenerativa con tauopatía.

En determinadas realizaciones, la enfermedad o afección es parálisis supranuclear progresiva, síndrome de Down, demencia pugilística (encefalopatía traumática crónica y otra lesión cerebral traumática), demencia frontotemporal con parkinsonismo vinculado al cromosoma 17 (DFTP-17), enfermedad de Lytico-Bodig (complejo de Parkinson-demencia de Guam), demencia predominante de ovillo, ganglioglioma, gangliocitoma, meningioangiomas, panencefalitis esclerosante subaguda, encefalopatía plúmbica, hemimegalencefalia, esclerosis tuberosa, enfermedad de Hallervorden-Spatz, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal gangliónica, enfermedad de granos argirófilos, degeneración corticobasal, lipofuscinosis, demencia frontotemporal, parálisis supranuclear, y degeneración lobular frontotemporal, una enfermedad de la disfunción de la red cerebral (por ejemplo, todas las formas de epilepsia y depresión), síndrome de Dravet, un trastorno de la médula espinal, una neuropatía periférica, un trastorno del nervio craneal (por ejemplo, neuralgia trigeminal), un trastorno del sistema nervioso autónomo (por ejemplo, disautonomía o atrofia del sistema múltiple), un trastorno del movimiento de un sistema nervioso central y periférico (por ejemplo, la enfermedad de Parkinson, temblor esencial, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de Tourette, esclerosis múltiple o diferentes tipos de neuropatía periférica), un trastorno del sueño (por ejemplo, narcolepsia), migraña u otros tipos de cefaleas (por ejemplo, cefaleas en racimo y cefaleas tensionales), dolor de la espalda baja y cuello, neuropatía central, una enfermedad neuropsiquiátrica, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, autismo, enfermedad de Huntington, síndrome de Rett, síndrome de Angelman, psicosis orgánica, una infección del cerebro o la médula espinal (incluida meningitis), o una enfermedad priónica), anemia, cáncer, leucemia, una afección inflamatoria o una enfermedad autoinmunitaria (por ejemplo, artritis, psoriasis, lupus eritematoso, esclerosis múltiple), una infección bacteriana y cualquier combinación de los mismos.

En otras realizaciones determinadas, la enfermedad o afección es una enfermedad neurodegenerativa con tauopatía, por ejemplo, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal-tau (DFT-tau), demencia frontotemporal y parkinsonismo vinculado al cromosoma 17 (DFTP-17), degeneración corticobasal (DCB), lesión cerebral traumática, encefalopatía traumática crónica, enfermedades neurocognitivas asociadas a VIH, enfermedad de granos argirófilos, síndrome de Down-enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve amnésica-enfermedad de Alzheimer, demencia asociada a la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Hallervorden-Spatz (neurodegeneración asociada a pantotenato cinasa), enfermedad de Niemann Pick tipo C, distrofia miotónica, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson o enfermedad de Huntington. En determinadas realizaciones, la enfermedad o afección es un trastorno epiléptico con tauopatía, por ejemplo, hemimegalencefalia, complejo de esclerosis tuberosa, displasia cortical focal tipo 2b o tumores celulares de ganglio. En determinadas realizaciones, la enfermedad o afección es un trastorno epiléptico sin tauopatía, por ejemplo, síndrome de Dravet (epilepsia mioclónica grave del lactante), epilepsia lobular temporal, síndrome de Ohtahara (encefalopatía epiléptica infantil temprana con estallidos de supresión), enfermedad corporal de lafora, epilepsia generalizada con crisis febriles, espasmos infantiles (síndrome de West), síndrome de Lennox Gastaut, síndrome de Angelman, síndrome de Rett o síndrome de Landau Kleffner. En determinadas realizaciones, la enfermedad o afección es un trastorno epiléptico adulto idiopático sin tauopatía, por ejemplo, crisis focales, crisis focales simples (no pérdida de conciencia), crisis focal discognitiva (deterioro de la conciencia), crisis focal que evoluciona hasta convulsiones generalizadas tónicas-clónicas (GTC), crisis generalizadas (convulsivas o no convulsivas con descargas bilaterales que implican las estructuras corticales), crisis de ausencia, crisis mioclónicas, crisis clónicas, crisis tónicas, crisis tónicas-clónicas o crisis atónicas. En determinadas

realizaciones, la enfermedad o afección es un trastorno autístico, un trastorno del espectro del autismo (por ejemplo, como se define en el "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V (DSM-V)", un trastorno de Asperge o un trastorno del desarrollo generalizado.

5 La invención además proporciona una molécula de acuerdo con la invención, para su uso para el tratamiento de una o más de las enfermedades asociadas a las células neuronales o referidas en el presente documento, tal como una enfermedad seleccionada entre la enfermedad de Alzheimer, parálisis supranuclear progresiva, síndrome de Down, demencia pugilística (encefalopatía traumática crónica y otra lesión cerebral traumática), demencia frontotemporal con parkinsonismo vinculado al cromosoma 17 (DFTP-17), enfermedad de Lytico-Bodig (complejo de Parkinson-demencia de Guam), demencia predominante de ovido, ganglioglioma, gangliocitoma, meningioangiomas, panencefalitis esclerosante subaguda, encefalopatía plúmbica, hemimegalencefalia, esclerosis tuberosa, enfermedad de Hallervorden-Spatz, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal gangliónica, enfermedad de granos argirófilos, degeneración corticobasal, lipofuscinosis, demencia frontotemporal, parálisis supranuclear, y degeneración lobular frontotemporal (revisado en Frost et al., *Trends Cell Biol.* (2015) 25: 216-53; Dymment et. al., *Neurobiol. Aging* (2014) 6 de septiembre: S0197-4580; Moussaud et. al., *Mol. Neurodegen.* (2014) 29:43 Ross et. al., *South Med. J.* (2014) 107: 715-21), enfermedad de Huntington, síndrome de Rett, y síndrome de Angelman. Adicionalmente, la invención proporciona el uso de molécula terapéutica para el tratamiento de enfermedades de la disfunción de la red cerebral que incluyen todas las formas de epilepsia y depresión (Inoue et. al., *Epilepsy* (2012) 102: 8-12; Xi et. al., *Med. Hypotheses* (2011) 76: 897-900; Hou et. al., *Can. J. Psychiatry* (2004) 3: 164-71).

20 La divulgación también proporciona el uso de las moléculas o conjugados de la invención como se describe para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno como se refiere en el presente documento, o un método del tratamiento de una trastorno como se refiere en el presente documento. También se proporciona una composición para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno como se refiere en el presente documento.

III. Moléculas (por ejemplo, moléculas terapéuticas)

30 Las moléculas a cribar o seleccionar de acuerdo con la presente invención incluyen moléculas terapéuticas. En una realización, una molécula terapéutica comprende una proteína, un péptido, un polinucleótido (por ejemplo, un oligómero), un sacárido, un lípido, un liposoma y una partícula, un biomaterial, un producto farmacéutico, una vitamina, un ácido nucleico, un aminoácido, un polipéptido, un cofactor enzimático, un esteroide, un hidrato de carbono, heparina, un agente que contiene metal, un antagonista del receptor, un agonista del receptor, un receptor o una porción de un receptor, una proteína de la matriz extracelular, una molécula de la superficie celular, un antígeno, un hapteno, una molécula pequeña, o una combinación de los mismos.

40 En determinadas realizaciones, una molécula terapéutica es una proteína que comprende citocinas, enzimas, factores de crecimiento, anticuerpo monoclonal, fragmentos de anticuerpo, anticuerpos de cadena sencilla, albúmina, inmunoglobulinas, factores de coagulación, somatropina, amilasa, lipasa, proteasa, celulosa, uroquinasa, galactosidasa, estafiloquinasa, hialuronidasa, activador del plasminógeno tisular o cualquier combinación de los mismos.

45 En una realización, una molécula de la invención comprende al menos una de una molécula terapéutica que es un sitio de unión a antígeno (por ejemplo, un sitio de unión a antígeno de un anticuerpo, variante de anticuerpo o fragmento de anticuerpo), una porción de unión a receptor del ligando, o un porción de unión a ligando de un receptor.

50 En otra realización, una molécula de la invención se dirige a una o más proteínas o péptidos endógenamente producidos *in vivo*, uno o más ARNm o pre-ARNm que codifican las proteínas o péptidos, uno o más genes que codifican las proteínas o péptidos. En algunas realizaciones, la molécula comprende un polinucleótido (por ejemplo, oligómero), un nucleótido, o una molécula pequeña.

55 Una molécula pequeña también puede comprender cualquier molécula pequeña terapéutica o fármaco como la molécula terapéutica útil para los métodos divulgados en el presente documento. Las moléculas pequeñas pueden comprender cualquier molécula terapéutica que no sea un péptido, un polipéptido, una proteína, y un polinucleótido. La molécula pequeña puede incluir un único nucleótido o nucleósido, por ejemplo, ARN o ADN.

60 En una realización, la molécula terapéutica modula la activación o la inhibición celular (por ejemplo, uniéndose a un receptor de superficie celular y dando como resultado la transmisión de una señal activadora o inhibidora). En una realización, la molécula terapéutica es capaz de iniciar la transducción de una señal que da como resultado la muerte celular (por ejemplo, mediante una vía inducida por la señal celular, mediante fijación del complemento o exposición a una carga (por ejemplo, una carga tóxica) presente sobre la molécula de unión), o que modula una enfermedad o trastorno en un sujeto (por ejemplo, mediando o fomentando la muerte celular, o modulando la cantidad de una sustancia que está biodisponible (por ejemplo, aumentando o reduciendo la cantidad de un ligando tal como TNF α en un sujeto)). En otra realización, las moléculas de la invención tienen al menos un sitio de unión específico para un antígeno al que se dirige para su reducción o eliminación, por ejemplo, un antígeno de superficie celular o un antígeno soluble.

En otra realización, la unión de una molécula terapéutica de la invención a una molécula diana (por ejemplo, antígeno) da como resultado la reducción o eliminación de la molécula diana o una expresión celular de la molécula diana, por ejemplo, desde un tejido o la circulación. En otra realización, la molécula terapéutica tiene al menos un sitio de unión específico para una molécula diana que puede usarse para detectar la presencia de la molécula diana (por ejemplo, para detectar un contaminante o diagnosticar una afección o trastorno). A continuación, se analizan más las moléculas terapéuticas ilustrativas.

III.A. Porciones de unión a antígeno

En determinadas realizaciones, una molécula útil para la divulgación comprende al menos una molécula terapéutica que es un sitio de unión, por ejemplo, una porción de unión a antígeno de un anticuerpo. En una realización, la molécula para los métodos desvelados en el presente documento es un polipéptido.

En otras realizaciones, un sitio de unión de una molécula de la invención comprende una porción de unión a antígeno de un anticuerpo. La expresión "porción de unión a antígeno" se refiere a un fragmento polipeptídico de una inmunoglobulina, un anticuerpo o una variante de anticuerpo que se unen al antígeno o compiten con el anticuerpo intacto (es decir, con el anticuerpo intacto del cual se derivan) para la unión a antígeno (es decir, la unión específica). Por ejemplo, las porciones de unión a antígeno pueden derivarse de cualquiera de los anticuerpos o variantes de anticuerpos conocidos en la técnica. La porciones de unión a antígeno pueden producirse por métodos recombinantes o bioquímicos que son bien conocidos en la técnica. Fragmentos de unión a antígeno ilustrativos incluyen las regiones VH y VL, Fv, Fab, Fab' y (Fab')₂.

En otras realizaciones, una molécula terapéutica de la invención comprende un sitio de unión de una molécula de unión de cadena sencilla (por ejemplo, una región variable de cadena sencilla o scFv). Las técnicas descritas para la producción de los anticuerpos de cadena sencilla (patente de los Estados Unidos N.º 4.694.778; Bird, *Science* 242:423-442 (1988); Huston et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5.879-5.883 (1988); y Ward et al., *Nature* 334:544-554 (1989)) se pueden adaptar para producir moléculas de cadena sencilla. Los anticuerpos de cadena sencilla se forman uniendo los fragmentos de la cadena pesada y ligera de la región Fv mediante un puente de aminoácidos, dando como resultado un anticuerpo de cadena sencilla. También pueden usarse técnicas para el ensamblaje de los fragmentos Fv funcionales en *E. coli* (Skerra et al., *Science* 242:1.038-1.041 (1988)).

Los polipéptidos útiles para la divulgación pueden comprender una región o porción variable de los mismos (por ejemplo, un dominio VL y/o VH) derivada de un anticuerpo usando los protocolos reconocidos en la técnica o pueden obtenerse de un anticuerpo reconocido en la técnica usando técnicas de biología molecular convencionales.

En una realización, una molécula útil para la invención se une a una molécula que es útil en el tratamiento del cáncer.

En otras realizaciones más, una molécula útil para la invención se une a una molécula que es útil en el tratamiento de una enfermedad o trastorno autoinmunitario o inflamatorio.

Por ejemplo, una molécula, por ejemplo, un polipéptido, puede unirse a un antígeno presente sobre una célula inmunitaria (por ejemplo, un linfocito B o T) o un autoantígeno responsable de una enfermedad o trastorno autoinmunitario. Ejemplos de enfermedades autoinmunitarias que se pueden diagnosticar, prevenir o tratar por los métodos y las composiciones de la presente invención incluyen, pero sin limitación, enfermedad de Crohn; enfermedad inflamatoria intestinal (EII); lupus eritematoso sistémico; colitis ulcerosa; artritis reumatoide; síndrome de Goodpasture; enfermedad de Graves; tiroiditis de Hashimoto; pénfigo vulgar; miastenia grave; esclerodermia; anemia hemolítica autoinmunitaria; púrpura trombocitopénica autoinmunitaria; polimiositis y dermatomiositis; anemia perniciosa; síndrome de Sjögren; espondilitis anquilosante; vasculitis; diabetes mellitus de tipo I; trastornos neurológicos, esclerosis múltiple, y enfermedades secundarias causadas como resultado de las enfermedades autoinmunitarias.

En otras realizaciones, una molécula terapéutica de la invención que se une a una molécula diana asociada a una enfermedad o trastorno inflamatorio. Como se usa en el presente documento la expresión "enfermedad o trastorno inflamatorio" incluye enfermedades o trastornos que están causados, al menos en parte, o exacerbados por inflamación, por ejemplo, flujo sanguíneo incrementado, edema, activación de las células inmunitarias (por ejemplo, proliferación, producción de citocina, o fagocitosis aumentada). Por ejemplo, una molécula de la invención puede unirse a un factor inflamatorio (por ejemplo, una metaloproteinasa de la matriz (MMP), TNF α , una interleucina, una proteína plasmática, una citocina, un metabolito lipídico, una proteasa, un radical tóxico, una proteína mitocondrial, una proteína apoptótica, una molécula de adhesión, etc.) implicadas o presentes en un área en las cantidades aberrantes, por ejemplo, en cantidades que pueden ser ventajosas para alterar, por ejemplo, beneficiar al sujeto. El proceso inflamatorio es la respuesta del tejido vivo al daño. La causa de la inflamación puede deberse a daño físico, sustancias químicas, microorganismos, necrosis tisular, cáncer u otros agentes. La inflamación aguda es de corta duración, por ejemplo, y dura solo unos pocos días. Sin embargo, si es de mayor duración, entonces, se puede denominar inflamación crónica.

Los trastornos inflamatorios incluyen trastornos inflamatorios agudos, trastornos inflamatorios crónicos, y trastornos

inflamatorios recurrentes. Los trastornos inflamatorios agudos generalmente son de duración relativamente corta, y duran de aproximadamente unos pocos minutos a aproximadamente uno o dos días, aunque pueden durar varias semanas. Las características principales de los trastornos inflamatorios agudos incluyen flujo sanguíneo incrementado, exudación de las proteínas del fluido y el plasma (edema) y emigración de leucocitos, tales como neutrófilos. Los trastornos inflamatorios crónicos, generalmente, son de mayor duración, por ejemplo, semanas a meses a años o incluso más, y están histológicamente asociados a la presencia de linfocitos y macrófagos y con la proliferación de vasos sanguíneos y tejido conectivo. Los trastornos inflamatorios recurrentes incluyen trastornos que vuelven a producirse después de un periodo de tiempo o que tienen episodios periódicos. Ejemplos de trastornos inflamatorios recurrentes incluyen asma y esclerosis múltiple. Algunos trastornos pueden caer dentro de una o más categorías. Los trastornos inflamatorios generalmente se caracterizan por calor, enrojecimiento, hinchazón, dolor y pérdida de la función. Ejemplos de causas de trastornos inflamatorios incluyen, pero sin limitación, infecciones microbianas (por ejemplo, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas), agentes físicos (por ejemplo, quemaduras, radiación y traumatismo), agentes químicos (por ejemplo, toxinas y sustancias cáusticas), necrosis tisular y diferentes tipos de reacciones inmunológicas. Ejemplos de trastornos inflamatorios incluyen, pero sin limitación, osteoartritis, artritis reumatoide, infecciones agudas y crónicas (bacterianas, víricas y fúngicas); bronquitis aguda y crónica, sinusitis y otras infecciones respiratorias, incluido el resfriado común; gastroenteritis aguda y crónica y colitis; cistitis aguda y crónica y uretritis; síndrome de la dificultad respiratoria aguda; fibrosis quística; dermatitis aguda y crónica; conjuntivitis aguda y crónica; serositis aguda y crónica (pericarditis, peritonitis, sinovitis, pleuritis y tendinitis); pericarditis urémica; colecistitis aguda y crónica; vaginitis aguda y crónica; uveítis aguda y crónica; reacciones farmacológicas; y quemaduras (térmicas, químicas y eléctricas).

En incluso otras realizaciones, una molécula terapéutica de la invención se une a una molécula que es útil en el tratamiento de una enfermedad o trastorno neurológico. Por ejemplo, un polipéptido puede unirse a un antígeno presente sobre una célula neuronal (por ejemplo, una neurona o una célula glial). En determinadas realizaciones, el antígeno asociado a un trastorno neurológico puede ser un trastorno autoinmunitario o inflamatorio descrito *supra*. Como se usa en el presente documento, la expresión "enfermedad o trastorno neurológico" incluye trastornos o afecciones en un sujeto en donde el sistema nervioso se degenera (por ejemplo, trastornos neurodegenerativos, así como trastornos en donde el sistema nervioso falla en desarrollarse apropiadamente o falla en regenerarse tras la lesión, por ejemplo, lesión de la médula espinal. Ejemplos de trastornos neurológicos que se pueden diagnosticar, prevenir o tratar por los métodos y las composiciones de la presente invención incluyen, pero sin limitación, esclerosis múltiple, enfermedad de Huntington, síndrome de Rett, síndrome de Angelman, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, epilepsia, síndrome de Dravet, dolor neuropático, lesión cerebral traumática, síndrome de Guillain-Barré y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC).

En otros aspectos, la molécula terapéutica de la invención comprende sitios de unión a antígeno, o porciones de los mismos, derivados de las formas modificadas de los anticuerpos. Ejemplos de tales formas incluyen, por ejemplo, minicuerpos, diacuerpos, triacuerpos, nanocuerpos, camélidos, Dab, anticuerpos tetravalentes, intradiacuerpos (por ejemplo, Jendreyko et al. 2003. *J. Biol. Chem.* 278:47.813), proteínas de fusión (por ejemplo, proteínas de fusión de citocina a anticuerpo, proteínas fusionadas a al menos una porción de un receptor de Fc), y anticuerpos biespecíficos.

III.B. Moléculas de unión no inmunoglobulina

En otras realizaciones determinadas, una molécula terapéutica de la invención comprende uno o más sitios de unión derivados de una molécula de unión no inmunoglobulina. Como se usa en el presente documento, la expresión "moléculas de unión no inmunoglobulina" son moléculas de unión cuyos sitios de unión comprenden una porción (por ejemplo, un armazón o marco) que se deriva de un polipéptido distinto de una inmunoglobulina, pero que puede modificarse por ingeniería genética (por ejemplo, mutarse) para conferir una especificidad de unión deseada.

Otros ejemplos de moléculas terapéuticas no derivadas de moléculas de anticuerpo incluyen sitios de unión a receptor y sitios de unión a ligando que se analizan con más detalle *infra*.

Las fracciones terapéuticas no inmunoglobulinas pueden comprender porciones del sitio de unión que se derivan de un miembro de la superfamilia de la inmunoglobulina que no es una inmunoglobulina (por ejemplo, un receptor de linfocitos T o una proteína de adhesión a célula (por ejemplo, CTLA-4, N-CAM, teloquina)). Tales moléculas de unión comprenden una porción del sitio de unión que conserva la conformación de un pliegue de inmunoglobulina y es capaz de unirse específicamente a un epítipo IGF1-R. En otras realizaciones, las moléculas de unión no inmunoglobulina de la invención también comprenden un sitio de unión con una topología proteica que no se basa en el pliegue de inmunoglobulina (por ejemplo, tal como proteínas con repeticiones de anquirina o fibronectinas) pero que no obstante son capaces de unirse específicamente a una diana (por ejemplo, un epítipo IGF-1R).

En una realización, se deriva una fracción terapéutica de una molécula de unión a fibronectina. Las moléculas de unión a fibronectina (por ejemplo, moléculas que comprenden los dominios de Fibronectina tipo I, II o III) muestran bucles tipo CDR que, a diferencia de las inmunoglobulinas, no dependen de los puentes disulfuro intracadena. En una realización ilustrativa, el polipéptido de fibronectina es AdNectin® (Adnexus Therapeutics, Waltham, MA).

En otra realización, una molécula terapéutica de la invención comprende un sitio de unión de una Affibody® (Abcam,

Cambridge, MA). En otra realización, una molécula terapéutica de la invención comprende un sitio de unión de una Anticalin® (Pieris AG, Friesing, Alemania). En otra realización, una molécula terapéutica de la invención comprende un sitio de unión de un polipéptido rico en cisteína. En otras realizaciones, una molécula terapéutica de la invención comprende un sitio de unión de una proteína con repeticiones. Otros sitios de unión no inmunoglobulina que pueden emplearse en las moléculas de la invención incluyen sitios de unión derivados de dominios de homología Src (por ejemplo, dominios SH2 o SH3), dominios PDZ, beta-lactamasa, inhibidores de proteasa de alta afinidad, o pequeños armazones de la proteína de unión a disulfuro tales como toxinas de escorpiones.

III.C. Porciones de unión de receptores o ligandos

En otros aspectos, una molécula de la invención comprende un sitio de unión a ligando de un receptor y/o una porción de unión a receptor de un ligando. A continuación, se exponen porciones de unión ilustrativas de los receptores o ligandos que pueden estar presentes en una molécula de la invención:

III.C.1. Citocinas y receptores de citocinas

Las citocinas tienen efectos pleiotrópicos sobre la proliferación, la diferenciación y la activación funcional de los linfocitos. Se pueden utilizar diferentes citocinas, o porciones de unión a receptor de las mismas, en las proteínas de fusión de la invención como moléculas terapéuticas, sitios de unión y/o dominios. Citocinas ilustrativas incluyen las interleucinas (por ejemplo, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13 y IL-18), los factores estimulantes de colonias (CSF) (por ejemplo, CSF de granulocitos (G-CSF), CSF de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), y CSF de monocitos y macrófagos (M-CSF)), factor de necrosis tumoral (TNF) alfa y beta, antígeno 4 asociado a linfocito T citotóxico (CTLA-4), e interferones tales como el interferón- α , β , o γ (Patente de los Estados Unidos N.º 4.925.793 y 4.929.554).

Los receptores de citocina normalmente consisten en una cadena alfa específica a ligando y una cadena beta común. Receptores de citocina ilustrativos incluyen aquellos para GM-CSF, IL-3 (Patente de los Estados Unidos N.º 5.639.605), IL-4 (Patente de los Estados Unidos N.º 5.599.905), IL-5 (Patente de los Estados Unidos N.º 5.453.491), receptor de IL10, IFN γ (EP0240975), y la familia de receptores de TNF (por ejemplo, TNF α (por ejemplo, TNFR-1 (documento EP 417.563), TNFR-2 (documento EP 417.014) receptor de linfotoxina beta).

III.C.2. Proteínas de adhesión

Las moléculas de adhesión son proteínas unidas a membrana que permiten que las células interactúen unas con otras. Diferentes proteínas de adhesión, entre las que se incluyen los receptores de retorno leucocítico dirigido y moléculas de adhesión celular, o porciones de unión a receptor de las mismas, pueden incorporarse en una proteína de fusión de la invención como moléculas terapéuticas, sitios de unión y/o dominios. Los receptores de retorno leucocítico dirigido se expresan sobre las superficies celulares de los leucocitos durante la inflamación e incluyen las integrinas β -1 (por ejemplo, VLA-1, 2, 3, 4, 5, y 6) que median la unión a los componentes de la matriz extracelular, y las integrinas β 2 (por ejemplo, LFA-1, LPAM-1, CR3 y CR4) que unen moléculas de adhesión celular (CAM) sobre el endotelio vascular. CAM ilustrativas incluyen ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1 y MAdCAM-1. Otras CAM incluyen aquellas de la familia de la selectina que incluye E-selectina, L-selectina y P-selectina.

III.C.3. Quimiocinas

Las quimiocinas, proteínas quimiotácticas que estimulan la migración de los leucocitos hacia un sitio de infección, también pueden incorporarse en una proteína de fusión de la invención. Quimiocinas ilustrativas incluyen proteínas inflamatorias de macrófagos (MIP-1- α y MIP-1- β), factor quimiotáctico de neutrófilos, y RANTES (regulada en la activación normalmente expresada y secretada por linfocito T).

III.C.4. Hormonas

Hormonas de crecimiento ilustrativas para su uso como fracciones terapéuticas en las proteínas de fusión de la invención incluyen renina, hormona del crecimiento humano (HGH; Patente de los Estados Unidos N.º 5.834.598), hormona del crecimiento humano de N-metionilo; hormona del crecimiento bovino; factor de liberación de la hormona del crecimiento; hormona paratiroidea (PTH); hormona estimulante tiroidea (TSH); tiroxina; proinsulina e insulina (Patentes de los Estados Unidos N.º 5.157.021 y 6.576.608); hormona folículo estimulante (FSH); calcitonina, hormona luteinizante (LH), leptina, glucagón; bombesina; somatopina; sustancia inhibidora de mulleriana; relaxina y prorelaxina; péptido asociado a gonadotropina; prolactina; lactógeno placentario; proteína OB; o sustancia inhibidora de mulleriana.

III.C.5. Receptores y ligandos

En una realización, un péptido de la invención combina el sitio o los sitios de unión del ligando o el receptor (por ejemplo, el dominio extracelular (ECD) de un receptor) con al menos una región Fc genéticamente fusionada (es decir, la región scFc). En determinadas realizaciones, la porción de unión a ligando de un receptor se deriva de un receptor

seleccionado entre un receptor de la superfamilia de la inmunoglobulina (Ig) (por ejemplo, un receptor de linfocito T soluble, por ejemplo, mTCR® (Medigene AG, Munich, Alemania)), un receptor de la superfamilia de receptores de TNF descrita *supra* (por ejemplo, un receptor de TNF α soluble de una inmunoadhesina), un receptor de la familia de receptores del factor neurotrófico derivado de célula glial (GDNF) (por ejemplo, GFR α 3), un receptor de las superfamilia de receptores acoplados a proteína G (GPCR), un receptor de la superfamilia de receptores de la tirosina cinasa (TK), un receptor de la superfamilia regulado por ligando (LG), un receptor de la superfamilia de receptores de la quimiocina, superfamilia de receptores tipo IL-1/Toll (TLR), y una superfamilia de receptores de citocina.

En otras realizaciones, el sitio de unión o dominio de la porción de unión a receptor de un ligando se deriva de un ligando unido por un anticuerpo o variante de anticuerpo descrito *supra*. Por ejemplo, el ligando puede unirse a un receptor seleccionado del grupo que consiste en un receptor de la superfamilia de la Inmunoglobulina (Ig), un receptor de la superfamilia de receptores de TNF, un receptor de la superfamilia de receptores acoplados a proteína G (GPCR), un receptor de la superfamilia de receptores de la tirosina cinasa (TK), un receptor de la superfamilia regulado por ligando (LG), un receptor de la superfamilia de receptores de la quimiocina, superfamilia de receptores tipo IL-1/Toll (TLR), y una superfamilia de receptores de citocina. En una realización ilustrativa, el sitio de unión de la porción de unión a receptor de un ligando se deriva de un ligando que pertenece a la superfamilia de ligandos TNF descrita *supra* (por ejemplo, CD40L).

En las proteínas de fusión de la invención pueden incorporarse factores de crecimiento o sus receptores (o las porciones de unión a receptor o unión a ligando de los mismos). Factores de crecimiento ilustrativos incluyen el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y sus isoformas (Patente de los Estados Unidos N.º 5.194.596); factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), que incluyen aFGF y bFGF; factor natriurético atrial (ANF); factores de crecimiento hepático (HGF; Patentes de los Estados Unidos N.º 5.227.158 y 6.099.841), factores neurotróficos tales como el factor neurotrófico derivado de hueso (BDNF), ligandos del factor neurotrófico derivado de célula glial (por ejemplo, GDNF, neurturina, artemina, y persefina), neurotrofina-3, -4, -5 o -6 (NT-3, NT-4, NT-5 o NT-6), o un factor de crecimiento del nervio tal como NGF- β factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (Patente de los Estados Unidos N.º 4.889.919, 4.845.075, 5.910.574 y 5.877.016); factores de crecimiento transformantes (TGF) tales como TGF-alfa y TGF-beta (documento WO 90/14359), factores osteoinductivos entre los que se incluyen la proteína morfogenética ósea (BMP); factores de crecimiento tipo insulina I y II (IGF-I y IGF-II; Patentes de los Estados Unidos N.º 6.403.764 y 6.506.874); eritropoyetina (EPO); trombopoyetina (TPO; factor de célula madre (SCF), trombopoyetina (TPO, ligando c-Mpl), y los polipéptidos Wnt (patente de los Estados Unidos N.º 6.159.462).

Receptores del factor de crecimiento ilustrativos que se pueden usar como fracciones terapéuticas de la invención incluyen receptores de EGF; receptores de VEGF (por ejemplo, Flt1 o Flk1/KDR), receptores de PDGF (documento WO 90/14425); receptores de HGF (patentes de los Estados Unidos N.º 5.648.273 y 5.686.292) y receptores neurotróficos entre los que incluyen el receptor de baja afinidad (LNGFR), también denominado p75NTR o p75, que une NGF, BDNF y NT-3 y los receptores de alta afinidad que son miembros de la familia trk de las tirosina cinasas receptoras (por ejemplo, trkA, trkB (documento EP 455.460), trkC (documento EP 522.530)).

III.C.6. Receptores heterodiméricos

En una realización, los antagonistas a las citocinas que utilizan un componente determinante de la especificidad β que, cuando se combinan con la citocina, se unen a un primer componente de transducción de la señal β para formar un intermediario no funcional que, a continuación, se une a un segundo componente de transducción de la señal β provocando la dimerización del receptor β y la consiguiente transducción de la señal puede realizarse usando los métodos de la invención. Tales moléculas están descritas en la técnica (véase, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos N.º 6.927.044). En un ejemplo, un componente determinante de la especificidad soluble del receptor y el dominio extracelular del primer componente de la transducción de la señal β del receptor de citocina se combinan para formar un heterodímero que se une a la citocina para formar un complejo no funcional. Citocinas ilustrativas que pueden inhibirse usando tales receptores heterodiméricos incluyen: IL1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-3, IL-4, IL-5, IL-11, IL-15, GMCSF, LIF, INF α y TGF β .

III.D. Molécula que comprende un polinucleótido

Una molécula para la divulgación también puede comprender un polinucleótido (por ejemplo, oligómeros). En algunas realizaciones, la secuencia de nucleótidos codifica cualquier polipéptido anteriormente divulgado en las Secciones III.A, III.B y III.C.1-III.C.5. En determinadas realizaciones, la secuencia de nucleótidos se une o hibrida con una secuencia de ácidos nucleicos (ADN o ARN, por ejemplo, pre-ARNm o ARNm) que codifica uno o más polipéptidos anteriormente divulgados en las Secciones III.A, III.B., y III.C.1-III.C.5. La expresión "secuencia de nucleótidos" en el presente documento significa la molécula en la que más de dos nucleótidos están conectados entre sí como una secuencia. En una realización, la secuencia de nucleótidos para la presente divulgación es ADN. En otra realización, la secuencia de nucleótidos para la presente divulgación es ARN. En otras realizaciones, la secuencia de nucleótidos para la presente divulgación es una combinación de ADN y ARN. En otras realizaciones más, la secuencia de nucleótidos para la divulgación comprende uno o más nucleótidos químicamente modificados. En incluso otras realizaciones, la secuencia de nucleótidos comprende al menos dos nucleótidos, al menos tres nucleótidos, al menos cuatro nucleótidos, al menos cinco nucleótidos, al menos seis nucleótidos, al menos siete nucleótidos, al menos ocho

nucleótidos, al menos nueve nucleótidos, al menos 10 nucleótidos, o al menos 11 nucleótidos de longitud. En otras realizaciones, la secuencia de nucleótidos comprende al menos 15 nucleótidos, al menos 20 nucleótidos, al menos 25 nucleótidos, al menos 30 nucleótidos, al menos 35 nucleótidos, al menos 40 nucleótidos, al menos 45 nucleótidos, al menos 50 nucleótidos, al menos 55 nucleótidos, al menos 60 nucleótidos, al menos 65 nucleótidos, al menos 70 nucleótidos, al menos 80 nucleótidos, al menos 90 nucleótidos, al menos 100 nucleótidos, al menos 150 nucleótidos, al menos 200 nucleótidos, al menos 300 nucleótidos, al menos 400 nucleótidos, al menos 500 nucleótidos, al menos 600 nucleótidos, al menos 700 nucleótidos, al menos 800 nucleótidos, al menos 900 nucleótidos, al menos 1.000 nucleótidos, al menos 2.000 nucleótidos, al menos 3.000 nucleótidos, o al menos 4.000 nucleótidos. En este sentido, la secuencia de nucleótidos de la invención puede afectar a la inhibición indirecta de la proteína a través de una reducción en los niveles de ARNm, normalmente en una célula de mamífero, tal como una célula de ser humano, tal como una neurona. Las secuencias de nucleótidos de cualquier tipo pueden analizarse usando los métodos de la presente invención. En determinadas realizaciones, las secuencias de nucleótidos que se dirigen a pre-ARNm o ARNm que se expresan principalmente en neuronas como proteínas se analizan para las características seleccionadas como las analizadas en cualquier otro sitio en el presente documento. Ejemplos de genes sobre los que pueden actuar las secuencias de nucleótidos seleccionadas por los métodos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, la proteína asociada a microtúbulos tau (codificada por el gen *MAPT*), la proteína soluble ácida de cerebro 1 (codificada por el gen *BASP1*), o la proteína precursora amiloide (codificada por el gen *APP*). En algunas realizaciones, la secuencia de nucleótidos para los presentes métodos es un oligómero.

20 *III.D.1. Oligómeros (Oligonucleótido antisentido)*

En determinadas realizaciones, la molécula terapéutica útil para la invención es un oligómero. Los oligómeros tienen una secuencia de nucleótidos de 10 - 50, tal como de 10 - 30 nucleótidos de longitud que comprende una secuencia de nucleótidos contigua de un total de 10 - 30 nucleótidos.

En determinadas realizaciones, los oligómeros se dirigen a la proteína asociada a microtúbulos tau (*MAPT*). En un estado patológico asociado a la enfermedad, *MAPT* también se conoce como proteína del ovillo neurofibrilar o filamento helicoidal emparejado-tau (*PHF-tau*). La secuencia para el gen de *MAPT* puede encontrarse bajo el número de acceso públicamente disponible NC_000017.11 y la secuencia para el transcrito del pre-ARNm de *MAPT* puede encontrarse bajo el número de acceso públicamente disponible NG_007398. La secuencia para la proteína Tau puede encontrarse bajo los números de acceso públicamente disponibles: P10636, P18518, Q14799, Q15549, Q15550, Q15551, Q1RMF6, Q53YB1, Q5CZ17, Q5XWF0, Q6QT54, Q9UDJ3, Q9UMH0 y Q9UQ96. Se conocen variantes naturales del producto génico de *MAPT*. Por ejemplo, las variantes naturales de la proteína Tau pueden contener una o más sustituciones de aminoácidos seleccionadas de: R5H, R5L, D285N, V289A, K574T, L583V, G589V, N596K, N613H, P618L, P618S, G620V, S622N, K634M, S637F, V654M, E659V, K686I, G706R, R723W o cualquier combinación de las mismas. Por lo tanto, los oligómeros de la presente invención pueden estar diseñados para reducir o inhibir la expresión de las variantes naturales de la proteína Tau. La secuencia de la proteína Tau se proporciona como SEQ ID NO: 1, y una secuencia de nucleótidos se proporciona como SEQ ID NO: 2.

En determinadas realizaciones, los oligómeros se dirigen a un pre-ARNm o ARNm que codifica la proteína soluble ácida de cerebro 1 (*BASP1*). *BASP1* también es conocida como proteína ácida enriquecida de tejido neuronal de 22 kDa, proteína de membrana axonal neuronal NAP-22, NAP22, CAP-23, NAP-22, CAP23, o proteína ácida enriquecida de tejido neuronal. El gen de *BASP1* codifica una proteína unida a membrana con varios sitios de fosforilación transitorios y motivos PEST. La conservación de las proteínas con secuencias PEST entre diferentes especies soporta su importancia funcional. Las secuencias PEST normalmente se dan en proteínas con altas tasas de renovación. Las características inmunológicas de esta proteína son específicas a especies. La proteína también se somete a miristoilación N-terminal.

Otro ejemplo de una secuencia de ácido nucleico diana de los oligómeros es pre-ARNm de *BASP1* o ARNm de *BASP1*. El ADNc de *BASP1* que corresponde al ARNm de *BASP1* se conoce como el número de acceso GenBank NM_006317.4.

En determinadas realizaciones, las moléculas terapéuticas (por ejemplo, oligómeros) se dirigen a un pre-ARNm que codifica una proteína precursora amiloide. La proteína precursora amiloide (*APP*) es una proteína de membrana integral expresada en muchos tejidos y concentrada en las sinapsis de las neuronas. Su función ha estado implicada como un regulador de la formación sináptica, la plasticidad neural y la exportación de hierro. La *APP* es mejor conocida como la molécula precursora cuya proteólisis genera beta amiloide ($A\beta$), un péptido de 37 a 49 aminoácidos cuya forma fibrilar amiloide es el componente primario de las placas amiloides encontradas en los cerebros de pacientes con la enfermedad de Alzheimer.

En los seres humanos, el gen para *APP* está localizado en el cromosoma 21 y contiene 18 exones que abarcan 290 kilobases. En los seres humanos se han observado varias isoformas de corte y empalme alternativas de *APP*, que oscilan en longitud de 365 a 770 aminoácidos, con determinadas isoformas preferentemente expresadas en neuronas; los cambios en la proporción neuronal de estas isoformas se han asociado a la enfermedad de Alzheimer. Las mutaciones en las regiones críticas de la proteína precursora amiloide, incluida la región que genera la beta amiloide ($A\beta$), provocan susceptibilidad hereditaria a la enfermedad de Alzheimer. Por ejemplo, se ha encontrado que varias

mutaciones fuera de la región A β asociadas al Alzheimer hereditario incrementa drásticamente la producción de A β .

Un ejemplo adicional de una secuencia de ácido nucleico diana de los oligómeros es pre-ARNm de APP o ARNm de APP. El ADNc de APP que corresponde a ARNm de APP se conoce como el número de acceso GenBank Y00264.

5 En algunas realizaciones, el presente método se utiliza para seleccionar cualquier molécula terapéutica que comprenda una secuencia de nucleótidos (por ejemplo, oligómeros) que hibrida con una región dentro de un transcrito de MAPT, por ejemplo, SEQ ID NO: 2 (SEQ ID NO: 2 puede ser ARNm si "t" se reemplaza por "u"), un transcrito de BASP1 o un transcrito de APP.

10 En una realización, se preparan moléculas terapéuticas aleatorias que comprenden las secuencias de nucleótidos (por ejemplo, oligómeros) que se dirigen a determinadas regiones de pre-ARNm o ARNm que codifican MAPT, BASP1 o APP para ensayar sus toxicidades. A continuación, las moléculas terapéuticas que comprenden las secuencias de nucleótidos pueden someterse a los métodos de la presente invención descritos en cualquier otro sitio en el presente documento. En determinadas realizaciones, ejemplos de oligómeros (es decir, oligonucleótidos antisentido) incluyen, pero sin limitación, los oligómeros enumerados en las Figuras 4 y 5.

20 Los oligómeros pueden incluir cualquier diseño de oligómero, por ejemplo, un modelo de las modificaciones del azúcar del nucleósido. En una realización, el oligómero comprende al menos 1 nucleósido modificado, tal como al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15 o al menos 16 nucleósidos modificados.

25 En una realización, el oligómero de la invención comprende modificaciones, que se seleccionan independientemente de estos tres tipos de modificaciones (azúcar modificado, nucleobase modificada y enlace internucleósidos modificado) o una combinación de los mismos.

30 En una realización adicional el oligonucleótido comprende al menos un enlace internucleósidos modificado. En otras realizaciones, los enlaces internucleósidos dentro de la secuencia de nucleótidos contigua son enlaces internucleósidos fosforotioato o boranofosfato.

En algunas realizaciones, el oligómero de la invención comprende al menos una unidad de LNA o al menos un nucleósido modificado 2' sustituido.

35 El oligómero de la invención puede comprender una secuencia de nucleótidos que comprende tanto nucleótidos y análogos de nucleótido y puede estar en forma de un gapmer, blockmer, mixmer, headmer, tailmer o totalmer. Ejemplos de configuraciones de un gapmer, blockmer, mixmer, headmer, tailmer o totalmer que pueden usarse con el oligómero de la invención se describen en la publicación de la solicitud de patente de los Estados Unidos N.º 2012/0322851.

40 Los nucleótidos del oligómero de la invención o la secuencia de nucleótidos contigua del mismo pueden acoplarse por grupos enlace. Adecuadamente cada nucleótido está unido al nucleótido 3' adyacente por un grupo enlace. Enlaces internucleósidos adecuados incluyen aquellos enumerados dentro del documento WO2007/031091, por ejemplo, los enlaces internucleósidos enumerados en el primer párrafo de la página 34 del documento WO2007/031091.

45 La publicación de los Estados Unidos N.º 2011/0130441, que se publicó el 2 de junio de 2011, se refiere a compuestos oligoméricos que tienen al menos un nucleósido bicíclico unido a los extremos 3' y 5' por un enlace internucleósidos neutro. Por lo tanto, los oligómeros de la invención pueden tener al menos un nucleósido bicíclico unido a los extremos 3' y 5' por un enlace internucleósidos neutro, tal como uno o más fosfortriéster, metilfosfonato, MMI, amida-3, formacetal o tioformacetal. Los enlaces restantes pueden ser fosforotioato.

50 En el contexto el término "conjugado" pretende indicar una molécula heterogénea formada por la unión covalente o no covalente ("conjugación") del oligómero como se describe en el presente documento a una o más fracciones no nucleotídicas o no polinucleotídicas. Ejemplos de fracciones no nucleotídicas o no polinucleotídicas incluyen agentes macromoleculares tales como proteínas, cadenas de ácidos grasos, restos azúcares, glucoproteínas, polímeros o combinaciones de los mismos. Normalmente las proteínas pueden ser anticuerpos para una proteína diana. En algunas realizaciones, los polímeros típicos son polietilenglicol.

60 Por lo tanto, en diversas realizaciones, el oligómero de la invención comprende tanto una región de polinucleótido que normalmente consiste en una secuencia contigua de nucleótidos, y una región no nucleotídica adicional. Cuando se hace referencia al oligómero de la invención que comprende una secuencia de nucleótidos contigua, el compuesto puede comprender componentes no nucleotídicos, tales como un componente conjugado.

65 La invención también proporciona un conjugado que comprende el oligómero de acuerdo con la invención como se describe en el presente documento y al menos una fracción no nucleotídica o no polinucleotídica covalentemente unida a dicho oligómero. Por lo tanto, en diferentes realizaciones donde el oligómero de la invención comprende un ácido nucleico o secuencia de nucleótidos específicos, como se divulga en el presente documento, el compuesto

también puede comprender al menos una fracción no nucleotídica o no polinucleotídica (por ejemplo, que no comprende uno o más nucleótidos o análogos de nucleótido) covalentemente unida a dicho oligómero.

5 La conjugación (a una fracción conjugado) puede aumentar la actividad, la distribución celular o la absorción celular del oligómero de la invención. Tales fracciones incluyen, pero sin limitación, anticuerpos, polipéptidos, fracciones lipídicas tales como fracciones de colesterol, ácido cólico, un tioéter.

Los oligómeros de la invención también pueden conjugarse a sustancias farmacéuticas activas, por ejemplo, aspirina, ibuprofeno, una sulfonamida, un antidiabético, un antibacteriano o un antibiótico.

10 En determinadas realizaciones la fracción conjugada es un esterol, tal como colesterol.

IV. Composición farmacéutica y vías de administración

15 Las moléculas terapéuticas de la invención pueden usarse en formulaciones y composiciones farmacéuticas. Convenientemente, tales composiciones comprenden un diluyente farmacéuticamente aceptable, vehículo, sal o adyuvante.

20 Las moléculas terapéuticas de la invención pueden incluirse en una formulación única tal como un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables en una cantidad suficiente para administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz sin causar efectos secundarios serios en el paciente tratado. Sin embargo, en algunas formas de terapia, pueden aceptarse efectos secundarios serios desde el punto de vista de asegurar un resultado positivo para el tratamiento terapéutico.

25 El fármaco formulado puede comprender agentes de unión y adyuvantes farmacéuticamente aceptables. Las cápsulas, comprimidos o píldoras pueden contener, por ejemplo, los siguientes compuestos: celulosa microcristalina, resina o gelatina como aglutinantes; almidón o lactosa como excipientes; estearatos como lubricantes; diferentes agentes edulcorantes o aromatizantes. Para las cápsulas la unidad de dosificación puede contener un vehículo líquido tipo aceites grasos. Asimismo, pueden formar parte de la unidad de dosificación, recubrimientos de azúcares o agentes entéricos. Las formulaciones de molécula terapéutica también pueden ser emulsiones de los ingredientes farmacéuticos activos y un lípido que forma una emulsión micelar.

30 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse de varias maneras dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico y del área a tratar. La administración puede ser (a) oral, (b) pulmonar, por ejemplo, mediante inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo mediante nebulizador; intratraqueal, intranasal, (c) tópica incluyendo epidérmica, transdérmica, oftálmica, y a las membranas mucosas incluyendo la administración vaginal y rectal, o (d) parenteral incluyendo intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular; o administración intracraneal, por ejemplo, intratecal, intracerebroventricular, o intraventricular. En una realización la molécula terapéutica se administra IV, IP, por vía oral, tópica o como una inyección en bolo o administrada directamente en el órgano diana. En otra realización, la molécula terapéutica se administra por vía intratecal o intracerebroventricular como una inyección en bolo.

35 Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para la administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, pulverizadores, supositorios, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o deseables vehículos farmacéuticos convencionales, acuosos, en polvo u oleosos, espesantes y similares. Ejemplos de formulaciones tópicas incluyen aquellas en las que el oligómero de la invención se mezcla con un agente de administración tópica tal como lípidos, liposomas, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, esteroides, agentes quelantes y tensoactivos. Las composiciones y formulaciones para la administración oral incluyen, pero sin limitación, polvos o gránulos, micropartículas, nanopartículas, suspensiones o soluciones en agua o medios no acuosos, cápsulas, cápsulas de gel, sobres, comprimidos o minicompimidos. Las composiciones y formulaciones para la administración parenteral, intratecal, intracerebroventricular o intraventricular pueden incluir soluciones acuosas estériles que también pueden contener tampones, diluyentes y otros aditivos adecuados tales como, pero sin limitación, potenciadores de la penetración, compuestos vehículo y otros vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

40 55 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero sin limitación, soluciones, emulsiones, y formulaciones que contienen liposomas. Estas composiciones pueden generarse a partir de varios componentes que incluyen, pero sin limitación, líquidos preformados, sólidos de autoemulsión y semisólidos de autoemulsión. La administración del fármaco al tejido diana puede aumentarse mediante la administración mediada por vehículo que incluye, pero sin limitación, liposomas catiónicos, ciclodextrinas, derivados de porfirina, dendrímeros de cadena ramificada, polímeros de polietilimina, nanopartículas y microsferas (Dass CR. *J. Pharm. Pharmacol* 2002; 54(1):3-27).

60 65 Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención, que pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitaria, pueden prepararse de acuerdo con las técnicas convencionales bien conocidas en la industria farmacéutica. Tales técnicas incluyen la etapa de asociar los principios activos con los vehículos o excipientes

farmacéuticos. En general las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima los principios activos con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y a continuación, si fuera necesario, dando forma al producto.

- 5 Para la administración parenteral, subcutánea, intradérmica o tópica la formulación puede incluir un diluyente estéril, tampones, reguladores de la tonicidad y antibacterianos. Las moléculas terapéuticas pueden prepararse con vehículos que protegen frente a la degradación o la eliminación inmediata del cuerpo, entre los que se incluyen implantes o microcápsulas con propiedades de liberación controlada. Para la administración intravenosa los vehículos pueden ser solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato. La publicación internacional N.º WO2007/031091 (A2) publicada el 22 de marzo de 2007, además proporciona diluyente, vehículo y adyuvantes farmacéuticamente aceptables y adecuados.

15 La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique lo contrario, técnicas convencionales de biología celular, cultivo celular, biología molecular, biología transgénica, microbiología, ADN recombinante e inmunología, que se encuentran entre las técnicas de la materia. Dichas técnicas se explican completamente en la bibliografía. Véanse, por ejemplo, Sambrook et al., ed. (1989) "Molecular Cloning A Laboratory Manual" (2º ed.; Cold Spring Harbor Laboratory Press); Sambrook et al., ed. (1992) "Molecular Cloning: A Laboratory Manual", (Cold Springs Harbor Laboratory, NY); D. N. Glover ed., (1985) "DNA Cloning", Volúmenes I y II; Gait, ed. (1984) "Oligonucleotide Synthesis"; Mullis et al. patente de los Estados Unidos N.º 4.683.195; Hames and Higgins, eds. (1984) "Nucleic Acid Hybridization"; Hames and Higgins, eds. (1984) "Transcription And Translation"; Freshney (1987) "Culture Of Animal Cells" (Alan R. Liss, Inc.); "Immobilized Cells And Enzymes" (IRL Press) (1986); Perbal (1984) "A Practical Guide To Molecular Cloning"; el tratado, "Methods in Enzymology" (Academic Press, Inc., N.Y.); Miller and Calos eds. (1987) "Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells", (Cold Spring Harbor Laboratory); Wu et al., eds., "Methods In Enzymology", Vols. 154 y 155; Mayer and Walker, eds. (1987) "Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology" (Academic Press, London); Weir and Blackwell, eds., (1986) "Handbook Of Experimental Immunology", Volúmenes I-IV; "Manipulating the Mouse Embryo", Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., (1986); Crooks, "Antisense drug Technology: Principles, strategies and applications", 2º Ed. CRC Press (2007) y en Ausubel et al. (1989) "Current Protocols in Molecular Biology" (John Wiley and Sons, Baltimore, Md.).

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

Ejemplos

35 Ejemplo 1: Construcción de moléculas

Se diseñaron varias moléculas (por ejemplo, oligómeros) para dirigirse a la 3' UTR del pre-ARNm de MAPT. Por ejemplo, los oligómeros se construyeron para dirigirse a los nucleótidos 134.821-138.940 y 72.802-73.072 de SEQ ID NO: 2. Las secuencias ilustrativas de los oligómeros se describen en las Figuras 4, 5 y 6. En algunas realizaciones, los oligómeros se diseñaron para ser gapmer o mixmer. Pueden aplicarse los mismos métodos a cualquier otras secuencias divulgadas en el presente documento. Los gapmer se construyeron para contener LNA (letras mayúsculas), por ejemplo, Beta-deoxi LNA en el extremo 5' y el extremo 3' y contener una cadena principal de fosforotioato, pero los LNA pueden sustituirse por cualquier otro análogo de nucleótido y la cadena principal puede ser otro tipo de cadena principal (por ejemplo, un enlace fosfodiéster, un enlace fosfotriéster, un enlace metilfosfonato, un enlace fosforamidato, o combinaciones de los mismos).

45 Los oligómeros se sintetizaron usando métodos bien conocidos en la técnica. Métodos ilustrativos para preparar tales oligómeros se describen en Barciszewski et al., Capítulo 10 - "Locked Nucleic Acid Aptamers" en "Nucleic Acid and Peptide Aptamers: Methods and Protocols", vol. 535, Gunter Mayer (ed.) (2009).

50 Ejemplo 2: Medición de la oscilación espontánea de calcio de oligonucleótidos antisentido

Para medir la oscilación espontánea de calcio neuronal cortical primaria, se prepararon neuronas corticales primarias de rata a partir de embriones de rata Sprague-Dawley (E19). Se sembraron 25.000 células/pocillo en placas FLIPR recubiertas por poli-D-lisina de 384 pocillos (Greiner Bio-One) en 25 µl/pocillo de medio neurobasal que contenía suplemento B27 y glutamina 2 mM (día 1 *in vitro* DIV1). Las células se cultivaron durante 11 días a 37 °C en CO₂ al 5 % y se alimentaron con 25 µl de medio adicional el día 4 *in vitro* ("DIV04") y el día 8 *in vitro* ("DIV08") para su uso el día 11 *in vitro* ("DIV11"). El día del experimento, se retiró el medio de la placa y las células se lavaron una vez con 50 µl/pocillo de tampón de ensayo a 37 °C (solución salina equilibrada de Hank con CaCl₂ 2 mM y Hopes 10 mM pH 7,4).

60 Las oscilaciones se ensayaron en presencia y ausencia de MgCl₂ 1 mM (Figura 1). Las células se cargaron con un colorante de calcio fluorescente permanente celular, fluo-4 AM (Life Technologies). Fluo-4 AM se preparó a 2,5 mM en DMSO que contenía F-127 plutónico al 20 %, a continuación, se diluyó 1:1.000 en tampón de ensayo. Las células se incubaron 1 h con 20 µl de fluo-4 AM 2,5 µM a 37 °C en CO₂ al 5 %. Después de 1 h se añadió 20 µl de tampón de ensayo a temperatura ambiente y se dejó que las células se equilibraran hasta temperatura ambiente durante 10 minutos adicionales y se colocaron en el lector de placa de obtención de imágenes fluorescentes (FLIPR). Se leyó la señal de referencia (medida del calcio intracelular) durante 100 segundos (1 lectura/segundo) antes de la adición de

los oligómeros antisentido. Los oligómeros se añadieron con un cabezal de 384 pocillos en el FLIPR en 20 μ l de tampón de ensayo a 75 μ M para una concentración final de 25 μ M. Se leyó la señal del FLIPR durante unos 200 segundos adicionales (1 lectura/segundo) después de la adición del oligómero. Se llevó a cabo una segunda lectura de placa después de la adición de 5 minutos (300 puntos de un segundo) en el FLIPR para permitir la captura de datos adicionales. Los datos brutos de la lectura de 5 minutos se exportaron y, usando Excel, se calcularon la amplitud pico y la frecuencia. Los cálculos se realizaron midiendo la señal media de FLIPR durante la lectura de 300 segundos para los pocillos control (no tratados). Para los pocillos tratados, se desarrolló un sistema de puntuación en donde una puntuación de 1 era dada a cada lectura de 1 segundo donde el incremento de la señal era mayor de un 50 % del valor control medio (calculado anteriormente). Una puntuación de 0 era dada a cada lectura de 1 segundo que incrementa menos de un 50 % del valor control medio. Para cada tratamiento se calculó una puntuación total y se convirtió en porcentaje del control para fines gráficos. Si el oligómero antisentido producía una respuesta de oscilación de calcio mayor que la de la célula no tratada, el porcentaje del control se expresa como mayor que 100 % (Figura 4).

El efecto de los oligómeros sobre las oscilaciones espontáneas de calcio neuronales primarias se midió bajo dos condiciones, en presencia y ausencia de $MgCl_2$ 1 mM como se ha descrito anteriormente. (Murphy et al., 1992, *J. Neurosci.* 12:4.834-4.845). Esto se hizo para oscilaciones de calcio mediadas por receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) y ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) aislados. Los datos presentados en la Figura 1 muestran que, la adición del antagonista del receptor AMPA, 6-Ciano-7-nitroquinoxalin-2,3-diona (CNQX; 3 μ M), redujo las oscilaciones de calcio en un 20 % lo que representa la respuesta total de AMPA en el ensayo (Figura 1 barra marcada AMPA mostrada). Las oscilaciones de calcio se redujeron más, en aproximadamente un 80 %, cuando se bloqueó la función del receptor (NMDA) por $MgCl_2$ 1 mM (Figura 1 barra marcada NMDA mostrada).

La inhibición del oligómero antisentido de las oscilaciones espontáneas de calcio mediadas por NMDA o AMPA se evaluó en presencia o ausencia de $MgCl_2$ 1 mM (que representa el 100 % del control en cada caso; Figura 2). La adición de oligómeros (ASO) antisentido 25 μ M inhibió las oscilaciones mediadas por el receptor AMPA pero no por el receptor NMDA (Figura 2). Se demostró que los ASO y otros oligómeros que se comportaron igualmente, impactaron de manera negativa en la actividad de la red del sistema nervioso central (SNC) *in vivo* y en la actividad neuronal espontánea electrofisiológica *in vitro* (datos no mostrados). El impacto del oligonucleótido antisentido Tau sobre las oscilaciones espontáneas de calcio en neuronas primarias se resume en la Figura 4. Véase Murphy et al., *J. Neurosci.* 12, 4.834-4.845 (1992).

Se midió la reducción de la oscilación de calcio en las células neuronales para los oligómeros de la invención y se comparó con la de las células control (es decir, las oscilaciones de calcio en las células neuronales que no están tratadas con los oligómeros). El impacto del oligonucleótido antisentido Tau sobre las oscilaciones espontáneas de calcio en neuronas primarias se muestra en la Figura 4. Los oligómeros en las células neuronales que mostraban oscilaciones mediadas por AMPA que eran iguales o mayores que un 75 % de las oscilaciones de calcio en las células control no tratadas se seleccionaron para análisis adicional.

Ejemplo 3: Medición de la oscilación de calcio usando moléculas pequeñas

El efecto de las moléculas pequeñas sobre las oscilaciones de calcio se medirá usando básicamente el mismo método proporcionado en el Ejemplo 2. Para medir la oscilación espontánea de calcio neuronal cortical primaria, se prepararán neuronas corticales primarias de rata. Las células se sembrarán en placa y se cultivarán para su uso en la fecha adecuada. Como se analiza en el Ejemplo 2, el efecto de las moléculas pequeñas sobre las oscilaciones espontáneas de calcio neuronales primarias se medirán bajo dos condiciones, en presencia y ausencia de $MgCl_2$ 1 mM como se ha descrito anteriormente. (Murphy et al., 1992, *J. Neurosci.* 12:4.834-4.845). Las células se cargarán con un colorante de calcio fluorescente permanente celular. Las células se incubarán y se dejarán que se equilibren hasta temperatura ambiente para medir la intensidad fluorescente. Los datos brutos se exportarán, y se calcularán la amplitud pico y la frecuencia.

Se evaluará la inhibición por la molécula pequeña de las oscilaciones espontáneas de calcio mediadas por o bien NMDA o AMPA. La adición de molécula pequeña inhibirá las oscilaciones mediadas por el receptor AMPA. Se esperará que las moléculas pequeñas que reducen las oscilaciones de calcio hasta niveles por debajo de un 70 % del control impacten de manera negativa sobre la actividad de la red del SNC *in vivo* y la actividad neuronal espontánea electrofisiológica *in vitro*.

Ejemplo 4: Medición de la oscilación de calcio usando proteínas terapéuticas

El efecto de las proteínas terapéuticas, tales como anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, proteínas de fusión, citocinas, receptores de superficie celular, hormonas o factores de crecimiento, sobre las oscilaciones de calcio se medirán usando básicamente el mismo método proporcionado en el Ejemplo 2. Para medir la oscilación espontánea de calcio neuronal cortical primaria, se prepararán neuronas corticales primarias de rata. Las células se sembrarán en placa y se cultivarán para su uso en la fecha adecuada. Como se analiza en el Ejemplo 2, el efecto de las proteínas terapéuticas sobre las oscilaciones espontáneas de calcio neuronales primarias se medirán bajo dos condiciones, en presencia y ausencia de $MgCl_2$ 1 mM como se ha descrito anteriormente. (Murphy et al., 1992, *J. Neurosci.* 12:4.834-4.845). Las células se cargarán con un colorante de calcio fluorescente permanente

celular. Las células se incubarán y se dejarán que se equilibren hasta temperatura ambiente para medir la intensidad fluorescente. Los datos brutos se exportarán, y se calcularán la amplitud pico y la frecuencia.

5 Se evaluará la inhibición por la proteína terapéutica de las oscilaciones espontáneas de calcio mediadas por o bien NMDA o AMPA. La adición de proteína terapéutica inhibirá las oscilaciones mediadas por el receptor AMPA. Se esperará que las proteínas terapéuticas que reducen las oscilaciones de calcio a niveles por debajo de un 70 % del control impacten de manera negativa sobre la actividad de la red del SNC *in vivo* y la actividad neuronal espontánea electrofisiológica *in vitro*.

10 Ejemplo 5: Cálculo de la puntuación de secuencia

La puntuación de secuencia de cada oligómero se calculó para predecir la idoneidad de los oligómeros. La puntuación de secuencia es un cálculo matemático determinado por todos los oligómeros y se basa en el porcentaje de nucleótidos G y C, o análogos de los mismos, dentro de una secuencia de oligómero dada. Para calcular la puntuación de secuencia se aplicó a todos los oligómeros la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{número de nucleótidos C o análogos de los mismos} - \text{número de nucleótidos G o análogos de los mismos}}{\text{longitud nucleotídica}} (1)$$

20 Un cálculo de ejemplo es dado para el oligómero ASO-000013 (SEQ ID NO: 686; puntuación de secuencia 0,25): ATTtccaattcaCTT: 4-0/16 = puntuación de secuencia de 0,25.

Se calculó la puntuación de secuencia de los oligómeros seleccionados para estudios adicionales. Para determinar el valor de corte para la puntuación de secuencia, se realizó un estudio de tolerabilidad *in vivo* como se muestra en el Ejemplo 6.

Ejemplo 6: Tolerabilidad *in vivo*

30 La tolerabilidad *in vivo* de los oligómeros se ensayó para ver cómo se toleraba el oligómero cuando se inyectaba en un animal.

Sujeto

35 La tolerabilidad *in vivo* de los oligómeros se ensayó en ratones y ratas. Los animales para la qPCR de Tau y los estudios del comportamiento eran ratones hembra C57Bl/6J, adultos (20-30 g; Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME) guardados en 3-4 por jaula. Los animales se guardaron en bioterios mantenidos a temperatura constante (21 ± 2 °C) y humedad (50 ± 10 %) e iluminados durante 12 horas por día (luces encendidas a las 0600 horas). En algunos casos, se usaron ratones transgénicos machos y hembras (30-40 g) que expresaban un transgén de tau derivado de una PAC humana, haplotipo H1 conducido por el promotor de tau (Polydoro et. al., *J. Neurosci.* (2009) 29(34): 10.741-9), y en los que el gen de Tau de ratón nativo estaba sometido a delección, para valorar las variables de interés farmacodinámicas y las concentraciones de fármaco en tejido. Para los estudios de la infusión intratecal, se guardaron individualmente ratas Sprague Dawley hembras (180-225 g en el ensayo; Harlan) en bioterios mantenidos a temperatura constante (21 ± 2 °C) y humedad (50 ± 10 %) e iluminados durante 12 horas por día (luces encendidas a las 0600 horas). Todos los animales tenían acceso *ad libitum* a la comida y al agua durante todo los estudios. Los estudios del comportamiento se llevaron a cabo entre las 0700 y las 1500 horas. Los animales se mantuvieron de acuerdo con las directrices de el "Animal Care and Use Committee of the Bristol-Myers Squibb Company", y la "Guide for Care and Use of Laboratory Animals" publicada por los "National Institutes of Health". Los protocolos de investigación fueron aprobados por el "Bristol-Myers Squibb Company Animal Care and Use Committee".

50 Vías de administración -Inyecciones intracerebroventriculares o intratecales.

Los oligómeros se administraron a ratones o bien por inyección intracerebroventricular(ICV) o inyección intratecal. Las inyecciones intracerebroventriculares se realizaron usando una micro jeringa Hamilton equipada con una aguja de calibre 27 o 30, de acuerdo con el método de Haley and McCormick. La aguja estaba equipada con una guardia de polietileno a 2,5 mm desde la punta con el fin de limitar su penetración en el cerebro. Los ratones se anestesiaron usando anestesia de isoflurano (1,5-4 %). El ratón a inyectar, que pesaba 20-30 g, se agarró por la piel floja en la parte de atrás del cuello con el pulgar y los primeros dedos de una mano. A continuación, aplicando presión leve pero firme, se inmovilizó la cabeza del animal presionando frente a una superficie plana firme. A continuación, se insertó la punta de la aguja a través del cuero cabelludo y el cráneo, aproximadamente 1 mm lateral y 1 mm caudal hasta el bregma. Una vez que se colocó la aguja, se pasó el oligonucleótido antisentido en un volumen de 5 microlitros en vehículo de solución salina y se inyectó en el ventrículo lateral derecho (o izquierdo) durante 20-30 segundos. La aguja se dejó en el lugar durante 10 segundos antes de retirar. Este procedimiento no requiso de cirugía o incisión. Los animales se calentaron sobre almohadillas térmicas hasta que se recuperaron del procedimiento. Se recolectó tejido cerebral (región cortical frontal, derecha) sobre hielo seco o RNAlater para el análisis de la concentración de fármaco y qPCR de Tau respectivamente en múltiples momentos tras la dosis, por ejemplo, 1 semana a 16 semanas después de la dosis.

Para las inyecciones intratecales (IT) de ratones, los animales se mantuvieron bajo ligera anestesia de isoflurano (1,5-5 %). El ratón se agarró con seguridad con una mano por la cintura pélvica, insertando una aguja de 1/2 pulgadas 30G conectada a una jeringa Hamilton dentro del tejido entre la cara dorsal de L5 y L6, perpendicular a la columna vertebral. Cuando la aguja entró en el espacio subaracnoideo, se observó un repentino movimiento lateral de la cola. Este reflejo se usó como indicador de la colocación con éxito de la aguja para la administración IT. Se inyectó un volumen de 5-10 µl de oligonucleótido antisentido lentamente (durante aproximadamente 60 segundos) en el espacio subaracnoideo.

Para las inyecciones intratecales en ratas, se implantaron quirúrgicamente catéteres intratecales usando métodos descritos por Yaksh and Rudy, *Physiol. Behav.* (1976) 17(6): 1.031-6. La rata se montó a un marco esterotáxico con anestesia de isoflurano mantenida a través de una fosa nasal. Se realizó una incisión en la piel comenzando aproximadamente en la línea de unión de las orejas y extendiéndose caudalmente aproximadamente 3 cm a lo largo de la línea media. El músculo en donde se unía la cresta occipital del cráneo se cortó aproximadamente 3 mm lateral sobre ambos lados de la línea media muscular. Usando retractores o forces, se despegó caudalmente el músculo para exponer la membrana cisternal en la base del cráneo. Se retiraron con cuidado de la membrana la fascia y el tejido. Se usó el extremo biselado doblado de una aguja de calibre 16-22 para hacer una incisión lateral de 1-2 mm en la membrana cisternal. Se insertó un catéter IT esterilizado, hecho de tubo de polietileno (tubo PE10 estirado hasta aproximadamente un diámetro exterior de 1,3 mm), a través de la incisión y se avanzó con cuidado caudalmente a través del espacio subaracnoideo mientras se giraba entre el pulgar y el índice y mientras se tiraba suavemente de la base de la cola para alinear la médula espinal usando la otra mano. Si se encontraba alguna resistencia, el catéter se retraía ligeramente, y de nuevo se avanzaba lentamente. Una vez que el catéter había avanzado al área deseada, se lavó con 20 µl de solución salina estéril y el final craneal se pasó a través de la piel usando una aguja de calibre 19 aproximadamente 1 cm desde la incisión. El catéter se introdujo con un pasador. A las ratas se les dio antibióticos orales durante 5 días tras la cirugía. Al menos cinco días después de la cirugía, se diluyó una inyección de oligonucleótido antisentido única en agua y se administró por una bomba de infusión programable (Knopf) a una velocidad de 10 µl/minuto en un volumen de 10 a 50 µl. Se pasó una breve descarga de solución salina de 5 µl justo antes de la administración del oligonucleótido antisentido y se pasó una descarga de 10 µl de solución salina justo después de la administración del oligonucleótido a una velocidad de 10 µl/minuto para cubrir el volumen muerto del catéter (6-7 µl). También se pasó una descarga de solución salina de 20 µl a los animales 1-2X/semana hasta que fueron usados para un experimento.

Evaluaciones conductuales de la tolerabilidad aguda

Durante una hora tras la inyección única de oligonucleótido antisentido ICV o IT, se observaron los efectos secundarios conductuales en los animales y se puntuaron según la gravedad de los efectos secundarios en una escala de cero (no efectos secundarios) a 20 (convulsiones que dan como resultado la eutanasia). La escala de tolerabilidad estaba dividida en 5 categorías conductuales: 1) hiperactividad 2) actividad disminuida y arousal 3) disfunción motora/ataxia 4) postura y respiración anormal y 5) temblores/convulsiones. Cada categoría se puntuó sobre una escala de 0-4, con la peor puntuación total posible de 20. Se observaron los cambios en el comportamiento en la jaula de los animales y, a continuación, se sacaron de la jaula para observaciones más detalladas que incluían la medición de la fuerza de presión y el reflejo de enderezamiento.

Reconocimiento de objeto novedoso

La memoria de reconocimiento a corto plazo se midió usando la tarea de reconocimiento de objeto novedoso (NOR). La prueba NOR se basó en el comportamiento espontáneo de los roedores para explorar un objeto novedoso más que uno familiar (Dodart et. al., *Neuroreport* (1997) 8(5): 1173-8; Ennaceur and Delacour, *Behav. Brain Res.* (1988) 31 (1):47-59). Después de un intervalo de retención de una hora entre las sesiones de entrenamiento (T1) y de ensayo (T2), los ratones que recuerdan los objetos desde la sesión de entrenamiento mostrarán una preferencia por el objeto novedoso en la sesión de ensayo. Para estos experimentos, los animales se manejaron durante 3 días y se habituaron a la cámara (48 cm x 38 cm x 20 cm) el día antes de la sesión de ensayo. La cámara estaba hecha de polietileno y revestida con suelo de vinilo. El día del ensayo, los animales se colocaron en la cámara de ensayo rectangular y se dejaron que exploraran dos objetos idénticos (7,6 cm de alto x 5,1 cm de ancho) durante un periodo de entrenamiento de 15 minutos. Una hora más tarde, los ratones se colocaron de nuevo en la cámara de ensayo durante un periodo de ensayo de 10 minutos, este tiempo con un objeto que habían observado durante el entrenamiento y un objeto novedoso. Los objetos se limpiaron concienzudamente con etanol al 25 % entre las sesiones de entrenamiento y de ensayo y entre sujetos, y se limpiaron de nuevo al final del día con detergente suave. Únicamente se consideraba exploración del objeto cuando el hocico del animal se dirigía al objeto. La exploración se registró usando el programa informático de rastreo ObjectScan (Cleversys, Reston, VA). Los datos se registraron como porcentaje del tiempo gastado explorando los objetos (es decir, tiempo nuevo/tiempo nuevo+familiar *100).

Laberinto acuático de Morris

El aprendizaje y la memoria espacial se evaluó en el ensayo de Laberinto Acuático de Morris (Morris *J. Neurosci.* (1984) 11(1):47-60). El laberinto acuático representa una piscina con 120 cm de diámetro. El agua se volvió opaca usando tempera no tóxica blanca (20 °C ± 1). La piscina estaba rodeada de distintas entradas extras al laberinto.

Antes del entrenamiento de la plataforma escondida, todos los ratones se expusieron a la piscina del laberinto acuático dejándolos bucear por el conducto rectangular durante 2 pruebas de entrenamiento previas. La plataforma de escape estaba colocada en el medio del conducto. Si un ratón no era capaz de encontrar y montarse en la plataforma durante una prueba de 60 s, era guiado a la misma y se dejaba que se sentara durante hasta 10 s. Después del entrenamiento previo, los ratones se sometieron al entrenamiento de la plataforma escondida, durante el cual una plataforma de 10x10 cm estaba sumergida 1,5 cm por debajo de la superficie. La ubicación de la plataforma permanecía la misma a lo largo de todo el entrenamiento mientras que el punto de suelta variaba aleatoriamente entre las cuatro pruebas diarias así como a través de los 4 días de entrenamiento. Los ratones recibieron 2 sesiones por día durante 4 días consecutivos. Cada sesión consistía en 2 pruebas con un intervalo inter prueba de 10 min. El tiempo máximo permitido por prueba era de 60 s. Si un ratón no encontraba o se montaba en la plataforma, era guiado a la plataforma por el experimentador. A todos los ratones se les permitió sentarse sobre la plataforma durante 10 s después de cada prueba de entrenamiento.

Para los ensayos de prueba, se retiró la plataforma y a cada ratón se le dejó nadar durante 60 s. El punto de suelta para los ensayos de prueba era 180° desde la ubicación de la plataforma usada durante el entrenamiento de la plataforma escondida. Después de 60 s, los ratones fueron guiados a la ubicación de la plataforma antes de rescatarlos de la piscina. Para la memoria temprana los ratones rescatados se probaron durante 2 h después del último entrenamiento de la plataforma escondida; el recuerdo de la memoria a largo plazo se evaluó 16 h tras el último entrenamiento de la plataforma escondida. 2 h tras el ensayo de prueba de 16 h, todos los ratones se sometieron a entrenamiento de plataforma visible, donde la entrada local (piscina construida usando legos) estaba ubicada por encima de la plataforma escondida. A los ratones se les presentó 2 pruebas entrenamiento. Se registraron todos los comportamientos con un sistema de rastreo por video (Cleversys Inc). Se registraron automáticamente las latencias de escape, la distancia recorrida, la rutas de nado, la velocidades de nado, y cruces de la plataforma para análisis posterior.

Pasarela

La Pasarela (Noldus, Holanda) es una técnica para el análisis de los andares automatizada y computerizada que permite la cuantificación objetiva de los múltiples parámetros estáticos y dinámicos de los andares. Se colocaron los ratones en un extremo de la pasarela y se dejaron que exploraran libremente durante 3 min o hasta que tuvieran 5 pruebas completas, lo que suceda primero. Los datos se exportaron y se clasificaron usando el programa informático Catwalk. Se usó una media de las pruebas clasificadas para el análisis de datos. Las medidas de interés incluyen, pero sin limitación: posición de la huella o la distancia entre la posición de la pata trasera y la colocación previa de la pata delantera ipsilateral, posturas duales iniciales y finales, velocidad de balanceo de la pata, y parada de la pata o la duración del contacto de la pata con la placa de cristal en un ciclo de una etapa.

Estadísticas del comportamiento

Los análisis estadísticos para todas las pruebas conductuales se llevaron a cabo usando GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA). Para NOR, los datos se analizaron usando o bien una prueba t pareada para los análisis dentro del grupo o por un ANOVA por una prueba post-hoc de Dunnett para los análisis entre grupo. Para MWM, se usó un ANOVA de MWM repetida para analizar la fase de adquisición y un ANOVA unidireccional seguida de post-hoc de Dunnett para los análisis del ensayo de prueba.

Resultados

La tolerabilidad aguda *in vivo* para los oligómeros determinada basándose en los anteriores ensayos se muestra en la Figura 5. El umbral de tolerabilidad acumulativa *in vivo* tras una inyección ICV de 100 µg de un oligómero se estableció en 4.

Además, se estudió la correlación entre la puntuación de secuencia de cada oligómero y la tolerabilidad aguda *in vivo* del oligómero. El análisis de correlación muestra que los oligómeros que tienen tolerabilidad *in vivo* por debajo de 4 tienden a tener una puntuación de secuencia igual a o mayor que 0,2. Véase la Figura 3. Por lo tanto, La Figura 3 indica que la puntuación de secuencia de los oligómeros puede usarse para predecir la tolerabilidad *in vivo* de los oligómeros.

Ejemplo 7: Reducción *in vitro* en la proteína Tau

Para cada uno de los oligómeros que se dirigen a la 3' UTR de un transcrito de *MAPT* se investigó su capacidad de disminuir la proteína Tau en neuronas primarias de ratón que expresaban el gen *MAPT* humano entero como un báculo que contenía transgén (C57-bl6 BAC-Tg hTau; Polydoro et. al., *J. Neurosci.* (2009) 29 (34): 10747-9). Los cultivos de neuronas de cerebro anterior embrionario de ratón hTau primarias no expresaban tau de ratón endógena ya que el *tau* de ratón estaba desactivado. Las neuronas primarias se generaron por digestión de papaína de acuerdo con el protocolo del fabricante (Worthington Biochemical Corporation, LK0031050). Brevemente, se diseccionaron los cerebros anteriores de embriones E18 BAC-Tg de ratón hTau que expresaban el gen de la proteína asociada a

microtúbulo Tau (*MAPT*) humano entero en un trasfondo genético nulo para *MAPT* murino y pueden incubarse a 37 °C durante 30-45 minutos en solución de papaína/ADNasa/solución salina equilibrada de Earle (EBSS). Después de la trituración y la centrifugación del sedimento celular, la reacción se paró mediante incubación con EBSS que contenía inhibidores de proteasa, albúmina de suero bovino (BSA) y ADNasa. Las células se trituraron y lavaron con Neurobasal (NB, Invitrogen) suplementado con B-27 al 2 %, 100 µg/ml de penicilina, 85 µg/ml de estreptomycin y glutamina 0,5 mM. Las células se sembraron en medio NB suplementado sobre placas de obtención de imágenes ópticas de 96 pocillos recubiertas por poli-D-lisina (BD Biosciences) a 15.000 células/pocillo.

Después de obtener los cultivos de neuronas de cerebro anterior embrionarios de ratón hTau primarias que expresaban un gen *MAPT* humano, los cultivos se trataron con oligómeros para inhibir el ARNm de Tau y la expresión proteica. A continuación, los cultivos se sometieron a inmunocitoquímica y obtención de imágenes para medir la inhibición. Un día después de la siembra (DIV 1), se retiró la mitad del medio neurobasal (NB) suplementado en los cultivos de neuronas de cerebro anterior embrionarios de ratón hTau primarias y se reemplazó por medio NB suplementado que contenía diferentes concentraciones de oligómeros LNA. Los cultivos de neuronas de hTau primarias se cultivaron con oligómeros LNA hasta 13 días después de la siembra en placa (DIV 13). El DIV 13, se aclararon los cultivos con solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco que carecía de calcio y magnesio (DPBS, Invitrogen) y se fijaron en paraformaldehído al 4%/sacarosa al 4%/DPBS durante 15 min. Los cultivos se aclararon y, a continuación, se bloquearon y permeabilizaron en DPBS más Tritón X-100 al 0,1 % (TX-100) y BSA al 3 % durante una hora a temperatura ambiente. Los cultivos se aclararon y, a continuación, se incubaron durante dos horas a temperatura ambiente con anticuerpo primario 1:500, anticuerpo Tau5 para medir la proteína Tau, Invitrogen AHB0042; y 1:500, anticuerpo β -III tubulina (TuJ-1) para medir el área de neurita, Abcam ab41489) en DPBS más BSA al 3 % y TX-100 al 0,1 %. Los cultivos se aclararon y se incubaron con colorante nuclear Hoeschst 33342 (1:800, Invitrogen) y anticuerpos secundarios conjugados con fluorescencia AlexaFluor (Invitrogen, 1:500) en DPBS más BSA al 3 % y TX-100 al 0,1 % durante una hora a temperatura ambiente. Los cultivos se aclararon abundantemente y se almacenaron en DPBS hasta la obtención de imágenes. La obtención de imágenes se llevó a cabo usando el sistema de obtención de imágenes por inmunofluorescencia automatizado Cellomics VTi. En resumen, usando pocillos no tratados, se establecieron los niveles de saturación para cada canal de fluoróforo en un 70 %. A continuación, se adquirieron 12 imágenes secuenciales de cada pocillo, y se calcularon la intensidad de fluorescencia total y el área de fluorescencia total para tanto las proteínas Tau como TuJ-1 usando el programa informático de análisis de imagen Cellomics VTi SpotDetector (versión 4). Para evaluar la reducción de la proteína Tau resultante del tratamiento con oligómero, se creó una relación de la intensidad de fluorescencia total de Tau5 y el área de fluorescencia total de Tuj-1 (Tau/TuJ-1) para cada pocillo y, a continuación, todos los datos se normalizaron a la relación media de Tau/TuJ-1 de los pocillos no tratados. La intensidad de Tuj-1 actúa como un patrón interno para cada muestra. Para evaluar la toxicidad neurita/neuronal del tratamiento con oligómero, el área de fluorescencia total de Tuj-1 de cada pocillo se normalizó al área media de la fluorescencia total de Tuj-1 de los pocillos no tratados. Los recuentos de núcleos de cada pocillo también se adquirieron como una medida alternativa de la toxicidad asociada al tratamiento con oligómero LNA. Los datos se expresan como media \pm S.D. Para la inmunocitoquímica, los puntos de datos representan la media \pm S.D. de pocillos tratados por triplicado. Los valores de potencia se generaron usando pocillos tratados con una amplio intervalo de concentración de oligómero LNA, del cual los valores de Tau/TuJ-1 y Tuj-1 normalizados resultantes se analizaron en comparación con los valores normalizados de muestras control con solución salina. El análisis se hizo usando regresión no lineal con valores superiores e inferiores establecidos en valores fijos de 100 % y 0 %, respectivamente, en donde la inhibición del 100 % representa una reducción completa de la señal en comparación con la muestra control (Figura 3). Para la qPCR, los datos se analizaron usando un ANOVA unidireccional con un ensayo de comparación múltiple de Dunnett para comparar los grupos tratados con solución salina y oligómero LNA. La significación estadística estaba establecida a un valor de $p < 0,05$.

La reducción de la proteína Tau por cada oligómero se comparó con la solución salina. Los resultados de la reducción de la proteína Tau en comparación con la solución salina se muestran en la Figura 6. Si el nivel de la proteína Tau en neuronas tratadas con oligonucleótido antisentido era igual o mayor que en las células control, la inhibición en porcentaje se expresa como inhibición cero. Si está presente, "N.D." indica "no determinado" y "TBD" indica "a determinar".

Ejemplo 8: Priorización de oligómero

Las propiedades de los oligómeros seleccionados pueden describirse como se muestra en la Tabla 1. Basándose en estos criterios, se seleccionaron determinados oligómeros para el ensayo de respuesta a dosis adicional *in vitro* e *in vivo*.

Tabla 1: Sumario de los criterios usados para priorizar oligómeros para el ensayo adicional.

Ensayo	Criterios de priorización
Reducción de proteína Tau	> 70 % reducción en proteína Tau (oligómero 5 µM)
Oscilaciones de calcio	<25 % reducción en oscilaciones de calcio
Puntuación de secuencia	Puntuación de secuencia $\geq 0,20$

En otra realización, los oligómeros pueden seleccionarse basándose en las siguientes características: (1) reducción de proteína Tau > 30 % reducción en proteína Tau (oligómero 5 µM); (2) oscilaciones de calcio <25 % reducción en oscilaciones de calcio; y (3) puntuación de secuencia igual o mayor que 0,2.

5 LISTADO DE SECUENCIAS

<110> BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY ROCHE INNOVATION CENTER COPENHAGEN A/S OLSON, RICHARD CACACE, ANGELA HAGEDORN, PETER HOG, ANJA MOLHART JENSEN, MARIANNE LERBECH NIELSEN, NIELS FISKER LI, DONG BROWN, JEFFREY M. MERCER, STEPHEN E.

10

<120> MÉTODOS PARA SELECCIONAR OLIGÓMEROS ANTISENTIDO

<130> 3338.035PC03/ELE/C-K/SAS

15

<150> 62/279.610
<151> 15/01/2016

<150> 62/112.058
<151> 04/02/2015

20

<150> 62/156.684
<151> 04/05/2015

<160> 805

25

<170> PatentIn, versión 3.5

<210> 1

<211> 758

30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia proteica de la proteína tau asociada a microtúbulos (Tau)

35

<400> 1

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

ES 2 893 114 T3

Ile Pro Glu Gly Thr Thr Ala Glu Glu Ala Gly Ile Gly Asp Thr Pro
100 105 110

Ser Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val Thr Gln Glu Pro Glu Ser
115 120 125

Gly Lys Val Val Gln Glu Gly Phe Leu Arg Glu Pro Gly Pro Pro Gly
130 135 140

Leu Ser His Gln Leu Met Ser Gly Met Pro Gly Ala Pro Leu Leu Pro
145 150 155 160

Glu Gly Pro Arg Glu Ala Thr Arg Gln Pro Ser Gly Thr Gly Pro Glu
165 170 175

Asp Thr Glu Gly Gly Arg His Ala Pro Glu Leu Leu Lys His Gln Leu
180 185 190

Leu Gly Asp Leu His Gln Glu Gly Pro Pro Leu Lys Gly Ala Gly Gly
195 200 205

Lys Glu Arg Pro Gly Ser Lys Glu Glu Val Asp Glu Asp Arg Asp Val
210 215 220

Asp Glu Ser Ser Pro Gln Asp Ser Pro Pro Ser Lys Ala Ser Pro Ala
225 230 235 240

Gln Asp Gly Arg Pro Pro Gln Thr Ala Ala Arg Glu Ala Thr Ser Ile
245 250 255

Pro Gly Phe Pro Ala Glu Gly Ala Ile Pro Leu Pro Val Asp Phe Leu
260 265 270

Ser Lys Val Ser Thr Glu Ile Pro Ala Ser Glu Pro Asp Gly Pro Ser
275 280 285

Val Gly Arg Ala Lys Gly Gln Asp Ala Pro Leu Glu Phe Thr Phe His
290 295 300

Val Glu Ile Thr Pro Asn Val Gln Lys Glu Gln Ala His Ser Glu Glu
305 310 315 320

His Leu Gly Arg Ala Ala Phe Pro Gly Ala Pro Gly Glu Gly Pro Glu
325 330 335

Ala Arg Gly Pro Ser Leu Gly Glu Asp Thr Lys Glu Ala Asp Leu Pro

ES 2 893 114 T3

Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser Lys Cys
 595 600 605

Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln
 610 615 620

Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly
 625 630 635 640

Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly Gly Gln Val Glu Val
 645 650 655

Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp Arg Val Gln Ser Lys Ile Gly
 660 665 670

Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly Gly Asn Lys Lys Ile
 675 680 685

Glu Thr His Lys Leu Thr Phe Arg Glu Asn Ala Lys Ala Lys Thr Asp
 690 695 700

His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser Gly Asp Thr
 705 710 715 720

Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile Asp Met
 725 730 735

Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala Asp Glu Val Ser Ala Ser
 740 745 750

Leu Ala Lys Gln Gly Leu
 755

<210> 2
 <211> 140924
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 2

5
 10

```

gggattacag gcgtgagcca ccacaccag cccagaatgt ttattagaat gcacaattaa      60
taccagaggc agtggggaag gaaggactga gcagaggagg aagttgagtt gtgattcaac      120
ccaacaactg cctggctggc atggggagct ctggaggttaa atagggccat cagactttcc      180
cagtgtgggg ccaacatgac tgggtcttta taccgccacc tctgtcagtc actcaacgtg      240
gtctccctgc aacaaggtga ctcttgacgc cgagacaatc cctgaaggga cagaggctga      300
agcctgtctg ccaacagcac tcccagtgcc tggaacaagt ccttcctat aggggaatct      360
gggcggcaca cctccatctc catgtccatc acatacgata tcacagacat ttaaattatt      420
    
```

ES 2 893 114 T3

-

tgataactgt acataagagt ttcctttata atcttataga tcttatttta tgcatttgaa	480
aatattcttc tgagacaggg cttttatcat attgccatag ggtgccacga tataaaaaag	540
gttaaact ctctgattca gaagtatcca atgatgactt ctctctcatg catttaattg	600
aaaatctggt ttttctcctt ctctgctagt tctctacctc tctccccacc tcccacatca	660
tagcctattc acatatgtct gaatctcatg atagacaagt tcaggttctt ttcccaggtt	720
ctttttacca catccccca cccccacata aaaagtatat atggcacagc ctaggttcca	780
cccaaactct ttctcctctt ctctctgggc ccacaactct cctacataca ttggtatacc	840
ttgcgcttag ggatggccat gtgactaagt tctaacagtg gaacatgatc agatgccact	900
tccagcctct aagacagcca gtgtgtttcc tccataagct ccttctcttc ctcccaactg	960
gagactctaa atgatgacct tgcctcaagc aagcaacaa caagtcctc aggggtggtg	1020
taggctgcaa atggaaggag cttgagtccc aaaccttcca cggagaaggc tggctaccaa	1080
cctggatcac taccacaaga ctgctcgaag agttggttg aaccattgtg ttttggggtc	1140
tatttattac aacagtttag cttgctttgt gaatagattt agtggcagag cctccaaatt	1200
ctatagatac attgatctca gtcccaaccg catctggaac accattaaat aaaggaattg	1260
caaaccacga gaaggtaatg aatttgtcta aggtcataca agatggctag gatcaggacc	1320
caactctcca gttttcttcc ttctctgcta ttctgccttc tgtgatccta cataagtggg	1380
catgattgta taacatatgc ggccatgaga tttctcttcc agcaagagaa agggacagga	1440
agaaagagag ggaatgcatt ttcttgccct gaattagtgt gagccattag ttacctacat	1500
tgactaaatt atctggaatg aacattcaac tctacatcac atatagttaa aatgacagat	1560
ctgcttaaga ttgtttctag catacgttat ttcaatttag gcaaatgtga ccattcagtg	1620
tgaggggacc atactgtcat taggtccctg tcagttctca attatactgt tatcttagag	1680
ggggaaaaat gtgaaatttg aatgtagacg agtgttgatt tgactgctac agtttatttt	1740
acgtatagaa ataaaataat gtgtagcaaa agcattatta caaagatgat aatgaaataa	1800
ctagtattta taatagtata atagtatagt atttataata gtatgatagt ttaatgacta	1860
tttgtcagat gttgtgtaag aaactttata cacacacaca cacacacctc atttaattcc	1920
tgtatcaatc aggatacagc acgctgtggt aacaactcct caaatctcgg tggcttgcac	1980
aacaaatgct tatttctttt ttttttttga caccaagtct tgctctgtaa caggctggag	2040
tgcaatggtg caatctcggc tcaactgcagc ctctgcctcc tgggttcaag cgattctcct	2100
gcctcagtct ctcgagtagc tgggaacaca ggcacgcgcc accacatctg gctaattttt	2160
gtgattttag tagagatggg atttcacat gttgctcagc ctggccttga actcctgacc	2220
tcaagcgatc caccacctc agcctcccaa agtgcctggga ttacaggcat gagccactgc	2280

ES 2 893 114 T3

gccagcccc aaatgtttat ttcttgctca tgtgacatgt acttctctga gtttttcctt 2340
 cctgagatct aagctgaagg aacagctctc tggagccacg ccattctggt ggcggaaagg 2400
 aagagtaaaa gtggtagaac cttgcaatgc tcttgaagcg cctatattgga atgtctacat 2460
 catgtaaatg gtaatggaca agtatgtata atccccacac caaaaaaagg ggacactatt 2520
 ggggacaata accacatttc aatgctgcaa gacggatatt gactgcaccc ccttcccact 2580
 ttcagaaaaga agaagagtaa ttttgctgaa ctccctctag agactggaaa tgtcccttcc 2640
 agttggggtg attagggagg gctttggtaa aatttgagct agagtttgaa ggttaggtag 2700
 actactggtg ggtgaagaaa gaacaaggac cttttagagc aaaggaaaac ctccagaatta 2760
 cagaggtgga aaaagagttc tagtcaagcc acttcagctg gctacagagt aggtgggaaa 2820
 gaaaatggga ggacaagggc tcagatgatg gggggttggg gcattggggg gacacttgaa 2880
 agctaaacta aggggttgaa cttaatttag gaggcagtta gaagctttta catatttttg 2940
 agcaagagag tgacataatt aaaatgatct gggccaggtg tggtggctca cacctgtaat 3000
 cccagcactt tgggaggctg aggagcttgg gtcacctgag gtcaggagat cgagaccagc 3060
 ctggccaaca tggtgaaatc ccgtcctact aaaaatacaa aaattagccg ggagtgggtg 3120
 catatgcctg taatcccagt agctgggagg ctgagacagg aaaatcgctt gaacccggga 3180
 aacaggttgc agtgagccga gatcgtgcca ctgcactcca gcctgggcaa cagagcgaga 3240
 ctccatctca aaaaaacaaa acaaacacac acaaaaaacc aaaaataaat aaataaaatg 3300
 atcacttctg aatactgatc taactagggg ttgcagggtg ggctgatata gggagaaact 3360
 ggagagcaag gagatcacta aggtccctac atgtccagaa ccaagataga ggtcttgaac 3420
 taggatggtg gcagttagaa caacaacaac aaaaagtcaa ttccaggctg agtgcagtgg 3480
 ctcatgcttg taatccaac gctttgggag gctgaggtgg gagttagaaa gcagcctggg 3540
 caacactgca agacctctc tctaaaaaaa aaaaaaaaaa aaagttagcc aggtgtggtg 3600
 gtgccacct gtagtccag caactcagaa ggctgaggtg ggaagattgc ttgagcccca 3660
 ggagttcaag cttgccgtga gctacgattg tgccactgca ctccagcctg agcaagacct 3720
 tgtctccaaa aaaaggtcaa ttccactgac ttttctaagg tgtacaccat caaggggcag 3780
 ctccatctcc aggccattgg ctcatgagac attctgtagt cagaaggcta gggcagattg 3840
 ctttgagcaa gccccatgg tggttctcac tcctacttct ttgggtatat gccctctgt 3900
 ttaaaaataa agttaatatg catttaaaaa aaaaaaggag aaaaagggtca gttccagaaa 3960
 ctgtgtgaat aaagcatttt acttgctttt tctattaatc tataacatat gttgattttt 4020
 taaaaagaat ataagagcta tgcaaattgg agcttcaaga caacttccca tctccctagg 4080
 aggagatggc tgcctaaac cccctacat agaaatcacc ccaactgctg ggcttaaact 4140
 tgatgttggg gaaatgaaaa atccaagcta aggccgaagc ctggggcctg ggcgaccagc 4200

ES 2 893 114 T3

agaatgagga ccaactggtca gtttcaggct gaggtgctc ttccagggga caatctctag 4260
 ctggccotta aacattcaga cttcaagctc tatttacagc ataaaggtgt ttcaaaagac 4320
 gtgatacaaa taactgcaaa tgctctgca tgtgtaagc actgtttgaa attcgtctaa 4380
 ttttaagattt ttttttctga cgtaacggtt agattcacgt ttctttttt ttaagtacag 4440
 ttctactgta ttgtaactga gttagcttgc ttttaagccga tttgtaagg aaaggattca 4500
 ccttggtcag taacaaaaa ggtgggaaa aagcaaggag aaaggaagca gcctggggga 4560
 aagagacctt agccaggggg gcggtttcgg gactacgaag ggtcggggcg gacggactcg 4620
 agggccggcc acgtggaagg ccgctcagga cttctgtagg agaggacacc gccccaggct 4680
 gactgaaagt aaagggcagc ggaccacagc gcggagccac tggccttgcc ccgaccccg 4740
 atggcccgaa ggaggacacc cccccaca acgacacaaa gactccaact acaggaggtg 4800
 gagaaagcgc gtgcccacg gaacgcgctg gcgcgctgcg gtcagcgccg cggcctgagg 4860
 cgtagcggga gggggaccgc gaaagggcag cgcgagagg aacgagccgg gagacgccgg 4920
 acggccgagc ggcagggcgc tcgcgcgcg ccaactagtgg ccgaggaga aggctcccgc 4980
 ggagcccgcg ctgcccggcc cctcccctgg ggaggctcgc gttcccctg ctgcgcctg 5040
 cgcccccgc cggcctcagg aacgcgcct cttcgcggc gcgcgcctc gcagtcaccg 5100
 ccaccacca gctccggcac caacagcagc gccgctgcca ccgcccacct tctgcccgc 5160
 ccaccacagc caccttctcc tctcctcctg tctctcccg tctcgcctc tgtcgaactat 5220
 caggtaagcg ccgcggtcc gaaatctgcc tcgccgtccg cctctgtgca cccctgcgcc 5280
 gccgcccctc gccctccctc tccgcagact ggggcttctg gcgcccggca tcggtcgggg 5340
 ccaccgagc gccctccct gcctcccctg ctgggggct ggggcccagg cggcctggaa 5400
 agggacctga gcaagggatg cacgcacgcg tgagtgcgcg cgtgtgtgtg tgctggaggg 5460
 tcttcaccac cagattcgcg cagaccccag gtggaggctg tgccggcagg gtggggcgcg 5520
 gcggcggtga cttgggggag ggggctgcc ttcactctcg actgcagcct tttgccgcaa 5580
 tgggcgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg gaggggtccg 5640
 ataacgacc ccgaaaccga atctgaaatc cgctgtccct gccgctgttc gccatcagct 5700
 ctaagaaaga cgtggatcgg gttctagaaa agatgactcc ctgcacgcc ctcctgcac 5760
 ctcccagca gtgattccga cagggcctc actgcccctg attttaggcg ggggcccggc 5820
 ccctcccctt ttctccttc agaaaccctg aggggacatt tgggggctgg gagaaatcga 5880
 ggagatgggg aggggtccac gcgctgtcac tttagttgcc cttcccctg cgcacgcctg 5940
 gcacagagac gcgagcagc ccgtgcctga gaacagtgcg cggatcccac tgtgcacgct 6000
 cgcaaaggca gggttcacct gcctggcga tgtggacgga ctgcggggc gctggtcccc 6060

ES 2 893 114 T3

gttcgcgggc acgcacagcc gcagccacgc acggatgggc gcggggctgc aggtgcatct 6120
cggggcggat ttctttctca gcgctcggag cgcagggcgc cggcgtgtg cgtccctgc 6180
cggaggcgcg gggctggcgc gcagggctcg cccctcactg cggcagtggg tgtggacct 6240
ggtagggcgcg gaagggggag gataggctgt gcctcctccc actcccgcc ccagccccc 6300
ttttttccc cctcggaaag cgaggtgcca tctttttctg gcgtgtcacg tctttacggt 6360
gccatgccaa accgggtggc cgggcttcat aggacagggc ggggcctggc attaaagga 6420
gggggacaat cagcgcgtaa atcttggcgt tttgctgctg cggcgtgag cactgggggc 6480
gttcgcccag caccttcttc gggggctctt tgctttgtct gtagaggta cgtgatctgc 6540
gctcccagcc ctggtttctg gcttttattc tgagggtgtt cagtcaacct cccccctacg 6600
cccattgcgc tctctttcct ttttgcctc tcatttccga gccattgtt ggatctcgag 6660
gcttgcctgg ttgatgaac tcgagtcaac cccccgacc cggcacgca tggaacgggc 6720
gtgaccgcgc gcagcctcgt ctcgagctc gccggcgcgc ggaagcttct gaagggatgg 6780
gattcagctc tccgtgcgcg ctgcgggcgc cggcagagg atctcgccc tccctacacc 6840
ccaagtgtcc tgagggccac gccacaccag gttgccagc gagggacgct ggctaccat 6900
ccggggatgg gtggggagcc ctggcggggc ctctcggct ttacgcctg ttgcttcgcc 6960
tggccggaga atgtgaggaa ggggcataag gttactggtg cttcggccac acccatcttt 7020
ctgagccac tggactgggc gcagaggggg gattgccatg gaaaccacag gtgtccggag 7080
aggggatctt ggggctggcc tcacccttc cctgcggaga ttggggacc tgggtaggg 7140
ggagccgcgc ccagtcggcc tcctggagga cacgggagga agccccgaac ccccgccct 7200
gaggtggttt ctgattggcc cctggaggcc gcagacacgc agataggcgc ccctgggtgt 7260
atthttatta atattatgct cgtactgatt aatattatt atcttaata aatttcacc 7320
gtgtccaagt tcaccgcgcc ccaaaaccg agtctggggc gcaggggga actcctggcc 7380
aacgaatcca tcctcgcgcc tcctgtgatg aacctgttac gcacggtttt ctggttaatt 7440
ctatcgctga aaactggtgc gggggcgca cttctgagac ggaagagcat ctaggagctg 7500
aatcctccac gcgggtcgcc caggttgatc tgaatttctg ggaatggct tggctgccc 7560
ccgggacca gcccgacct ccttgacggt gccgtagagg gctggagcct ggtactgcg 7620
aggctcctcg catggctggg cccgccgca ggggttcag agcggctcag ggatcgattc 7680
aagcatcgtc tctcctcct cgcctccaga cagagctggg cgcggggttc ccctccaga 7740
tggagcgagg gtctcgggt ggccccgaa aaggggagcc cgcggccacg gctacgtatt 7800
gccatctcgc gacagagat gtcacctcct gcctttggag gaaagggagc ccggtgggga 7860
tgagcgcatt tagccaatg ctgggaacaa agcgcactcc gcgcttctgc gatttcgctc 7920
cattttgaaa tgtgttgcg ctttgggtgg gccgctgcgg tggcaaggc cggggcgct 7980

ES 2 893 114 T3

gttaatggag gaacctcagg gggacggtcc ttcgtaggaa actctatcct ggctctgcg 8040
 gcgctttaag gaaatggctt ccctccagga cctcgagga tgcagctttt gcgcgatga 8100
 cgggtgggtg ctgaaccagc cggtgccct ctggaaatgt ctgggcacgg atcctggggc 8160
 catcgagac tctccccat tcccagcagg cgggagctct tacattccga gcgagtgacc 8220
 cctctcacc tctggcgctc acacacctgt aactccaaac ctccgtctca gaatggtcca 8280
 ggctggaagg gatgatggg gctccgacag cgactgccta gctcaccct ctgctgctc 8340
 aggctccagg ctcagcagga ccaatttgag ttctatctga tccccctcg occcttaact 8400
 gacctatcct acaggagaca gggaaatgtc tttcctaccg cggttgattc tggggtgtca 8460
 ttttgtgtt tgtgatggct gcttatattt actgtataag cattgtattt actgtataag 8520
 cattgtatta taattactgt ataagctgct tatatttact gtataagcat ctccaaatcc 8580
 tccctctacg taacaaaatt aatggataaa cagataagtg tatcccctgc ccccaccct 8640
 gctacgcagg tccggagtga ctcttgaagc tcatacatc cttggccaag tttgcttctc 8700
 taacagatgt ttatatagca ataacctggc ttggctcttg gggtcacctt tggacgattt 8760
 ggggaagggg cttgttggct ttgctgggtt ttggatgagt gacagtccat gactgttct 8820
 gctggaaggg cgtgactttt aagtggttc taatatcagg cattgctcct ccgacaggaa 8880
 caaaagaaat ggatactgcc cataaattgt tagaaaactt agaatcgctt tgattgagga 8940
 aaggtagat ttattccggt tggaaaaagt ggcctttcta ttaaactgct cctttgacct 9000
 tcatgccctt ggaggtcggg gccagcctgg agatgggata agattgtggt tttccttctg 9060
 cctttttaac atctgttgtt acagtccatt tgttgaaaat ttaaagaaac tgttttattc 9120
 cactttccct cagcatttat gtgtgtggtt tcagtagctc tgtggctata tgtacgaaca 9180
 cgtgttattt ttccaattgg acatgtgata attttccaac tggaccttgc cttctattga 9240
 tgtatttatt tagcatctc cttactccct ccttgaaaaa gaatcactca aaaacaaata 9300
 aaaacagccg taggggccta atacagtgt agacatacaa gaggtattcg gtccatacca 9360
 aatggatatt atccatgaag gataaatggg gaaatacagt ggggaagcagg tgggaaactg 9420
 cgtttgactc tgctctttcc tccaccacca cttcctcat caccgtgtc agagaccccc 9480
 aaagccccct cacactccca gaaacacccc cctggccact cctaacttgc catgcccagg 9540
 agttaggtgc ttccactagt gacatggagc tggcgtttg ggggcacctc agcaggtgac 9600
 ggggaagagaa gaccccagcc tcaccagctg ggtgcagca gggagaggag tcctcatggt 9660
 ccagcagga ctctcagctg ttttctgta aaacctggt tctcaactgg gggccactga 9720
 gatgtctaga gagatgtttt tgttttcaca actcggggag ggtgctactg acatctgtg 9780
 ggtagaggcc aggaatgctg ttaaactcc tacaaggaag gcacaggaca gtctctaca 9840

ES 2 893 114 T3

tcaaaatg acccagtccc aatgtcacca ctgctggggt tgacactggc actgctatct 9900
 taattacatt cattgagtggt cttttaggag gccctattct aagtgcttgc taagattatc 9960
 tcatttaatc ctcaaacac ttccgctatg tagcaggtgc tgttattatc tccgtgatgg 10020
 ggaaactgaa gcacagagag ggttagtaac ttgctaaaag tcacagagcc agtgggtggt 10080
 ggagctggtt gcctgacact agttccctcc cctctcagcc acatgtgggt ttacttggcc 10140
 attgtggact agtctgggaa cccagatatg atctataaca ttgaccaggt agaattattga 10200
 ttccaaaacc actgtctcac aaatgaattt ttacaagagt ctgtaatcgg agcatgacct 10260
 agaataaggt tagggagatg tggagttaaa gctctcaatt tcttatctgg ccccgacaca 10320
 gagagcaagg catttcactc tacattggtg ctctgtttat aaaacaaaga gcaaatatct 10380
 ctccctaagg tccttaaacc tcttcccca atccagggtt tctggactgc tctgccatat 10440
 gacggggcag ctggtttgat tgaccaggg aaggctggaa atcaagactg ggggatcaag 10500
 acgtagattc agtgtggcca aggtcaagtc tctgaggttt agggacatca gatccccagc 10560
 ttaggttctg tacctcggca agtgaaaagc gttggcgccc actgatgagg cctgctctga 10620
 gattgtgggt gtgggttgag ttgggtgggc ataggcaagt cctcttgtaa gaatcttttg 10680
 gcaaagatgg gcctgggagg cttttctcac ttccctgggc ccaggctttg caataagtat 10740
 tccattatac tgtggtacct tggggctacc tgagaatcct ctgtctcgcc cctgttgcct 10800
 tgccaaagag tttgctgtcc aagaattcct ttccctgtctc caggtgccat gctcctgcc 10860
 cctctgccag gttccctgcc tgcccagatg gctcccaact gagtgtgagg aggaatttga 10920
 gacaggtttt gagctttctg ggttctccag ttaggaaact ttctgtaagc atgcagatag 10980
 aatgggcttc agcaaaatac aaactcgaac aacttccatg tatagtcctt taattttctt 11040
 tgcttttttc atatttcac aggtccatg ctgagcccaa tcagggacct gatagaaatc 11100
 caaacaccat gtcagcgagt cccaagaaa tgcattttgt gccaaggcta ttcaaggaag 11160
 gtttgggagc agctcaaggc cagacactgt taccctcccc caggtcccca gtgcagggca 11220
 gtgttctgca tgtggaggca gtttggccta atggttaagg aggtaggctc tgatcgggcc 11280
 tcctgggcac aaatcccagc tcctgtctca ctgtgagacc taagccatat tgtttagctg 11340
 cttggagagt tttttgtcat ccacaacttg gagtatgatg gtacctgtct cacggggttc 11400
 catgggggtc acacaagcta acccggtact cactagggcc aagcacatag taactgctca 11460
 gtaaatggca tcatcggcgg tgcctgtgg atgagtgctt gtgattggct gaatgaccag 11520
 aggggtctaa agatcctggt gatggaatca gttgtacaga taaattgta cactgagtag 11580
 ggatcaagat aggaaaagtc ggcaactacc cagctcccct gcaccaaact gggcagaagt 11640
 ggatcctctg aaaattgcac acaccatgt ttaaatgtac acacagaact cttgccacag 11700
 gcaagcggag atttgtcatc tgctgtccct gcctcatctt cttcctgaaa tccactccat 11760

ES 2 893 114 T3

gccaggaata aactgcatgc tctccaccag cccaaactga cctgccttcc cgccagccat 11820
 cccgggcagg gtgacctggc ttagtacatc gggttcagag atctttccag tttactogtt 11880
 gaataaaaag tgagggctga tcgagaaagt aatggcagtc agggaaggcg aaggaggtaa 11940
 agaagagatt ttacaaatga agtaattcaa cagagtgctg acattggtaa actggcaaac 12000
 agatttcagg gtggttggtt gagagtagag tagaaaagga ttaaataaag caaacttgtg 12060
 gtgtactgaa tcttaggaat tccatgtatc caataagtat agtcatttat gaattaataa 12120
 attcggccta agaagccttc ttatcgctta aatcaagact aagtaacaat atatcagttt 12180
 taaaaagtca ttatatcaga aatcattta aatgatacac atagatttcc aagattttac 12240
 ttttaaccgaa actatataaa tgtgaatttg ttcacccatc ttttgacaca gggctcaggt 12300
 cttctcttgg tgtctggatc agccagttga aatttcttgt ctgttttgcc tatgccacat 12360
 taataatgca ctgtctgggt cctccgattt cagtttggat tttgggttta cattgtggag 12420
 tcacttgaat gcagaatcct tcagggattt tacttttttt ttttttttcc atggctctta 12480
 ccatcccatt tgatagtaaa tattactcac ctttatgaag tctttccaaa acattcaact 12540
 aaattttctt aaaatcattg aatgatttga agagcttatt cctcagcact tttactccat 12600
 cagcttgcac cttatttttt aatctttttt tgagacggag tctcgtctta tcgcccaggc 12660
 ttaagtgcaa tggcgcgac tgggctcact gcgacctcca cctcctgggt tcaagcaatt 12720
 ccgcctcagc ctccgccgta gccgggacta caggtacaca ccataatgct cggctgattt 12780
 ttgtattttt gtagggatgg ggtatcgcca tgttggccag gctgggtcccg aacttctgac 12840
 ccaagtgatc caccacctc ggccctccaa agtgctggga ttacaggtgt gagccaccgc 12900
 gccggccag cttgcacctt atttaggata tgtgattatt atagcaagtc tgggtgacat 12960
 acaagatfff gaatgggcac agatgacctt tagtaagtgc ttggctgtga taagaggcag 13020
 tcctgactgc agatcaggct gtgtggacc cagccttgca tgtttacaga cttcatgctc 13080
 ttattcttac agggatcag aagaacacct actggggaaa cttataaatt agtaaaagg 13140
 gggcattctc cccgccatc ttctgtctgt ctgccaggac tagcacagca ctttgaagtc 13200
 attcacatag aatcccaact taagagggtta aaatcctcct caacagactg aaaataagtt 13260
 taaattccct ttgctatatt aactcccctg aggaaagagt cttagatcaa tgtccaacac 13320
 taaaaacagt tttaaatcag caagtgagaa ttaaactctga agcaattgat aataatgfff 13380
 cattcattcc tctcctttgg ccccgctcac cctactgcta aatccaggca tcaaagagaa 13440
 gaggacata attatctcta gtcccagctg ctggttttcc ttccagccta tggcccagtt 13500
 ttctgtttta ctgagaaggc tgggtgatgtt atcttgggat ctaagtctgc agtttcacca 13560
 caaaaagtcc agggatgcac tttcatgctt gtgtcctcct ccctgggata gcaaggatat 13620

ES 2 893 114 T3

tagaagacc ctggctctgt aattgcttgt catgtgctct acagacgcca cagaatgcca 13680
agaacgaagt gctgggaagg acaaatcat ggaaccgtgg gacggtgctc ctccccagc 13740
gtaaaggaca gctcctcctc ctgaattgga gccagcgttc taaatcatgt gtcaacagag 13800
ttgtcctgga tcggatccag ttctgccatt gatttgcagg tcatttcagt ggtacctgtt 13860
tccagttgtt cttaattgaa cagtggcacc aaactattgt cttgcctcat cccctccca 13920
tggcctgtcc ccaaaaaaga gacttcttgg gtaattaatc agggcaacat caggcagtct 13980
gggcgcggtg gctcacgcct gtaatcccag cactttggga ggccgaggcg ggcagatcat 14040
gaggttagga gattgagacc atcctggctt tgtgaaaccc cgtctctact aaaaatacaa 14100
aaaattagcc gggcgtggtg gcgggcgcct gtagtcccag ctactcgaga ggctgaggca 14160
ggggaatggc gtgaaccgag gaggtggagg ttgcagtgag ccgagatcgc accactgcac 14220
tctagcctgg gcgacagagc tagacttctt ctcaaaaaa aaaaaaaaaa ggaatctctt 14280
tggttttata tatttttttt tatatatata atatataata aaatataata tatatattta 14340
tataatataa tatataaata tattatataat tatatatttt tatatattat atattatata 14400
tattatataat tatatattta tatatattata tattatataat atttatataat tatatattta 14460
tatatattat atatttatat ataataataa ttatatatta tatattatata atttatatatt 14520
atatatttat atatattata tattatataat atttatatatt atatatttat atattatata 14580
tttatatata ttatatatta tatattatata atttatatata tatatattta tatattatata 14640
atatttatata atattatata ttatatatta tatatgtata tattatataat gttatatatt 14700
atatatattt atatataata tatattgtat atattatata tctaataata tatatattat 14760
atatatatta tatattataa tatatattat atattatata tattttttata tatataatata 14820
gtataatata taatataata aaaaacataa ataataataa ttatatatta tatatattat 14880
atatatatta tatatattaa atatatttta tatatattat atatattata tatattaaat 14940
atattttata tatattatata atatatacac atatataata ataatgagg ccaggctcgg 15000
tggctcacac ttgtaatccc agcactgtgg gaggatcact tgaagccagg agtctgagac 15060
tagcctgggc acaaaaacaa gatcctgtct ctcaaaaagg aaactgtaaa aattagctgg 15120
gcatgatggc atgtgtctgt agccctagct acttgggagg ccgaagcagg aggatcgctt 15180
gagcccagga gttcaaggct acagtgagct atgattgtcc catagcactc cagcctgggt 15240
aacacagcaa ggcctgtct ctaaactttt tttttttaat tctatttata tttacatgta 15300
tttaaatgtg aatattcact acctatttgt tgcattgcctg cattttttat actgggcttg 15360
ccaaaaacc gaacagcttt ctactttgac aatgtatcag aatttaaatc agcaatatgt 15420
taataagcca agcaaagggt atatatgcaa ataaaactgt tgtctataac ctctgtttac 15480
actggggcac agcaaaagt atggtgtagt cgcattgtgaa cctgtccctt tcatagctgc 15540

ES 2 893 114 T3

-

tcattgccag gaaacatcag gaatagccat ttggaagagt catcagccct cccaccatcc	15600
gttttctgtc ttgtcttttc cctatgagca ggggaaatc cacgctggcc ccaatccca	15660
gtgcagggc tcagcctctg cctctgctgc tggtocccat gaggccagct tagaaaogga	15720
ggattttgca gaacatccct aaatccgctt gaataatgaa gtgatcattc ataaactcac	15780
ctgaacotta ttaaaccta ttaaatattt ttcctggata atcctatagg gataacttgc	15840
ctcctgggct tctctccacc gggttcagtt cttcctttag tggggaagtt cctcccttct	15900
tagcatctca actgtgcctg agaaaaggcc agtggcggct gcactctgtt ccctgtggag	15960
tgttaataaa gactgaataa attgaaataa atccctttca atgtcattaa gtgctataaa	16020
taatcatgaa ccaatgttcg atggctgatg agaaatgcaa gaaaaaattt ttaatcagta	16080
ggattcataa gttgacaatc tgggccaagt taaaaaaaaat aaaaaataaaa agacttttaa	16140
aaagatctta tcgtttgtta ccagtaagac tgaattccag aagcaagcta ctccctcatt	16200
tgtgggcccc tgttatcact ggctgcttag ggttgccaag ccctgaattc atttgtcaac	16260
taagagattt ttggccaaga ttaagatttc ccatgcctcc atatttccat ctgagaaatg	16320
gagattatac tgtcttcccc ctcagaatgg atgataatgt ggtctctctt ctgttcgcat	16380
agtcatagaa ctgaaataaa acaacttaag agaattcctt tgagcttctc agaagtgctg	16440
cagggctggg ggatgcctcc caggagccgc agtcagggtgc tgatctgaag tctttgggtg	16500
gctgacttta gcctgacctg aaatagtata gctgctgcca cctggctccc ttagcgtcag	16560
tcagacgggtg cagctggttc ctaggggtga gggctgagcc agcagggtcc gtgccaggga	16620
gggatgcatg ggtggccaca gccagcctg cactgatctt gtctgtcccc ttctttggaa	16680
ggaaggagcc ccaaacagg gtgcaagaca gtgggtgggg gtgccttgag catgacctca	16740
agtgatttcc agcccctgcc agtgctgact tctctgggga agggctggga cttccttctg	16800
ggctcaagtc acgacccttg gatggaattt cctgggagct tttctgtttt ttctggagtt	16860
ttcagttttt tctaaccag acagggactt ggtacagaat ctcatattct aattatgcct	16920
aggagcagcc tctccccacc actcacagtg tttagcatgt gacaggaatc gattaaggca	16980
tgagtgatta aattaaagcc aggcattgac ttggatggtg taatattctg acatctgttt	17040
ggtgtcaaag gcacggggca ggcgcgttaa ttgaactgct tgcacctggc atttgaattg	17100
agccagagcg gggctaaagt cagtttgctt tcaccctgta aatggagggg ttctccggag	17160
cgtggatggt gggaggtatt tcaggggtga tgcataaccc ccacctgac aatggcccat	17220
ctcttctcca gcgtggccag gtttgagtgc cagtctggg tgtccagtgg ccccatagcc	17280
ttgcgtttta gtaaaatgct gccccatta ccacctggtc tgtgcacttc ggtcactgga	17340
atthgccatc ttccagtccc gaatgtggca agccatggag ccttaagctc ttctccctcc	17400

ES 2 893 114 T3

acatcctgga acagaccocg cagtttcttc caggcattgc ctcagtttgc ccctctgttt 17460
 ccagtcacac tctcaccagc gataaaatga ttttagacct tatcatctca ccctcggatc 17520
 cttatggaaa caataatgag ttgttccctg tttcaattcc aaaattcata tccaatccgt 17580
 tttgcatgcc attgccaaat tctcccaga gcaaccccgt cacctgccct ggccctctcc 17640
 aagtgtggtc ctgccatggg catcgctgc taagccaagc tggcctcgag ctgctgccc 17700
 gggtocccac accttggctc acctccctgc ccagtcccgc ctctgccag cctgcctgt 17760
 ggctccttca tagatgccgt gctctttctg ccccttgctc acccatggca gccttgcccc 17820
 tctctccctg ccccacccc tatttaaatt gacctgacct tctcagtggt ccatcttccc 17880
 cgaagctttc ccagccttg gcactcaagg tccagaggct acgcgtttcc tctcacctgt 17940
 ggcagcgcg tgctcccag tgctcacag tttccttctt gccccgctt cctgtgtagg 18000
 actcatctgc ccacaggtt cagtcctgt gagggcaagg actgtgtctt atgtgacttt 18060
 ccttctccag tcacagagct gggcacatag atagctcaa accctcttta ttaacacagt 18120
 tggatgttga gaaatcaaac aggccaatgt caaatgagct ctccttattt aaatcaagtc 18180
 agttctccac ctctagcac tcagttccag tactctatat acatggaaat aataaaaaac 18240
 acatttcctt tgaacattc tataatcgtt cctttgccct acttcagacc aacttaacgc 18300
 actccccatt ggtccaaatg agttttgcta tacgaagatg ctgataataa tagcagcagt 18360
 ggattattct gctaaaacca ttgcctcgtt aatcctcagt cccgaggtgg ggattattat 18420
 cctcattttg cagagaagca aactgagact cagagatttc acagctgggg agggagccag 18480
 ctcatccctc tgtccaggcc caagctctct cccgcttgcc ttctgcctc tgcaacctca 18540
 gagcatcccc catctggttc tactgcctgt gctagtcgtg caggagccaa aagacacgtc 18600
 tttagtgcta aggactggag aagccatgcc ctccagcctc tgtgaatggg tcatatgtaa 18660
 catgagcctg gagaaattat ttgaaaccaa aggcaagcct ctaaaccagg ctgctgcttc 18720
 atggcgccgg tgacggcaga accaaattta gtgctgtggg caggtccaca cttatcaaat 18780
 agagaagctc atttttcttc cggctcacat caagcatgaa aaatgttcac acatacccc 18840
 cacacacaca tgctttccgg aggggtccat gtggctagag gctggaagat gtggatgaga 18900
 ggagcctggc aggtaagccc agggaagatg acattcagct tcccagacag catctacagg 18960
 gagaaattta attaaaagtg gggcggtttc cctgagcaag gcagacaaaag tcagccctct 19020
 actgttaaga aaaaggtca cagtgagagg ggaggtgagg agactgagtc tgtatttct 19080
 agtctgttgg gctacactac ctgatcccc ttctcaaaa atccacttta ctttccccat 19140
 gtctacacca atgtggttca cactctggga ccaggaaaag ggggagtgat ggggaacaga 19200
 gaagggagga gctcacacag ctgaggctgg ggttatgcat atcgaattac ttagaatttg 19260
 caacctcaca gggactttc atggcgttga aatacacttc ccacagccac cctccctcta 19320

ES 2 893 114 T3

actaaaagca agagtcattt ctcagttctg gtcttgccct ccacgttctc ctccacattt 19380
 aagaaaatcc accagctaca aagtgaagat accatatgtg atatcccacc ctagtttctg 19440
 ttttatcagg gtttgagca ggtggagcag gcagagggat catttcagcc tataaattgt 19500
 attaaggggt agtactgagt cattcttcaa gaaaagtttt agaagcatcc aaaactgaag 19560
 ggtggagcca cctggagaca gtatcatcag tcctggcccc gagcatggcc tgcataggcc 19620
 cccatggatc ccagcgggag ctgcagagtg cgggcacctt ggcacacagc cctgagtgca 19680
 aaattaggag ctgggcagag ggcactctct tgtcgccatt gggcagccca gggcacactg 19740
 gtcatagcct tagaccacga acaccctgtg cccgggggac agatgcaacc agtgtgccct 19800
 gggctgcccc atggcaacag agagatcgac acctggacct catgtcacgg ggactccact 19860
 actaaggctc ctaagactgc caccttccag tgggataagc cctgcctcct actgggcccc 19920
 caatgtgcag agaacacttg ggactacctg gctttctgga tacacaaata ttgatccaat 19980
 ctggactaat tagaaggtca gtccaataa caaatcgaag tcagctgggc gtgatggctc 20040
 actcctataa tcccagcact ttgggaggct gaggtgggca gatcatttga agccagaagt 20100
 tcaagaccag cctgggcaac atagcaaac cctgtctcta ctaaaaatac aaataattag 20160
 gctgggtgtg gtggctcatg cctgtaatcc caacagtttg ggaggctgag gcaggtggtc 20220
 acctgaggtc aggagtttga gaccagcctg gccaacaggg tgaaaccccg tgtctactaa 20280
 aaacataaaa attagccaag catgatggca tgtgcctata atcctggcta ctagggaggc 20340
 tgagacagga gagaatcgct tgaatccagg agtggttgc agtgagctga gatgtgcca 20400
 ctgcactcca gcctggttga cagagcaaga ctctgtctca aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 20460
 aaaagccatg cctggtggag cactacgtgt aatctcagct atttgggagg ctgaggcacg 20520
 agaactcactt gaacctggga ggcagtggtt gcagtgagct gagatcgcg cactgcactc 20580
 cagcctgggc gacagagtga gtgagactcc atttcaaaaa aataataaat ctgagtcact 20640
 ttaatatgtt tatttgatg tcaacctcta ggtgtttgag acaggagagt gatatggggg 20700
 cactggaaac acacaggcac ggggtgtcct cacacttggg tagcccacac gatgtgattt 20760
 cagggtgctg ggaggtcccc ccaactccca aattactaac aagtggatag tactttacag 20820
 tttatatgat ctcatattgat tcttaacatg agcctgtgag tgaaaaattc cttcccctct 20880
 tctacagatt aggacgttga gattcagggg ggttcagagg gattcagggg agtcaagtgg 20940
 cacctggagt cccgtggcta atttgaggcc ggtaggggat tcgaaccag gatttgtgct 21000
 tcttatgcct gggcttctgc tcctggggc atggtcttcc ccctagcttt ccattcact 21060
 gctttagcct aggggtccta ccctttatta aactgccagt gcctcactgc ttttctcccc 21120
 caaagacaaa aaaaaagtgt ttttgctttt gttttgtttt tcatgggcag agacctggaa 21180

ES 2 893 114 T3

tttcagcttg agaatttgtg ccatatgata aataaatcaa cagatggctt tttccttaaa 21240
 aaaaaaaaaa aaaaaaacta agatgtattt gcagtgaggc ataatttcta ccaaaaagtg 21300
 ctcaccacac tgtagtcatg ggggcaggag gcagccgcgg gtgaaggag aaatcttga 21360
 gtccaggcag ccccttctg ggctgaactg gggagctggg ggtgctgcca gccctgccag 21420
 gttctcctag gagggcag ctcatatggc tgtgggagga ggagaggga gcctcatatg 21480
 caccacatt tccaggatc tagaagacag aaggaggaaa accaccatca tgttaaagca 21540
 gacagttagg taacacatcc tgtaatacaa gttatTTTTT ccacatctaa aggctaaaaa 21600
 tagttgtag aatttaaaga taattggtaa atgagtttct atccttctag tttcacatca 21660
 aatggaatca tgctgcctc acatcactag tgcccgttat ttgtgttaa tttccacaat 21720
 gttgtctaata tccactctt gggcttccc agggatccag cctccctcac tcgccatcg 21780
 caggagatg ctttattcat ctttgtgtct tctgtgccgg gcatagcgca tggcacagaa 21840
 taagcactca gtaattgatt cacgagtga taaatggatg agtgggtgag ttcaatattg 21900
 actacaaaaa ccctaaggcc aactgggga gtggctgcgc ctgtagtccc agctgctggg 21960
 gaatctgagg caggaggatc tcttgagccc aggagtttga aactagcctg ggcgatatag 22020
 cgagaacctg tctcaaatga caaaaacagg gccagggtca gtggctcacg cctggaatcc 22080
 cagcacttta ggaggccaag atgggaggat cacttgagge caggagtccg agaccagcct 22140
 gggcaacata gggagaccct gtctctacaa aaaatTTTTT aaaaattagc tgggcatggc 22200
 ggtgtgcgct tgtagtccca gctactcagg aggctgagge aggaggatca cttgagccca 22260
 ggaaattgag gctgcagcga gccatgatgg caccactgca ctgcagcctg ggcgtcagaa 22320
 cgagacctgc tctcaaaaaa acaacaac acaaaaaaa aaggcttct taagagact 22380
 tgagaacaga aagggaaca gatacataac ttatatattt attgttcat cttccacct 22440
 tcctggaggg tggagggaa caggtctgta tttggagttt tgaatgctaa aagtgggaat 22500
 acatgtactg tttgccatga tctgttcaaa agttaagcca aatgccttag attctcctga 22560
 aaactggaat gccactgtaa actataagcc ccacttcaaa gataaaagat cttgatgaac 22620
 agggctgggt ctgtggactg ggctctccc caccacacaa ggaagggtgg tgccagttga 22680
 aggaaaatca cttaaatcct tgctgtctcc taataagtg tggctccagg tagggctgtc 22740
 agaattagca aattaaaaca caggcatct gtgaaaatta gaatttcaga taacaacaaa 22800
 taattggcat aggctgcata atgtccctca aagatatcag gtctaatct ccagaacctg 22860
 taaatgtgat cttatttga aaaggggtct ttgtagatgt ggttaaatta aggatttga 22920
 gatgggggga ttatcctgta ttatctaggt aggtcctaaa tgcagtcaca ctcatcctg 22980
 taagaggaag gaagagag atggaaaaca cagaagagaa gacaatgtgg tgatggaggc 23040
 agagattgga gtgaggtggc cacaagccaa ggactgctgg cagctaccag cagccagaaa 23100

ES 2 893 114 T3

agtccaggaa ccaattctct cttggagctc cagagggagt gtggccctgc tgacacctta 23160
 gcttcaacct agtgatcctg attttgact ttggccttca gaagtgtgag ggaatgaata 23220
 tctgttgttt taagccacca agtttatggt catttcctac agcagccaca ggaatcaaaa 23280
 acagtaagta tgtcccatgc aatgtttgtg acacacacca aaaatattac ttgttgttca 23340
 cctgaaattc aaatttaact ggttctcctg ttttttattt ggccaaccta gttcccaggc 23400
 ccaaagaag aggccttttga aatttgcaag aaagctggtt ggagctgtca gaaagtggac 23460
 tttgtaaaca cagtaccacc gaaccaatth gaactgtact acctctagac aaaagagagg 23520
 gcagtcagac agttgttctg gatttcttct ttcaacagtc atttgagcac ttactacaaa 23580
 acagaagcta tgtgtaaggg tggaggcgtt agctgttaat caggacctcc aggctaagtt 23640
 tctgtattag tccgttttca cgctgctgat aaagacatac ccgagactgg ggaatttaca 23700
 aaagaaagag gtttaattgg acttacagtt ccaagtggct ggggaagcct cacaatcatg 23760
 gcagaaggca aggaggagca agccacatct tacatggatg gcagcagaca gacagggaga 23820
 gagagcttgt gcaggggaac tcctcttttt aaaaccatca gatctcgtta gacttattca 23880
 ctatcaagag aacagcacag aaaagacctg ccccatgat tcagttactt cccaccagat 23940
 ccctcccaca acatgtggga attcaagatg agatttgta ccatatcagt taccaacctt 24000
 tccagataaa tcacgtgaaa tatcgccatt aacagagtga gctcaggtgg ttcttcagtg 24060
 catttctgat acctgaacct tccctgggaa tttcacagac catcaggctc tccacccttt 24120
 gatagcagga tagcagggcc caggttctgc aggaggagat gttaccacag gcctgaaagg 24180
 gagggagggg cagatgctac aggaagatgc tggctctgga ttcgctggag gagctttcaa 24240
 gggaaagtaga tacacactgt ctccatcatt tcactgtccat cacactctaa aatgctttgg 24300
 acaagaagca aatgttaaag acaaatgtgg cccattttcc tgtacaaaga gggctgctcc 24360
 catgccaggc tattggcact ggtgggcatg aggcttctct gctgccctgg ccgggggggtt 24420
 ctctcactca ccattggctc tctgacacct ggagagacca cacccttgg gctttcatga 24480
 tgctcacaga atccacactg ttggagcttt aaggagcctg gatcaactgg aacaggcagg 24540
 gagtactagg acagcccagc attgcccaca aatatccagg cctgataaaa gagaaaaaca 24600
 ggtagctcac aggaaaagga taaaaaaagg aggagggatt taacatgaaa aggtgcttga 24660
 tctccctcat aataaaaaga ctgctgattc catccaggca agtgacagaa aaaaaaatt 24720
 taatttaaaa agactgctga taaaaccaca gcgagacact gctgctcagg gatctgaggg 24780
 tgtgggcagc caggctgcca cgcacatggt gtcggagagg aagaccacac ccctggagca 24840
 gagggcggct gatctgtcag atgccctttg acagcacctc agcttccaag aattaacctt 24900
 ttctatgtga gcagaggcat ccatgggggg acacactggt gaatcatctg ttatgtagaa 24960

ES 2 893 114 T3

gtctggaaaa catcaggatg gaactggtga aataagtgtg gcctctgacg gaatggagcg 25020
gtccgtctgc actgctgcgg gtgccctca gatcctgtgg gtcagtgaga aaagcagtga 25080
ggaacaaggc aggtactgtg tactgtcctc tgcgtgcaag gaaggccagc gcatgcaaca 25140
gagtcacac agacatagcc taactctgga aggaagaatg agaatgcagt ttcagtggtg 25200
gcctctggtg gggagaaact ggtgaaggg agatgtcatt tccatttctc tactattaat 25260
tttgtattac catgcttaaa tgttactttt tacctttttt ttttttttg agacagggtc 25320
tctctctgtt gcccaggcag gagtgcagtg gtacaatcat ggttcaactgc agcctgaacc 25380
tcccaggctc aagcaatcct cccacctcag cctcctgagt agctgggact ataggcacgc 25440
ataccaccgt gcccagctat tttttttaat caagatggag tttttctatg ttgccaggc 25500
tggctcaag ctctggact caagcaatcc tcctgcctca gcctccaaa gggctgagat 25560
taaaacgtga gtcaccctgc ccagccaatt gctttttaa aaagattaa tgcattgata 25620
cgctcaggca tcagcacact tggaaaggat gaaaatatcc ggaagaaggg ttcttttaa 25680
aggctcctca agtgatgctg gcaggcatga cgaatgtccc tggtcacaaa agctctgatc 25740
tggcctaacc ctgtcatgtt agagactgga gtgcgtgtgt gtgcgcgcaa agtgtggggg 25800
gatgggggtg agtgtgtgtg gtgtgtaagc atgagtgtgt atgtgtgtgg tgtgggggtg 25860
tgtgtgtgtg gacgtgtgtg gagtctgtgt gtgtagtgtg tgtgtgaagt atgtggtgtg 25920
tatgtgtgac gtgaggtgtg tgtggtgtgt gagttgtgta tgggtgtgtc atgagcatgt 25980
gtgtgggcat gtgatgtgtg tgtggtgtgt aagcatgtgt gagtgtgtat gttgagcat 26040
gtgtggtgtg ttgtgatatg tgtgtggtgt gtgagcatgt gtgtgtgatg tgtctgtgtg 26100
tgggtgtgtg gagcatgtgt gttgtgtgtg tgggtcatgt gtgtggcgtg tgagcgtgtg 26160
tgtgcattgt gtctgtgagc atgtgtgagt gtgtgtgtgt tcagcatata taaggcatgt 26220
aactgaacac agcactttag agggctctcc tggagtcaga gggggtgggt aggaggagaa 26280
gggagggtgg ctagtgtgct gaagtatcta ctcttgtca tagtctgtga caaccagac 26340
tagcccatga gccaccctgt tcctgcatt tccaatgaga cctcgggtga catgttccct 26400
gaggtgaggc tgactgatgt catttgacga tcttgatgcc aaatcctttt atatcaaaaa 26460
caaccagaac actctctttt ctcttagtgc tttcaccag atgaccacat ttcacccctc 26520
cagccactct gggccagggt gcactgctgg tttgaaagg aggtctcccc tggagtaact 26580
tccgtggcg gattcacacc ctgccacag tcctgtccca gtcagcccac catggtggtc 26640
tccggttccct ccagaattcc cgcttttcag ctcatcccca cattcccga gggactgaga 26700
gcgcagcccc agggccctgc tctttggggg ccgtctctac acccagagaa gcagcaaggc 26760
attcctaggt ttctctttca gatgcagaac ttcagtgttc agagatgttc ccaactggtc 26820
tgagagggtc cagttcagct ttaatgactg cgctgttcg tgtgctctgc agagggcggg 26880

ES 2 893 114 T3

-

tggcccagcg	tggctgactg	cagttttcct	gacgtggagc	ccgagcctgc	cccgtgttt	26940
attaattaag	gatcactctg	cttgacagaac	cctgaactcc	ccagaactgt	gaggtgggag	27000
aaccccgaga	ggccacctgg	cccacttcc	cacctgctgc	ccaaaacccc	tctctgcctt	27060
cctgacagtc	accccactc	ccagtgatcc	ccatcaacca	tctgacaagg	ggactgagag	27120
ggaagagaaa	ggaggggccc	aaagaggaag	gtaaaactgt	cggaacagc	cccctaatgt	27180
gtgacagcct	tcagtggagt	tgcccacttt	cccttttctc	ctccctgcag	gacctccctt	27240
ctccccagtc	ctcccact	tctgaggta	cattgagaaa	agtctgcaga	gaggtgccag	27300
catcacaagg	tgtaagac	cacgagtttg	gcattttaac	agatgccaga	gccacttgag	27360
aatgtggta	actaagcca	gagaggtaca	gttaacctcc	ccagagtcac	acagcaggtt	27420
catggcaag	ctggactagc	acaggtgtcc	ttcccctgca	gatccccttc	tgtgccccac	27480
atcacctccc	tccagtgtct	gggccacctg	gagatgggcc	ctcagactca	cccggccaga	27540
ggtgccatct	catgggagag	gtctggccag	gaagcatcga	tatttgagat	cccaagaaat	27600
gaagacttgg	cctgtcagat	gacagacttc	ggtcatggga	acacgtgatc	tgttttacac	27660
atgctcccc	tcagcagcag	ctttccagaa	cattcccact	ttctctgtga	gtgagaagaa	27720
ctctttccct	gcagcctcct	gcccactcc	tccttcagtg	tctttgcttc	agtgtctttg	27780
ataaaccatt	ctgctttgca	gagtgcgagc	tctgccttgc	agggttcgca	tctgcctgtg	27840
ctgagtaacc	aacgctaagg	tcgagtggtc	ggtcacctct	cataagagct	agggttgtct	27900
catgctgatg	actaggactt	gccctcaagg	agaaaaataa	atcaaaacaa	aagcaaaaac	27960
agcaaacatg	catctcttaa	agaaggctct	gagtccaggt	aaatttcctt	ccactgaagc	28020
agccaggctg	aattcgaatt	atctttgccc	ctgcttaaaa	actaatgcaa	atcttcctag	28080
agaatatcca	ctaattcctg	gagggggcat	gggcattcct	gatgcccatg	agaggacat	28140
ttgctcttcc	ctcagtatgc	taaataacag	aagcgacatt	tgttgctgga	aagtatcagt	28200
gaagttaata	aggtttttct	tgcccaggg	gagggaacag	ttcccaatga	caaatgctgt	28260
atgggaaggg	gctgtagaac	tgccagcccc	tttggccat	ccgtaaagtg	aactctgtgg	28320
atcctggagg	attccagcgt	cttttttttt	ttttcttttt	ttttaagaca	gagccttgct	28380
gtcaccagc	ctggagtgca	gtggcacgat	ctcagttcac	tgcaacctcc	gcctcccggg	28440
ttcaagcgat	tctcatgtct	cggcctccc	agcagcaaga	ctacaggtgc	gcaccacat	28500
gcccgactaa	ttttgtatt	attagtagag	acgggggttt	cactctgttg	gccaggtgg	28560
tctcaaactc	ctgacctcag	gtgatccacc	cgctcagcc	tcccaaagtg	ctgggattac	28620
aggcatgagc	caccatgcc	agccagcatc	tttcattttt	ctgtctgctt	tggccctttc	28680
ctctctcact	gtcttccttt	tccatttcca	aagtcagtc	atctcactat	tagcacaaaa	28740

ES 2 893 114 T3

actgctagag cgcttgtcat tggatcatct tcctgcacc tggctggtct gttcttggcc 28800
actgaagcgt ttccccagc tgttgcttta atcattttat tgttattatg ccttacttaa 28860
gaaatggata tgagatgcat ttacctgtct cttcctgcc a ctctgcagag ccagtaagat 28920
gtggtggaaa gggcccagc tttggaggag ggctggctgg ggttggatct tggctgcccc 28980
ctaactagctg tgtgacctg ggttaagtagc tggacctctc tgacctggt tcggaatcat 29040
agcacctctc tttcagggtc gctgtaagga atagcagtgg tgtgtataaa gcagagcgca 29100
cagccagcaa ctggccccta gccacactgc tgagcaccta ctgtgataag ctgccattgt 29160
gggtgtgtaa gcaaagggga aacatgcctg ctgtagttag cttcctgtag ggcaggttgt 29220
agaaccagag gtgggttcca aggttataaa gggactctta gtgtattagt ctgttctcac 29280
attactataa agacctacct gagactggat catttataaa gaaaagaggt ttaattggct 29340
cacattggct ggggtcgggtg gctcacgcct gtaatcccag cattttggga ggccaaggcc 29400
ggcgatcac ttgaggtcag gaatttgaga ccagcctggc caacatggtg aaacctgtc 29460
tcttctaaaa taaaatacaa aaattagctg gccatggtgg tgtgcccctg gaatcccagc 29520
tactcaggag gctgaggtgg aagaattgct tgagcccggg aggtggaggt tgcagtgagc 29580
caagatcgcc cactgcact ctagcctggg cagcagactg agactctgtc tcaataaaaa 29640
aaaaaaaaa gaaaagaaaa agaattgcaa gaaataaatt attgtttatg agctatatgg 29700
tctgtggtac cttgttgtgg gactgggagt cttggcgtct ccctgaccct gcctgttgct 29760
gcagcaccgc tcagccctgc ctgctcccta cctgcctccc ctggcctct cctgcctcca 29820
ccgggccctt ggtgcctcct ctagagacag tcctcctggg accgatttg tctcactta 29880
cacgaggcat ccaggactac agataaccag aggaaggggc gcccccccg cctgccctcc 29940
tcctggcat cctcacgtg cagaggtcag agcctcatcc cagccccta cctgcccta 30000
ctctgtggag aacctggtc agtctgccag gccggatcca cgaacggcct tgtggaagat 30060
ggtgagctca caccagagc tggctccgat gacctgtct cctttacatg tttctacctt 30120
ccctcccta cctccccca ctgctggcg cagagtggag gcagatgagg tttaaagctc 30180
agaagggtt aaacgggtg gggcgagtg gctcatgcct gtaatcccg cactttggga 30240
ggccaaggca gaggatcact tgagcccagg agtctgagac caacctgagc aacatagtga 30300
gaccgctct ctacaaaaa taaaataaat aaaattagct ttgcagggtg gcatgcacct 30360
gcagtccctg ctactcagaa ggctgaggtg ggaggatcgc ttgtgcccag gaggttgagg 30420
ctgcagtgag ctatgctggc accacagcac tccagcctga gtaacagaat gagatcctgt 30480
ctcaaaacaa acaaacaaac aaacaaaaga aggcttaaag ggggctccag gtgggcttgg 30540
cagcaciaaag ctatgaagt ctatcttaga cacaagttct gttactgggc ctttgagcgc 30600
tggcctgggt acctggctgc catagacagg gaaccttcca gatgagctgc aggcgtggag 30660

ES 2 893 114 T3

-

cacaggagcc	aggggtctct	tcttgggctc	tgtccacagg	cagaacgtac	acagtctttg	30720
tacacgtccg	goggctctgg	tgctatttt	tgtttgtgtt	tttcttttgt	ttgggggat	30780
ggatttggtt	tccccgagc	cctctgtcct	cctgtcacct	ggctggtgct	cggaatggt	30840
gaccagctgc	ctggctggag	ttggcagtgg	ctaaggctgt	gacagctaac	atgttcctga	30900
gtcctctcat	ttcttcacca	taatgccctg	ttgagtttgc	agatactgtc	tctgttttta	30960
tctccccggg	aaactgaggc	tcagagtggc	taggccacct	tcccatggtc	cctcagctca	31020
tgagggccac	acagggcatt	gcggtggcct	tctcctcagc	cttgaccctc	cgccccagc	31080
attgtctcct	caaggggtct	cctctgtctg	gccgtgcacc	ttctgectgg	cagctccaac	31140
tctgtggctg	tgttcagtgg	ctcagcactg	ccccttgacc	ctccctggcc	ttctgctgat	31200
gccagactgg	agcactctga	caaggtctgg	ggtggttgta	tgggtcctgt	gacctctata	31260
cacctcccag	tgcttgggaa	tcttgcagat	acaccctcct	tagccgtccc	taaccataga	31320
ggacatttct	gaggtccccg	agagagtggg	gcaccctgc	aggatccaac	tgctggggccc	31380
aggaaggata	gcagcagcat	gaggggttcc	attagccaca	aactcacggc	atggaacctt	31440
caccacctc	gccctcatc	tgctgtttag	cacctggcac	gccgtgtata	cttactgatt	31500
attacatfff	aatggcaaat	tatagtggca	aacgtatgca	tctttgcaca	attgttgtag	31560
agcatgatga	acaagtcatt	aatagtaaag	aataaatgtg	aaagtgagaa	aaatctgact	31620
gcccaggttt	ttactccttc	cttccctccc	cagactttta	aatgaaagt	tagggataat	31680
cccttagttg	tctgtctagt	aggacttgca	attaaaagaa	ttgggccaag	aaccttcta	31740
cgcttctcct	tttaggtttg	ggtgtaaatt	cggggtatft	ctcactgatg	aaagcctggt	31800
gcagggcaga	ccgtgggaag	ctttcatttc	cggaatggac	catcaacatc	ccttggagaa	31860
gaattctcct	ctccagacct	agacctggtg	tcttggcacc	cattgggcaa	gtgggtccta	31920
gaagacaaac	ctggtcagag	cctggaggct	gcttagcatt	ccccacgcac	attagcagct	31980
cggagagctc	aggaagccgc	agcccctcct	tgctcacca	gcctggatca	ggacagcatc	32040
ccctggaaga	cacacagggc	ctggcctctg	attaccagc	ctggagggaa	agctcaatcg	32100
agcatcatgt	caccgggtgc	ccccatgcag	ggtggcactg	gtgagacccc	caagccaatg	32160
ataccacctc	acaggagtgc	aggccattg	tggccagatc	atcttgactt	ttcaagataa	32220
atcagaaatc	gtatttccat	gagatatccc	tatttgcaag	tgatggtgac	taaattagaa	32280
gtttttgaat	attgtaacat	gttcgtaggc	tgtttgtctg	gtttaaactc	tatctggagg	32340
aattcaagct	agacttcagg	aataacttct	tgaggcaagg	atfttgagac	cttagggaaa	32400
gaaggacgtc	ttgggggtat	tctgactgft	gtcctcctgg	aagggagaa	cagagaacta	32460
gaagactgcc	cttagcgaag	ttcaaagcac	ctaagcccgg	gaccctcagc	aagtgttctt	32520

ES 2 893 114 T3

gagtccacaga ttctccctga ggcgcctctt tctggctcca tagaatggct gattctgtaa 32580
ctcggtagt ttgctttttt ttttccctcc atcaccagg ctggagtgca gtgaagctgg 32640
agtgccgtgg agcgatcact gcaacctctg tctcccaggt tcaagcaatt ctcttcctc 32700
agcctcccaa gtactggga ttacaagcat gcagaccac acctggctaa tttttgtgtt 32760
tttaatagag acggcccga gtgctaggat tacaggcatg agccaccgag gccagccata 32820
actctgtgac tcttggtaca aaggccttat attttgctct ttgagggtag ttttggttg 32880
atgcctgttg gttgccatct ttaactagg gatgttttat caaatgccc agccaaagtg 32940
tccaaacaaa ttatacctta aagtttgaat atgtctggca ctctaatc aatgcctgtt 33000
gtgccaggca ctgggctgct gaggaactga gtcccgtccc tgcaggctag ctagagaaca 33060
cacacacaca cacacacaca cacacacaca gagggtctt acaagtcaat tttatattct 33120
acctatatgc aataaaggtt ttattatggt gaggtgcctt gatataaaaa ttttcttaa 33180
aggagaggat gcctaaaaca ggcattacct gaaacctcct ctctccagca ttggtgtct 33240
tctgtcatga ctcagggttt tcaactgagaa tgggatgaa atgtggtcta aagatagggc 33300
caatgttggg actggatccc ctctgggaag tcagaccagg ctagggcagg tccttgaagc 33360
catcaggaaa agcctctgga gccagaaaca aaacaaaaa aaaatggtgt taactaaact 33420
cagtctcaaa tcctgaatag gactcaagtc aagcaaaata attaaaggag ttagcaaagg 33480
gcaagtcaga gagaccgagc aacaccaatg tcttccggga gccctgtgac gagtgacaga 33540
gcctggactc tggagtagaa ctcatcttgt gtcttcttct gccactcgtt agctgggtga 33600
ccttgagcca agccccttaa cctcttgac cctatgttct tatctctaag taggggctgg 33660
taatattctc cctttgaggt aatgccctct aaggggtgtt gtgaagattc ggtgaaggtg 33720
cagggtagg actcctggcc agaaacaggc acataataaa tgctaagtct ctcttctct 33780
ccacctgtg gatgctgtag atactaagga tttcgatgtg aatgagacaa aacctgccc 33840
ttccaggagc ctttgagaat cagagaacta gaccatttc cagaacaagg ggatgcaggg 33900
tctggataaa gttttggga tcaatagagc agagggctcc cagaggatcc catagggtag 33960
actcctaact caagggcatg agacaacccc caggaaggc accctggaag ggtccggct 34020
gtccctgatt tacttgtggg cactggggga atgcccggag ccatccagcc ctgagggtc 34080
tgtgtgattc tgggttcctc ccataaaaga taatcagatt ctttcacgtt aatgtcttc 34140
tccacctcat tgcacatcat gcagctattc attgactcag caagtatcag ctttgcattc 34200
gaccttgcc taccacttt agcttttagt aatagctccc ttcttgaata atacaaccag 34260
tggggaaaca gaacctaaact cttacctctg ggaggcttat ttgctttgag aacatattc 34320
ctgcagtttt gttcatatgg cagtgaagtt tcgtgcacac actctagagc caggcagcct 34380
gggttcaaag cgcagctctg ccaggctcta actgcatgaa tttgggcaag tcgctcaacc 34440

ES 2 893 114 T3

-

tctccatgcc	tgagtttctt	catctgtaag	attggagcaa	tggtaatacc	tgcttttttag	34500
ggttgagaag	agaattaaat	gaattaaagat	gggtaaagt	cttagagtgg	agctttgcaa	34560
gtagtaagt	ctatgtaagt	gttcgattta	aaatgaaaga	cccttaaata	cattctttgt	34620
tcatttcaca	agcccttcat	ttcacaacct	tacatttcac	aaccaagctc	tgtctcccct	34680
ggaatccagc	cataactctg	ctcacaagt	tgagacaggc	cccagcagag	ctgcacgaag	34740
aggagagaag	gcagccccc	agactcccaa	ccccctgtcc	aagatggcaa	aaccagaaca	34800
cagcctctgt	accaccccag	caggtattca	gaatctgcaa	tctccaaagc	ccacttcaat	34860
tgtaaagtga	gagccacgtg	cgctttaagt	cacctgtcac	tctggaggct	cttttgetca	34920
gttcctcacc	attagcaggg	atgacagga	gtgcaggagt	gcggtcgact	cccagatatt	34980
ggagagcgct	gggctagctg	cccattctcc	cgccctccac	tcctctttgc	tgtccagcca	35040
tcacttgctc	tttgaaggca	aacaaaacag	aaaacagtgc	caaaagtatg	ggaagaaagc	35100
cagcttctcc	cctgggggtg	ctgtgatgcc	atgccacccc	tcctgacca	cgcagcccct	35160
gtggaccctc	agggcccaa	gccccattt	ccatcacatg	cgtaaccca	tgtgtgtcca	35220
tagccgccca	tctcagtaa	taaggctgct	cctgccact	tggaatagt	gtgacaacca	35280
ggagtggctt	atgggaacta	tcccattggc	ctgacagcat	gtccgctgca	aaccgctgag	35340
gtaggacact	gcctcatgt	ctagctgatc	agcaagaggc	gcagttgctt	tcttaggtaa	35400
cattgctgct	gtgtcctggc	cattgctggg	gggtggcact	taatctacac	cagatttttc	35460
cctcctgtat	cttccaagct	gcttggatct	tggtgctgaa	ttaggttga	ctttgtcttg	35520
tggggaaggg	aggactatag	accctcaacg	taagcaatgg	tcagactatt	ctaagaaaac	35580
tcgccgaatt	aaagcatgag	gtaaatttag	ttctgacttc	tgtccacccc	actgccactg	35640
tcccctttta	tcccatgatc	ccttgctttt	cttttctccc	tctctcccta	tctcttgtgt	35700
ttgacgcatg	ataggaattc	agaaatata	gtttgggat	ttgtttattc	acgtagcaaa	35760
ccatttcttg	agtgcctacc	atgggccagg	tagaatgggc	ggccccgggc	tgcagtgggt	35820
tcttcagccc	ctctccaggg	tttactactgt	gcaagacggt	ttgtgatggg	tcctcccctc	35880
gaggaccaca	ctcttctttc	tctgtgcccc	ttggtcctca	gtctctgacc	ccacttcaaa	35940
ggcagcattc	actcagggaa	gtcccatac	aatgctagtc	agagtaaaag	tttggaacaa	36000
ttgccaggaa	gcagcttgtc	agtatgcata	aacagccttt	aaaatattac	tactctttga	36060
cccagaattt	cacttctag	aatctgtcct	aaggaagtag	tcacatgcaa	aagatttatg	36120
taccaagatg	ttcatcaaag	tgttgtttta	taacaggaag	tctcagaagc	tggataaata	36180
tccaacctct	ggaaatgggt	agatagaata	gtatgtagcc	attagaaaat	tatgtctatg	36240
gggtttaaaa	tgtcatggga	aaacacttct	gacataaaag	agcatgagaa	ctgtatattt	36300

ES 2 893 114 T3

agcataatct taactatggt ttagaatgca caggaaaaaa atgtacaaac atattcatag 36360
 tgatgtctct ggtggttaga ttatgatcag taagtacttc tgtctcttca ttttttcctg 36420
 tatttgataa tacatgcata tgttgTTTTT aaaataagaa aaattttaag tttaaaattg 36480
 gagctgaaaa gtgtTTTTtag gtcagggcag gtggctcaca cctgtaatag caccactttg 36540
 ggaggctgag gcagtcagat cacttgagcc caggagttcg agaccagcct ggccaacatg 36600
 gtgaaacccc atcttacta aaaataaaaa aattagccat gtgtgggtggc acacatctgt 36660
 aatcccagct acttgggagg ctgaggcatg agaattgctt gaaccagga ggtggagggtt 36720
 gcagtgagcc aagatcgtgc cactgcactc tagtctgggc aacagagtaa gactctatgt 36780
 caaagaaaa aaaaaagaa aagcTTTTT aacagtagc agacataact atataatcct 36840
 tactaagctg tcggTcaaat ttttatttat atattttttt tattcattta ttatttttag 36900
 acaggtctc actctgttgc ccaggctgga gtacagtggc gtgatcatgg ctctcttcaa 36960
 acttgacctc ccgggctcaa gtgatcctcc catcttagcc tcccaagtag atgggaccac 37020
 aggtgcatac caccacacct ggctaatttt ttttattttt tttttttaga gatgggtgtt 37080
 actatgttgc ccaggctagt ctcaactcc tgggctcaag ctatcctccc acctggcct 37140
 cccgaagtgc tggggttacc agcatgagcc actgtacca gccctcaaat ttttaaaaat 37200
 ctataagaga cattattgga caattagaga aattcacata tggacttata atagtatcag 37260
 agtgtgtggt gtgatggTc tggagggaat ggactTTTTt tttggagaca ggcttttcta 37320
 tgccccctt tttatcttgc taacttatca tcattccaggt tccagcagaa acattacttc 37380
 ccccagaaa tttcttaagg gtgcagtatc atgatgtctg cagcaaattc tcaaatagct 37440
 caggaaaaaa gtacgtgtgt ggtatgagtg tgtgtatgta tgtgtgtata tatatacaca 37500
 tatatacaca tatatacaca tatatgtgta tatatacaca tatatgtgta tatatacaca 37560
 cacacataca catatatata cacacacaca tacatacatg tttttttata taattatata 37620
 tgagagagt gcaaatgttg ccaagttaaa gattgggtgag tctaggtgaa ggaatatggt 37680
 tatttattgt attatttTg caacttttct taagtttgaa aattttcaa acaaaaaatt 37740
 ggaggaagaa ggcattccag tctaccccaa gccctccatt ggaatgctga aaatctaaac 37800
 aatgtgattt ggcaatttca tttcttttct gttgtgggcc agtagtcctt agatgttggg 37860
 gaagggggta gtcgctgagg tgtggttgac ttaggatgga agaagcagaa gtcaagactc 37920
 ccagggTcaa agtgggttgc tctgctgacc caagtgtggg aggccagag tcagcgtttc 37980
 aggtgtgcta attcagcatg gttctattca cggccaaagt ccacctggg cacctctctg 38040
 gcagcaatct tgggtgactc tactaaggcc aggcctccat gacctatgt ctggatccca 38100
 tatctccacc tctccactg tctcaggaac ggtgcttagc tttttctttt ccctctcctg 38160
 tcttctttgc cagcatgtag aaagtttaaa taattcccct ctttacaaca aaacaaaaca 38220

ES 2 893 114 T3

-

taccccccttc	agtcaaccac	cctagctctc	ttctcctttt	cccagccaga	tttttttaa	38280
agcatcctag	gccaggcgcg	gtgactcacg	cctgtaattc	cagcactttg	ggaggccaag	38340
gtgggtggat	cacaaggtca	ggagatcgag	accatcctgg	ctaacatggt	gaaaccccat	38400
ctctactaaa	aatacaaaaa	agtagccggg	agtggtgcca	ggcgctgta	gtcccagcta	38460
ctcgggaggc	tgaggcagga	gaatggcgtg	aacctggtag	gcbgaggtt	cagtgaagcc	38520
agatggcgcc	actgcaactc	agcctgggtg	acagagtgg	actccgtctc	aggaaaaaaa	38580
aaaaaaaaaa	aaaaaaaaagc	atcctcagca	ctttggcaac	tccatctcct	occaacatgt	38640
ccctgttact	ggaatccagc	caggactcag	ccccgatctt	tctactctaa	ccagtgtgtc	38700
cagttaacaa	ggacaggttt	atgctgcagt	gacaaacaag	atcccaaatt	cttgtggctt	38760
cacacatctg	gcaccacctc	atcttcagc	cttaggagtc	atcttttagt	tccttgaaaa	38820
ctctttacag	ttttctgttg	gggccttgtc	atatactatt	cccctggaat	gttctttcct	38880
atccccctcc	tttcacottg	ctaacttgtg	cccaccttc	aggtctcagc	agaaacatca	38940
cttccttggg	gaagttttct	ccaacaccca	cactacacag	gtgtcccatc	tacactccta	39000
tgactttgtg	gtacttgtct	cacttcattt	tccactgcct	tccccacaag	gcacctgcac	39060
aagggaagg	accgtaccac	tgtacctatg	tcactcattg	ctgtggtcac	ctgcaactctg	39120
gctgcctacc	ttaactacac	attagaatca	cctgaggagc	ttttaaagcc	acaatgcaag	39180
actccaccct	aggccaattg	gatccaaatc	cctggggtag	ggccagacat	cagtggagtt	39240
atatacatat	atataatatt	tgtttgtttg	tttgtttgtt	ttttgagaca	gagttttgct	39300
ctgtcaccca	ggctggagtg	cagtggcgcg	atcttggtc	actgcaagct	ccgcctctcg	39360
ggttcacacc	attctcctgc	ctcagcctcc	tgagtggctg	gaactacaag	tgctcgccac	39420
cacgcccagc	taattttttt	gtgttttttag	tagagatggg	gtttcaccgt	gttagccagg	39480
atggtctcga	tctcctgacc	tcagatctg	cctgcctcat	cagcctccca	gagtgtggg	39540
attacaggca	tgagccactg	cacccggcca	tcagtggata	tatttttaa	gcactgcaga	39600
gaattctggt	gcatcagctt	gagaaccact	gatctgcctt	gtgcttcaca	tttaaaactt	39660
ttttttaatg	aataaataaa	ccccaaaaaa	ttaatctccc	taagcctccc	tagaagatag	39720
gatgtaagg	atattttcct	aggtaaaaat	atgtaattt	catatttcat	gaaatttcat	39780
gtttcatttc	aatcaagctc	tgtcatacac	cttacatggg	gcaagcccag	tgccctggca	39840
gggtgtaatt	atactcatta	cacaggcaag	gaaaagtca	attaggtgat	ggagcacaaa	39900
taggcagtta	atggtttcag	ggctagttag	gatatgtttg	tctttcaatt	gcaagtaata	39960
gaagcccaaa	gaaattggtt	attatataaa	tataattgat	tggttcccaa	atttgaaaaa	40020
ttcaggaata	gaccagctt	aggtacagct	ggatccagtc	actcaaaaa	tgtcacaaaag	40080

ES 2 893 114 T3

aacccttga caggaatgta tcctgtgtg actctacttt gctctgagta gtctttccc 40140
 aggtgatgat aaaaatggc atcatcgcca ggcttgtgtc ctgtttagta ggaatataca 40200
 agaagagctc agtaaagctt gccccacca ctaagcaaaa aaaaacttt tgttgttgtt 40260
 attgttgttt taaataacag cttagacctt tcttcttcc ttgttattct cttcatctg 40320
 taatccagtt ttctacttct gaagtataga atgttctgat gatttattct tcattacca 40380
 caacttgcaac atgtttattt aaaaatgcca ggattgcctg gccgttgtgt gctgttaacc 40440
 ttgtttgct gttagtggat ccctgaagtt caggctccca ggggagcaga taatgggtat 40500
 ccagttcctg caatatccac cctctggcaa gccaaagtcc ttctgggta aggttttgc 40560
 tacctgcatt cctagggag tttctgggcc tgaccacca gccagctctg agaaggggtg 40620
 cataagcccc accatgcttt ggctctgtcc ctatagaata tttatgtt ttactgaaaa 40680
 ctaaaggaag atgggtgctg tggctcatgc ctgtaatccc agcactttgg gaggccaaga 40740
 cagattgatc actcgatgcc aggagttcaa gaccagcctg gccaacatgg tgaaccttg 40800
 tctctacaaa acaaaaaca acaaaaatt agccgggtat ggtggcatgc acctgtgta 40860
 ccagctactc aagaggctga ggcacaagaa tctctgaac ctgggagta gaggttgca 40920
 tgagccgaga tcgcactact gcattccagc ctgggtgaca gagcaagatt ctgtctcaa 40980
 aaaaaaaaa aaaaagaaaa gaaagctaa aggagagaga ctaaagat atcaggttc 41040
 tggagaacaa acagacatga ttttcttca tggcaggaca gccggaagaa gtgggattat 41100
 atctcacat tacaataag aaaactgaga ctcagaatgg ttaagtcact tgtcccaggc 41160
 cacacagcca gtaaattaca gaaacagaat ttgaaccaa atcttccagc tccaaagctt 41220
 gtgttcttt cactacctcc tgcttaattt ttaatttct aagattagac cttcatcta 41280
 tccatgacac ctgcctgtca tcccctgaaa aaaggtgaac gccgttcaga aattttcta 41340
 gcctgagctc actcccagtt cacttatttt tgctttgtca tggctgcca gtcaccactt 41400
 gtagaccagg aataggtcat ggctgcggg actacacgct gtcgctgctg caagggccgg 41460
 cctctgttcc cggggctgag tggggccag acctgccagg agcaccatct tctgtgggtc 41520
 ctgcctggat gtcacatccc ggccccaga agtcaactgca aaccttcgta ttattgagct 41580
 tcacatccta gaatttgctg tcaactgtggc tgctgcatga agttgtcctg agagaaacgg 41640
 gcattgtcat taacaggaa attgatggtc tgggggaaaa gtcacatcctca ttctcttga 41700
 gatctatggg tgattgagac tggctgatgt tgaaggggtt tctcagccat cgtgtgccat 41760
 gttatggaac agtgggtgag ccagccattt gacaccagc gctgacctt gttaacaac 41820
 ctcacctata tatgacaaaa tgattgtcag aaataatcgt gtaatgaaat gactgtaata 41880
 atggccagaa aagaaacgca gatagtaaaa tgttctctt gttgaaactct gtacatataa 41940
 ttgcaccagg attttttca aataaaaagt aaatattata ctacaaaaa gggaaaaagc 42000

ES 2 893 114 T3

acaagcattt attaaatagc tttctatatc tttctgagtt ttgatccttt gattgcagac 42060
 tgatgtaata ttttatgtaa atcattgctt ggttactaag tgaactttaa gaaaagtgag 42120
 acgtctgcag aagttgccc aatattagca gctactgtat tgtaccattg atgtaccgct 42180
 ttattttctt gattaattat ttaaacaata taattcacia ttttaaaata ataaatttcc 42240
 acttaaaatg gtatttaaac tcagcaaaa atatcatcta tgagtaaaat ttgtatttac 42300
 caagcaaaaa tattacagtt tgtggttcac atgctgtctc actgttttaa attttaaata 42360
 caaaaaactcc aagtaggctg ggtgtggtgg ctcacacctg taatcccagt actttgggag 42420
 gctgaggcag gcatatcgct tgagttcagg agttcaagat ttgcctgggc aacatagtga 42480
 gatcctgtct ctactgaaaa caattagctg ggtgtggtgg cacatgcctg cgggtcccagc 42540
 tactcaggag gctgagatag gaggatcact tgaaccctgg gggacagagg ttgcagtgag 42600
 gcaagattgc accactgcac tccagcctgg gtgacagatt gagaccctgt ctcaaaaaaa 42660
 gaaaaaaaa aaagaaacac aaaaactcca ggtggtcgca cagaatgaca ggactgaagt 42720
 aacttagctc caatttctgt cttcataatc actgtcctac cattgtctgt gcttagaatc 42780
 tacttgctta atgcaggaac atgtgttctc acagagatgg aaaatgcaaa tggcgccaga 42840
 agcaagctgg aaattctgaa ccattaagaa tttactctct gccaggcacg gtggctcacg 42900
 cctgtaatcc caggactttg ggaggctgag gcaggcagat catctgaggt caggagtcca 42960
 agaccagcct ggccaacatg gtgaaacttc atctctacaa aaatacaaaa attagccagg 43020
 catgatgggt ggtgcctgta atcccagcta ctccggaggc tgaggcagga gaatcgcttg 43080
 cacctgagag gtggaggttg cagtgagccg agatctatct gcaccattgc acttcagcct 43140
 gggagacaga gtaagactcc atctcaaaaa aaaaaaaaa aaaaaagaac ttactctcaa 43200
 aataaatacg tgtggctgac tccacatatg gttagggcaa ctgtataact agaagttctc 43260
 caaataactt ctgtggagaa aaaaaagttt attaaagtt aactttttta aagtgctaac 43320
 tagaacctta ctaaacctga gatgcacca attgtttata acttagacag ggccgggtgc 43380
 agtggctcat gcctataatc ccaacacttt gggaggccga ggcagggtga tcacttgatg 43440
 tcaggagtcc gagaccagcc taaccaacat gatgaaacc catctctact aaaaatacaa 43500
 aaattagcca ggcacggtg tacacgcctg taatcccagc tactggggag ggtgaggcag 43560
 gagaatctct tgaaccagag aggcggagat tgcagtgggc caagatcgca ccattgcact 43620
 ctagccccag caacaagagt gaaactctgt ttcaaaaaa caaacaaaa aaaaaacctc 43680
 ttggaccagag aaaatatttt ttaagggagg agtattttat cactggcatt gtttaggatt 43740
 gcaggcacat gatgctaatag aaaagcagac taactattag ttggttttat tactgttttt 43800
 gaactctctc tctccctttt tttttttttt gagacagagt ctctctctct gtcaccagcag 43860

ES 2 893 114 T3

ctggaatgca gtgactgcag tctcagctca ctacatcctc tgcctcctca gttcaagtga 43920
 ttctcgtgcc tcagcctccc gagtagctgg gattacaggg caccacacca ggctaagttt 43980
 ttgtatTTTT agtagaggca gggtttcacc atgttgccca ggctggctc aaactcctgg 44040
 cctcaagcga tctgcccatc ttgacctccc aaagtgttg gattacaggc gtgagccacc 44100
 gtgcctagcc ctgtttttga actctctaga gacagtccag ccccttatta cttgtcctga 44160
 ggcagctgct cccttcacct gggccccgc attgtgttcc ggacccttgt cctgggtgtg 44220
 ctaaagaata tctctgtcga tcctttgggg actggggaaa ctgaggcca gtgccacgcg 44280
 atgccattg ttcaggaag attaggtcat ctgctaggtc cccagtcaact tgaccttctt 44340
 cccagacagg aagaagctgc tctgggtctc tcagtgtccc acgtgtcttt gcacattgaa 44400
 atgttttctg atTTTTTTTT tTTTTTTTT gctgttacat ttacttttaa aaaataacaa 44460
 gcaataaaat gttacattg agaaggttga aatgagaatt gatttgagtt aaattctagc 44520
 agatTTTTct tagaagaatg atatcatcat ctccagctac ctgcaattga tctactctga 44580
 attaagaaag agacttccat ttgttgTTta tttttgcaC tcttgatgtg tttctttaa 44640
 ttatggTcat gggccaggtg taggagctca cacctgtaat cccagcacct tgggactctg 44700
 aggagggagg atcactggag gccaggagt caagacctcg tctgtacagt aaattttaa 44760
 aatagccag gcattgtagc attcacctgt agtcttagct actgggagg ctgagatggg 44820
 aggattgctt gagccagaac tttgaggcta cagtgagtta tttcacgcc actgcctct 44880
 agcctggctg acagagcaag acctgcctca aaaaaataag taaaaataa attaaatttc 44940
 aatcattagc agtcattag atatttaa atcagtatgtt gaatcaaagt tacgcatgtg 45000
 tgtatTTTT tttccagaga gttgtttatc atgtgggtt taatttaact ttaaaaaat 45060
 gttggctgga cagttgcca aatggtatca tcagccattt ggttgagaac gtatgtcctg 45120
 cgggtcctc tgcactgga gttttgctag ctgacagcca ctggctagt agagactgca 45180
 gtcagcacag atgcaggcgt ggacttgcc acgtaaccat gtcaatgcaa agccatcact 45240
 tcttaaaat tctgaaccct gctgtctgag atggtggtgc agcggataga actctgctct 45300
 aagaggcagt agctaattcc atgtcttctt tgccttgac tagctgagt actttgcaca 45360
 tgggcttgc ctctctgtg ccttgtctgc aaagtggaat catcttttcc ttgctagaca 45420
 gaaggtggac cctggaccta tggcctttt gagtttccc cccgcttctt agaaggacct 45480
 ctgatcctac tgagttta atccacgggt taataattgg gaaaagcaaa ggaagcgtt 45540
 ctgtttaggt aattatatgc atgtttttgt cttttctgg ctggaaagat atccaagcca 45600
 ctgggaaggt ccgtggctac ccagggtagc cctctctggg gagggctgct atatccaaga 45660
 gccctcatg agaattgaa aatcgacct ggtagggcct gctgactttt gacagctaat 45720
 ggtgtgctga gaattgtccc tccaagatg cctttcatt ccctcgggag agtctgggca 45780

ES 2 893 114 T3

gccctactg ggggctggga tgctggctct tccctcagcc tccaccccaa ctgctctctt 45840
 ccctcctccc ctccccagcc ccctaatttc tctcacaagg ctttgttctg cagcaacctt 45900
 tcctaatagca gtcttgccct cttcgcagct tcattacata accttccgtg gactcctggt 45960
 ccaaggatca ccccagaaag ccagtcagag gtaggcacgc agctggggtc cattaactta 46020
 ccttccccac ccctcggaa ctcagaggtg gtgcaggaat ttggactcca agaattaaca 46080
 gctccaccac catcaccaga gccaaaactc aggatgcatg tgcttcatct gctgcttatt 46140
 tccagctgag agccagtggg gccatggttc cttagggagc cggccocctg atgccggctc 46200
 ctggcccaa atctctctga tccgggctct tccagaatgt cttgtctcca ccatcgcctt 46260
 tgaccaatgg tgtccctttg cctggtaatg tcccctttgc ctgatgatgg ccctgtcact 46320
 cctctcttta gcacagagga ggctgtttca tcccttcaag cctgccctcc cttcaagtct 46380
 tagctcaagt tcaccttctc cgcagagcct tctccaatct tcttgactac gtctcctctc 46440
 agctccagca acctctgtct ctggcactga ttcttactt agctaagaga atcacagaca 46500
 cttggggctc aggacaatct gctttctctc ttcttaccca tggccttggg ctgtgtgtac 46560
 ctctttgtct ccactcccaa acccaacccc cagagggcag agagcatgtt gtctgtccct 46620
 ttgctcagca tgaagccatg cgtgtggtag atcggcagag ttccataact tgtgttgacc 46680
 gagggtcac tttgctctga aattaccctt gtgtccttca gtatttgac agatagcttc 46740
 ctggccagac cgaatatatc caagggcatg gccacactct gctcctggtt ccaggtccct 46800
 ggtgggggtt agttcatgcc ttctcataa tctgccact ggcctggtcc tcaaggtctt 46860
 cccaactgct cagccagagt tgagaaaatg ggtcgtctca tctgtttgt gtctgtctct 46920
 ccttctggc ccactctcct gccacaggt atccaggggc tgcctgtagc attagaggac 46980
 atacatgac atgctggtggc atgggacact cacgtagcct ccaagcacag catcaataat 47040
 gcattctgtg ctttatagca tggaaagctg ctctaaactt tattacacag tggacatgtc 47100
 tgaagcagct cccaaatcca ccctgagtg tgttggatt ggcaagccta tcaactggga 47160
 gtctagtttt tttgttcgtt aataatagat gcttctgtg gcccagctt ggcaattttg 47220
 atttaaagt atcttaactg aagagactaa tggacgggtc tgaatttgt ccttttaagc 47280
 aaaaagtatt gctcttaatt aactggattc tctcctttga gcaggcagag gccttcccc 47340
 aagggtca ttaacgatcc acatctggac atcttccaaa gccttcttct gtttcaggcc 47400
 aaccgcaggt gtgttcctga acaccagga ggtatgaga gccacatat cctcccaaat 47460
 acacacagtg tgcatgcca gggacataga gcagtgtgca aagtccatt ccatctctct 47520
 ccacctggga gaggatggct cttctgtctg attcatggct caaagtggta aaggagctcc 47580
 ccactccccg tcccacgcct actcagagtc tgcaaatatg tatgcgatat gagagctcgt 47640

ES 2 893 114 T3

cagttagctg tcttcagtggt ggcgcacatt tgaggagtct gactcccctc cagcacaggc 47700
 caatgtgcac tgctctccta tctttgtacc cccactgttg cactgtgcag aggttggagc 47760
 catagaagta ccagagctgt gaaaggagag gccccctctc acctctgccc tggctccat 47820
 ccccactttc tctaggaagc tagtaggtgc tgacagggga gagaaggag gggaggggtc 47880
 cagaaacagt ggctcatgcc tgcaatccta gcactttggg aggctgaggc aggaggatca 47940
 tttgaggtca ggagtttgag accagcctgg gcaatgtagc aagaccctat ctctacaaaa 48000
 agaaaaatg taattagctg ggtgtggtgg tgggcacctg tagtcctagc tacttgggag 48060
 gatgaggtgg gaggattgct tgagcccaag agtttgaggt tacagtaagc tgtgattgca 48120
 ccaactgact ccagcctggg caacagagct gagaccctat ctcaaaaaaa gaaaaaaaaa 48180
 aagaaggag agagagagaa agaaaagaaa agaaaaaaaa aaaagaaggg aagggaaagc 48240
 ccagaagagt gtggggagag gagggggccc tcattctggg gccctcagtg tgcacaacca 48300
 gataacacat gctctgtggg cttttgtacc attttgcttg agcataaaga aaggaaggct 48360
 gccctaataat agaaagcact ctggaggcaa acaaatctga ctccaatcct gccctgcca 48420
 ctttcccagc tgaggactta gacaagcacc ctagcctctt ggacattctc agagccatct 48480
 gctgcaagtg ggtgctgcca taccacctt actgggcagg cttgggggac caagggtggt 48540
 aatggctca gtctttcatg atgcccacac acagcaggtg cggcatccag gtccatttct 48600
 ttccttcctt tcccccaaat caagttgtca ttaaagtact agtccacatt aatgaaatca 48660
 actgtattaa ttttctattt gctgctataa taaatcatca gaaatttagt ggcttaaacc 48720
 aacacaaatg tattacctta cagttctgga ggccagaagc cctccatagg tgtcactggg 48780
 ctgaaatcaa ggttttgca aggttgcggt cctttctgga gggccaggg gagaatccat 48840
 tttcttcctt tttccagctt ctaaaggttt catgcattcc ttggctcatg atcttctata 48900
 gctatagtca gaaaaatttt ccatcaatca tcttcaaagc cagcaatggc aggatgagtc 48960
 ctcacatcac cttgctctga caccagttct ctgcctccct cttccacatg tcaggaccct 49020
 catgattact ttgggctcac tctgataatc tgggatgac tctctathtt agagtcagct 49080
 gactgggaac ctttaattcca tctacaacc caattcctct ttgcatgta cagtacata 49140
 ttcacaggtt ctggggatta ggacgagcct gtctctgaaa ggctacttta catgaaaatt 49200
 cattttttta attaagattt ttttttctc ttgagacaag gtctcactct atggttcagg 49260
 ctggagtgca gtggtatgat cacagctcac tgcagcctcg acgtctctgg gctcaggtga 49320
 tcctcccacc tcagcttccc tagtagctgg aactacaggg gtgagcccc atgccagct 49380
 aathtttttt tttttttttt tttgagacag agtctcactc agtcacccag gctgggtgtc 49440
 agtgggtcaa tctcagctca cagcaacctc cgcctcctgg gttcaagtga ttctgtgcc 49500
 tcagcctccc aaggagctgg gactacaggt gtgcaccacc acgcccgact aathtttgta 49560

ES 2 893 114 T3

tttttagtaa agatgggggtt tcaccatggt gccaggctg gtctcaaact cctgatctca 49620
 agtgatccac caacctcagc ctctcaaagt gctgggatta cagggtgaag ccaacatgcc 49680
 cggccccagc taatttttaa atattttttt tgtagagatg gggttttacc attttgtcta 49740
 ggctggctct gaactcctgg gctcaagcaa acctcccacc ttggtctccc aaagtctgg 49800
 gattacagca tgagccactg cactcggcct taagagaaga tttaataatt aatactttac 49860
 aacaagatct ggaagagggt ggatgagtaa ctaaatgagg atacaagtaa cccgggtcat 49920
 atttgcta atacccttggc acattgaaact tgatatctta tcagattttc ctaatcagct 49980
 ccttttagcag cagtgttga gcatcttacc tcattttgtt ttttgtttt ttgcctagca 50040
 catgcctgta aatcactgga ttgagggtt tagatgtttg ttgtcctttg gatgcttctt 50100
 ataaatccat atttcatggc tccttgaaa gtgctatgca aatgataagc tgcaaggatg 50160
 gaaaggaaat tgcagtgctc ctgaattgta aatgggcttt tacgaggagg tttctaatta 50220
 ctgcctctt ctcttgaact gaggagtga agtgtaggtg gcagatccat aacagataat 50280
 catgtgtgtg atgtgacttc agcctgagcg tcgaggacca agtcacagag caggaaacagc 50340
 cactctccag tgtccttggg gctacgtctg aggagaacct gggatttcat atatgacctg 50400
 cactggctgg ggggctctct tgacgtaacg tgttccctct gagcatgta cagattctga 50460
 cattcttatg ttcttctgt ggagagacat gtacttagtg acctaactca ctttagcata 50520
 tttttgtca tcgtttgtgt agcttaaagg aatcagataa ttacccctc cccactactt 50580
 tcggaagcac aaatgcaatg ccctagaatt gtactgggga ctcaaaaaga aaagagagta 50640
 gtaaaatcta ttaaagggga caaagacagc ctatatacta caagctttct atttttatgg 50700
 cagagaatgc cattttctaa gtaaacagag aactgcattt gacctgcaat atcaaatgca 50760
 tggatttgat gctttgaaa gcaactggtt tctgcgtaa tctgggtgtc ttccgtgaaa 50820
 tgtcctcctg ctttggctt aaacactagc tttgtctaca gccattccat cctgaacctg 50880
 cccaatctt tctgaatcct ggtttacca ctgacaagct gtgtgtcctt gggcaagtta 50940
 cttcacctgt ctgtgcttca gactcctcat ctgtgagttg gggaaatctg acagaatcta 51000
 ccccataggg cgtagtgagg atgtgtttaa ttatcccaag tggctacaca gagtaagcac 51060
 tcaaatgatg tcatcgttgt catgattgct gttaccagag cctagagttc attctgatac 51120
 tcgagtctgt ggccatcca gccaggtaa ggaatagttg gaggagttg gcatgttcag 51180
 cttgaagagg agacgacagg ggatattgga tagttgaatc tgtgaagggc cccctgggat 51240
 gaagaactgg catgttctgt gtggctccag ggcactgagc aggaccatt tgccaaagtc 51300
 tcagggacac agtttctagc tatagacaga aaaattttct gtcactcaga ggatgaaaat 51360
 agaatgagcc cccttaagag gtaatgagct ccctgtcatt ggaaggattc cagaagagct 51420

ES 2 893 114 T3

aggtaaccac tttaggtgct atcaaggggc ttttttcttt aaagtccttt ccaaaagctt 51480
 ctgagattgc ataaacaata ggaagccatc ttggtgcttt aacacaaact ctccccagtg 51540
 atgaggggtg agccaaagcc agattggcaa gcagagagga gacttggtga caaggagttc 51600
 ctcgagtcaa ttgctttttc cttgttctag ccagccagag ggctcctgtt ggaaaacagg 51660
 agaccggaga ggctgaggcc tgaccaaacc agcttctgca ggcagctgg gaggccacaa 51720
 ctctaccta cgggaaaact gaagggcatc tctattttta gattagcaaa agaaaataaa 51780
 ttaagtttg agtctccttt gcaactttta aaagacatct ttattgagat gatcattcac 51840
 attctataaa attccccac tttaggttac aattcagtgg ttttagtctt ccttgatgat 51900
 tttgatggtc ttttcttaag gctcttgaa gaccocagaag cctctcagac acaggtgggt 51960
 gtggagggcg tagcacagag gcagacttct catttctggt gtctcccctt taatgactct 52020
 cagagacccc tccttcccc tgcccctggc ttctaccca ggggtgtaga gttttgccat 52080
 tttcaagca gaacttcatt tcctctctg tgtctacact ctttgtgctt ctttctgccc 52140
 agctttttct cctttgccc cccttccttc cttccttccc tccctccctc cttcctcct 52200
 tcctctttc cctccttccc cccttcacc cttccccct tcccccttc cctcctcct 52260
 tccttcctc cttcctcct tccttctgc cttcctcct tcctgcctc cttcctcct 52320
 gccttcctc cttcctcct tccttcctc cttcctcct ggtatgtgac taatttctgt 52380
 ttcaggacat aaatggtgtc caggctgttc tttggtcttt ctgttgata atggacattt 52440
 ggcattgaga gaggtgctt tttctgaaat catgttcttg gggcccagaa cctagggtgtg 52500
 tgcttctgac tttgtttct tcctgatcca aattctgata tgtccattta aattgatcta 52560
 gaccacaggg gactgtggg acagatcctc agtggacat gactctgtaa cgagagcatt 52620
 ttgttttgtc aaaatgagaa catattatg cctttcatct gattgtaaac ataatacatg 52680
 tttataaaac agtataatga gacaaaaatg tagacactaa taagggaaaa tctccctaata 52740
 tgtatttctc ttcacagaga aagcccctgt tgggcatata tactctagtt tgtttatttg 52800
 tttgactaca catatatgta ttcttttctt atgtataaaa attctgaaca tgcacatttc 52860
 tgcaactact gttttcactt gatgatgcat ggacctctct agagtgtacg tttcttcttc 52920
 cttacaaagc agttggcttc gccagggta caccaggaca cggttttggc tctgtcccca 52980
 ggggtgcacg ggaccagggg atgatctcac aggtctgccc atctgccctg cctggccgga 53040
 ggctgcatcg agagggccaa ggggcaccac gtgtcgtggg tactgtcaaa caagagcctt 53100
 cagagccttc cacagtcttt cttttgcttc ccagcattgc ttccccctg gtggactctg 53160
 aatctagaac tagctccagg cgctctcca aattcagacg ggagctgggg cactattata 53220
 atgcaaactc aggcmaaagcc ctccaatac caggatccag aatgggggtgg gccctttgc 53280
 cctgaaaagc tgtttagttt gaaaatacaa acaggagaca gaaaagtttg gctaaattaa 53340

ES 2 893 114 T3

tggataaagt tttaacgatg gtaacctatag tagggttcat cgacagccag cgatggttct 53400
 gaacacttga catgtattaa ctcacctaat cccacattt tacagacaat gcaaaggagg 53460
 ctctgggagg ttgagtgact tgccccaaag tcgcacagct cctaagtga ggattcggag 53520
 tggactccag gcagcctggt ctgactccct gcactgctgt gtgcttatct ctggcccaa 53580
 tgccgccatg cagaagtgtc tgggggcaact ttgtctctgt cagacagaat tcggagatgt 53640
 gtatgcttgc cctggtatgg cacttctctt tttttgagac agaattctac tctgtcacc 53700
 tggctggagt gcagtggcat gatctcagct cactgcaacc tccgcctccc aggttcaagc 53760
 aattcttgtg cctcagcctc ccaagtagct gggattatag atgtgcacca tcgtgcctag 53820
 ctaaattttt gtacttttag taaagatggt gttttgctgt gttggccaag ctgatctcga 53880
 acttttggcc tcaagtgatc tgccctacctc agcctcccaa agtgctggga ttacaggcat 53940
 gagccacat gcctggcagt gtggcacttc ttacgtgtgt tcagcggaca ctgtttatct 54000
 tctgtccctc caagacggtg ctgagctcag gtcgttcatt actggcagac aactgctgat 54060
 ttccaacaga attgccatcc tcttctcccc tgcgacttcc agagtgtgac ctcagactca 54120
 aaaattagaa gtgaaaacat cttaaaaact atcacctttt cttcctaate ctcctctccc 54180
 ctccctgtct tccttgttgt ccccatctaa tgaactatca tggcaaaaag agcccatttc 54240
 tggctatctt ctgtggcctt tcaaactccc acctacccca ctgctcctgg gtgcattacc 54300
 cgaaagctga gacttcagtg cagaaagtgc caggccctct gtccccccag atcgccttcc 54360
 ttgtcttccc tgtgcttgc tgtcacattg tgtgggttcc agcgtggaa ggaatgagga 54420
 acagattctc tggttctcct tttgaagttt accttcgctc caccacttct gagaccttcc 54480
 oggaagtgc cccttgttcc tctcctctcc agggctgccc cagagctgcc tctcacctct 54540
 tcctgctgtc accccaccac catcagggca gaagttggga caaagcctct cctactggct 54600
 cctgcttttc tccttaggt ccagcctcct cttctccatc ttcaggagtc tccttctcca 54660
 ctcacacgtc atgacttcag cacctcgcac cagtccagaa tatgactgct tgttcaagtg 54720
 ccacctttct catgcatttt tttctagtga caatcacagc caccctgtgg ggcaggagtg 54780
 tcatcatccc catgtttcaa atgaagaatt gcagttcaga gagggcaagt gactggccca 54840
 gcctcaacag ctagccagtg gacccacca gggcttctga ctccagtcg ggttcccttt 54900
 ccacccaaat ccatggaggg agctgagccg agaacaggtg tccttcagga agacgtgaag 54960
 ccaaagcctc cacctccaaa ctcaggggcc cagggagtcc aggcacccat ccaactcaaa 55020
 ggctggatat ggtgcattcc aggagagggg ttgggggcca gtggcctctc tgtgtaccgg 55080
 tggggataga tgcgcaagtg gcatcgccac atcgtgagtc ctggcttcat ggggtgagctc 55140
 caggtccaac gagaagccaa gcagggggcc cttcaagctc agctttgggc ccgggtcggg 55200

ES 2 893 114 T3

gtacagggta gagcgggcct cccagcccc tgccatgagg ccaaggcagt gcatcgttcg 55260
cagcgtacat tcagaaacca aagcctagga gctggttatac attccggttt acagctgatg 55320
gaagagcagg tgcttccgag aaccacagt gctctttggc cagtgacca agggtgcctc 55380
tgagaggcct cgcagacccc ggaggtgctg ctgaggcaac gccctgactg taagaaggac 55440
cattcatcct cagagagtgg ccgtgatgct gctgcgacag tcccaccatc cctcccgact 55500
ctcactcca acagacttcc cactgtaaag ctgaactctc cagcaaatca cctctcgcca 55560
gactctctcc tcaactctctc tgggtccact agaggttcct cagcctctct ttgccttggg 55620
ttcccagct gtaaaatgga gcaaagaggg cctatgtacc cacaaagggtg tggttgagc 55680
gactcctcct acattagggc ctcgagtggg gcttcatgat tggttgggtg aggtctccaa 55740
accacccag tgccaccgaa ggctgagact gcagatgcaa tgccacaggt gtccttcctc 55800
agcctgggca gctgaacatc atgtgtaaaa cggggataat aagataataa cagccccttg 55860
cacctatgtg gctgtgagga ttaacaaga taaatgtgta acagtgcctg gctatagaaa 55920
tatttactct tgttattaag ggaagaatat gtgtggctaa aaagggatcg aagatgtaaa 55980
agccaatccc tccccctcta gcatatttaa gggtaatgtt gagttggttt gtggaccatt 56040
tgctgcctgt tagagctgga aggtaggac ccctctcaa cagcgtgct acaaattata 56100
cccattgag gtcaaccaa agacaaagct tattggctgg acatgggtggc tcacacctgt 56160
aatcctagca ctttgggagg ccaaggcagg cggatcactt gagatcagga gttcgagacc 56220
agcctggcca acatgggtgaa accccatccc tactaaaaat acaaaaatta gctgggcgtg 56280
gtggtgcaca cctgtaatcc cagctactca ggaggctgag gcaggagaat cactagaacc 56340
caggaggtga aggttgagc gagccgagat cgcaccactg tactcaaacc gaggcaacag 56400
agggagacgc aatctcaaaa aaaagaaaa aagacaaagc ttgttaatac cagcatattg 56460
ttaagggaat aaagtaggct gcagaacaac tgggtgtaata tggtgccatg tagggaaaat 56520
tacatgtgtg cataggagag ggtctgcaa ggtgtgccc taagatgta gagggttcc 56580
tttgcttttc tcttttataa ttttgtatt gactttttaa taaggaccat aaatcacttt 56640
tataaaatac attctctcca gccctacta ctcttttaa gaataagagt ggtttgcca 56700
agaagacag ttttttttc tctggttttc ttgattctga catcagagga aactccttct 56760
catccacttg gggctctggg ttcaggggat tcatttcagg cagattaaag tggtgaccag 56820
gggcattcgt ggcacaggg agggacagga gcaccatcag tttgtctcac acaaccactg 56880
tcacctcac tgaaggctgt tgctgatca aaaacagtat tgggccaggc acggtggctc 56940
acacctgtaa taccaccact ttgggaggct gaggtgagt gatcacttga ggtcaggagt 57000
tcgagatcaa cctggccaac atggtgaaac cttgtctcta ctaaaagttc aaaaattagc 57060
caggcgtggt ggggtcctgt agtcccagct acttgggagg ctgaggcagg agaattgctt 57120

ES 2 893 114 T3

gaacccgaga ggtagaggtt gcagtgagcc gagatggcac caccacactc cagcctgggc 57180
gaccgagggg gactctgtct taaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaatatat atatatatat 57240
atgtcaaaaa tgggtagt tttagatcta tagtagttct aaaaacaaag gccatccaag 57300
catgacagat ttacaagcac tattggctat tccagtagtt acaatggagg agagaagctt 57360
ttagttaaaa caaacaaca acacaacaaa ccagaaacc ttaggtcaaa accaaaattg 57420
tcctctcaga cacaatctgg gaattttctc atgacagtgg gcattagcca actgacatca 57480
gcagcaacca tccgtgtgca cacagtggca ccacctctc ccaaaaagca gccttcatct 57540
atgccctcat acaatcgttg attattctct ttggattgag gcccggaatt atttaagttt 57600
cttcttgcca gcatgagtct ttcctttctg tatgctcctt atcttctctc ttttaatttg 57660
cagttctgct tgaaatctgg gtctttcatt agtagtagtt caatttggtt ccagaacatt 57720
ctgtggtgtg atgcaatgtg accagagctc acacttcaga gctcttcaag ggccagtctt 57780
actgagcacc tcccagtgcc tgctgtgtg ctgggcccga cttgtggtgg gcaggagaga 57840
ggaggggaca caaaaggaga cacagctcct tcttagaagc tcaaagttgg ggaccagctg 57900
ccacagaaga gtatgtttag catctgagac accaagatcc agcgtcaca ggggtttat 57960
taagcctcct catctcttct ttttctttt ttttttttt tttcctcagg cagtcttact 58020
ctgtcaccca ggctggagtg cagtggcatg atctoggtc actgcatgca accaccacct 58080
cccgggttta agcaattctc ctgcctcagc ctcccagta gctgggatta caggtgccca 58140
ccaccacacc cagctaattt ttgtgtttt agtagagaca gggtttcacc atgttggtca 58200
ggctggtctc gaactcctga cctcagatga ttcaccacc tcggcctccc agtgtgctgg 58260
gattacaggt gtgagccacc gcgcctggcc ttgctgttga ttcactata gtatgtttga 58320
cttgatgacc tccagttacc ttagacagag gttctcatct aagctccaac tttccatttc 58380
ctttgtctc gtctttcccc ttaaccctc cacatttctc tcaaaatcac cccacttcta 58440
aaaaactg tttattttc ttttaaatt caaattatct atactcattg aaataaatca 58500
aaatagcatg gaataagcga aaaaaatgga tcccaccctt cccactccc attccctagg 58560
gctaaccata gttaacatt taatgactag gttttttgt tgttgttatt ttttattat 58620
ttattttgag acagagtctt actctgtcac ccaggctgga gtgcagtgg gtgatctcg 58680
ctcactgcaa cctctgcctc ccaggttcaa gcattctcct gcctctgcct cctgagtagc 58740
tgggattaca ggtgcctgcc accacacctg gctaattttt gtacttttg tagagacagg 58800
gtttctcaat gttagccagg ctggtctcga actcctggcc tcaagtgatc tgcccacctt 58860
ggccttcaa aatactggga ttaaggtag agccaccgca ccagccctc ctgggctctt 58920
ttccttagt tgcactcgct cccgctcct ggagtagagg gatttccgag agactgtggg 58980

ES 2 893 114 T3

ctccagcctt cacctaggcc caggactagg atgcctgccc taacatttat ctttatacct 59040
 taaagcaaaa cagctggacc ataagcattc aagaacaaac tgtgaataag gagaaagttc 59100
 tcccaggaaa caagagcttt agttatgttg gccagccct tatattcctt agctgttacc 59160
 agtcaactgct tgatttaatc tcggctatca cttggcctga caggtctgct gctggtgcca 59220
 ggatgtctg gttttgaagc ctggctccat tacatacttc ctgtgtgacc ttgggcaact 59280
 tactcaacct gtctgttcct cagtttcccc agctgtatta tgtcagcata atagtttggt 59340
 gtgtgaatta aatgaggtaa taactggaaa tgcttcaaac atggttccta tcatgagaaa 59400
 tcctgctttc cgcctaaatg tgctggaaaa ttctggttg tgacagaacag gagaccagag 59460
 caaaggaaa acaggggtgca gaagccaaaa attaccttg agaacaaagc gcatgttaag 59520
 gttatTTTTg gattctaggt ttatctctgc ttggtcttca gttacctaca agagatccat 59580
 ttaggggatt tttgtttggt tttaacgata gctttattga gatataattc atatgccata 59640
 aaagtcactc ttttaaaatg tttccgggat attcacaagc ctgtgcagcc ttccctgtcc 59700
 ttgattccag tctgagtttt taactgaagc gataaggagg accacgcttt ccccagacca 59760
 gaaccgcggg ccagggggcg attccgctga gtcaccgcg gcgcctggtg cgcggcgcg 59820
 gagcccgga cctccttggt ctgcccccta gcgagggccg cagcgcagcc tgagacaccc 59880
 gccggggccg ctccacggcc gtcggattta gactggaagc tcggtccagg tcccagctt 59940
 gatgcgcccg cgggttagga gaccagcccg actcagactt cccctgagcc cctggactct 60000
 tgactccagc agggcctggg taatgaacgt cagctcccct ttcccaaagg ggtgctctg 60060
 ttggaagc acccgtttga tacagtagca tagagatggg ttttagcatc aaaatatcag 60120
 aattcaagcc ttgctctctg cttactagct gtgtgaccct aaaaaggtt ctgaacgtct 60180
 ctgacttca gttcctcat cattccttct cacggggtg ttgtgagcat tacagagatc 60240
 ctctctgtga agcccctgtg agtggctcat cctgagggct gaaataaaca tgttattaat 60300
 aatccaaaac tggcaaggga tgtgactgg tccccctccc ttgcccaagg agctttctag 60360
 aacctgagtt atcattacca aactgtactg ccttgagtaa gaaagttaga aggaatggga 60420
 aggatggtgg caggtggagg aagcgggatt ggtcatcacc tccttgagc aagaacagc 60480
 cccagatcgt gggaaaccta cagacctgct agacagacta ggagcaaaag ctggggcttt 60540
 aagaatcccc agggaggttc tcctgagaga gtgaccagtt ggatTTTgta agcagagatt 60600
 tgtttgggga ggaggtgaca acgtagggag cagaggggca aagctgtcgg gaatcctgcc 60660
 ttgagggcag ggatgtgtgt tggggggagt tgggtcactg gggctcgggt gccttgggca 60720
 agtttctacc tctcaggtcc tttaccacc tagggtcgcc atcctgcca cctcacaggt 60780
 tacagtgagc ctggatgcac tgtcatggc aggtgccag gaaaatggca gacatgttcc 60840
 aaacagcacg cagcattccc cagtgatgcc cagggtcacc ttggaggtgg gcgagatgcc 60900

ES 2 893 114 T3

tggggtttct cgtccacccc acaacacctc aggggacagc caaagctgtc ccttcaggta 60960
 agctgcacag aagatgtgaa ctctgctgca aagactctat tctttgggag caaaagggac 61020
 ccagggtctc acctgcacat ccctgtccct gagggcctag gggttcttgg aggccccagc 61080
 cttggcaaaa tgaggaagaa ggtgaaggtt gtctgggccc ctgccaggct ccttcctcgg 61140
 ccacgcactc cccttcctgc acacacaccc ttctccctcc accccatctc cattgttgtc 61200
 agaaaagtca caataaaaag gtccatattg tctagttccc atacttttaa tttttaaaat 61260
 tttatttatt tatttattta tgtatttttt gagacagagt cttaaccag gctggagttc 61320
 agtggcatga tctaggctca ctgcaacctc tccctcctgg gttcaagtga ttctcatgcc 61380
 tcagcctccc gagtagctga gattacagat atgtgccact atgccagct aatttttcta 61440
 tttttagtag agacgggggt tcaccatgtt ggccaggctg gtctcgaact cctggcctca 61500
 agtgatctgc ctgcctgagc ctccggaagt gctgggattt cagggtgtgag ccaccgcact 61560
 cggctccaca cttttcactt attaaaagac tgtggtgtcc atcaatggat gaatgaataa 61620
 accaatgtgg actatccctc ccattaccca agaatgaag cacggagccg tgccaagatc 61680
 tggattcaca gtgaaagaag ccagtcacca aaagccacgt gctgtgtgac ttcccttata 61740
 cgaaatatcc agaagagata catccatggt gacagaaagt agatgagcag ctggggactg 61800
 gcgaagggga gaagggggag cagctgtcta tgaggccag cctttcttct gggtttgggtg 61860
 agaatgtttt ggaactagat agaggtgata gttgtacaac attgtgaatg tactaaatgc 61920
 cactgaatca ttcattttaa atcgttcttt acgttgcag aattttaagt caatcaaaaa 61980
 cagttgtttg aaaagagaaa agcctatggg tagcggcagc agtgattgga tttatgattc 62040
 gattccatg ctcatccctc ccctgcctca cccctcgcct cctccagctc ttcttctttt 62100
 actctgaact gttatctttg ttctcatctc tctctctctc tctcaaccct gcagacactt 62160
 ttccctttct ttgtctgccc ccaccctcca gatttccgtg tctccagtgt ctccctacga 62220
 ggcatgaatt gagactggga ggggtgtgatt ctgaagaagg caccaacagt gactcagcta 62280
 gcccttccc ccaccccgcc cccgggcct caatttagct aaaaaaccac agggacggac 62340
 tcaggaggca atacctttcc aagggtccct aaaaaatgtc ccatttttagt gtccaggttt 62400
 cactcaactt tagtgcctcc cctaaaatgt gttccttacc tcccaccca ctgcactaa 62460
 gtcactgcct gagaaaacag gattgaggaa aggagaaagg aagagagaga gagaggagga 62520
 gagagagaga gagggaggaa ggctgatgga tttagaaaag aagaaaaca gtggtctgag 62580
 gaaaacagcc ttgggtgtgt tattttcctg tctgtgtatc gcttctcggc cttttggcta 62640
 agatcaagtg tattttcctg tctgtgtgtc tcgcttagat tacagggatc tgtgggtgat 62700
 gacacgtctg gtccaggctg cgtagtcacc tcaaggcat gcttattgat gtgtttttca 62760

ES 2 893 114 T3

attcactatc tttgcatggg agtcccaggc caagaggcac agctgcgcca tttgtctggt 62820
 ggtttagata tcctttatcc agttcttcca gagaaatcat cctgcccttc tggaggaggt 62880
 gggcagcagg ggtcagagat gggagggaaa ggaaggagcc aggtccttgg ctaggatgcc 62940
 aggtcccct gcctctcacc tggcctgggc tggaggcctc ctgctgtcct gtcaactgatc 63000
 actaccccgcc cccagcctcc tgagttagaa gacacaggct aaagtagagt atttcttcat 63060
 tgaaaaaccc atacaaaata aaggttcata aaaaataaaa atttagactg ggtgctgtgg 63120
 ctcacacctg tgatcccagc actttgggag gccaaaggcag gtggatcgct tgagccctgg 63180
 ggttcatgac cagcctgggc aacatagtga aaccccatct ctacaaaaaa tacaaaaaat 63240
 tagccaggca tgggtgtgca tacctgtggt cccagcttct cagcctatgg accccatag 63300
 aatacaatgt cagcataaga agggagccct ggggtcacca aatggtttgg gcggcaaaga 63360
 acctgaaggt tgagagaagt ggcttggtta cccagctggt ggatgtgaga cctggccact 63420
 gcttcttcca taccctagac ctgcaccctg acatctcaag taaaagtgtg ggggatgttt 63480
 tatggtccag gatgaaggaa gggcagttag gggcagcga gcatcacttt gcatttctgt 63540
 ctgcctctta ctggctgtgt gacctggggc agtgaacttc ccagactcct gggaatcata 63600
 acacctatga tgatgatgat gatgatgatg atgatgatga tgacacctac ctcaaggatt 63660
 gccctgaagg gtcacagaga tgcctgcaag gcacctgcat ggagcaagcg ccccttctct 63720
 ggcaggtgct gggtgagcac tacctgctgc caggccctgg ggctatggca ctgcgtgacc 63780
 ctgcaagtcc tacctggcga agctgtcgtt cttgtgctca gtcagtgtg gttgtaagac 63840
 tgagaagagt cacttcattt tgctctccag ggacatcttt ctgggtccta ttttctgcct 63900
 atgtcaagta gcgcctcaag gatgctcctg aaaatgggct tgtctttctt aacatggcag 63960
 gtaggtccca aagcattagc atggggcagc tgacctagcc cagccaatgc agtgacgtga 64020
 ctcttgcaac cgagtctaata cagaaggtcc atgaacctac gagcatttcc tgtcccagga 64080
 tcagggtgga ggctgagcct ccctgcttag agattcttcc catgcattcc acttttttcc 64140
 caaaagaaa atattgacct ttgagaggca cacagtttat ttattttgca tagtaaatag 64200
 tagcctgtat ttttaaggatg agttgatttc tgcatcagcc cctgtaggtc atcagccttc 64260
 tattggtgca tctgactctc tctagccctg cagggatggt ggagggggag ggaaggagg 64320
 gatctttatt ggaaccagc acagttagac tcattgccct gtcactctgct ctgtggtgct 64380
 gaatgaggca gcccaacaga gaaataccct gagcgagcat cccagcctc caaaacagtg 64440
 gcgcattgcc ctgagtcctg ggaatgacct ttgattctcc tgctcctgac ttggaacca 64500
 tggaaacctc tagaagcagc tgaggaaaac ccaacatgaa aagcagaact ccactgag 64560
 aatataggag gtgatcggaa catacaatga ttcttgctaa gaccgattca cagtttttct 64620
 ttttttctga tcgaagaaat actggagaag cctaaagaag gactctaaaa actctggcac 64680

ES 2 893 114 T3

gtgggcaaaa actgtccttg agctaagaat gattttcaca tttttaagtg gttgaaaaat 64740
gaaataaaat aagatgatgt tttgtgacac atgaaagcta tgggaaattc aaattctaata 64800
atctataaat agtgttttat cagaacacag tcatgctcat ttatttatgc tcgatggctg 64860
ctttcccgct acaattacgt tgagcagtta caacagagac cacgtggccc acaaagcctt 64920
acaatattta ctatctggcc ctttccagaa aaaaatgtgc cgactcttga ccttaacctc 64980
agcaatttgg gaggccgagg cagggcgatc gcttgagctc tggagttcat gaccagcctg 65040
ggcaacatag taagactcca tctctacaaa aaatacaaaa cattagccag gcatgggtgt 65100
gcacacctgt ggtcctagcc actcgggaga ctgaggtggg aggatcgctt gagcccagga 65160
agtcgaggct gcagtgagct gtgatggcac cactgcacct cagcctgggc gacagagcaa 65220
gaccttgtct ccaataaat aaataatgca aagtaaaata aataaaacca tataaaaagg 65280
aatcaattta aaattataat gaaagctggc cgggcatggt ggctcacgcc tgtaatccca 65340
gcactttggg aggctgaggt ggggtgatca cgaggccagg agatcgagac catcttggct 65400
aacacggtga aaccccgctt ctactaaaaa tacaacaaaa aaattagccg ggcacagtgg 65460
cgggcgcctg tagtcccagc tactcgggag gctgagggcag gagaatgtct tgaacccggg 65520
aggtggagct tgcagtgagc cgagatcgtg ccacttgca tccagcctgg gcgaaagagc 65580
gagactccgt ctcaaaaaa aaaacaaaaa caaaaacaaa aaaaaattat aatgaaagcc 65640
aaggggcata gtagaacaaa ttttctagag ctcatthaagt caaatgagtc accagttagt 65700
aaaacgcagt cacggggaag agagggcagg attctttgaa gcagcggctc tcctaaaaac 65760
aacccaccct tgtccagctg ccttccctcc tgaggggtgtt ccctttgact gtgtgacccc 65820
catcccctat ttcccaccg tccaagccca cctctagcat aatacgagct tttaatccct 65880
ctccctgacc ccaaccgat tttgaagccc agtctagtat tttctcaaata acacttcttg 65940
gctccattcc ttctttcca tcacctctgc cttttcactg catgcttggg ccactgcagt 66000
cagctcccta tgaacagttg ctctctacc atccaatcgg ccccgctgc tgctgcaaaa 66060
ttcaccgagg gcacctctgt ggtgctgcct gtggacaaa tccaagccag ccacctcacc 66120
cacctacagg tgagtgggga gcagccagcg tgtccagtgg tttaccccat cgccacagac 66180
ttggtgatgt gtcgatgtgc agagaagggg tgttggcagc cacaacacaa gcaaccccg 66240
cccatgtgag atctaagatg ggcgtgctgg gagccacctc tgagaatcca acagaaggca 66300
gaggggagaa cggctcacac ggcacaaaaca ctcttctctt tttttttttt ctttttctt 66360
tttgaagga gtctcactct attgcccagg caggagtgca gtggtgcaat ctgagctcac 66420
tgcaacctcc gcctcctagg ttcaagcgt tctccagcct cagcttccca agtagctggg 66480
attacaggta cactccacca tgcccggcta atttttgtgt ttttagtaga gacggggtt 66540

ES 2 893 114 T3

ccctatgttg gccaggctgg tcttgagctc ctgacctcag gtgatctgcc tgccttggcc 66600
 tcccaaagtg ctgggattac aggtgtgagc catggggcct agcctccttc catttaaagt 66660
 tatgcctaata ttgccattg agaacggctg agacgcattt taagtggcca gggctactt 66720
 agagtttagt ctcatgacca ggcccaggtc aagcctggct ggccagatgg tgcctttgac 66780
 ctgctctgtc tctgtgcaaa ggaatgagct gaaggatggg ggtgcagtgt gtgggcagtg 66840
 ggctggggct ggcaggactc agtgactaag ggaagagaac tttcctcact accagcctgt 66900
 cttttcaggg caccgcgggg ggctttggga cttggtgatg aacacagcac agagagctgt 66960
 ccagcatgcg ggtccctggc ttctcact tcccaggctc cttcagaggc tctctccaaa 67020
 gggagctgct ctctctagaa cccatgaatt tggaaatag gcaaccactg cattggggac 67080
 cactgacctc aaacatagag accagagcaa atggggctca tcacgtgaaa ctcatctgga 67140
 actctagcag gttcttttat atatatatat atatatatat attttttatt attatacttt 67200
 aagtcttagg gtacatgtgc acaacatgca ggtttgttac atatgtatac atgtgccatg 67260
 ttggtgtgct gcaccatta attcatcatt tacattaggt atatctccta atgctatccc 67320
 tcccactcc ccccaccca caacaggccc cagtgtgtga tgttcccctt cctgtgtcca 67380
 agtgttctca ttgttcaatt cccacctacg agtgagaaca tgctgtgttt ggtttttttg 67440
 tccttgcgat agtttgctga gaatgatggg tccagcttc atccatgtcc ctacaaagga 67500
 catgaactca tcatttttta tggctgcata gtattccatg gtgtatatgt gccacatttt 67560
 cttaatccag tctatcattg ttggacattt ggttggttc caagtctttg ctattgtgaa 67620
 tagtgccgca ataaacatac gtgtgcatgt gtctttataa cagcatgatt tatattcctt 67680
 tggttatata cccagtaatg agatggctgg gtcaaagggt atttctagt ctagatccct 67740
 gaggaatcgc cacactgtct tccacaatgg ttgaactagt ttacagtcct accaacagtg 67800
 taaaagtgtt cctatttctc cacatcctct ccagcagctg ttgtttcctg actttttaat 67860
 gatcgccatt ctaactgggt tgagatgta tctcatgggt gttttgattt gcatttctct 67920
 gatggccagt gatgatgagc attttttcac atgtctgttg gcgaactcta gcagcttctt 67980
 ttcacaagtt catggagaga ggtttcccac tgagggaatc acatctgtct gatcaaaaga 68040
 ggcttgggaa atggctctcc tgttcattcc ctgaaaacct ctgatggaac cactgccact 68100
 gtggcagccc cagcactggc accccagcca tgattgggtc cccagccaca tctctgctgt 68160
 gagccccaga gccctgggta attaatcatc cacgtgttga tggggagagg cccattcaca 68220
 aaagcgacat aaagcccagg gagacgtggc cgtggcaaga aggggtgtggg actacattcc 68280
 gcccccaact gagagattca gaaaccagaa aaaaatggaa aaacatactg tgctcttggg 68340
 tgggaaaact aaatatcatg aaggagcaa tttttatagt tttggcctat aatacaattc 68400
 cagccgaaat cccagtggaa ctttgagaat ttgcaggaaa aaaaaaatg tctaaagtac 68460

ES 2 893 114 T3

atctggaaga caaacttaca agaaggtcaa ataatthttga aaaagaaaat gatatactaag 68520
 cccacctaga gaataagact tgagatccaa agctaaatca ggaggctcta gcaaaattga 68580
 cagataagca ggacagagtg catggtgcat tcacctgggg aagagggcag attggtctac 68640
 aaatagcctt gggctcactg acttttagctg ttatatttgg ggagaaactt ttcaacctca 68700
 ctccatctta aacctaaaaa tattccagat gaattaataa atataaaaaa ttagaccact 68760
 aaaaatgtag aagaaaatgg atgatctttc tataccatag agcaatggaa taaatcacia 68820
 aggaaaacag atttgactat ataaaactta aacctgccc atcaaaaacc atcagaaacc 68880
 aaaataaaag gcaaccaact ggagaagata gttgccacia atatgatcaa gggttaatgt 68940
 tattcataaa ttaagagccc acacaagtca ttagaataag cactgagacc tgaacagaca 69000
 agcaaaaaga atgagagtgg gtcggcgcgg cggctcatgc ctgtaatccc agcactttgg 69060
 aaggctgaag caggcggatc acttgatccc aggagttcca acaccagcct gagcaacatg 69120
 gtgaaacctt gcctctacia aagctataaa tattagccgg gtgtgatggc acacgcctgt 69180
 agtcccagct actcaggagg ctgaggtggg tggatcactt gagcccggga ggtagagtct 69240
 gcagtgagcc aagatcacac cgctgcactc cagctggagc aacagagtga gaccctgact 69300
 taaaagaaaa aaaaaaaaaa agaggagaaa aatgctgatc tcactagtaa ttaaaacatc 69360
 aggccaggcg cagtggctca cacctttaat cccagcactc tgggaggctg aggcaggcag 69420
 atcacttgag atcaggagtt ctagaccagc ttggccaaca tggtgaaatc ccgtctctac 69480
 aaaaaatata aaaattcgcc aagcgtggtg gcacatgcct gtgatcccag ctactcggga 69540
 ggctgagaca ggagaattgc ttgaacacgg gaggcagagg ttgcagtaag ctgagatcgt 69600
 accattccag tccagcctgg gctacagagc gagactctgt cccagaaaaa attaaacat 69660
 cacatattta acaactcta ggatatcatt taaaaaaca ttaatagact gttttttaga 69720
 gcacttttag gttcacagtg aaactgagtg gaaggtacag agacttcccg tatgttccct 69780
 gccctccacg tacagcctcc cccactgcca acgtcctgca ccagagtggc aacttgta 69840
 caaccaatga atcctcatta acatatcatt atcacccaag ttcatagttt acattagtaa 69900
 aacatcatct ttcactata agcaciaaaa ttttttgca tttatttagg tgtatgatta 69960
 actcagtgtt gacaagactc aacttcata cccacttgca ctgcatctga gaagcaattg 70020
 gtgtctacag ccgctacacc ctcaacaagc ccgatcttgt ttgaaaagca attggtgatg 70080
 cttctcaaaa ttctatggac aaagtcagcc gggcatggtg gctcatgcct gtaatcccta 70140
 aactttggga ggccgaggca ggcagatcac ctgaggtctg gtgaaaccct gtctctacta 70200
 aaaatgcaaa aattaccagc gcatggtggc tggggcctgt aatcccagct actcgggagg 70260
 ctgaggcagg agaatcgctt gaagcaagga ggcggaggtt tcagtgagcc aagattgcac 70320

ES 2 893 114 T3

cactgcactc cagcctgggt gacaagagtg aaactccatc taaaaaaaaa aaattatgga 70380
 caaagttttt caaaaagata ttaaatgcaa ctttatttgt aatattgga catctgaggc 70440
 catttcagtg ctaactatta ggggatggtt aggaaaatat ggtacatatg tggaaaggaa 70500
 catttggtag ttagtgcccc tgatgtttac aaaggctttt agtgaccaac aaatgctcat 70560
 gctataatct tatgtgaaaa aagcaagtag cataattgca actatatttt taatgcatag 70620
 aataaaaggc tagaaggaaa tatcacagat ccttgacata cattcccaa cctttgtaaa 70680
 tccggggatt catgaaaaca gacacatttg cacaagtgcc tgatcttttc tgtatacat 70740
 tcattagaag tcaagccctg gtgccacaaa gtatctgcct tttcaaagt gatcagaatg 70800
 ttctcttttg cttcaaggcc atttttcacg aagcagtggc atttttgcct cttcatcaga 70860
 gtcaccgtgt gccctggagg actgagaaca gcagagccgt ttaggatgg gacagggcag 70920
 ccaggaggat tgggctcact ccctactgag tgcctcactc ccgtacagcc cccatagagg 70980
 aagaggggtt caaatattt cctcagccag atggcatgtg ccgcctgtcc tggaaattca 71040
 catcacttat gatggacca aattccaaa gctgaatcca tgattgtcaa agtctgggat 71100
 ggcaggatgt caacagtaat cgtttctggg cagagggatg attttctctt cccatcttgc 71160
 tttgtataaa tacattttct ataataaggt tgtattactt ttctcatcaa gaaatagcaa 71220
 agtactgttt tactcaaaat atgaatagag ccaggcatgg tggcagctta tgcctgtaat 71280
 cccaacactt tgagaggcgg atatgggagg atcactttag ccaggagt ttagaccagc 71340
 ctgggcaaca tagtgagacc cccgtcccca ctccccaaa gaaaaccac aaagcattta 71400
 tcctggatta ttcacagggg ccaaaaaaaaa aaaaaattc aggcctccta tagccatgag 71460
 ctacgaatat gaaaatatgc aaatgtgtaa gaaagccag cacatccgat ttttactttt 71520
 actttcacac ctctgtccac catgttccaa gagaagaaac ttggtcattg aaaggaatag 71580
 atcaaatcca aagaacaaaa cactgtgct cattaaactt cttagtgttc acaagcttt 71640
 agctgcaggt tgaatggggc aaccgaatt ggctggctca cctgggctgc agggagcaga 71700
 gatcgcgaca ctgcactcca gcctgggcaa caaagcgaga ctctatctca aaaaaaaaaa 71760
 agttcataaa ttcaaagtta tgaattattt ttaaaataat aataatttac aataaagatg 71820
 aggacaaagt gtgagtaaat ggtggtttct atccagctct gttgagctga agtggcatct 71880
 ccctgctggg gcttttgggg aagaagggtg tgtgttgctc ttcagatccc aagcctcatg 71940
 ccctactggg gccctgtggg gtgcttctca gccaccagg agagccaccg ttggaacaca 72000
 cacgtggggg acctgggtgg tgccgggtgt gtgaatgggg gccacagcct gactccagga 72060
 agccagcaaa ctcgagctg gaggagtcag gacacccccg atgagtcaag agttggtttt 72120
 gctgccagtt gacatctgat tgaaccatct ctacacttct ccgtgcctca ctttccttac 72180
 cagacaggct ctgctgatgc tgtccctctc ctgttcagtc gtgccctcac cgttaagag 72240

ES 2 893 114 T3

aaagagcaaa ctgctgggca gcagcattga tttttttaat gaagtggaaa gagagctggg 72300
aataacaagt cgggcccacc tcacctgcct cacctggtgg gtttatttgt tttgtttttt 72360
ttttttgtt ttgagacaga gtttcaccct gtcacccagg ctggagtgca gtggtgtaat 72420
ctcagctcac tgcaacctcc acctgccagg ttcaattgat tctcctgcct cagcctcccc 72480
agtagctggg attacaggca cctgccacat gcctggctaa ttattgtatt tttagtagag 72540
atggggtttt accatgttgg ccaggctggt ctcgatctcc tgacctcagg tgatccacc 72600
acctcggcct cccaaagtgc tgagatcaca ggcgtgagcc accatgcctg gccgtcacct 72660
ggtggtgttg aatatgaact gctgcggtgt tggtaaatta agcaagcaga tagatgtaaa 72720
taacgcttgg gcaggaatat ggagcacggg atgaggatgg gcggccaact gttagagagg 72780
gtagcagggg ggctgagatc tgctgccat gaactgggag gagaggctcc tctctctctt 72840
cacccccact ctgccccca aactcctca gaacttatcc tctcctctc tttccccagg 72900
tgaactttga accaggatgg ctgagccccg ccaggagtcc gaagtgatgg aagatcacgc 72960
tgggacgtac gggttggggg acaggaaaga tcaggggggc tacaccatgc accaagacca 73020
agagggtgac acggacgctg gcctgaaagg ttagtggaca gccatgcaca gcaggcccag 73080
atcactgcaa gccaaagggt ggcgggaaca gtttgcaccc agaattgcaa agaaatttta 73140
aatacattat tgtcttagac tgtcagtaaa gtaaagcctc attaatttga gtgggccaag 73200
ataactcaag cagtgagata atggccagac acggtggctc acgcctgtaa tcccagcact 73260
ttggaaggcc caggcaggag gatcccttga ggcagggaat ttgagaccgg cctgggcaac 73320
atagcaagac cccgtctcta aaataattta aaaattagcc aggtgttgtg gtgcatgtct 73380
atagtcttag ctactcagga tgctgaggca gaaggatcac ttgagcccag gagttcaagg 73440
ttgcagtaag ctgtgattat aaaactgcac tccagcctga gcaacagagc aagaccctgt 73500
caaaaaaaaa agaaaagaaa aaagaaagaa agaaatttac cttgagttac ccacatgagt 73560
gaatgtaggg acagagattt tagggcctta acaatctctc aaatacaggg tactttttga 73620
ggcattagcc acacctgtta gcttataaat cagtgggtatt gattagcatg taaaatatgt 73680
gactttaaac attgcttttt atctcttact tagatcaggc ctgagtggcc tctcttttagc 73740
aagagtgggt tagccctggg attcttactg tagccacatt aataaacaac atcgacttct 73800
aaacattcta taataccatc ttttgccaa attgacttgc cctcttctc tctctttcca 73860
aatgaaatgt gtttcatttc actgtcagac cacatggttg gggacccac agagcacaca 73920
gccctccctc tgcttccca tgctggccct tcacccactg ctggagtgcc aggttgggtcc 73980
aagggttggg ccaagtgtc tgaggttgtc tcaaggttgg tcgaggctgt ctccgcgctg 74040
ggttgtgcta caaggagccc ttctttccat ggggtgtgct ggcagtgagt gctcacagca 74100

ES 2 893 114 T3

acagcccaca gtgcagcccg agggcaggat ggactcagtc cctgcctcca taccatttc 74160
 taaggaggca aaatggcaaa cactctactt ttctctttta atgctaaaaa taagaaaaca 74220
 ccttgagcc cagggatggt gtagtgcatt gaagccgtgg agttgtgagg tgggaagtga 74280
 cctctgctgg atatgtctat tcaggaagat tgctggagtg ggtggggtct ctgggaggtc 74340
 ccctgagtggt gggagctgg gaccaccagc tttctcgcac agggagtggt catcccagct 74400
 tggagaggtt ccaggactgg ttgggaggca cgtttcagat ttctatctgt tgaatcagcg 74460
 aagatattgg attatgagga atttgggaat taggaaagtg ggtgcaggtg ggttgggggt 74520
 aggtgaagga agacatgggc gtattggggg agcaggggct gctcagaggt gttccagaag 74580
 ctctgggtga ggaggtgaga gggaccgggg aatgcagctc ggcccagcct ccctgcctga 74640
 ggtcagccat cacgtggtga tggcaagatg gaaatgtgct ttctgactgc tccagccagt 74700
 gctgccagat tcagctcccc agggagggca cctgagaggt tccaagccag gagatctggt 74760
 ttctcctttg ttttgttttt ttttgttttg ttttgtttta ttatacttta agttctaggg 74820
 tacatgtgca caacgtgcag gtttgttaca tatgtataca tgtgccatgt tgggtgtgctg 74880
 caccatcaa ctgtcattt acattaggtt tatctcctaa tgctatccct cccccctccc 74940
 cccaccccct gttttctcct ttgaatcctt cttagaggcc ggggtcgggtg gctcacgcct 75000
 gtaatcccag cactttggga ggctgcggca ggaggattgc ttgagcccag gattccaga 75060
 ccagcctggg caacatagtg agacctcgtc tctacagata ataattttaa aaattatccg 75120
 ggcatagtggt catgcaccta tagtcccagc tactcaagag gcagaggcag gaggatcact 75180
 tgagcccagg aggcggaggt tgccgtgagc caagatccca cactgcact ccagcctggg 75240
 cgacagagac ccccatgtca aataataata ataataaata aatccttctc agtcccttcc 75300
 tcaactgtgtc cccctccact gaatttttcc acctcctctc ccaactcccc cactcccgt 75360
 ttccctctcc ttctctcccc actccatctt tttctttctc tgctgtttct cgtccctccc 75420
 tcctctccat cccacaacac tgctaccct gtccctgccc caccctggtg ctcaggatgt 75480
 gtgaagtgag ggggtgtagc cccaagacc tcaacccga aggttagcct gttgaaacca 75540
 cttctctcca gctgcccccc tggcagttgg tgctgctggg gaaactggg attggggggc 75600
 agattttgcc tcttttcctg acaagagag atgaagagtt ctctcaccag gtgcctggga 75660
 ctgggggtgtg ggtgtcccag cctatcccag cgcattctgt ctgcatcatg attaatagtg 75720
 ctgctttcag ccgggcgcgg tggtcacac ctgtaatccc agcactttgg gaggctaagg 75780
 tgggcagatc acaaggctcag gatttcgaga ccagcctggc caacatggtg aaacctcgtc 75840
 tctactaaaa atacaaaaat taaccaggtg tgggtggtggg tgctgtagt cccagctact 75900
 tgggaggctg aggcaggaga atcactgaa tctgggaagc agaggttca gtgagccaag 75960
 atcgtgccac tgcaactccag cctgggtgac agagcgagac tccgtcctaa aaaaaagga 76020

ES 2 893 114 T3

gttttgctct gtcgccagg ctggagtgtg gtggcgccat ctcggtcac cgcaacctgc 76080
 gcctccggg tgcaagcgat tctcctgcct cagcctccca agtagctagg attacaggcg 76140
 octaccacca cgcccggcca gttcttgat ttttagaaga gacggggttt caccctgttg 76200
 gccaggctcg tctgggactc ctgacctcag gtaatccgcc cacctcagcc tcccaaagtg 76260
 ctgggattgc aggcattgag caccgtgcc agtcaactcc ttctcaaaaa aaaaaaata 76320
 gtgctgcttt ctctttcaag tgtcctgatt tgggtgatag taaatgccac tctacttata 76380
 agggatctac ctcagaatgc taattgggac atttttgtag cactctactg ttggcagcag 76440
 gtgatgtca caacagcccg tgagggtgga tgacgtccgc ttcacagatg acaaaggagc 76500
 ctcatgtca gaccgtgggc tgccagagca ggtccatggc tgcagcccca catggaccat 76560
 atttccccct tgtcactctt tccaccaagc tcccttgaa cttcagttat taagctctct 76620
 tgggtggaat ccaagttaga atcacaacat gtgcctcata tggattgtgc cagtgaaaaa 76680
 tgacattcta tttagaggca gggcagcctg gcttagagtc agtttaaaat atgtattatg 76740
 ctgcaacaaa tgtaccatga tcctgtaaga tgttcacaac aagggaactg gatgtgggg 76800
 atactgtctg tactaacttc acaagttttc tgtaaacta aaactgttcc aaaataacaa 76860
 gttcgtttaa aattaactcc aggagaccag gtacggtagc taatgcctat aatcccagca 76920
 cttcgggaagg ctgaggcagg tggattgctt gagcccagga gtttgagaca agcctgggca 76980
 acatggtgaa atcctgtctc taaaaaaaaat cacaaaaatt agccagggtgt ggtggcgcat 77040
 tcctgtagtc ccagctactt gcggggctga ggtgggagaa tcatctgagc ccaggagttt 77100
 gaggctgcag tgagctgtga ttgtaccact gcactccaac ctgggcaaca gagcaagacc 77160
 ctgtctcaaa aaacaaaaat gaaataaagt ccaggaaaga agtaggtttt accactotta 77220
 ttttctgaag agaaaactaa atttaattgtg taaagtgagg acaagttcac caagttagt 77280
 tttgagttgc ctaaaatag tttgctaaaa ctattcaaag ctttcacata aaacatgatc 77340
 agaagttcta tgccaaaaca tatgtgtgtg tatatatata tgcactatat atactgtata 77400
 taaaaatgca aaatctaaat tgccaacctt ttagaaattg ctctgaaag aaagcatttc 77460
 aagataattt gcttacccaa agaataact ttccaagaaa gcaagtaata ctttaagggt 77520
 tcataatcct catcaaatta attcttgcta ctgaaagctt acaaggagct gttttgatgt 77580
 cgggtgtgac aggtttgact tggcagaagg tgcacttta ctaacaacat tttaaataag 77640
 tgacagaaga caagaaacta cacgttaaat gccagaacaa agagtgtcta agtggatgct 77700
 aagagttgaa atatggctgg atacctgcc aagagagctg aaaagtagat gaaagttgg 77760
 tacctataaa ctagtgcacc ctaatgaatt aaaagggtgt gatgagttaa cttgttatgc 77820
 cttccagata agacatgcaa atggggcttc ttctccttc actacttcca agggatttaa 77880

ES 2 893 114 T3

caaggagacc aatgcaaagt ataaggactg tagggctcaa gctggggaca gattggggaa 77940
 agggggacca tcatgcccat atagatgtcc ctgtgccctg gcagtcaagg ctgctgaaaa 78000
 ataacaaaac ccagaagtct gcgtgatgct gcctctccat ttgtccaaag ccttcttgcg 78060
 gcagtttgca ggcttttgca aaagctccag gaccaaggag ctatgttcat gctggaagct 78120
 tgttcaggat tagctgttct ttgtgggatg ggtgcagcca gggccagggtg tccagggaca 78180
 gtgttttaac aaagggcatg aggtgtctga tctcacagtg gaactccact tgcctttttt 78240
 tcatcttctc attctgcttc atgcacagaa ccagcccat cctgaaactg actctaaatt 78300
 actcccggcc caggtggagt gcctttctcg gagttcaaca gagccttctt gtcgccaag 78360
 ggacaactcc actgaatgcc caagccacac ccaaaccta acaagtaaaa accaaattct 78420
 gtgtccccc atcctgggcc attcctggtt tctctactgc tgttggatg accaccatca 78480
 gcttgtccat catgaccctg gccagttcct cccacaacc tccacagcac ccaggacct 78540
 cacctccatt ccatccgaca cagatctcct caccacaaac cttggttttg caacagcagc 78600
 catgagacct ttacaccctc cggccttcat cctgtcccc actgaggccc cagagccatt 78660
 ccttaaagca ggcgcccaca aactataacc cacaagccaa ttctggtacc cagcctgttt 78720
 tgcacagcca gtgaactgac aatgatcttt tcatacagcc agaaaaaca aacaaaaca 78780
 aaaaacaaca aaaaaaccc caccattctg agcatgtgac ttccatgttc aagatgtctc 78840
 atgttcagaa aggccctg aaaaggagga aggggagctg ggcacaaagg gagaccctct 78900
 cagctgagct cctcccatcc agacattttc ctggacttcc tatccaatga cttcccttag 78960
 cttcttatca gccaccctg tctgcccag aggtggaag atgtggcctt ttaactgggc 79020
 acagctctgt cctctatcat atcagggtc tgttcccaag gaggtagag agaatggaca 79080
 ccaggtggac cctcagcagt ctgtgccaca gagggagtgt ttgcaatttc cagactaaaa 79140
 gtccccatgt gcttgacggg gtatgtgact acaacgtgat gcttgacttt tcctcatatg 79200
 accagagcca ctttgtccat ctggtacaat gtcagctatc tgctaggggc cctccaggat 79260
 tcccagtcaa ttccatatct gcatcaccac cattggcact aaataaata aaatactcaa 79320
 gttcctgctg gtgagcatga gcagtgttac actgggcctt tcaaccaagg tgacatgata 79380
 atgactgaaa ataactactg ccacttattg gggacgtctc atctgccagg catggtacaa 79440
 agtgctttaa ataagcattc aacaatttca tgctgacaga agccctgtga gccagtggag 79500
 ctactactat gccattata caggggagaa aactgaggca gagagaggtt aggtaattcg 79560
 ctcagcctca cacaaccaat aggtggtgga gccaggattt gggcccatc tgcctgactc 79620
 tctagaggct ctatcttcca gtctccaga gttgagtcta agccatgaat aggacaatta 79680
 gacagcagag gaaaccatt cagccaccat gtgcatgaag agtaaggaat ttctgtcata 79740
 cagaggggag tgaattcact gagctgagag ctgaggaacc attgatctga tgctgagac 79800

ES 2 893 114 T3

accactggga agactggaga ggcttttctg ggcatgcagt gccaggcaca ggaggagctg 79860
 agggaagatg actaagaggt actggcaaag aattcagaaa ttctgatgga agctttacat 79920
 gttaccatca catccatcca tctatccacc catccatcca cccatatctt cctccctcca 79980
 cccaatcatg catacatcca gtcactata caccaccac ccacccatcc atccatccat 80040
 ccatcccttc atccatccca tcatccatcc aattatacat acatccaatc atatatctgt 80100
 acataatcca ttcttccctc ggttcatcca tccatccatt catccatcca tccacccatc 80160
 ccttccttca tcttccctat catccatcca atcatatata tgtacataat ccattcttcc 80220
 ctcggttcat ccatccatcc attcatccat ccatccacc atcccttctc tcatccttcc 80280
 tatcatccat ccaatcatac atatatccaa tcatacatct gcacatcacc agctcatcca 80340
 tctatccatt tatccatcca tccttccctc catccatcat tcatccatca tacatacatc 80400
 taaccataca tctctacatc attcattctt ccatcgattc atccaattat ccatcattcc 80460
 ttctcccatc catcccatta tccatttgat catacatata tcatctatac atcatccatt 80520
 catccatcca tccatccatc caccatatac ttcatccaat caatcataca tacatcgaat 80580
 catctacaca tcacccatcc atccatccat ccattcatct atccacccat ccatccatcc 80640
 atccatccat tcatctatcc acccatccat ccatccatcc atccatccat ccatgtaacc 80700
 atccagtcac atataccaatt acacatccat ccagttatac attcatacat gcactaattc 80760
 attcaattat acatacacac atccatataa ttctacatcc aattatacct ccatccaatt 80820
 acacattcat acaccacact aataaattat taattcatal atccatccat ataattatac 80880
 atcaattata catccatcta atcattcagt aattcaccca ccatccagtc atctatccaa 80940
 taatacatc atccaatcat ccatccatcc atccacccat tcatccatcc atccgtccgt 81000
 ccacccatca tgggatgagc catgatttac cacgatggc ccctgtggac agcccagggtg 81060
 gggcagaact gaaggggaagc ccagggctgc cccataaac atttgcctcc tttacatgga 81120
 tgagaactag atccacatgt ataaatctc atgatttgaa ggtgctttta ccaacattca 81180
 ctcatgggat tctcccagga gctctaggag gaggcaggta gaggttgagg catctcacgc 81240
 attttacaga tgaggaaacg gaggccctga gaggcaggtc caaggccacc tgaccagaaa 81300
 gaagtggaac tgggacttga acccagccat cttgccctt ggtcccatgc tctctagcct 81360
 gtaactcctg cttcctggty gggcatctcc agggaggacc tatcggctgg ccatgggctc 81420
 gccctggagt cttttgctct gtgtggccat ccttctccc tcaggagagt gtgtgctccc 81480
 agagcacagg ctgtatcttc tgagcatttt gtccttccc agtacctagc actcagctct 81540
 gtatacattg ggctctcaag aattctcaac cttccagagt gtaaggcctt gacctgctca 81600
 gccctggata ctgcatgatg cattgataag cccataaaat aaccagggca gattgactcc 81660

ES 2 893 114 T3

cagtggccaa agtgccacag ggaagggaca attcagccct tctaggagga ggaggaghta 81720
 gttttctcat ttctattaag gcaacaaaag ctgccttact aaggacattc ttggtggagg 81780
 gcgtgactgt caaccactgt gatcatttgg gcctctcttg cccaggcttc ccattctgaa 81840
 aggacagttt tattgtaggt acacatggct gccatttcaa atgtaactca cagcttgtcc 81900
 atcagtcctt ggaggtcttt ctatgaaaag agcttgggtg cgtccaaaca ccaccaatg 81960
 tccacttaga agtaagcacc gtgtctgccc tgagctgact ccttttccaa ggaaggggtt 82020
 ggatcgctga gtgtttttcc aggtgtctac ttgttgtaa ttaatagcaa tgacaaagca 82080
 gaagttcat gcgtagctcg gctttctggt atttgctgcc cgttgaccaa tggaagataa 82140
 accttgcct caggtggcac cactagctgg ttaagaggca ctttgcctt tcaccagga 82200
 gcaaacgcac atcacctgtg tcctcatctg atggccctgg tgtggggcac agtcgtgttg 82260
 gcagggaggg aggtggggtt ggtccccttt gtgggtttgt tgcgaggcog tgttccagct 82320
 gtttccacag ggagcgattt tcagctccac aggacactgc tccccagttc ctctgagaa 82380
 caaaaggggg cgctggggag aggccaccgt tctgagggct cactgtatgt gttccagaat 82440
 ctcccctgca gacccccact gaggacggat ctgaggaacc gggctctgaa acctctgatg 82500
 ctaagagcac tccaacagcg gaaggtgggc cccccttcag acgccccctc catgcctcca 82560
 gcctgtgctt agccgtgctt tgagcctccc tcctggctgc atctgctgct ccccctggct 82620
 gagagatgtg ctcaactcctt cggtgctttg caggacagcg tggggggagc tgagccttgc 82680
 gtcgatgcct tgcttctggt tgctgagtgt gggcaccttc atcccgtgtg tgctctggag 82740
 gcagccaccc ttggacagtc ccgcgcacag ctccacaaaag ccccgtcca tacgattgtc 82800
 ctcccacacc ccttcaaaa gcccctcct ctctctttct tcaggggcca gtaggtccca 82860
 gagcagccat ttggctgagg gaaggggacag gtcagtggac atctgatctt ggtttagat 82920
 ccttcatttt gggggctctg ggtgtggcct gggcctctgg actttggcca cggtgtttgt 82980
 tccagccctt ctccctaacct gtcctttcca gacactcggc atctaggta ttagcacctc 83040
 gcatacttct tgacatgctc ctcaactcctg attttgacca tcttctcttg ctcccatct 83100
 gtgtcagtca agactgcatt tggctgtaag aaacagaaac cccaactaac tgtggcattt 83160
 acatgaagag gtttactttt ctacataat cagatgtcta gacttggcca gcacctcaag 83220
 ggtcattgat gctctcctgt ctttattttc tgcctctttt agtggttgga ttgttgcctc 83280
 atggttacia agtggctgct gcacttccag gcatcacatc tgctttttaa gcaggaacia 83340
 gttgcaaaagt aaagtggcca aaagggccct gaaactaaat gtgtcccctt aggaaagcag 83400
 gaggtttctt gcaagtggca atcttctgct tatgtctcat tggccagagc tgggtcttac 83460
 ggccaccctt tgctgagagc aaggctggga cattgagcat tttgccgtcc aacctcttta 83520
 gcagaataaa ccaaggggga agaacgttaa tagtggcttt tgagtacta gttggcagta 83580

ES 2 893 114 T3

-

tctgccctc	tatctttcca	tcctccccat	ggagtttcaa	ggttcctttc	tcagtacttc	83640
ttcaggctct	gcacgttcat	ttggatcttg	tgtcttgggg	tgaaaaactg	gcccgaagtgt	83700
ctccccaaagc	atccaccttt	ggattaatth	ggaaaatggc	tgtcaagtgc	ccgcctcttg	83760
cttggtataa	tgctacagct	ttagaggacg	cagcaggcat	gggccttgcc	gctgaggttc	83820
ttagcctcat	gagaatatcc	agatcagatt	ctcttggctc	cttcttagag	ccagtgatgc	83880
aagacacttc	ctgctcatct	tgtcgggacg	gttttacaag	ttgcctgcca	tcctgagaaa	83940
gtctacaaaa	cgatgccaga	cctcatgcca	gcttoccoag	ccttgactct	cagtgtctcc	84000
tcaacaggat	tctggaagaa	tctcccaaac	aagtgcgaat	cccctctgga	ccctgtgcag	84060
gcatgagact	caagagcatt	ggctcccacc	cctggtggag	ggaacactgc	tggggctggg	84120
atcttgctg	gttgctccgc	ctgcacccaa	gacaaccata	attaaaatgt	ccttcattga	84180
acttggaag	ccttcaaagc	tgacaactcc	ttatgtgtac	ccggaaggc	ctgggagtgt	84240
gccagggcat	tgctcgggag	ggacgctgat	ttggaagcat	ttacctgatg	agagactgac	84300
agcagctcct	ggtagccgag	ctttccctcc	tgcctctgct	gtgaagggtg	acctatccaa	84360
cagtcaaag	cctgactctg	gacaggagcg	gacctattta	ttgccatgca	agggactctg	84420
cacttttgaa	ttgtgggtca	tgggcttggg	tttaggggtt	agagctggga	gaagtcttgg	84480
aagtcaacct	gagatgacac	tgccattttg	cagatgagga	aaccgtccaa	tcaaaatgga	84540
ccaaggactt	gccc aaagcc	tcacagcaaa	acctatggcc	cccgcactaa	ccccagagtc	84600
cctgtgctgt	cttaagaatc	aaatagttgt	aagcaatcat	ctggttttca	gtattttctc	84660
ttttaaaatg	cctggggcca	tgccagcag	tctgtttcac	tgcagcgttt	acacagggct	84720
gccgggcttt	cctggtggat	gagctgggcg	gttcatgagc	cagaaccact	cagcagcatg	84780
tcagtgtgct	tctgggggag	ctggtagcag	gggctccggg	ccctacttca	gggctgcttt	84840
ctggcatatg	gctgatcccc	tcctcaactc	tcctocctgc	attgctcctg	cgcaagaagc	84900
aaaggtgagg	ggctgggtat	ggctcgtcct	ggccccteta	aggtggatct	cggtggtttc	84960
tagatgtgac	agcaccctta	gtggatgagg	gagctcccgg	caagcaggct	gccgcgcagc	85020
cccacacgga	gatcccagaa	ggaaccacag	gtgagggtaa	gcccagaga	ccccagggca	85080
gtcaaggccc	tgctgggtgc	cccagctgac	ctgtgacaga	agtgaggggag	ctttgcgtgt	85140
ttatcctcct	gtggggcagg	aacatgggtg	gattctggct	cctgggaatc	ttgggttgtg	85200
agtagctcga	tgccttggty	ctcagttacc	tccttggctg	cctgccagcc	tctcagagca	85260
tttagggcct	tctggacttc	tagatgctcc	tcactttgcc	tcagtcagcg	cgtcagttcc	85320
agagacttct	ctgcaggggt	ttctggggca	ggtggtggca	gaccctgccc	ttcttgacac	85380
ctgaggtcag	tccaccctcc	tgctcagact	gcccagcaca	gggtcacctc	ccaaggggtg	85440

ES 2 893 114 T3

gacccaaga tcacctgagc gcacagaggg tgcagatgac tggaccacac cttttggtga 85500
tcttaatgag gtggtcccag aggagctcag acatgcaatc tagcatccag ttctgggact 85560
ctgtctcctt ttcaaacgta ttcatgtaga acaggcatga cgagaatgcc ttgtcaacat 85620
gggtgatggg gaatcaatca gacagggcgc cgggctcaag gctgcagtca cccaagagtg 85680
gctcagccca ccaggcccta gaaacgcct gcacagcctg gagctcctgg agtcatttcc 85740
ttcatgtctt ctactgca cttacgtaaa gatgccagcc attggtttgg tgatttgag 85800
ggtgcccagt tgcccaaca gaaatgcaga agaggcctag ccaggatttc accagcagtg 85860
gagagtagag aagatgtggc cagaaaagag tttcctttcc ctctaaaga tggactccc 85920
tgcagctact ggggaagcct gcagcattct ctagggctct gtgtgttgag agcagccca 85980
ccctggcccc ttctgagtgc atttctgctt tgtgacttga tccgtgaagt cccctgagat 86040
gggcagaggg gatgtcctcg aagctggggc agagcctcat ccttgaacgt gaaggacgtt 86100
tgaagactgt ggcagatca caggatgaga tcacagggaa cttgagtttc tctcctcctc 86160
tcccttcaca gttatttcac tgagggaaat ccctcccctg ccagaatga aaactctagc 86220
caactcttga cttttccatc actccaaagt agtgaaagt acattagtct ccacagtggc 86280
aaaacagtgt gcaaaagcta aataattaga acagccagtc ccatgtgaca gtcaaagctt 86340
ctaactccat tcaaagttgc agccattccc ctcgagggtt ggcagggagg ggaggggtaa 86400
gagaaacagg aaggttctta ctgagttggt cctggtgtga gctgcgtcac actccctgca 86460
gaggtttcaa ggagactctc tctctctctg tctccatggg gaccttattt gaattcttct 86520
actcttacc cagcctgcca tctccagcta tcctcccctg aagagccctt ctgctgcgct 86580
ggattctggt ggccatgca tctcctcggc cccgtgggag tctgaagatc tggctgcagc 86640
ctcactctg aggtcctgct agtgccacc tcttaaacat gatctgagge tcccatgcac 86700
tctgacctgt gccacatgg gcccacggg aaacacgctg gcaagcaaac tgtgggtgtg 86760
cagacgggtc tcagggctgc agcacctgtc ctttgctctg ccccaaac aagccagcc 86820
catcttccat cctctagtgt tccttggtgg ggcctgacc acagtccacc aggtccctaa 86880
ccagagggga cacacaccag gtgtcctcaa tgtattgcct tgaaacagtt gtgctgggac 86940
tgtgatgggg ggtggccatg tagccacccc caccaccccc aagccactct ctccaaggaa 87000
atctcctaa agatcccttt acatcctcca tgtggtgggg aggttctaga gttgggtgca 87060
tgtgtcttca gctactgaca atgcagacct tagttggcac ctgctctgg cctatcctgt 87120
ttgctgttct tggcgtcca gtgaaactcc ccatgggcca tccagttggg gtgcagtgtg 87180
gccaccccct tgcaggttcc tgcttgctg gagagcacag ggcctcctg gctctttaa 87240
aacactcccc atggtacaga gaggccagca gtgatgtgag gcccaacctc cctccatggt 87300
gttcccaagc agctcccttt ctggggtcaa ggggtggcaa agacagtgca gcgtccaatt 87360

ES 2 893 114 T3

-

tctgactcaa gccgggcctg gctatcgcaag ctctgcaactg tgtgtgacag caaggcaact	87420
cacccagtgc cgtggcagtg accgtgtccg aggaagcctc ctcacaccct ctgtctcaag	87480
gactctggca tttagctgga cttgctgtag ctctgagcct ttctgccatt gccatcacct	87540
tgtcagaaac tcaggccgaa tctgcaactca gagtgtgtcc caggcagttg agccaacact	87600
tgctcagcga tattgtcaca tgacaaggca ctgtcaccac tgggcgtcgt gggtagcgca	87660
gtgtcggctg gatggaccgg gaggggtgtct gtgtcatgct agtgctagtg atgggagccc	87720
cgtgagccca ttgcccgcc tcccatgccc tcagcagctg cctggggaca gccaatggcc	87780
tgggtgtttc tgaggctacc acatggcttc caggaaactc gagaacctt ctctcccttg	87840
cctacactct tcacacaggc ctgtgctggc cagcgggtgg gatccggcat tcctatctta	87900
gggtcagaaa gtgactgact cattgcaggc ctgggagata agactgatgg ccagccagc	87960
aagatgatg gatttctcag aggcagtggc ctctgtcatt gtcctcagga aatgctggtg	88020
attctggtgg cctgaggtca atgcatgtca acgtggccaa cttgccttat aaactttttt	88080
tctggacaat tgcgtgcaact gtccctgtaac agtgtcctgt tgtttatgat gcagaaatag	88140
gtgtttttaa agcctattga ttttggtact attaatgtgg tcaggaactt tctcagtctt	88200
tcttgtttgg ggtgagctgt ggcttcctaa acaggaaccc aagacacccc caaaagctgc	88260
tcaccagcac tgccagcctc cctcttacca agtagcacc gttcaggaca ttctgcgaaa	88320
ggcatttgcc cagaagtgg gaggaaggaa atgtaacatt ttggggcacc taccatattg	88380
caggcaccag gctaaactgt ttcacacaaa ttctcttact aaccctcacc atcctttctac	88440
aagacaaact agtatcttca tcttgggggt caagatgagg aaatggaggc tcagagaggt	88500
tgaatgaatg ccgggtgcctg gatatgaacc ccactgcct gactccgcaa ccagggcaaa	88560
gtctttcctt gaacttccca gcagccactg cttagacaca gcctccacaa ccatggctca	88620
gcagcaaatt gcttctctga cctcactcag cctgtgtgtc cttgttgagt gaggcattca	88680
ggaccctggt cccaaagtgg agaaagtctt tcctactagg tcatagctac acctgcatgt	88740
gggtgctgtg ctttttgtt agtgaacttt taccaccagc atcctcagca atgacatttg	88800
cagagaagcc agagctgagg caccttggtg ttcttgggat gtgactttcc tgaatgttta	88860
agggaaaatg cccgaaggta cagagagctt ggtttctagt aaacaataac tgtcttgctt	88920
ttacccccct tcatttgctg acacatacac cagctgaaga agcaggcatt ggagacaccc	88980
ccagcctgga agacgaagct gctggtcacg tgaccaagc tcagtgaact ggaattgcct	89040
gcatgactt gggggttggg gggagggaca tggggtgggc tctgccctga aaagatcatt	89100
tggacctgag ctctaattca caagtccagg agattttagg gagttggttc ttatcaaagg	89160
ttggctactc agatatagaa agagccctag tggttttttt ctaataccat ttctgggtaa	89220

ES 2 893 114 T3

-
 ttcctaaggc atttagtggt ctgaaagatg ctagccttgt ccagcctggg agttgagaat 89280
 gaatgtctaa cagaaactct aggccgggcg tggtaggctca cgcctctaat cccagcacta 89340
 tgggagacc aggtgggcag atcacctgag gtcaggagtt tgagaccagc ctggccaaca 89400
 tgtgaaatcc tgtctcacta caaataaaaa aattagccgg gtgtgggtgt agtgacctat 89460
 aatcccagct actcaggagg ctgaggcagg acaatcgctc gaaccagga ggtggacggt 89520
 gcagtgagcc gagatcgcat cattgcactc cagcctgggc aacaaaagca aaactccgctc 89580
 tcaaaaaaaaa aaaagaaact caaatatgtg tgacaggcga ttctcactgc aggctgcctt 89640
 gtggctgatc caggagcaag gccttaacca tgtcatcccc aagcgattgc ttgtaaactt 89700
 tcttctgtgc agccttcaac ccttattatg attttcttct caggaaccaa actgctgtat 89760
 tcaagaaagg cagctttgtg taatcattta tcataaatat cttaagaaaa atcctagaga 89820
 ttcctaattt taggaaatgg gagacctatg gtactgatat aatgtgggct gggcttgttt 89880
 tctgtcattt gctagataaa tgaacttgag agcctactgt aaaatgtgga agcttctaga 89940
 ttgcagaagg gctggaaaga cactgttctt ttctcccag tgatgggatc tgtccagtat 90000
 ttagagctgc ctctgaggcc atctgattct aggagactct gcctcgttga ggatattttg 90060
 aggcctaact acacattcct gccccagag aggtcacagc ctatagcagg ctgatgtttc 90120
 tcatgtcaca tggcacagaa aggcacattt tcgttctcag gctaacaaag agcttcaaaa 90180
 actattagaa gggacagtgg ctataagaga agaacctcag tcaatgtgtg aaattaacta 90240
 ggaacctggc tcctgtttct ttaggtcat gtttttcagc ttaggtaaaa ctgagggctt 90300
 tgataaagca tgacctctag aatcattgc tttcataaa tggaaagtggg tttgagtttt 90360
 ttctactgat tgttagtgca ggtgatgtct acatgcccc agaacatatt ccatgcaaca 90420
 aaaaaagccc aggtcacctg ctttgctggg aacttgactt ttgtgctcac tgaattttaa 90480
 gctttctgac agcagcctgg aatcatggag ggataaagta cctattagta agatggaaaa 90540
 aggtgtttca ggttgagct gcagtctgtt gagagtaagc tatgggaagg cctgtatacg 90600
 aggggtggac ttttcttctg taagtgtcca gagaccaggc ctctgaaga gggcatgggg 90660
 gcttaactta cctggactac tgtgtttaca atactcattt atcttgaact cctcctaacc 90720
 cctgagaatt gctacattta gtatttgctg agtacttcct agcatcctag ggaatcaata 90780
 gaacattctc ccaaccaggc tgggtgcggt ggctcatgct tgtaatccca gcactttggg 90840
 aggccaaggt aggcagatcc cttgaggcca ggagtgcaag actagcctgg ctgacatggt 90900
 gaaaccccgt ctttactaaa aatacaaaag ttagccaggc atggtggtac acacctgtaa 90960
 tcccagctac atgggaggag taggaggcag gagaattgct tgaacctggg aggtggaggt 91020
 tgctgtgagc cgagatcatg ccactgcact ccagcctggg cgacagagtg agtgagactc 91080
 tgtttaaaaa aaaaaaaaaa aaagaacatt ctctaacct ggcttcttcc tccaggggtg 91140

ES 2 893 114 T3

-

taattaatca	tgtcagtttc	ctcattgata	cacacacaca	cacactacaa	tcctgtatcc	91200
attacttttc	aaggtacatt	tactatttac	gtttggggtc	cttgtctctt	ttttaatagt	91260
gtttcttaaa	gtcttgatt	atatcagagt	acagtaacat	cccagtcaag	agcactctag	91320
taagctctag	gaggaaagcg	acttccggaa	ggcagtggag	acctgtcctg	ttggggcagc	91380
ataggggcag	cccctgcctc	tggtcagttc	tggcgctcag	gctcaggggt	gcctctgggc	91440
tgttcttccc	agagactgac	aaagggctcc	cataaggcac	ctgcagagcc	tgtgagaagc	91500
tgaagtcaat	gttttcctga	caccagttga	tctgtgcagg	atccattgat	ttaaccacct	91560
gctgtgtggc	atgcactgtg	gtcgatgcca	ggaacaggaa	ttggaggggc	ccatgagcat	91620
ggccagtatc	acaggctgga	ggtgctgctg	cgctctgacc	gggcctcttg	gggatgagcc	91680
catgtcaacc	accttgcctc	cgatggggtc	gggccacag	gttacctttg	tgtgtccatg	91740
accacacctt	cctccccgac	ctcatccaaa	tctctttctt	ttccaagccc	ctgaatcctt	91800
cagggctgca	ggttttgttt	aaagcagagc	tgtgtagttg	cataggttgt	tgcgttggga	91860
ctagatgggg	tgttcaaaga	gttgggagtt	aaaaaacata	aagggtattt	attaggagaa	91920
ccaaggagtg	taattctcct	gttcttaata	tgcggccagg	ttaatgaatg	tcacgtgaat	91980
gaaccagaaa	aaaatgaagt	gtgcccttga	tcagctgggt	tgggtgtgcag	caagctgtgt	92040
gaccagggga	cagcagtggg	cctgagggcc	gtcactgtct	gccgtgcaga	gcccttctc	92100
ccacgggggc	ctacctcacc	tgtgccaaag	gcttgtctgt	ggtcagtgtg	ctggatagat	92160
ctgaatgggg	cttctttttc	gaggagtctt	atggcaggtc	tctcagtaa	gactccattc	92220
ttgatgatca	cacatthttg	atthttccaa	tctgtcagag	aatgggcttg	aggcgggggt	92280
tgtgggcact	agtttctactg	gtttcattta	ccaaaagg	gagcagaagt	caagtatggt	92340
ggctcatccc	tgtaatccca	gaggcaagag	aattgcttga	gcccaggagt	tcgagaccag	92400
cctgagcaac	ataagagac	cccgctcca	caaaaatgaa	aaataacatt	ttagtcagac	92460
gtggtggcat	gcatctgtgg	tcccagctgc	ttgggagggg	gagatgggag	ggttgtttga	92520
gccctggagt	taaagttgca	atgagctgtg	attgcaccac	tgcactctag	cctgggtgac	92580
agaacgagac	cctgtctcaa	aaaaaaaaaa	aaagaaagaa	aaaaaggaaa	aaaaaaaaactc	92640
atgcctgtaa	tcccagcact	ttggggaccg	gggtgggcag	atcacgaggt	caggagatca	92700
agactatcct	agccaacatg	gtgaaacccc	gtttctacta	aaaatacaaa	aattagccag	92760
gtgtggtggc	acgtgcctgt	aatcccagtt	actcgggagg	ctgaggcagg	agaatcgctt	92820
gaaccagggga	gtcagaggtt	gcagtgtgct	gagatcgtgc	cactgtactc	cagcctgggc	92880
gacagagtga	gactctgtct	caaaccaaaa	aaaaggggtg	gggggcgggg	gcaggagaac	92940
agtgagaggt	agggagagga	aaggggattc	tcgctacacc	caaaccagat	accatctaga	93000

ES 2 893 114 T3

ggctagaatc tttgggagc tcaaattccc tagaaagcag gagaagcttc tgtagccctc 93060
 ccgctttccc agtagattaa gcccagggcg gctccagatg tgtgacatgc tctgtgccc 93120
 accagagccc atcatagga gaggaataac acccacacca gaagggccct cggaggtcac 93180
 cacgtccaag aacctcttt acagatgagg aaactgagc ccagagaggg gagagccacc 93240
 tagcgagctg gtggcggcta gaccaggaga gctgtcattc caagcaagca aaggcaacga 93300
 gacgagccca gagctgtgct cccatctctt tgttaggggg cctgggatgc cctctcagt 93360
 tcattttgtc caggatgatg ctccctctct taagcgatta atgcgccctt gctaaccttt 93420
 tgctatcgtc gcctcttcaa accagaggag ttgagagttc cgggccggca gaggaaggcg 93480
 cctgaaaggc ccctggccaa tgagattagc gcccacgtcc agcctggacc ctgaggagag 93540
 gcctctgggg tctctgggcc gtgcctcggg gagaagagc cagaagctcc cgtcccgtg 93600
 accggagacc ttcctcagca ccgtcccgtt tgcccagcgc ctctccaac aggaggccct 93660
 caggagccct ccctggagtg gggacaaaaa ggcggggact gggccgagaa gggccggcc 93720
 tttccgaagc ccgccaccac tgcgtatctc cacacagagc ctgaaagtgg taagggtgct 93780
 caggaaggct tcctccgaga gccaggcccc ccaggctga gccaccagct catgtccggc 93840
 atgcctgggg ctcccctcct gcctgagggc ccagagagg ccacacgcca accttcgggg 93900
 acaggacctg aggacacaga gggcggccgc cacgccctg agctgctcaa gcaccagctt 93960
 ctaggagacc tgcaccagga ggggccgccc ctgaaggggg cagggggcaa agagaggccg 94020
 gggagcaagg aggaggtgga tgaagaccgc gacgtcgatg agtcctcccc ccaagactcc 94080
 cctccctcca aggcctcccc agcccaagat gggcggcctc ccagacagc cgccagagaa 94140
 gccaccagca tcccaggctt ccagcggag ggtgccatcc ccctccctgt ggatttcctc 94200
 tccaaagttt ccacagagat ccagcctca gagcccagc gggccagtgt agggcgggcc 94260
 aaagggcagg atgccccctt ggagttcacg tttcacgtgg aatcacacc caacgtgcag 94320
 aaggagcagg cgactcggga ggagcatttg ggaagggctg catttcaggg gcccctgga 94380
 gaggggcccag agggccgggg ccctctttg ggagaggaca caaaagaggc tgaccttcca 94440
 gagccctctg aaaagcagcc tgctgtgct ccgcggggga agcccgtcag ccgggtccct 94500
 caactcaaag gtctgtgtct tgagcttctt cgctccttcc ctggggacct cccaggcctc 94560
 ccaggctgcg ggactgcca ctgagcttcc aggcctccc actcctgctg cttctgacct 94620
 tcctaggacg ccactaaatc gacacctggg tgcagctgct ccactccctc gcctcctcc 94680
 cgtgctcagg ctgtggccgc acgcgccct cacgcttgcc cgcactctg catgtacca 94740
 gcacccccgc tccgtgctcc ccacctgtt tgactctctg gccacttgat ttgtccaaa 94800
 cggcccatca gccacagga ggtttggtgg gtgccttcca ccgacaggat gacgggtgcc 94860
 ctcatggtgt ctagaactct ccaaccctcc catgtaggca taagcagccc cactttgcag 94920

ES 2 893 114 T3

atgaggaaac ggaggctcag agaagtacag taacttgccg aaggccaatg agtagtaagt 94980
 gacagagcca ggtttgggat ccaggtaggt tgtctctgaa agacacgcct gtcctgcatc 95040
 ccacaacgcc tcccaggagg tgctggagtg tggacgccta acacagagat gtgcagggca 95100
 cacacagcag gtgacacaca cagcatccag aggtggccca gagctcatgc tgtgcctttg 95160
 gcccagtgcc ctgccccac cactctgcc ttgtggcagg aagacaagga gcagacacaa 95220
 gatctccctg gtccacatgc caccacctcc ctctgcagag gacaagggga tcctcatgct 95280
 ggcattggag ggggttgagc agggcccacc ttgagccctc aggagcacga ccacagcagc 95340
 cctgcaggga gggattggtg ggaggagagt cccaagtatc agggagagga gagttggtgt 95400
 cccacaggag acctcagagc cacaaggcga gcttgttcat aaatttggga cccttagcat 95460
 ttcacagtta tttgcagagc ccagaaatgg atgttactga agctcacagt tgcaagcatc 95520
 tgttaaattt ttattagatt ttacttttag ggaaaacttt gaaatgctat aaagaagcct 95580
 gtgttataaa gttaagacag aggctggggg cgatggctca cgctgtaat ctcagcactt 95640
 tgggaggcca aggcagggtg atcatttgag gttaggagt cagaccagc ctggccaaca 95700
 tggtagagacc ctgtctctac taaaattaca aaaaattagc tgggcgtggt ggcgggcacc 95760
 tgtagtccca gctactgggg aggctgaagc aggataagtg cttgaacca ggaggcggag 95820
 gttacagtga gccaaatca caccactgta ccctaagcct gggcgacaga gtgagactct 95880
 gtctcaaaaa ataaaataaa ataaagttaa gagagaaaaa aatatatcct atatcctttg 95940
 ttaaattcca aaacagtagg ggacaaataa ctgacttgac aggttactac aatatttctc 96000
 gaaatgatgt tttcttgaat actggcctac tagaggttca taggtgtgtt tggattaaaa 96060
 aagagttcca tggcccagtg actgggggaa aaaaaataaa gactaaagta agttaaacag 96120
 gcttttctgc tgcaggactt gtcagagcct ttaatgtact aatggccatt gtgaccctct 96180
 gagaaggtca cagagtgggt ttcccaact tacttgattc tacctgctaa catttctggt 96240
 aggaagtttg ggaaatgccg atttagcaga ttcttttgtt gtgccgtgga tgggtgctggt 96300
 tgatgtgggc aaaacaaaga acacgtgagt cagatccgcc tggggctctt actaaagtgc 96360
 aggttcccag gtgccacttt aggcttacag acccagttgt ggggtaagcc tgggagtctt 96420
 ttagcagggtg attctgccac atagtatagt tggaaaacct ctgggcatac tcattgctgg 96480
 tccctctaga aatccaggtg acaatagcca atgagaagct ccaagagacc cagttgtcca 96540
 tgggtagag ggaatgtgat attgaaacca aagaagaaaa tctatgatca gttttcagca 96600
 gtgactgtca agagaaggag aagggtgagt tagcgtgat gctggctgac aggtcagcgg 96660
 gttggtttca ccaaggagtg tgatgaaggc tgatgttctc tgtgggaatg tatgatggtg 96720
 actggtttgt agctaatttg gggaagcagt gagaattcgt gccctttgaa gaccagtaag 96780

ES 2 893 114 T3

tggcaagaaa cccaccaggc ctggctcagg gctgggctgg gcttggctcg tctcagagca 96840
gctggggctg gtggcctaaag ccaccattag tgaggggag gccctggggg tacaaccagc 96900
aactagggga caaagacaac cctgccagcc tctcctattc tggaggcgtg tgaccagaaa 96960
tgagatggg ttggtcagca taagatggcc aggaaggtgg aaatcaggac tgctggcaat 97020
ctagccacat gggcagggga gccgggtggt tccaggcagt ttccaaggcc aagagggtga 97080
gcaggcacct cacagggaat cagggccaaag cctggctgca gtgtggagac aatgcacca 97140
ccccatcct tggatcttgc aggaggctgg gtcctcactg agctaccaac atccatggcc 97200
ctgaggcttt taaaacaccc atccatggag tggggctggt ccagtgggg tgaggctgac 97260
cctggcagaa acagggcagg agcctgtggg ttagggagac tgcaccttc ttagatagcc 97320
tccatgccat catgtcccgc tgacagtttc tgtgcgtcc cctctgcatg gtcccacct 97380
cggccagcct gctgccccct cttgccaggt tgcgctaate agtgaccca gtgtgctgtg 97440
ttgatactaa caatgcgagg cctagcagat tcaagggaaa agagaaccaa ctgggtttcc 97500
accagacca actaaacaaa catggacctt tcccagagaa atccagcttc accacagctg 97560
gctttctgtg aacagtgaat atggagtgtg acaagcattc ttattttata ttttatcagc 97620
tcgcatggtc agtaaaagca aagacgggac tggaaagcag gacaaaaaag ccaaggtaa 97680
ctgacgatgc cacggagctc tgcagctggt caagtttaca gagaagctgt gctttatgtc 97740
tgattcattc tcatatataa tgtggggagt atttgtcact aaagtacagc tgtcatttaa 97800
agtgctttgt attttggggc aggcttttaa aaagtccagc atttattagt tttgatactt 97860
acccagggga agagcagttg gcaggttcat gaagtcatgc tcctaattcc agctttctta 97920
gtgtactttc agtgagaccc tgacagtaa tgaaggtgtg tttgaaaacc aaaccagga 97980
cagtaaatga aggtgtgttt gaaaaccagc cctaggacag taaatgaagc catcttctca 98040
ctgcataaac tgcaccaga tctttgccca tccttctcag tatttctact caccattgt 98100
ttactgtctc aatgactggg gaaatgtctg gggaaatgct cccgtaattg cacagtggcg 98160
ttttcctgg aaaatcccac catggctcta gataagacct attttctta aaggtatcta 98220
aaatttccag cataaattct gtctgaaaca cctgaatttt aatcagtact ggagcccgga 98280
gggcatctcc agttgccaca tagctctgag cattcagtggtgtgtgagg gctgctcccg 98340
gaagtgcctg cagagtcagg gctcccagc ctcatctagt gaggcagtggt aagggcctgt 98400
ggggatttgg agagctggcc tgggtctctg aagtgatagt gacagctgct tgtcaatcac 98460
ggtgcacatt tagtgccggg ggcagggggc agggaatacc agcctcatgc atgcatgcat 98520
tcatttgttc cttccttcat tcattcattc agtacacatg ggtacaacat ccctgccctg 98580
gagttgccca gactctaggg aggggaaaga tctattaccc tgggcctcgg ccagctgggg 98640
agtgtgctg gtggagaggg gccgtgtgca gcgaggggag gaggagtct caatacccc 98700

ES 2 893 114 T3

accccagctt tgctttcttg tcatcagccc cagggcccca gcctgtgtcc ctctctccc 98760
 attgtactt catctcctgg gtctcctta ccaagcctga ccacacagag ggccttggcc 98820
 gcttccatgg ggaattggaa agcaataaga tagcatcccc tagaagccca gtgaagtctg 98880
 ggacaggacc cttctctgag ctctgacttg ctcttgaaa cacttogagg cttagcctcc 98940
 ccactttggt tcccaagagt gtgacctgtt cccctccaaa caccoccttc tcctccaggg 99000
 ccatgccacc ccgtcaaaat cccccacggg caggacgaac tgtgggtgtc agtcaccatc 99060
 tatcctgcat cctggttcca gggccccccc cagccccgcc tccataggga caggcgtgca 99120
 gacaccogtc cctggctgct tcctcttctg gaatgggttc aaaagtaagc agtggtgttt 99180
 aactgacaa actgaaaaaa aaagaaaaag agataacatt ggaggcttgg cacagtggct 99240
 catgcctgta atcccagcac tttgggaggc taagtgggga ggatgtcccc agcccaagag 99300
 ttctagacca gcctgggcaa catagcaaga ccccatctca aaaaaaaaaat ttaattggcc 99360
 aggcagaggt gggaggatca cttgaacca aagggtggag gctgcagtga gccgtgatgg 99420
 caccactgca ctccagccag ggcaacagag ggagaccctg tctctaaaac aaacaacaa 99480
 acaaacaaac aaaagagtta acattggcca gattaggatt caccagatag tgttaatatt 99540
 agtttgattt gagactttaa tcagaaagca catgtgtggt gggggtgggt gtaacctaa 99600
 tcagtagaaa tctttccaac ttgggggggg cactctctg attgtagcca tatgagtctg 99660
 tcagtgtggt ggaagagacc atgggttaat gggcaggtaa aaaagcacct tgcctggaat 99720
 tgagtagaaa gtaaggccct tcagaccocg tgacacactt ggggacattt tcttgagtaa 99780
 catcctaaga ttcattgtacc ttgatgatct ccatcaactt actcatgtga agcaccttta 99840
 aaccagtcgt ctccaaattc aggggcacag taacatccaa caggctggag aaagaacgta 99900
 ctagaacttc cattcctttt tcatgtctc ttctaaaagc tttgtcaggg ccaggcgcgg 99960
 tggctcacgc ctgtaatccc agcactttgg gaggccgaga cgggtggatc acgaggtcag 100020
 gagatcgaga ccatcctggc taacacagtg aaaccctatc tctactaaa atacaaaaa 100080
 acgagccggg cgtggtggtg ggcgcctgta gtcccagcta ctcgggaggc tgaggcagga 100140
 gaatggcgtg aaccagggag gcagagcttg cagtgagccg agattgcacc actgcagtcc 100200
 agcctgggcg acagagcgag actccgtctc aaaaaagaaa aagaaaaaga aaaagaactg 100260
 tgattgggga ggacggtcac tttcctgttc ttactgatca gaaggatata taagggtacc 100320
 tgattcaaac agcctggaga tcaactgttt caaccattac ctgccttatt tatttttagt 100380
 tactgtcctt ttttcagttt gttccctcc tccatgtgct gacttttatt ttgattttat 100440
 ttatgtttat gtttaagaca tccacacgtt cctctgctaa aacctgaaa aatagcctt 100500
 gccttagccc caaacacccc actcctggta gctcagacc tctgatccaa ccctccagcc 100560

ES 2 893 114 T3

ctgctgtgtg cccagagcca ccttcctctc ctaaaccagt ctcttctgtc acttcccga 100620
 ctggcagttc tggagcaaag gagatgaaac tcaaggtaag gaaaccacct ttgaaaagaa 100680
 ccaggctgct ctgctgtggt ttgcaaatgt ggggtttgtt tatttgtttt ttagcctcaa 100740
 agacctttct tcaaatgagt tctggcatag aagcaccgtg taaaatagtt agaattctgg 100800
 gcaaagggga aaagagagct gggggccatc cctctcagca cccacaggc tctcatagca 100860
 gcagctccta agacacctgg tgggacctg gtttcgaaat cgctacteta aggctgggca 100920
 cggtggtc caacctgtaat cccagctctt taggaggccg aggagggtgg atcacctgag 100980
 atcaggagtt cgagaccagc ctggctaaca tggcaaaacc ctgtctctac taaaaataca 101040
 aaaattagcc gggcgtggtg ttatgctggtg tgtaatcgc agctactcgg gaggtgagg 101100
 cacaaggatt gcttgaacct cagaggcaga ggtttagtt agctccagct tgggcgacag 101160
 agcaagacc tgctgcaaaa attgtttaa aaacaaacc aaaattgcta ctctcattgg 101220
 gttcctttgc ccattcctga ttttggcaag agaattgctt ccagattgcc ctgatctggg 101280
 taggacagca tcacgccata gcaaacctgc cccgtgagct cactgcccc tcaactagct 101340
 tgtggtcctt ggttaatgct agtttcttt ttgagttgt gttatgtcta agggtcatct 101400
 gctgggtaac ggaaccag gactgccta gtccttagac tgtgcatgc ccgactctgc 101460
 cagctttgtc agtgatgctg gtgctgcct cctcgggtgc tcgctggtc tgagcacacc 101520
 caaggagttc ttgaggcctt agggttgtt gcgagagaat gaaagaacac gacctagctc 101580
 tctttagcat ccttggctag gttcaacct gccccagg gcctctggtg gagccaacca 101640
 ccatcagcca aataaatcca taattagagt cagaaaatgg atgtctgcat atgtgtagtg 101700
 cactaatgct ctgccgatga ttgacatgga gtggagagt acctgatcat tgctgtgagc 101760
 tctgctggcc ttggcacaac tcatgctgat aactaatgca cacagttcct ctgggaggaa 101820
 atgtcctcag ggaacttgg gtttgggtgg ggatgtgggt ttgtgtgccc agcaagccct 101880
 tgtggttcta gcagacacta gtggcatcta ggaggcaaag ggtcacccca gtcttagcca 101940
 cgttttgagt caaggtggcg gagggggct ggtgttgact cttggtggca gtaacttttc 102000
 ccaatggtga aaaaccctc tatcatgttt catttacag gggctgatgg taaaacgaag 102060
 atcgccacac cgcggggagc agcccctcca ggcagaagg gccaggcca cgcaccagc 102120
 attccagcaa aaaccctgcc cgctccaaag acaccacca gctctggtaa gaagaacgtt 102180
 ctcttgaatc ttgaggaag ctgaagctct cagaggtaca gccttcattt taggaggcct 102240
 taggccactg agaatgaata acccctggca gctggtcagc agcttgagc ttactaagca 102300
 ctggagctct cattgcctc tcagtcctt tgatttctga ggcaaatgtt gaatccctac 102360
 ctttttttt tttttctt tgagacagag tttcgcttt gttatccagg ccggagtgca 102420
 gtggtgtgat ctgagctcac tgcacctcc acctccagg ttcaagcag tctcctacct 102480

ES 2 893 114 T3

-

cagcctccct	agtagctggg	attacaggca	cctgccacta	tgcccggcta	atTTTTtGta	102540
TTTTtagtag	agacagggtt	tcaccatggt	ggccaggctg	gtctcgaacg	cctgacctca	102600
ggtgatccac	ctgcctcggc	ctcccaaagt	gctgggatta	caggcatgag	ccaccactcc	102660
cagcctgaat	cctcactttt	tatcaatgaa	gaaattgagg	ctgattctgc	agcatgataa	102720
aaaaaatac	agaaaaagga	aaaaaaagaa	agaaatcgag	cctctgagag	tttgcttgac	102780
tgagtctaac	cagctcattt	taaacccgag	gaaatgcag	tcacatgact	actaagtggc	102840
agctctcggg	gcctctctgg	ccccaaagtc	agggttccat	agaggcagcc	ccagcatggc	102900
atgttttcag	tcccaaatg	agactctgga	gacaaatgtc	tctggagaca	gagcagcagc	102960
ctggataagt	cacaatgggt	gacgtcactc	agggtcaac	ccctgggcag	cttaacttgc	103020
tagggacgtt	aggagtctgc	tgcaaacct	gagggtctta	gctgagcagt	cacaggctgg	103080
gcccgttgcc	ctgggctcct	gtgagtaaaa	cccagtcaat	tttgagtacc	cagtaaggca	103140
tccattgagt	tattttgcag	ccaggagtgc	tattaagaac	agtcgaggct	gggcgtgggtg	103200
gctcatgcct	gtaatcccag	cactttggga	ggccaagggtg	ggcggatcac	ctgaggtcag	103260
gagttcagaga	ccagcttggc	caacatggca	aaaccccgtc	tctaataaaa	atacaaaata	103320
attagctggg	cgTggtggcg	ggcgcctgta	atcccagctt	ctcaggaggg	tgaggaagga	103380
gaatcacttg	aacccaggag	gcagaggttg	cagtgagctg	agatcgacc	attgactcc	103440
agcctggatg	acaaaagtga	gattccttct	caaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	cagtcgtcct	103500
ctttggggat	tagggacagc	ctgcctgcct	gcccgagcac	ttctctcttc	cattgccccca	103560
gtgaagtatt	ccaggcccct	gggtttagac	tctgcaccat	gtaggggtgt	ctgacctgca	103620
cttgctcctt	ggtggcacgg	gcagcctatg	gcacttgctg	cgggctgtga	ccaaagcctg	103680
gcctggatct	tggatcttgg	tgactctgct	tctccctggc	ctgagggagc	tgcccagagc	103740
ctgcccacca	cctgctgcgt	gtttttgcgg	tggcatttct	cgcacacatg	ccgtgcgggtg	103800
gcacccccaa	ggatggccat	tactaaggc	ccattgtttt	tgtcttttcg	cttcgtgttt	103860
tctggcctgg	tgTTTTtctc	atatacatgt	gatccaggga	taattcccag	aattttgaca	103920
ggattttaag	tagcgtttgg	atcctgctgt	TTTTTTTTca	cttaacatcg	ggccagttga	103980
ctcacactct	gtTTTTtgtt	gttgTTTTtt	tgagacggag	tctcactgtg	tcaccaggc	104040
tgaagtgcag	tggcacaatc	ttggcatact	gcaacctctg	cttcccaaat	tcaagcagtt	104100
ttcctgcctc	agcctcctga	gtagctggga	ctacaggcac	aggccaccac	gccctgctaa	104160
TTTTgtatt	tttagtaaag	acagggtttc	accattttgg	ccagcctagt	ctcgaactcc	104220
tgacctcaag	tgatccgcc	acctcggcct	cccaaagtgc	tgggattaca	ggggactcac	104280
actttgtaac	aacctgaaac	aacgtgatgc	atttcccttt	gggtcttacc	tgctcttcgg	104340

ES 2 893 114 T3

tggctgcctg caggtggaga gaccctcccc cttgggcccc tcgaccttgt ttcagaatgg 104400
 gggccctgct gggccagctg tgggtgcctg ccacgtgaag gactcattaa ggcctgttt 104460
 aagcctgatg ataataagc tttcgtgat ttttctctt aagcgactaa gcaagtccag 104520
 agaagaccac ccctgcagc gccagatct gagagaggta ctggggagcc tacttcgctg 104580
 ggagcagcct ccctttgcgt gtgtggccat tcaactggctt gtgtttctag agccgggagg 104640
 acccttttct gcaatgcagc gttcacacag ggttcgcagc ctgaagatgg agcagtcoga 104700
 attctcttcc ctgtgcagtt tgcgcagctg tgtttgtctg atgggctttc taatcctgtg 104760
 tgctctcctt gacttcaggg acaatggcat tacagggcatg agccaccatg cctggctgtc 104820
 tccctatggt tcagatgaag acataggctt aaggaggcca ggtgacttgc ccacgaccac 104880
 tctgtaaata agaggcatga aaagtatttg gagccaccac caccaagccc actggtcacc 104940
 ctgggtctct gaagtgcagg aggcaggagg atgggaggctc tgaggaggca gagaggctga 105000
 gcctggaggc cctggaggcc gaggcccat ctgttgtttc cttatgtgga aaataagagg 105060
 cttcatttgt cctattgcca cagagcgtac tacttcagga acatccaaga catggaaatc 105120
 cgcaggcac ggtggctcac gtctataatc ccggcacttt gggaggttga ggtgggagaa 105180
 tcgcttgagg ccagaagttc aagaccagcc tgagcaacat agtcagacc cgtctctata 105240
 aaaaacatta tttttaaaa agacatgaa gtcaaattct aaaaactggt gctggctggg 105300
 tgcggtggct catgcctata atcccagcac tttgggagge cgaggcgggt ggatcacctg 105360
 aggtcaggag ttcaagacca gcctggccaa catggtaaaa cctctactaa agaaatcttt 105420
 actgaaaata caaaaatcca gtcttacta aaataagtct ctactaaaa tacaaaaatt 105480
 agccaggcgt ggtgctgcac acctgtaata tcagctactc gggaggctga ggcaggagac 105540
 tcgcttgatc ccatgcagcg gaggttcag tgagccgaga tcacgccatt gactccagc 105600
 ctgggcatca gaataagact ccgtctcaa aaaaaacca caaaaaaca aaacaacaac 105660
 aaaagaaaac tagtgcttat tcgtcactgg ccaagctgcc cattggctac atgggtgctt 105720
 caaagagctg cccttctcca ggtctggcca gcaggatgt gttacagcaa atgcctgggg 105780
 cagcggcagg ggcattgctg cgggaagctt ctggacttgc aggaaagcta agttctcaga 105840
 ctgcagggga gctaagcaca cctcggcaca ggtgaggcc tcgggttctc agacttcagt 105900
 ctttgtggag cttgagaaaa atgaggcttt gcaggccca ccctagaga ttctgctcta 105960
 tccactcttg aaggggatcg agaaatttgc attttgcaac tcccactttc ctcttgaaa 106020
 gctccggaga ttctgacgca ggttccctg gccacactt tggaaaatac agaccatga 106080
 gatagaatac cagactgttg aagtgtaacg gggcctggg aagtgcagta acagaagcaa 106140
 gtttgagggt aaaggacacc cagaggagg agggacagca tctgcatgga gaggagaaga 106200
 gacccccag cagcttccag ggtgttgaa ggtgcgcta gtaactgcta tgcattggcag 106260

ES 2 893 114 T3

gtggggaact gtacgtcagg gcacagcagc atgaagcggg atggctcgtg tggacagcta 106320
 gggacaggca ggcgtggagc aggcacctg tctgaagc caaatccac agaggagcca 106380
 ggggtcctggc aggagccctg aactagccga acagctgaac agctgaacat tcaccctgtg 106440
 gggaaagggc cagaagcgtc caggcttgag ggcacagctg ggtctcgtca ctgcatcacc 106500
 cttatctagg ataaaggccc tgaagaattg tattagaggt tggcaaagca tatctaccac 106560
 ctctctggagc cagcctggcc gcagggatta taattatttc cattttcaaa ttaaggcctc 106620
 tgagctcaga gagggaagt tacttgtctg aggccacaca gcttgttga gcccatctct 106680
 tgacccaaag actgtggagc cgagttggcc acctctctgg gagcgggtat tggatggtgg 106740
 ttgatggttt tccattgctt tcctgggaaa ggggtgtctc tgtccctaag caaaaaggca 106800
 gggaggaaga gatgcttccc cagggcagcc gtctgctgta gctgcgcttc caacctggct 106860
 tccacctgcc taaccagtg gtgagcctgg gaatggacc acgggacagg cagccccag 106920
 ggccttttct gacccacccc actcagatcc tggcttact cccttcttc cttcccagg 106980
 gaacctcaa aatcagggga tcgcagcggc tacagcagcc ccggtcccc aggcactccc 107040
 ggcagcggct cccgcacccc gtcccttcca accccaccca cccgggagcc caagaagggtg 107100
 gcagtggtcc gtactccacc caagtcgccc tcttccgcca agagccgcct gcagacagcc 107160
 cccgtgcccc tgccagacct gaagaatgtc aagtccaaga tcggctccac tgagaacctg 107220
 aagcaccagc cgggagggcg gaaggtgaga gtggctggct gcgcgtggag gtgtgggggg 107280
 ctgcgcctgg aggggtaggg ctgtgcctgg aagggtaggg ctgcgcctgg aggtgcgcgg 107340
 ttgagcgtgg agtcgtggga ctgtgcatgg aggtgtgggg ctccccgcac ctgagcacc 107400
 ccgcataaca cccagctccc ctctggaccc tcttcaagga agttcagttc tttattgggc 107460
 tctccactac actgtgagtg ccctcctcag gcgagagaac gttctggctc ttctcttgc 107520
 ccttcagccc ctgttaatcg gacagagatg gcagggctgt gtctccacgg ccggaggctc 107580
 tcatagtcag ggcaccaca gcggttcccc acctgccttc tgggcagaat aactgccac 107640
 ccataggtca gcactctccac tcgtgggcca tctgcttagg ttgggttctt ctggattctg 107700
 gggagattgg gggttctgtt ttgatcagct gattcttctg ggagcaagtg ggtgctcgcg 107760
 agctctccag cttcctaaag gtggagaagc acagacttcg ggggcctggc ctggatccct 107820
 ttccccattc ctgtccctgt gccctcgtc tgggtgcgtt agggctgaca tacaagcac 107880
 cacagtgaag gaacagcagc atgcctctc actagccagg tgtgggcggg tgggtttctt 107940
 ccaaggcctc tctgtggccg tgggtagcca cctctgtcct gcaccgctgc agtcttccct 108000
 ctgtgtgtgc tcctggtagc tctgcgatg ctcatcttct tataagaaca ccatggcagc 108060
 tgggcgtagt ggctcacgcc tataatccca gcactttggg aggctgaggc aggcagatca 108120

ES 2 893 114 T3

cgaggtcagg agttcgagac caacctgacc aacaggggtga aacctcgtct ctactaaaaa 108180
 tacaaaaata cctgggcgtg gtggtggtgc gcgcctataa tcccagctac tcaggaggct 108240
 gaggcaggag aatcgcttga acccaggagg cagaggttgc agtgagccga gatagtcca 108300
 ctgcactcca gtttgagcaa cagagcgaga ctctgtctca aaacaaaata aaacaaacca 108360
 aaaaaacca ccatggctta gggcccagcc tgatgacctc atttttcact tagtcacctc 108420
 tctaaaggcc ctgtctcaa atagagtcaac attctaaggt acgggggtgt tggggagggg 108480
 ggttagggct tcaacatgtg aatttgccgg gaccacaatt cagcccagga ccccgtccc 108540
 gccaccagc actggggagc tggggaaggg tgaagaggag gctgggggtg agaaggacca 108600
 cagctcactc tgaggctgca gatgtgctgg gccttctggg cactgggcct cggggagcta 108660
 gggggctttc tggaacctg ggcctgcgtg tcagcttgcc tccccacgc aggcgctctc 108720
 cacaccattg aagttcttat cacttgggtc tgagcctggg gcatttgac ggagggtggc 108780
 caccagtga catgggcacc ttgcctcaa cctgccacc tccccacc caggatcccc 108840
 cctgccccg aacaagctt tgagtgcagt gtcacatccc atcgggatgg aaatggacgg 108900
 tcgggttaa agggacgcat gttagacc tgcctctgtg catcaggcct cttttgagag 108960
 tccctgcgtg ccaggcgtg cacagagtg gagaagactc ggctgtgcc cagagcacct 109020
 cctctcatcg aggaaaggac agacagtggc tcccctgtgg ctgtggggac aaggcagag 109080
 ctccctgaa cacaggagg aggaaggaa gagaacatct cagaatctcc ctccctgatg 109140
 caaacgatcc gggtaaatt aaggtccggc cttttcctgc tcaggcatgt ggagcttcta 109200
 gtggaaggc ctctctggac cctcatccac cacagtggc tggtagaga cctggggaa 109260
 ataactcaca ggtgaccag gcctctgtc ctgtaccgca gctgaggaa actgtcctgc 109320
 gcttccactg gggacaatgc gctccctcgt ctccagactt tccagtcctc attcggttct 109380
 cgaaagtgc ctccagaagc cccatcttgg gaccaccgtg actttcatc tccagggtgc 109440
 ctggccttgg tgctgccaa gaccccagag gggccctcac tggcctttcc tgcctttct 109500
 cccattgcc acccatgcac cccatcctg ctccagcacc cagactgcca tccaggatct 109560
 cctcaagtca cataacaagc agcaccaca agtgctccc tccccctag cctgaatctg 109620
 ctgctccccg tctggggctc cccgcccag cacctctggg gggccctggg ttctgccata 109680
 ccctgccctg tgtcccatgg tggggaatgt ccttctctcc ttatctctc cctccctta 109740
 aatccaagt cagttgccat ctctccagg aagtctctc ggattcccct ctctctctt 109800
 aaagcccctg taaactctga ccacactgag catgtgtctg ctgctcccta gtctgggcca 109860
 tgagtgaggg tggaggccaa gtctcatgca tttttgcagc ccccacaaga ctgtgcaggt 109920
 ggcggccct cattgaatgc ggggttaatt taactcagcc tctgtgtgag tggatgattc 109980
 aggttgccag agacagaacc ctgagcttag catgggaagt agcttccctg ttgaccctga 110040

ES 2 893 114 T3

gttcatctga ggttggcttg gaaggtgtgg gcaccatttg gccagttct tacagctctg 110100
aagagagcag caggaatggg gctgagcagg gaagacaact ttccattgaa ggcccctttc 110160
agggccagaa ctgtccctcc caccctgcag ctgcctgcc tctgcccag aggggtgaga 110220
gtcaggcgac ctcatgcaa gtgtagaaag gggcagacgg gagccccagg ttatgacgtc 110280
accatgctgg gtggaggcag cacgtccaaa tctactaaag ggttaaagga gaaaggtgga 110340
cttgactttt cttgagatat tttgggggac gaagtgtgga aaagtggcag aggacacagt 110400
cacagcctcc cttaaagcc aggaaagcct agaaaaattg tctgaaacta aacctcagcc 110460
ataacaaaga ccaacacatg aatctccagg aaaaaagaaa aagaaaaatg tcatacaggg 110520
tccatgcaca agagccttta aaatgacccg ctgaaggggtg tcaggcctcc tcctcctgga 110580
ctggcctgaa ggctccacga gcttttgctg agacctttgg gtccctgtgg cctcatgtag 110640
taccagtat gcagtaagtg ctcaataaat gtttggctac aaaagaggca aagctggcgg 110700
agtctgaaga atccctcaac cgtgccgga cagatgctaa caccaaaggg aaaagagcag 110760
gagccaagtc acgtttggga acctgcagag gctgaaaact gccgcagatt gctgcaaatc 110820
attgggggaa aaacggaaaa cgtctgtttt cccctttgtg cttttctctg ttttcttctt 110880
tgtgcttttc tctgttttca ggatttgcta cagtgaacat agattgcttt ggggcccaca 110940
atggaattat tttgaaagga aaatgcagat aatcaggtgg ccgcaactgga gcaccagctg 111000
ggtaggggta gagattgcag gcaaggagga ggagctgggt ggggtgccag gcaggaagag 111060
cccgtaggcc ccgccgatct tgtgggagtc gtgggtggca gtgttcctc cagactgtaa 111120
aagggagcac ctggcgggaa gagggaattc ttttaacat cattccagtg cccgagcctc 111180
ctggacctgt tgtcatcttg aggtgggcct cccctgggtg actctagtgt gcagcctggc 111240
tgagactcag tggccctggg ttcttactgc tgacacctac cctcaacctc aacctgctg 111300
gcctcctgtg caccctgatc cagtggctca ttttccactt tcagtcccag ctctatccct 111360
atctgcagtt tccaagtgcc tggctcctcag tcagctcaga cccagccagg ccagcccctg 111420
gttcccacat cccctttgcc aagctcatcc ccgccctgtt tggcctgcgg gagtgggagt 111480
gtgtccagac acagagacaa aggaccagct tttaaaacat tttgttgggg ccaggtgtgg 111540
tggctcacac ctaatcccaa cacctgggga ggccaaggca gaaggatcac ttgagtccag 111600
gagttcaaga ccagcctggg caacataggg agaccctgtc tctacaattt tttttttaat 111660
tagctgggcc tgttggcaact ctctgtagt tccagctact ctagaggctg aggtgggagg 111720
actgcttgag cctgggagggt cagggctgca atgagccatg ttcacaccac tgaacgccag 111780
cctgggcgag accctgtatc aaaaaagtaa agtaaaatga atcctgtacg ttatattaag 111840
gtgccccaaa ttgtacttag aaggatttca tagttttaa tacttttgtt atttaaaaaa 111900

ES 2 893 114 T3

ttaaatgact gcagcatata aattaggttc ttaatggagg ggaaaaagag tacaagaaaa 111960
 gaaataagaa tctagaaaca aagataagag cagaaataaa ccagaaaaca caaccttgca 112020
 ctcttaactt aaaaaaaaa atgaagaaaa cacaaccagt aaaacaacat ataacagcat 112080
 taagagctgg ctctggctg ggcgcggtgg cgcagcctg taatcccaac actttgggag 112140
 gccgatgctg gaggatcact tgagaccagg agttcaaggt tgcagtgagc tatgatcata 112200
 ccactacacc ctgacctggg caacacagtg agactgagac tctattaataa aaaaaatgct 112260
 ggttccttcc ttatttcatt cctttattca ttcattcaga caacatttat ggggcacttc 112320
 tgagaccag gctctgtgct aagagctttt gccccagggg tccaggccag gggacagggg 112380
 caggtgagca gagaacagc gccagtcaca gcagcaggag gaatgtagga tggagagctt 112440
 ggccaggcaa ggacatgcag ggggagcagc ctgcacaagt cagcaagcca gagaagacag 112500
 gcagaccctt gtttgggacc tgttcagtgg cctttgaaag gacagcccc acccggagtg 112560
 ctgggtgcag gagctgaagg aggatagtgg aacctgcaa cgtggagctc ttcagagcaa 112620
 aagcaaaata acaactgga ggcagctggg gcagcagagg gtgtgtgttc agcactaagg 112680
 ggtgtgaagc ttgagccta ggagagttca cactggcaga agagaggttg gggcagctgc 112740
 aagcctctgg acatgcccc acaggacaga ggggtgtgga cgggtggcct gaagagaggc 112800
 tcagttcagc tggcagtggc cgtgggagtg ctgaagcagg caggctgtcg gcatctgctg 112860
 gggacggta agcaggggtg agggcccagc ctgagcagcc cttcttgggg ggtcgctggg 112920
 aaacatagag gagaactgaa gaagcaggga gtcccagggt ccatgcaggg cgagagagaa 112980
 gttgctcatg tggggcccag gctgcaggat caggagaact ggggaccctg tgactgccag 113040
 cggggagaag ggggtgtgca ggatcatgcc cagggaaggg cccaggggcc caagcatggg 113100
 ggggctgggt tggtctgag aagatggagc taaagtcact ttctcgagg atgtccaggc 113160
 caatagttgg gatgtgaaga cgtgaagcag cacagagcct ggaagcccag gatggacaga 113220
 aacctacctg agcagtgggg ctttgaaagc cttggggcgg ggggtgcaat attcaagatg 113280
 gccacaagat ggcaatagaa tgctgtaact ttcttgggtc tgggccgag cctgggtggc 113340
 tgcttccttc cctgtgtgta ttgatttgtt tctctttttt gagacagagt cttgctgggt 113400
 tgcccaggct ggagtgcagt ggtgcgatca tagctcactg cagccttgaa gtccctgagct 113460
 caagagatcc ttccacctca gcctcctgag tagttgggac cacaggcttg caccacagtg 113520
 cccaactaat ttcttatatt ttttgtagag atggggtttc actgtgtcgc ccaggatggt 113580
 cttgaactcc tgggctcaag tgatcctcct gcctcagcct cgcaaattgc tgggattaca 113640
 ggtgtgagcc accatgccc accttctctt ttaagggcg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg 113700
 tgggcgact ctgctctca ccttccccca gccttgctct gtctctacc agtcacctct 113760
 gcccatctct cggatctgtt tctctctcct tttaccctc tttcctcct cctcatacac 113820

ES 2 893 114 T3

-

cactgacat tatagagaac tgagtattct aaaaatacat tttatttatt tattttgaga 113880
cagagtctca ctctgtcacc caggctggag tgcagtgggt caatctcggc tcaactgcaac 113940
ctccgcctcc caggttgaag caactctcct gcctcagcct ccctagtagc tgggattaca 114000
agcacacacc accatgccta gcaaattttt atatttttag tagaggagga gtgtcaccat 114060
gtttgccaaag ctggtctcaa actcctggcc tcaggtgatc tgcctacctt ggtctcccaa 114120
agtgtctggga ttacaggtgt gagccaccac gcctgccctt aaaaatacat tatatttaat 114180
agcaaagccc cagttgtcac tttaaaaagc atctatgtag aacatttatg tggaataaat 114240
acagtgaatt tgtacgtgga atcgtttgcc tctcctcaat cagggccagg gatgcaggtg 114300
agcttgggct gagatgtcag accccacagt aagtgggggg cagagccagg ctgggaccct 114360
cctctaggac agctctgtaa ctctgagacc ctccaggcat cttttcctgt acctcagtgc 114420
ttctgaaaaa tctgtgtgaa tcaaatcatt ttaaaggagc ttgggttcat cactgtttaa 114480
aggacagtgt aaataattct gaaggtgact ctaccctgtt atttgatctc ttctttggcc 114540
agctgactta acaggacata gacaggtttt cctgtgtcag ttctaagct gatcaccttg 114600
gacttgaaga ggaggcttgt gtgggcatcc agtgccacc ccgggttaa ctcccagcag 114660
agtattgcac tgggcttctg gagcctggtg aggcaaagca cagcacagcg agcaccaggc 114720
agtgtctggag acaggccaag tctgggcccag cctgggagcc aactgtgagg cacggacggg 114780
gctgtggggc tgtggggctg caggcttggg gccagggagg gagggctggg ctctttggaa 114840
cagccttgag agaactgaac ccaaacaaaa ccagatcaag gtctagttag agcttagggc 114900
tgctttgggt gctccaggaa attgattaaa ccaagtggac acacaccccc agccccacct 114960
caccacagcc tctcctcag ggtcaaacctc tgaccacaga catttctccc ctgactagga 115020
gttccttggg tcaaaattgg gagcttgcaa cacatcgtc tctcccttga tggtttttgt 115080
cagtgtctat ccagagctga agtgtaatat atatgttact gtagctgaga aattaaattt 115140
caggattctg atttcataat gacaaccatt cctcttttct ctcccttctg taaatctaag 115200
attctataaa cgggtgtgac ttaatgtgac aattggcagt agttcaggtc tgctttgtaa 115260
atacccttgt gtctattgta aaatctcaca aaggcttgtt gccttttttg tggggttaga 115320
acaagaaaaa gccacatgga aaaaaattt cttttttgtt tttttgtttg cttgtttttt 115380
tgagacagag tttcactctg tcgcccaggc tggagtgcag tgggtcgcgc tccgcccact 115440
gcaagctcca cctcccgggt tcatgctatt ctctgtctc agcctccca gtagctggga 115500
ctgcaggtgc ccgccaccac acctggctaa tttttttgta ttttttagtag agacggggtt 115560
tcaccgtgtt agccaggatg gtctcaatct cctgacctcg tcatctgcct gcctcggcct 115620
cccaaagtgc tgagattaca ggcgtgagcc accgtgcccg gccagaaaa aacatttcta 115680

ES 2 893 114 T3

agtatgtggc agatactgaa ttattgctta atgtcctttg attcatttgt ttaatttctt 115740
 taatggatta gtacagaaaa caaagttctc ttccttgaaa aactggtaag ttttctttgt 115800
 cagataagga gagttaaata acccatgaca tttccctttt tgcctcggct tccaggaagc 115860
 tcaaagttaa atgtaatgat cactcttgta attatcagtg ttgatgccct tccttcttc 115920
 taatgttact ctttacattt tctctgttta ttattgtgtg tgttttctaa ttctaagctg 115980
 ttcccactcc tttctgaaag caggcaaatc ttctaagcct tatccactga aaagttatga 116040
 ataaaaatg atcgtcaagc ctacaggtgc tgaggctact ccagaggctg aggccagagg 116100
 accacttgag cccaggaatt tgagacctgg gctgggcagc atagcaagac tctatctcca 116160
 ttaaaactat ttttttttat ttaaaaaata atccgcaaag aaggagtta tgtgggattc 116220
 cttaaaatcg gaggtggca tgaattgatt caaagacttg tgcagagggc gacagtgact 116280
 ccttgagaag cagtgtgaga aagcctgtcc cacctccttc cgcagctcca gcctgggctg 116340
 aggcactgtc acagtgtctc cttgctggca ggagagaatt tcaacattca caaaaagta 116400
 gtattgtttt tattaggttt atgaggctgt agccttgagg acagcccagg acaactttgt 116460
 tgtcacatag atagcctgtg gctacaaact ctgagatcta gattcttctg cggctgcttc 116520
 tgacctgaga aagttgcgga acctcagcga gcctcacatg gcctccttgt ccttaacgtg 116580
 gggacgggtg gcaagaaagg tgatgtggca ctgagatatt atccatctct aaaggaggag 116640
 tggattgtac attgaaacac cagagaagga attacaaagg aagaatttga gtatctaaaa 116700
 atgtaggcca ggcgctcctg tgttgattgc agggctattc acaatagcca agatttgaa 116760
 gcaacccaag tgtccatcaa cagacaaatg gataaagaaa atgtggtgca tatacacaat 116820
 ggaatactat tcagccatga aaaagaatga gaatctgtca tttgaaacaa catggatgga 116880
 actggaggac attatgttaa gtgaaataag ccagacagaa ggacagactt cacatgttct 116940
 cacacatttg tgggagctaa aaattaaact catggagata gagagtagaa ggatggttac 117000
 cagaggctga ggaggggtga ggggagcagg gagaaagtag ggatggttaa tgggtacaaa 117060
 aacgtagtta gcatgcatag atctagtatt ggatagcaca gcagggtgac gacagccaac 117120
 agtaatttat agtacattta aaaacaacta aaagagtgtg actggactgg ctaacatggt 117180
 gaaaccccgt ctctactaaa aatacaaaaa ttagctgggc acggtggctc acgcctgtaa 117240
 tcccagcact ttgggaggcc gaggcgggcc gatcacgagg tcaggagatc gagaccatcc 117300
 tagctaacat ggtgaaaccc cgtctctact acaaatatac aaaaaagaaa aaattagccg 117360
 ggcattggtg tgggcgctg tagtccagc tactcgggag gctgaggcag gagaatggcg 117420
 tgaacccggg aggcggagct tgcagtgagc cgagatcgcg cactgcact ccagcctggg 117480
 cgacaaggca agattctatc tcaaaaaaat aaaaataaaa taaaataaaa taataaata 117540
 aaataaata aaataaata aaataaata aataaaatgt ataattgaa tgtttataac 117600

ES 2 893 114 T3

acaagaaatg ataatgctt gaggtgatag atacccatt caccgtgatg tgattattgc 117660
 acaatgtatg tctgtatcta aatatctcat gtacccaca agtatataca octactatgt 117720
 acccatataa atttaaaatt aaaaaattat aaaacaaaa taaataagta aattaaaatg 117780
 taggctggac accgtggtc acgcctgtaa tcccagtgct ttgtgaggct gaggtgagag 117840
 aatcacttga gcccaggagt ttgagaccgg cctgggtgac atagcgagac cccatcatca 117900
 caaagaattt ttaaaaatta gctgggcgtg gtagcacata ccggtagttc cagctacttg 117960
 ggagaccgag gcaggaggat tgcttgagcc caggagtta aggctgcagt gagctacgat 118020
 ggcgccactg cattccagcc tgggtgacag agtgagagct tgtctctatt ttaaaaaata 118080
 taaaaaagat aaataaaaat aaattaaaat gtaaataatgt gcatgttaga aaaaatacac 118140
 ccatcagcaa aaagggggtg aaggagcgat ttcagtcata attggagaga tgcagaataa 118200
 gccagcaatg cagtttcttt tattttggtc aaaaaaata agcaaaaca tgttgtaaac 118260
 acccagtgct ggcagcaatg tgggtgaggct ggctctctca ccagggtca cagggaaac 118320
 tcatgcaacc cttttagaaa gccatgtgga gagttgtacc gagaggtttt agaataatga 118380
 taactttgac ccagaaattc tattctagga ctctgtgtta tgaaaataac ccatcatatg 118440
 gaaaaagctc ctttcagaaa gaggttcatg ggaggctgtt tgtatTTTTT ttttctttgc 118500
 atcaaatcca gctcctgcag gactgtttgt attattgaag tacaagtgg aatcaataca 118560
 aatgttggat agcaggggaa caatattcac aaaatggaat gggacatagt attaaacata 118620
 gtgcttctga tgaccgtaga ccatagacaa tgcttaggat atgatcac ttcttttgtt 118680
 gttttttgta ttttgagacg aagtctcatt ctgtcaccca ggctggagt cagtggcgcc 118740
 atctcagctc actgcaacct ccatctcccg ggtcaagct attctcctc ctcaacctcc 118800
 cgagtagctg ggttgccgac caccatgcct ggctaacttt tgtatTTTTT gtacagacgg 118860
 ggtttcacca cgttggccag gctgctcttg aactcctgac gtcaggtgat ccaccagcct 118920
 tgacctcca aagtgctagg attacaggag ccaactgtacc cagcctagga tatgatataca 118980
 cttcttagag caagatacaa aattgcatgt gcacaataat tctaccaagt ataggtatac 119040
 aggggtagtt atatataaat gagacttcaa ggaatacaa caaatgcaa tcgtgattgt 119100
 gttagggtag taagaaaacg gtttttgcct tgatgagctc tgttttttaa aatcgttata 119160
 ttttctaata aaaatacata gtcttttgaa ggaacataaa agattatgaa gaaatgagtt 119220
 agatattgat tcctattgaa gattcagaca agtaaaatta aggggaaaaa aaacgggatg 119280
 aaccagaagt caggctggag ttccaacccc agatccgaca gcccaggctg atggggcctc 119340
 cagggcagtg gtttccaccc agcattctca aaagagccac tgaggtctca gtgccatTTT 119400
 caagatttcg gaagcggcct gggcacggct ggtccttcac tgggatcacc acttgcaat 119460

ES 2 893 114 T3

tatttacacc tgagacgaat gaaaaccaga gtgctgagat tacaggcatg gtggcttacg 119520
cttgaatcg gctttgggaa gccgaggtgg gctgattgct tgagcccagg agtttcaaac 119580
tatcctggac aacatagcat gacctcgtct ctacaaaaaa tacaaaaaat ttgccaggtg 119640
tggtagcatg tgctgtggt cccagctact tgggaggtcg aagtaggaga atcccctgag 119700
ccctgggaag tcgaggctgc actgagccgt gatggtgtca ctgcactcca gcctgggtga 119760
caaagtgaga ccctatctca caaagaaaaa aaacaaaaca aaaaacccaa agcacactgt 119820
ttccactgtt tccagagttc ctgagaggaa aggtcaccgg gtgaggaaga cgttctcact 119880
gatctggcag agaaaatgtc cagtttttcc aactccctaa accatggttt tctatttcat 119940
agttcttagg caaattggtg aaaatcattt ctcatcaaaa cgctgatatt ttcacacctc 120000
cctggtgtct gcagaaagaa ccttccagaa atgcagtcgt gggagacca tccaggccac 120060
ccctgcttat ggaagagctg agaaaaagcc ccacgggagc atttgctcag cttccgttac 120120
gcacctagtg gcattgtggg tgggagaggg ctggtgggtg gatggaagga gaaggcacag 120180
cccccccttg caggacaga gccctcgtac agaagggaca cccacattt gtcttccca 120240
caaagcggcc tgtgtcctgc ctacgggtgc agggcttctc aaacctggct gtgtgtcaga 120300
atcaccaggg gaacttttca aaactagaga gactgaagcc agactcctag attctaattc 120360
taggtcaggg ctaggggctg agattgtaa aatccacagg tgattctgat gcccggcagg 120420
cttgagaaca gccgcaggga gttctctggg aatgtgccgg tgggtctagc caggtgtgag 120480
tggagatgcc ggggaacttc ctattactca ctgcctcagt tggccgaaca catttttcc 120540
ttgacctcag gctggtgaac gctcccctct ggggttcagg cctcacgatg ccctcctttt 120600
gtgaagtgag gacctgcaat cccagcttcg taaagcccgc tggaaatcac tcacacttct 120660
gggatgcctt cagagcagcc ctctatccct tcagctcccc tgggatgtga ctgcacctcc 120720
ctgcactccc cagactgcct ctgccaagtc cgaagtga ggcatcctg cgagcaagta 120780
ggcgggtcca ggtggcgca tgtcactcat cgaagtga gccgtcctg cgagcaagca 120840
ggcgggtcca ggtggcgctg tctctcatcc tttttctgg ctaccaaagg tgcagataat 120900
taataagaag ctggatctta gcaacgtcca gtccaagtgt ggctcaaagg ataatatcaa 120960
acacgtcccg ggagggcgca gtgtgagtac cttcacacgt cccatgcgcc gtgctgtggc 121020
ttgaattatt aggaagtggt gtgagtgcgt acacttgca gacactgcat agaataaatc 121080
cttcttgggc tctcaggatc tggctgcgac ctctgggtga atgtagcccg gctccccaca 121140
ttccccaca cgtccactg ttcccagaag ccccttcctc atattctagg agggggtgtc 121200
ccagcatttc tgggtcccc agcctgcgca ggctgtgtgg acagaatagg gcagatgacg 121260
gacctctct cggaccctg cctgggaagc tgagaatacc catcaaagtc tccttccact 121320
catgcccagc cctgtcccca ggagcccat agcccattgg aagtgggct gaaggtggtg 121380

ES 2 893 114 T3

gcacctgaga ctgggctgcc gcctcctccc ccgacacctg ggcaggttga cgttgagtgg 121440
ctccactgtg gacaggtgac ccgtttgttc tgatgagcgg acaccaaggt ottactgtcc 121500
tgctcagctg ctgctcctac acgttcaagg caggagccga ttcctaagcc tccagcttat 121560
gcttagcctg cgccaccctc tggcagagac tccagatgca aagagccaaa ccaaagtgcg 121620
acaggtccct ctgcccagcg ttgaggtgtg gcagagaaat gctgcttttg gcccttttag 121680
atltggctgc ctcttgccag gagtgggtgg tcctgcctgt aattccagca ctttgggaga 121740
ctaaggcggg aggttcgctt gagcccagga gttcaagacc agcctgggca acaatgagac 121800
ccctgtgtct acaaaaagaa ttaaaattag ccaggtgtgg tggcacgcac ctgtagtccc 121860
agctacttgg gaggctgagg tgggaggatt gcctgagtcc gggaggcggg agttgcaagg 121920
agccatgatc gcgccactgc acttcaacct aggcaacaga gtgagacttt gtctcaaaaa 121980
acaatcatat aataatttta aaataaatag atltggcttc ctctaaatgt ccccggggac 122040
tccgtgcac tctctgtggag tgtctccgtg agattcggga ctcagatcct caagtgaac 122100
tgaccacccc gataagctga ggcttcatca tcccctggcc ggtctatgtc gactgggcac 122160
ccgaggtcc tctcccacca gctctcttgg tcagctgaaa gcaaactgtt aacaccctgg 122220
ggagctggac gtatgagacc cttgggggtgg gaggcgttga tttttgagag caatcacctg 122280
gccctggctg gcagtaccgg gacactgctg tggctccggg gtgggctgtc tccagaaaaat 122340
gcctggcctg aggcagccac ccgcatccag cccagagggt ttattcttgc aatgtgctgc 122400
tgcttctgc cctgagcacc tggatcccgg cttctgcctt gaggccctt gagtcccaca 122460
ggtagcaagc gcttgcctg cggctgctgc atggggctaa ctaacgcttc ctcaccagtg 122520
tctgctaagt gtctcctctg tctcccacgc cctgctctcc tgtccccca gtttctctgc 122580
tgtgagggga cagaagagggt gtgtgccgcc cccaccctg cccgggccct tgttctctggg 122640
attgctgttt tcagctgttt gagctttgat cctggttctc tggcttctc aaagtgagct 122700
cggccagagg aggaaggcca tgtgctttct ggttgaagtc aagtctggtg ccctggtgga 122760
ggctgtgctg ctgaggcggg gctggggaga gagtgcacac gggctgcgtg gccaaacctt 122820
ctgggtagct gatgcccaaa gacgctgcag tggccaggac atctgggacc tccctggggc 122880
ccgccctgt gtcccgcct gtgttcatct gcgggctagc ctgtgacctg cgctgtgctc 122940
gtctgcgggc tagcctgtgt cccgcctct gcttgtctgc ggtctagcct gtgacctggc 123000
agagagccac cagatgtccc ggctgagca ctgccctctg agcaccttca caggaagccc 123060
ttctcctggg gagaagagat gccagccctt gccatctggg ggcactggat ccctggcctg 123120
agccctagcc tctcccagc ctgggggccc ctccagca ggctggccct gctcctctc 123180
tacctgggac ccttctgcct cctggctgga ccctggaagc tctgcagggc ctgctgtccc 123240

ES 2 893 114 T3

cctccctgcc ctccaggtat cctgaccacc ggccttggt cccactgcc tccactcctc 123300
 tcctttctgg cegtccctg gtccctgtcc cagccccct cccctctca cgagttacct 123360
 caccagggcc agagggaga ggaaggagg ccctggatcat accagcacgt cctcccacct 123420
 ccctggccc tggccaccc cctcagtgt ggcctcagag cacagctctc tccaagccag 123480
 gccggcgccc atccatcctc cctgtcccc aacgtccttg ccacagatca tgtccgcct 123540
 gacacacatg ggtctcagcc atctctgcc cagttaactc cccatccata aagagcacat 123600
 gccagccgac accaaaataa ttccggatgg ttccagttta gacctaatg gaaggagaaa 123660
 ccaccacctg ccctgcacct tgttttttg tgacctgat aaacctctt cagccatgaa 123720
 gccagctgtc tcccaggaag ctccagggcg gtgcttcctc gggagctgac tgataggtgg 123780
 gagtggtctg ccccttgca ccctcaggtg accccacaca aggccactgc tggaggccct 123840
 ggggactcca ggaatgtcaa tcagtgcct gccccccagg cccacacag ccatggctgc 123900
 atagaggcct gcctccaagg gacctgtctg tctgccactg tggagtccct acagcgtgcc 123960
 cccacaggg gagctggttc tttgactgag atcagctggc agctcagggt catcattccc 124020
 agagggagcg gtgccctgga ggccacaggc ctccctcatgt gtgtctgct cgcctcgagc 124080
 ttactgagac actaaatctg ttggtttctg ctgtgccacc taccaccct gttggtgttg 124140
 ctttgttcct attgctaaag acaggaatgt ccaggacact gagtgtgcag gtgctgctg 124200
 gttctcacgt ccgagctgct gaactccgct gggctctgct tactgatggt ctttctcta 124260
 gtgctttcca ggtccgtgg aagcttttcc tgaataaag cccacgcac gacctcaca 124320
 gcgctcccc tctttgaggc ccagcagata cccactcct gcctttccag caagatttt 124380
 cagatgctgt gcatactcat catattgatc actttttct tcatgcctga ttgtgatctg 124440
 tcaatttcat gtcaggaaa gtagtgacat ttttacctt aagcgtttgc tgagcaaatg 124500
 tctgggtctt gcacaatgac aatgggtccc tgttttccc agaggctctt ttgttctgca 124560
 gggattgaag aactccagt cccacagtcc ccagctcccc tggggcaggg ttggcagaat 124620
 ttcgacaaca catttttcca ccctgactag gatgtgctcc tcatggcagc tgggaaccac 124680
 tgcacaataa ggcctgggc ttacacagct gcttctcatt gagttacacc ctaataaaa 124740
 taatcccatt ttaoctttt tgtctctctg tcttctctc tctctgcctt tcctctctc 124800
 tctctctctc tctcatctcc aggtgcaaat agtctacaaa ccagttgacc tgagcaaggt 124860
 gacctccaag tgtggctcat taggcaacat ccatcataaa ccaggtagcc ctgtggaagg 124920
 tgagggttgg gacgggaggg tgcagggggt ggaggagtcc tggtaggct ggaactgctc 124980
 cagacttcag aaggggctgg aaaggatatt ttaggtagac ctacatcaag gaaagtgttg 125040
 agtgtgaaac ttgcgggagc ccaggaggcg tggtggtcc agctcgctcc tgcccaggcc 125100
 atgctgcca agacaaggtg agcggggagt gaagtgaaat aaggcaggca cagaaagaaa 125160

ES 2 893 114 T3

gcacatatcc tcggccgggc gctgtggctc acgcctgtaa ttccagcact ttgggaggcc 125220
aaggtgggtg gatcatgagg tcaggagatt gagaccatcc tggctaacac agtgaaaccc 125280
cgtctctact aaaaatacaa aaaattagcc gggcgtggtg gtgggcgcct gtagtcccag 125340
ctactccgga ggctgaggca ggaaaatggc gtgaaccccg aagcgggagc ttgcagtgag 125400
cggagtgagc agagatcgcg ccaactgcact ccagcctggg cgacagagcg agactccgtc 125460
tcaaaaaaaaa aaagcacatg ttctcgcttc tttgtgggat ccaggagata gagaatagaa 125520
ggatggttac cagaggctgg gaagggtagt gaggggatgg tgggggatg gtcaatgggt 125580
acaaaaaaaa tagaataaga cctagtattt gatagtgtca cagggtgact atagtcaata 125640
ataatttaat tgtacattta aaaataacta aaagatagcc ggggtgcagt gcttacgtct 125700
gtaatcccag tactttggga ggctgaggtg ggcgtttgag accagcctgg ccaacatggt 125760
gaaaccccat ctctactaaa aatacaaaaa ttagccagc atggtggcgg ggcctgtaa 125820
tcccagctac tcgggaggct gaggcaggag aatcacttga acctgggagg cagaggttgc 125880
agtgagccga gatcttgcca ctgcactcca gcctgggtga cagtgaaact ccgtctcaaa 125940
aataaaaata aaaatacagc tgggcacggt ggctcacgcc tgtaatcca gcactttggg 126000
aggccgaggc gagcggatca caaggtcagg agatatagac catcctggct aacacggtga 126060
aaccgggtct ctactaaaa tacaaaaaat tagccaggcg tgggtggcagg tgcctatagt 126120
cccagctact cacaaggctg aggcaggaga atggcatgaa cctgggaggc ggagcttgca 126180
gtgagccgag attgtgccac tgcactccag cctgggcgag agagtgtgac tccgtctcaa 126240
aacaaaaaca aaaacaaaa caaaaacaaa cacacaacaa aaacctaaa gaatataaat 126300
ggattgtttg taacacaaag gacaaatgtt tgaggggatg gatacccat tttccatgat 126360
gtgattatta tacatttgtt gtctgtatca aaacatctca tgagcccat aaatatatac 126420
acctaactat gtaccacaaa aaattaaaa aatatatttt ttaagtgaa gagggaggcg 126480
agatgctggc cttaaccctt aaccggtgt tctccctgca agctgtccac agggcctctc 126540
agactcgagg ttccagctata tggatgcatg agcttgggtc ccagccaaca tgggagacac 126600
ttcaccatcg gcagcagcta cagcacagga accctgggtc actgccatgt cccctctgtg 126660
actttgttta aacagaaaat gatgctctgg gccggctgtg gtggcccaca cctataatcc 126720
cagcaccttg ggaggcgggg gtgggcagat tgctgaggt caggagtgg agatcagcct 126780
ggccgacatg gcgaaacccc atgtctacta aaaatacaaa aactagccag gcatggtggc 126840
acatgcctgt aatcccagct acttgggagg ctgaagcagg agaactactt gaaccagga 126900
ggcagaggct gagtgagcca agatcgtgcc aatgcactcc agcttgggtg agggagtgag 126960
actccgtctc aaaaaaaaa aaaaagaaag aaaaagaaaa gaaagtgatc ctactggaac 127020

ES 2 893 114 T3

catgcttact cccctcccca cctcacactg tgtagaaatt agtgctgtcg gccaggcgcg 127080
 gtggctcatg cctgtaatcg cagcactttg ggaggccaag gcaggcggat cacgaggtca 127140
 ggagatcaag accatcctgg ctaacacagt gaaaccctgt ctctactaaa aatacaaaaa 127200
 attagccggg catggtggca ggcacctgta gtcccaacta cttgggaggc tgaggcagga 127260
 gaatggcatg aacctgggag gcgagccttg cagtgagcca agatcgcgcc actgcatacc 127320
 agcctaggtg acagagtgag actcagcaaa aaaagaaaga aagaaagaaa gaaatcagtg 127380
 ctgtctatac ttctttctgc agtgatggaa atattctgta tctgtgctgt ccagtatagt 127440
 agccactagc tacatgtggc acttgaaaca tggctggtac agttgaggaa gagtggctgc 127500
 catatcggac gacacagcta tagattctgt cccccacc cgagagtcca gagcggggac 127560
 ttctgcctta ggcctattc agggctgatt tttacttgaa cccttactgt gggagagaa 127620
 ggccatgaga agttcagtc agaatgtgac tccttatttt ctggctccct tggacacttt 127680
 gtgggattta gtctccctgt ggaagtatt ccacaagtgg tgccactacc ccagctgtga 127740
 gagcagctgg gagctgcttt tgtcatcttt ccctggaaag tcctgtgggc tgtctcttcc 127800
 tcatgccttg tcccatgctt gggcatggtg tcaagcgtca ggaggagaa agggctctta 127860
 tttatttatt tagagagga cccttcttct gttcccagge tggagtgcag tggtgcatc 127920
 tcggctcact gcaacctccg cctcctgggt tcaagtgatt ctctgcctc agcctcctga 127980
 gtagctgaga ttacaggcac atgccaacat gcccgctaa ttttttttt ttttttttt 128040
 ttttttttt ttttttttt gagatggagt tgtactctca ttgccagge tggaatgtaa 128100
 tggcacaatc tcggctcact gcaacctcca cctcctggat tcaagcaatt ctctgtctc 128160
 agcttcccaa gtagctggga ttacaggtgc ccgccacat gctcaactaa tttttgtatt 128220
 ttttttttag tagagacgag gtttcacat gttggtcaga ctggtctcaa actcctgacc 128280
 tcaggtgatc cacctgcctc ggcctcccaa agtgcctagga ttacaggcat gagccaccac 128340
 gccggcctg aaagggttct tatttagtgt gcattttgac attcaattta attccaaggt 128400
 cttgtggggt catggtttac aggatgttga tatagaaaag acttcactta atgggccggg 128460
 cgcagtggct catgcctgta atcccagcac tttgggaggc cgaggcagge agatcaggag 128520
 gtcaggagat tgagaccatc ctggctaaca cagtgaaacc ccatctctac tgaaaataca 128580
 aaaaattagc tgggcgtggt ggcaggcacc tgtagtccca gccactcggg tggtgagge 128640
 aggagaatgg catgaacctg ggaggcggag cttgcagtga gcagagacca tgccactgca 128700
 ctccagcctg ggcgacagag caagactctg tctcaagaaa aaaaaaaaa aacagacttt 128760
 acttactgga agccaaccaa tgtatattta gagtaatttt tcctgggctg agctgtcatt 128820
 tacttttgca gtatctcaag aagaagagtt tacagtgtaa atatttgatg cacactttga 128880
 ttatatagat gaagcaaact atttcaaga gctttgcaag gacttacttg tatccaaaca 128940

ES 2 893 114 T3

ccattcctaaa aggagtctta cctacttcta aaggctggtc tctacttggga accacttgct 129000
 tggccctggg tcaagtcctg ctgcaaacct ggaagtcctg tcattgtctt cttccctcca 129060
 gagcagtggc acccaatcta atttttgctg tgccccagca gccctggca ctttgccctg 129120
 tagactgcag acctcatgta atgtatgta agtccacaga accacagaag atgatggcaa 129180
 gatgctcttg tgtgtgttgt gttctaggag gtggccaggt ggaagtaaaa tctgagaagc 129240
 ttgacttcaa ggacagagtc cagtcgaaga ttgggtccct ggacaatatc acccacgtcc 129300
 ctggcggagg aaataaaaag gtaaaggggg tagggtaggt tggatgctgc ccttgggtat 129360
 atgggcatta atcaagtga gtggacaaag gctggtccag ttcccagagg aggaaaacag 129420
 aggcttctgt gttgactggc tggatgtggg ccctcagcag catccagtgg gtctccactg 129480
 cctgtctcaa tcacctggag ctttagcacg ttccacacct gggccccaac ctggagaggc 129540
 tgaccaatgg gtctcagggg cagctcgggt gctggagttt ttgtttttat ttatttttat 129600
 gtatttaagg cagggctctc gtattagtcc attctcacac tgctaataaa gacataccca 129660
 agactgggta atttataaag gaaagaggtt taatggactc acagtccac atggctgggg 129720
 aggcctcaaa atcatggcgg aaggcaaaag agaagcaaaag gcatttctta catggcgaca 129780
 ggcaagagag cgtgtgcagg ggaactccca ttataaaaac catcagacct catgagattt 129840
 attcactatc atgagaacag catgggaaag acccgcccc atgattcagt tacctcccac 129900
 tgggtccctc ccatgacaca tggaattatg ggagctacaa ttcaagatga gatttgggtg 129960
 gggacacagc caaacatat cagtctccct ctgtcatcca ggctggagtg cactggcatg 130020
 atctcggctc actgcagcct ctacctccct gggcaggtg atcttcccac ctcagcctcc 130080
 caggtagctg gaactacagg tacctgccac tatgcctggc taaatatttt gtatttctg 130140
 tggagacgag gttttgccac gttgccaggt ctggtcctga actcctgagg tcaagcaata 130200
 tgcccacctc ggctcccaa ggtgctggga ttacaggtgt gagccacagt gctcggccta 130260
 agtcactgca gtttttaaaag ctcccaggtg attcttcagt gcagtcaaaa gtgagaactg 130320
 gctgggtgcg gtggctcatg cctgtaatcc cagcaccttg ggaggcgaag gtgggcagat 130380
 ggcttgaggt caggagtca agaccagcct ggccaacatg gtaaaacccc atcttacta 130440
 aaaatacaaa agtttagctg gtgtggtggg gcgtgcctgt aatcccagct acttgggagg 130500
 ctgaggcatg agaattgctt gaaccaggg gacagaggtt gtagtgagcc gagatcgtgc 130560
 cactgcactc cagcctgggc aacagagtga gattccatct cacaaaaaa aaaaaagcg 130620
 agaaccactg tcctaggccc tgatgtttgc aggcaactaa aaaaggaagt ggacatcccc 130680
 agtcagctgt ggcgcaccaa gaacaagtca tgggaacata acctaatttt ctaaattgggt 130740
 tactaggcac ttagagcaaa acaatgatgc cgaatcctg atttcagcaa agcctctgcc 130800

ES 2 893 114 T3

tgcctgtctt ggaagtatcc acatgaggct gctggggcct tgggtgtccc agcagtttct 130860
 agtctctagg tcttgctgtg ggtgtctgtg cagtgagggt gtgtgtggcg ctgggtgagc 130920
 tctgtctagg cctggcacag gatgcggctt ggtagctgct gcttctcttc tgcagaagcg 130980
 cagccaagca ccctctgggg ttccaggccc acaccagcc tgaagttctg ggagtggctc 131040
 actttccaac ctccagggtc tcccagcagc tgactgggga gtggtggagg gaaaagggat 131100
 tgtattagtc cgttttcacg ccgctgatga agacataccc gatactgggc agtctaaaag 131160
 atagaggctc gatggactca cagttccacg tgactgggga ggccctgacaa tcatggtgga 131220
 aggtgaaagg ctgtctcac acggtggcag acaagagaaa agagcttctg caggggaact 131280
 cccctttata aaaccatcag atctogggag acttattcac tatcatgaga acagcacggg 131340
 aaagaccctc ctctatgatt caattacctc ccaccaggtc cctcccacaa catgtaggaa 131400
 ttgtgggaac tacaattcaa gatgacattt ggggtggggac acagccaaac catatcaggg 131460
 cgtcccagaa aggttatagg gtctgagacc caagtcaagca tgagaaagta tgcttctcat 131520
 ggtggcccag ttgggtgga gtggcagccg gcccgtcttt ccaccaggtc actcaagtag 131580
 cagctgagag acccctgccc tggccagtcc ccgcccctcc ctcttgccac tgcctctggt 131640
 tctgaacaga tgggcaccct catcttgat ttgtgattaa tgtctaaca tgtagttttg 131700
 tgagaagggt ttgctgatac agccttgctg cagatgctgc gaactgtggc ctggggcaga 131760
 ccttacctcc agacacgccc tgaggcaggg gagggcactg gcccgtagct ggccgagagc 131820
 tctcgggttg cgcgacaggg atacttttca gcggctgggt cgctatccaa agtgagaaaa 131880
 cgaggaggga ccaggaggct gtccgcctca agagatgtgg gggccaggtc cagttatctg 131940
 ggaagcagt aagcttctct gctgtttcta accccaggtc tcccctggtc taaggcaggg 132000
 cctcccagcc tcggggcact ttaaagatat ctgggcctgg ccccatcccc acagtctgac 132060
 tgagtgggtc tggatagggc ctgagcattg gtgatttctt ggggtgaaagg aggccctca 132120
 cagtctctgg aagcttctct gtgttaggaa aagctctggg cttgactctg ctttgaaagt 132180
 caagatccgc aaatcctctc agcctcagtt tctccttcag caagatgaaa tggaaatgct 132240
 gtacctacgt cccgggtggt ttgtgagacc caaaaaagac aatgttctgg aaggttctg 132300
 gtgcgttgca gtccctctaa aacctgagtt agagccacgc tgagtctcag cttcttggtc 132360
 ccttctgttt caaactcgtc catgtgatag ctccaggaagg gtaggcaggg ccctgcccc 132420
 tactcagaaa acaccatcct ggtcctgggg atccccgcag cattagtccc ctgttttccc 132480
 agtgattga gaaaaattgc taacaagcag tggggcacac caccagcctc ctgggttctc 132540
 ttcagtttgg ggatttttgg acattcccag gaatgtctta aaaaactt caaaaaacat 132600
 taacataaat atttttatca aagcctgtat taaatggtct ttcaagaaaa tacagtaaca 132660
 ggtcaggcat ggtggctcat gcctgtaacc ccagcacttt gggaggccaa ggcaggcaga 132720

ES 2 893 114 T3

-

tcacctgaaa	tcaggagttc	aagaccaacc	tggccaacac	agccaaatcc	catctctaca	132780
aaaaatacaa	aaattagctg	ggtgtggtgg	cacacacctg	tagtcccagc	tacttgggag	132840
gccgaggcag	gagaattgct	tgatcccgga	ggcggaggtt	gcagtgagcc	gagatcgtgc	132900
cactgcactc	cagcgtgggt	gacaagtgga	atctttgtct	caaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	132960
agataaaata	cagtatacag	taatagagaa	caatcctttt	ttcaaagtag	tgaccccaaa	133020
tgaacaaaat	atgcatctag	cttaaatgcg	aacctggttt	tctctacgcc	cattcaagcc	133080
cctgcaatag	gggcccttca	ccccgatcc	atggactcct	aaaattatat	ggaaaatggc	133140
tgtgtgtgag	tgtggatgga	catgtgcaca	catatttttg	gctttaccag	atgctcaaag	133200
agcctaggac	caaaaaagg	ctgagaatga	ccgtgtcggc	cacttcaggg	tcatcaggaa	133260
ttgctgtgca	ctgctcactt	ctccagtga	cactttctgc	ttctgtgttt	cctggtatcc	133320
tttgggactc	ctggctaggt	catgtgtttc	tctactttca	aaagggttc	agccaggcac	133380
gatggcatga	gcctgtagtc	ccagttgtct	tggaggttaa	ggtgggaaga	ttgcttgagc	133440
ccaggaattt	gaggccagcc	tgggcaagta	gataggtaga	tgattgatag	atagatagat	133500
agataaatag	atggatagat	aagtcgctag	acagtcatcc	atccacccat	ccacacataa	133560
aaaggccttt	gtcatgtcat	gttttgtggc	ccacctgcca	gtgttgcca	cagttgctgc	133620
ccctccaaac	tcatcagtca	ctggcaaaaca	ggaggaatgt	gtggctcatg	tctgggcatc	133680
agtggctgtg	ggagacatcc	ttgatcttct	ccagcttctc	cttccacatt	ttcctttgca	133740
atctggcaat	atctattaaa	ataaaatgtg	catgcctttt	gacctaaag	cttcacttct	133800
aggacccact	tacacgtgtg	tgacatgatg	ttcatacggg	tttatttatc	tgaggttggt	133860
catacacacc	attgcctgta	atcactaaag	gcgggagcag	cctacacatc	catccacaga	133920
ggagtagatg	cottttggtg	catccgtggc	gacggaatac	taagcagcct	gtgtatctat	133980
acactcacac	gtgtttgttt	atgtgtggaa	tatctctgga	gggtacacaa	gaaacttaaa	134040
atgatcactg	tctctgggga	gggtacctgg	gtgcctggga	ggcaggtcag	ggaaggagtg	134100
ggcacaggta	ttaccaattg	gaagacaata	aaaacaacag	ctcctggcca	ggcgcagtgg	134160
ctcacgcctg	taatggcagc	actctgagag	gctgaggcgg	gcagattgct	tgcgctccagg	134220
agttcaagac	cagcctgggc	aacatagcaa	aaccccgttt	ctattaaaaa	tacaaaaaat	134280
tagccagggtg	tggtggtcatg	cacctgtaat	cccagctact	cgggaggctg	aggtgggaga	134340
atcacctgag	cctgggaggt	caaggctgca	gtgaggtgag	attgtgccac	cgactctag	134400
cctgggcgat	agagcaagac	cctgtctcaa	aaacaaacaa	aaaacagtcc	ctggcactct	134460
gggccaggcc	tggcagggca	gttggcaggg	ctggtctttc	tctggcactt	catctcacc	134520
tccctccctt	cctcttcttg	cagattgaaa	cccacaagct	gaccttccgc	gagaacgcca	134580

ES 2 893 114 T3

aagccaagac agaccacggg gcggagatcg tgtacaagtc gccagtggg tctggggaca 134640
cgtctccacg gcatctcagc aatgtctcct ccaccggcag catcgacatg gtagactcgc 134700
cccagctcgc cacgctagct gacgaggtgt ctgcctccct ggccaagcag ggtttgtgat 134760
caggccctcg gggcgggtcaa taattgtgga gaggagagaa tgagagagtg tggaaaaaaa 134820
aagaataatg acccggcccc cgccctctgc ccccagctgc tcctcgcagt tccggttaatt 134880
ggttaatcac ttaacctgct tttgtcactc ggctttggct cgggacttca aaatcagtga 134940
tgggagtaag agcaaatttc atctttccaa attgatgggt gggctagtaa taaaatattt 135000
aaaaaaaaac atcaaaaaac atggccacat ccaacatttc ctcaggcaat tccttttgat 135060
tcttttttct tccccctcca tgtagaagag ggagaaggag aggctctgaa agctgcttct 135120
gggggatttc aagggactgg ggggtccaac cacctctggc cctggttggtg ggggtgcaca 135180
gaggcagtgg cagcaacaaa ggatttgaaa cttgggtgtg tcgtggagcc acaggcagac 135240
gatgtcaacc ttgtgtgagt gtgacggggg ttgggggtgg gcgggagggc acgggggagg 135300
ccgaggcagg ggctgggcag aggggagagg aagcacaaga agtgggagtg ggagaggaag 135360
ccacgtgctg gagagtagac atccccctcc ttgcoctgg gagagccaag gcctatgcc 135420
cctgcagcgt ctgagcggcc gcctgtcctt ggtggccggg ggtgggggcc tgctgtgggt 135480
cagtgtgcca ccctctgcag ggcagcctgt gggagaaggg acagcgggt 135540
gcaagctggc aggaggggtg cacttcgtgg atgacctcct tagaaaagac tgacctgat 135600
gtcttgagag cgctggcctc ttcctccctc cctgcagggt agggggcctg agttgagggg 135660
cttccctctg ctccacagaa acctgtttt attgagttct gaaggttga actgctgcca 135720
tgattttggc cactttgcag acctgggact ttagggctaa ccagttctct ttgtaaggac 135780
ttgtgcctct tgggagacgt ccaccgttt ccaagcctgg gccactggca tctctggagt 135840
gtgtgggggt ctgggaggca ggtcccgagc ccctgtcct tcccacggcc actgcagtca 135900
ccctgtctg cgcgctgtg ctgttgtctg ccgtgagagc ccaatcactg cctatacccc 135960
tcatcacacg tcacaatgtc ccgaattccc agcctcacca cccttctca gtaatgacct 136020
tggttggtg caggaggtac ctactccata ctgaggggtg aattaaggga aggcaaagt 136080
caggcacaag agtgggacct cagcctctca ctctcagttc cactcatcca actgggacct 136140
tcaccacgaa tctcatgac tgattcggtt ccctgtctcc tcctcccgtc acagatgtga 136200
gccagggcac tgctcagctg tgacctagg tgtttctgcc ttgttgacat ggagagagcc 136260
ctttcccctg agaaggcctg gcccttcct gtgctgagcc cacagcagca ggtgggtgt 136320
cttggttgtc agtgggtgca ccaggatgga agggcaaggc acccagggca ggcccacagt 136380
cccgtgtcc cccacttgca ccctagcttg tagctgcaa cctcccagac agcccagccc 136440
gctgctcagc tccacatgca tagtatcagc cctccacacc cgacaaaggg gaacacacct 136500

ES 2 893 114 T3

-

ccttgaaat ggttcttttc cccagctccc agctggaagc catgctgtct gttctgctgg 136560
 agcagctgaa catatacata gatgttgccc tgcctcccc atctgcaccc tgttgagttg 136620
 tagttggatt tgtctgttta tgcttgatt caccagagtg actatgatag tgaaaagaaa 136680
 aaaaaaaaaa aaaaaggacg catgtatctt gaaatgcttg taaagaggtt tctaaccac 136740
 cctcacgagg tgtctctcac cccacactg ggactcgtgt ggcctgtgtg gtgccaccct 136800
 gctggggcct cccaagtttt gaaaggcttt cctcagcacc tgggaccaa cagagaccag 136860
 cttctagcag ctaaggaggc cgttcagctg tgacgaaggc ctgaagcaca ggattaggac 136920
 tgaagcgatg atgtcccctt ccctacttcc ccttggggct ccctgtgtca gggcacagac 136980
 taggtcttgt ggctggtctg gcttgccgcg cgaggatggt tctctctggt catagcccga 137040
 agtctcatgg cagtcccaaa ggaggcttac aactcctgca tcacaagaaa aaggaagcca 137100
 ctgccagctg ggggatctg cagctcccag aagctccgtg agcctcagcc acccctcaga 137160
 ctgggttctt ctccaagctc gccctctgga ggggcagcgc agcctccac caagggcctt 137220
 gcgaccacag cagggattgg gatgaattgc ctgtcctgga tctgctctag aggcccaagc 137280
 tgcctgcctg aggaaggatg acttgacaag tcaggagaca ctgttccaa agccttgacc 137340
 agagcacctc agcccgtga ccttgcaaaa actccatctg ctgccatgag aaaagggag 137400
 ccgcctttgc aaaacattgc tgcctaaaga aactcagcag cctcaggccc aattctgcca 137460
 cttctggttt gggtagcagtt aaaggcaacc ctgagggact tggcagtaga aatccagggc 137520
 ctcccctggg gctggcagct tcgtgtgcag ctagagcttt acctgaaag aagtctctgg 137580
 gccagaact ctccaccaag agcctccctg ccgttcgctg agtcccagca attctcctaa 137640
 gttgaagggg tctgagaagg agaaggaaat gtggggtaga tttgggtgtg gttagagata 137700
 tgccccctc attactgcca acagtttcgg ctgcatttct tcacgcacct cggttcctct 137760
 tcctgaagtt cttgtgccct gctcttcagc accatgggcc ttcttatacg gaaggtctg 137820
 ggatctcccc cttgtggggg caggctcttg gggccagcct aagatcatgg tttaggggta 137880
 tcagtgtctg cagataaatt gaaaaggcac gctggcttgt gatcttaaat gaggacaatc 137940
 cccccagggc tgggcaactc tcccctcccc tcacttctcc cacctgcaga gccagtgtcc 138000
 ttgggtgggc tagataggat aactgtatg ccggctcctt caagctgctg actcacttta 138060
 tcaatagttc catttaaatt gacttcagtg gtgagactgt atcctgtttg ctattgcttg 138120
 ttgtgctatg gggggagggg ggaggaatgt gtaagatagt taacatgggc aaaggagat 138180
 cttgggtgac agcacttaa ctgcctcgta acccttttca tgatttcaac cacatttgct 138240
 agagggaggg agcagccacg gagttagagg cccttggggg ttctcttttc cactgacagg 138300
 ctttcccagg cagctggcta gttcattccc tcccagcca ggtgcaggcg taggaatatg 138360

ES 2 893 114 T3

gacatctggt tgctttggcc tgctgccctc tttcaggggt cctaagccca caatcatgcc 138420
 tccctaagac cttggcatcc ttcctctaa gccgttgca cctctgtgcc acctctcaca 138480
 ctggctccag acacacagcc tgtgcttttg gagctgagat cactcgcttc accctcctca 138540
 tctttgttct ccaagtaaag ccacgaggtc gggcgaggg cagaggtgat cacctgctg 138600
 tcccatctac agacctgcg cttcataaaa cttctgattt ctcttcagct ttgaaaagg 138660
 ttaccctggg cactggccta gagcctcacc tcctaataga cttagcccca tgagtttgcc 138720
 atgttgagca ggactatttc tggcacttgc aagtccatg atttcttcgg taattctgag 138780
 ggtgggggga gggacatgaa atcatcttag cttagctttc tgtctgtgaa tgtctatata 138840
 gtgtattgtg tgttttaaca aatgatttac actgactgtt gctgtaaaag tgaatttga 138900
 aataaagtta ttactctgat taaataaggt ctccattcat ggattccaag gacaagaaag 138960
 tcatatagaa tgtctatttt ttaagttctt tcccacgcac ccttagataa tttagctcag 139020
 aacaggaaat gatagtatta ataaaagctg gacatcagga ttaacagctc tctctggggc 139080
 cctgaagggtg agagttctca gacttgctca tttgcagttg cttctttgtg atgctggcaa 139140
 accatcctag tcccattcaa agggcaatac aaagccttgt ggctgacctc acgatgcagc 139200
 actcagtttg caagaccggc accagtgtat gcaaacctga gaaggttggg gatgaggata 139260
 tgggatcttt catccctgga aatttagtcc agaggcctgg ggctggagca gaacaccaag 139320
 ccaatcagct taatgaatgg cttagattcc tgctaggttt gcagagctgc cttctttcct 139380
 ttggtacctt attatagatt gaggagtatt tctgctaaac caagataggg ataaccagat 139440
 agcatcttca tagcaatgcc acaaagaaa acaaaaacaa aacagtaatc catcatatta 139500
 ttccttagta actatgcaa ggtcatgata ctgaatcctt agattgtttc aaaatactac 139560
 tttctttgc tcttctgat gtgtttgcca ccgcaggcag atgtttaagt aaaacagatt 139620
 ttaactgcag ctacaaaagc agcaacaggc cagcaaaaaga gaagtgctat ctcagagagc 139680
 atggctttca gagccacaag agacagcctc actggctgtt tcagcttgac tgccatgcaa 139740
 agaagagagc agagggagaa ccagcccac ccacttattc atcttgtaaa aaaaaaagc 139800
 acctaccagc ctaggctaca tagtgagaca ctatctccac aaaaaacca cgaaaactag 139860
 ctgggtatgg tggcacatgc ctacagtccc agtactggtt aaggctgtgg tgggaggatc 139920
 tcttgaggcc aggaaggaga tccaggctgc agtgagccaa gattgcacca ctgcactcca 139980
 gtctggacaa tcgagcaaga tcccatctca aacaataaaa aaaaaaagcg tgtaacctcc 140040
 tcagaagaaa gatgttataa tctcaggcag caggcaagaa ccaatccagg ctctaagcaa 140100
 attatgtatc tcaactgacc caccaaacct cagaaaaatt taacagtgag aagcaaatc 140160
 tcctttaaag agcaacttag aacagataga aaatatcata cagctgactt cactagagag 140220
 aaagtgcata aactgctttc actcaacaaa aagaaaaaag agatgatcaa tgcagatccc 140280

ES 2 893 114 T3

-

```

ctctcctcct ggcagccctt accctcagtg aaaagccacc accattctct ctctggtggc 140340
catcagatca acctgcgggc ttcccacaag acagaatgga gattttccaa ggtatagagc 140400
aagtcagagt accccaaaga acggcggcag agagccagct cggaaactgc caacactacc 140460
atgcatacac agttcagtaa gtcaagaaag gcctggtaca cagcattctg taactttttt 140520
ttttatTTTT ttcaattttt ccttctTTTT tttttttaag cactagtctg tgctttgcca 140580
acagaatcaa gacattaaca aagatcagct tctctgaaga aaagcatttc tatagaacaa 140640
agacagctac atgtttcgct gccattacac agctccaaag caggaaaaga aatatattac 140700
aaaatacaag gttttttttt tccatttttt gtttttgttt tttttttcaa tgctaaaagg 140760
gttattcaga attttcaacc ttataaatag aagaagcact ttatgcatag ggatatggtg 140820
cattattgta ttttttttta aagaaacaat gacaaaccct ttaacttgca aacagaaaaa 140880
aaaatcacta atgttgaaaa ttgtgaaaaa accccaacca ttaa 140924

```

5 <210> 3
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Secuencia miscelánea

<400> 3
 atgcatgcat gcatgc 16

15 <210> 4
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> ASO-001167

<400> 4
 aaagatgaaa ttgctctta 20

25 <210> 5
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> ASO-001168

<400> 5
 gaaagatgaa attgctctt 20

35 <210> 6
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> ASO-001169

45 <400> 6
 ggaaagatga aattgctct 20

<210> 7
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000829
 <400> 7
 10 aagatgaaat ttgctc 16
 <210> 8
 <211> 20
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-001170
 20 <400> 8
 tggaaagatg aaatttgctc 20
 <210> 9
 <211> 20
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-001171
 30 <400> 9
 ttgaaagat gaaattgct 20
 <210> 10
 <211> 20
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-001172
 40 <400> 10
 ttgaaaga tgaaattgct 20
 <210> 11
 <211> 20
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-001173
 50 <400> 11
 atttgaaag atgaaattg 20
 55 <210> 12
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> ASO-001174
 <400> 12
 65 aatttgaaa gatgaaattt 20

<210> 13
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
5
<220>
<223> ASO-001175

<400> 13
caatttgaa agatgaaatt 20
10
<210> 14
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
15
<220>
<223> ASO-001176
20
<400> 14
tcaatttga aagatgaaat 20

<210> 15
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
25
<220>
<223> ASO-001177
30
<400> 15
atcaatttgg aaagatgaaa 20

<210> 16
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
35
<220>
<223> ASO-001178
40
<400> 16
catcaatttg gaaagatgaa 20

<210> 17
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
45
<220>
<223> ASO-001179
50
<400> 17
accatcaat ttgaaagat 20
55
<210> 18
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
60
<220>
<223> ASO-001180
65
<400> 18
ccatcaattt ggaaagatga 20

<210> 19
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-001181
 <400> 19
 10 cccatcaatt tggaagatg 20
 <210> 20
 <211> 20
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-001182
 20 <400> 20
 cacccatcaa ttggaaaga 20
 <210> 21
 <211> 20
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-001183
 30 <400> 21
 ccacccatca atttgaaag 20
 <210> 22
 <211> 20
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-001184
 40 <400> 22
 cccacccatc aatttgaaa 20
 45 <210> 23
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> ASO-001062
 <400> 23
 55 gccacccat caatttgaa 20
 <210> 24
 <211> 20
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-001063
 <400> 24
 65 tagccaccc atcaattgg 20

<210> 25
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-001064
 <400> 25
 10 ctagcccacc catcaattg 20
 <210> 26
 <211> 20
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-001065
 20 <400> 26
 actagcccac ccatcaatt 20
 <210> 27
 <211> 20
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-001066
 30 <400> 27
 tactagccca cccatcaatt 20
 <210> 28
 <211> 16
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000830
 40 <400> 28
 tactagccca cccatc 16
 45 <210> 29
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> ASO-000260
 <400> 29
 55 ccctctcta catgga 16
 <210> 30
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> ASO-000305
 <400> 30
 65 tgctctgtg acacc 16

<210> 31
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000304
 <400> 31
 10 ttcaaatcct ttgtg 16
 <210> 32
 <211> 16
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000324
 20 <400> 32
 cacacaaggt tgacat 16
 <210> 33
 <211> 16
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000268
 30 <400> 33
 cgtcacactc acacaa 16
 <210> 34
 <211> 16
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000223
 40 <400> 34
 gccaccaagg acaggc 16
 45 <210> 35
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> ASO-000224
 <400> 35
 55 cagcttgct tctctt 16
 <210> 36
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> ASO-000319
 <400> 36
 65 atcaaggtca gtctt 16

<210> 37
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000208
 <400> 37
 10 ccttcagaac tcaata 16
 <210> 38
 <211> 16
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000689
 20 <400> 38
 aaagtcccag gtctgc 16
 <210> 39
 <211> 16
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000434
 30 <400> 39
 ctaaagtccc aggtct 16
 <210> 40
 <211> 15
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000409
 40 <400> 40
 taaagtccca ggtct 15
 45 <210> 41
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> ASO-000432
 <400> 41
 55 cctaaagtcc caggtc 16
 <210> 42
 <211> 14
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000391
 <400> 42
 65 taaagtccca ggctc 14

<210> 43
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-001779
 <400> 43
 10 tagccctaaa gtcccaggtc 20
 <210> 44
 <211> 15
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000899
 20 <400> 44
 ctaaagtccc aggtc 15
 <210> 45
 <211> 16
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000398
 30 <400> 45
 ccctaaagtc ccaggt 16
 <210> 46
 <211> 20
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-001778
 40 <400> 46
 ttagccctaa agtcccaggt 20
 <210> 47
 <211> 16
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000414
 50 <400> 47
 gccctaaagt cccagg 16
 55 <210> 48
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> ASO-000403
 <400> 48
 65 ccctaaagtc ccagg 15

ES 2 893 114 T3

<210> 49
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
5
<220>
<223> ASO-001780

<400> 49
10 gttagcccta aagcccagg 20

<210> 50
<211> 15
<212> ADN
15 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> ASO-000433
20
<400> 50
gccctaaagt cccag 15

<210> 51
<211> 14
25 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> ASO-000411
30
<400> 51
ccctaaagtc ccag 14

<210> 52
<211> 20
35 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
40 <223> ASO-001781

<400> 52
ggtagccct aaagcccag 20
45
<210> 53
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
50
<220>
<223> ASO-000389

<400> 53
55 tagccctaaa gtcca 16

<210> 54
<211> 16
<212> ADN
60 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> ASO-001939

<400> 54
65 tagccctaaa gtcca 16

<210> 55
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-001932
 <400> 55
 tagccctaaa gtcca 16
 <210> 56
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> ASO-001925
 <400> 56
 tagccctaaa gtcca 16
 <210> 57
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> ASO-001924
 <400> 57
 tagccctaaa gtcca 16
 <210> 58
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> ASO-001952
 <400> 58
 tagccctaaa gtcca 16
 <210> 59
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> ASO-001931
 <400> 59
 tagccctaaa gtcca 16
 <210> 60
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> ASO-001953
 <400> 60
 tagccctaaa gtcca 16
 65

<210> 61
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-001945
 <400> 61
 10 tagccctaaa gtcca 16
 <210> 62
 <211> 16
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-001946
 20 <400> 62
 tagccctaaa gtcca 16
 <210> 63
 <211> 16
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-001971
 30 <400> 63
 tagccctaaa gtcca 16
 <210> 64
 <211> 16
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-001938
 40 <400> 64
 tagccctaaa gtcca 16
 <210> 65
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> ASO-001959
 <400> 65
 55 tagccctaaa gtcca 16
 <210> 66
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> ASO-001965
 <400> 66
 65 tagccctaaa gtcca 16

<210> 67
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-001782
 <400> 67
 10 tggtagccc taaagtcca 20
 <210> 68
 <211> 16
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000900
 20 <400> 68
 tagccctaaa gtcca 16
 <210> 69
 <211> 16
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000435
 30 <400> 69
 ttagccctaa agtccc 16
 <210> 70
 <211> 16
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000423
 40 <400> 70
 gttagcccta aagtcc 16
 45 <210> 71
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> ASO-000442
 <400> 71
 55 tagccctaaa gtcc 14
 <210> 72
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> ASO-000416
 <400> 72
 65 ggtagccct aaagtc 16

<210> 73
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000438
 <400> 73
 10 gttagcccta aagt 14
 <210> 74
 <211> 16
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000581
 20 <400> 74
 actggttagc cctaaa 16
 <210> 75
 <211> 16
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000639
 30 <400> 75
 aactggttag ccctaa 16
 <210> 76
 <211> 16
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000558
 40 <400> 76
 gaactggta gcccta 16
 <210> 77
 <211> 16
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000597
 50 <400> 77
 gagaactggt tagccc 16
 55 <210> 78
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> ASO-000245
 <400> 78
 65 taaaagaga actggt 16

<210> 79
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000897
 <400> 79
 10 cacaagtcct tacaaa 16
 <210> 80
 <211> 16
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000185
 20 <400> 80
 ggcacaagtc cttaca 16
 <210> 81
 <211> 15
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000426
 30 <400> 81
 aggcaagtc cctta 15
 <210> 82
 <211> 16
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000417
 40 <400> 82
 gaggcacaag tcctta 16
 <210> 83
 <211> 16
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000393
 50 <400> 83
 agaggcaca gtcctt 16
 <210> 84
 <211> 16
 55 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> ASO-000449
 <400> 84
 65 aagaggcaca agtcct 16

<210> 85
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000406
 <400> 85
 10 agaggcacia gtcct 15
 <210> 86
 <211> 16
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000392
 20 <400> 86
 ccaagaggca caagtc 16
 <210> 87
 <211> 15
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000444
 30 <400> 87
 caagaggcac aagtc 15
 <210> 88
 <211> 16
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000443
 40 <400> 88
 cccaagaggc acaagt 16
 45 <210> 89
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> ASO-000450
 <400> 89
 55 caagaggcac aagt 14
 <210> 90
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> ASO-000258
 <400> 90
 65 ctccaagag gcacia 16

<210> 91
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000205
 <400> 91
 10 tggccgtggg aaggac 16
 <210> 92
 <211> 16
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000213
 20 <400> 92
 ggtgaggctg ggaatt 16
 <210> 93
 <211> 15
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000293
 30 <400> 93
 gtgaggctgg gaatt 15
 <210> 94
 <211> 16
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000321
 40 <400> 94
 tggtaggct ggaat 16
 45 <210> 95
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> ASO-000226
 <400> 95
 55 ctcagtatgg agtagg 16
 <210> 96
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> ASO-000682
 <400> 96
 65 aatttcaccc tcagta 16

<210> 97
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000673
 <400> 97
 10 ttaatttcac cctcag 16
 <210> 98
 <211> 16
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000578
 20 <400> 98
 ctaatttca ccctca 16
 <210> 99
 <211> 17
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000540-21
 30 <400> 99
 ccttaatttc accctca 17
 <210> 100
 <211> 17
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000540-22
 40 <400> 100
 ccttaatttc accctca 17
 45 <210> 101
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> ASO-000540-23
 <400> 101
 55 ccttaatttc accctca 17
 <210> 102
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> ASO-000540-24
 <400> 102
 65 tccctaatt tcaccct 17

<210> 103
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000540-25
 <400> 103
 10 tcccttaatt tcaccct 17
 <210> 104
 <211> 17
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000540-26
 20 <400> 104
 tcccttaatt tcaccct 17
 <210> 105
 <211> 17
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000540-27
 30 <400> 105
 tcccttaatt tcaccct 17
 <210> 106
 <211> 17
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> ASO-000540-28
 <400> 106
 tcccttaatt tcaccct 17
 45 <210> 107
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> ASO-000540-29
 <400> 107
 55 tcccttaatt tcaccct 17
 <210> 108
 <211> 17
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000540-3
 65 <400> 108
 cccttaattt caccctc 17

<210> 109
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000540-42
 <400> 109
 cccttaattt caccctca 18
 <210> 110
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> ASO-000540-43
 <400> 110
 cccttaattt caccctca 18
 <210> 111
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> ASO-000540-44
 <400> 111
 cccttaattt caccctca 18
 <210> 112
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> ASO-000540-45
 <400> 112
 cccttaattt caccctca 18
 <210> 113
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> ASO-000540-46
 <400> 113
 cccttaattt caccctca 18
 <210> 114
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> ASO-000540-47
 <400> 114
 cccttaattt caccctca 18
 60
 <220>
 <223> ASO-000540-47
 <400> 114
 cccttaattt caccctca 18
 65

<210> 115
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000540-48
 <400> 115
 10 cccttaattt caccctca 18
 <210> 116
 <211> 18
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000540-49
 20 <400> 116
 cccttaattt caccctca 18
 <210> 117
 <211> 17
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000540-5
 30 <400> 117
 cccttaattt caccctc 17
 <210> 118
 <211> 18
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> ASO-000540-50
 <400> 118
 cccttaattt caccctca 18
 45 <210> 119
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> ASO-000540-51
 <400> 119
 55 cccttaattt caccctca 18
 <210> 120
 <211> 18
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000540-52
 <400> 120
 65 tcccttaatt tcaccctc 18

<210> 121
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000540-53
 <400> 121
 10 tccctaatt tcaccctc 18
 <210> 122
 <211> 18
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000540-54
 20 <400> 122
 tccctaatt tcaccctc 18
 <210> 123
 <211> 18
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000540-55
 30 <400> 123
 tccctaatt tcaccctc 18
 <210> 124
 <211> 19
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000540-69
 40 <400> 124
 tccctaatt tcaccctca 19
 45 <210> 125
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> ASO-000540-70
 <400> 125
 55 tccctaatt tcaccctca 19
 <210> 126
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> ASO-000540-71
 <400> 126
 65 tccctaatt tcaccctca 19

<210> 127
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000540-72
 <400> 127
 10 tccctaatt tcaccctca 19
 <210> 128
 <211> 19
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000540-73
 20 <400> 128
 tccctaatt tcaccctca 19
 <210> 129
 <211> 19
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000540-74
 30 <400> 129
 tccctaatt tcaccctca 19
 <210> 130
 <211> 19
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000540-75
 40 <400> 130
 tccctaatt tcaccctca 19
 45 <210> 131
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> ASO-000540-76
 <400> 131
 55 tccctaatt tcaccctca 19
 <210> 132
 <211> 19
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000540-77
 <400> 132
 65 tccctaatt tcaccctca 19

<210> 133
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000540-8
 <400> 133
 10 cccttaattt caccctc 17
 <210> 134
 <211> 17
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000540-9
 20 <400> 134
 cccttaattt caccctc 17
 <210> 135
 <211> 17
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> TBD-mm10
 30 <400> 135
 ccttgatttc gccctca 17
 <210> 136
 <211> 17
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> TBD-mm11
 40 <400> 136
 ccttgatttc accctct 17
 <210> 137
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> TBD-mm12
 <400> 137
 55 ccttagtttc accctcg 17
 <210> 138
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> TBD-mm19
 <400> 138
 65 cccttgattt caccctca 18

<210> 139
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> TBD-mm20
 <400> 139
 10 cccttaattt caccctcg 18
 <210> 140
 <211> 18
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> TBD-mm21
 20 <400> 140
 cccttagttt caccctca 18
 <210> 141
 <211> 18
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> TBD-mm22
 30 <400> 141
 cccttgattt cgccctca 18
 <210> 142
 <211> 18
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> TBD-mm23
 40 <400> 142
 cccttgattt caccctcg 18
 <210> 143
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> TBD-mm24
 50 <400> 143
 cccttgattt caccctct 18
 <210> 144
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> TBD-mm31
 60 <400> 144
 65 tccttgattt tcaccctca 19

<210> 145
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> TBD-mm32
 <400> 145
 10 tcccttaatt tcaccctcg 19
 <210> 146
 <211> 19
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> TBD-mm33
 20 <400> 146
 acccttaatt tcaccctca 19
 <210> 147
 <211> 19
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> TBD-mm34
 30 <400> 147
 tcccttgatt tcgccctca 19
 <210> 148
 <211> 19
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> TBD-mm35
 40 <400> 148
 tcccttagtt tcaccctcg 19
 <210> 149
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> TBD-mm36
 50 <400> 149
 acccttgatt tcaccctca 19
 <210> 150
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> TBD-mm7
 60 <400> 150
 65 ccttgattc accctca 17

<210> 151
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> TBD-mm8
 <400> 151
 10 ccttagtttc accctca 17
 <210> 152
 <211> 17
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> TBD-mm9
 20 <400> 152
 ccttaatttc accctcg 17
 <210> 153
 <211> 16
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000540
 30 <400> 153
 ccttaatttc accctc 16
 <210> 154
 <211> 15
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000555
 40 <400> 154
 ctaatttca ccctc 15
 <210> 155
 <211> 14
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000579
 50 <400> 155
 ttaatttcac cctc 14
 55 <210> 156
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> ASO-000540-1
 <400> 156
 65 ccctaattt caccctc 17

<210> 157
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000540-10
 <400> 157
 10 cccttaattt caccctc 17
 <210> 158
 <211> 17
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000540-11
 20 <400> 158
 cccttaattt caccctc 17
 <210> 159
 <211> 17
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000540-12
 30 <400> 159
 cccttaattt caccctc 17
 <210> 160
 <211> 17
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000540-13
 40 <400> 160
 cccttaattt caccctc 17
 45 <210> 161
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> ASO-000540-14
 <400> 161
 55 ccttaatttc accctca 17
 <210> 162
 <211> 17
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000540-15
 <400> 162
 65 ccttaatttc accctca 17

<210> 163
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000540-16
 <400> 163
 10 ccttaattc accctca 17
 <210> 164
 <211> 17
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000540-17
 20 <400> 164
 ccttaattc accctca 17
 <210> 165
 <211> 17
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000540-18
 30 <400> 165
 ccttaattc accctca 17
 <210> 166
 <211> 17
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000540-19
 40 <400> 166
 ccttaattc accctca 17
 45 <210> 167
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> ASO-000540-2
 <400> 167
 55 ccctaattt caccctc 17
 <210> 168
 <211> 17
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000540-20
 <400> 168
 65 ccttaattc accctca 17

<210> 169
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000540-56
 <400> 169
 10 tcccttaatt tcaccctc 18
 <210> 170
 <211> 18
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000540-57
 20 <400> 170
 tcccttaatt tcaccctc 18
 <210> 171
 <211> 18
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000540-58
 30 <400> 171
 tcccttaatt tcaccctc 18
 <210> 172
 <211> 18
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000540-59
 40 <400> 172
 tcccttaatt tcaccctc 18
 <210> 173
 <211> 17
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000540-6
 50 <400> 173
 cccttaatt caccctc 17
 55 <210> 174
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> ASO-000540-60
 <400> 174
 65 tcccttaatt tcaccctc 18

<210> 175
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000540-61
 <400> 175
 10 tccctaatt tcaccctc 18
 <210> 176
 <211> 18
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000540-62
 20 <400> 176
 tccctaatt tcaccctc 18
 <210> 177
 <211> 18
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000540-63
 30 <400> 177
 tccctaatt tcaccctc 18
 <210> 178
 <211> 18
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000540-64
 40 <400> 178
 tccctaatt tcaccctc 18
 <210> 179
 <211> 18
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000540-65
 50 <400> 179
 tccctaatt tcaccctc 18
 <210> 180
 <211> 19
 55 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000540-66
 60 <400> 180
 65 tccctaatt tcaccctca 19

<210> 181
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000540-67
 <400> 181
 10 tcccttaatt tcaccctca 19
 <210> 182
 <211> 19
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000540-68
 20 <400> 182
 tcccttaatt tcaccctca 19
 <210> 183
 <211> 16
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000540-mm1
 30 <400> 183
 ccttgatttc accctc 16
 <210> 184
 <211> 16
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000540-mm2
 40 <400> 184
 ccttaatttc gccctc 16
 <210> 185
 <211> 16
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> ASO-000540-mm3
 <400> 185
 55 ccttagtttc accctc 16
 <210> 186
 <211> 16
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000540-mm4
 <400> 186
 65 ccttgatttc gccctc 16

<210> 187
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000540-mm5
 <400> 187
 10 ccttggttc accctc 16
 <210> 188
 <211> 16
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000540-mm6
 20 <400> 188
 ccttagttc gccctc 16
 <210> 189
 <211> 17
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> TBD-mm1
 30 <400> 189
 cccttgatt caccctc 17
 <210> 190
 <211> 17
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> TBD-mm2
 40 <400> 190
 cccttagttt caccctc 17
 <210> 191
 <211> 18
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> TBD-mm25
 50 <400> 191
 tccttgatt tcaccctc 18
 55 <210> 192
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> TBD-mm26
 <400> 192
 65 tccttaatt tcgccctc 18

<210> 193
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> TBD-mm27
 <400> 193
 10 tcccttagtt tcaccctc 18
 <210> 194
 <211> 18
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> TBD-mm28
 20 <400> 194
 tcccttgatt tcgccctc 18
 <210> 195
 <211> 18
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> TBD-mm29
 30 <400> 195
 tcccttagtt tcgccctc 18
 <210> 196
 <211> 17
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> TBD-mm3
 40 <400> 196
 cccttaattt cgcctc 17
 <210> 197
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> TBD-mm30
 50 <400> 197
 acccttgatt tcaccctc 18
 <210> 198
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> TBD-mm4
 60 <400> 198
 cccttgatt cgcctc 17
 65

<210> 199
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> TBD-mm5
 <400> 199
 cccttggtt caccctc 17
 <210> 200
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> TBD-mm6
 <400> 200
 cccttagttt cgccctc 17
 <210> 201
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> ASO-000662
 <400> 201
 cccttaattt caccct 16
 <210> 202
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> ASO-000566
 <400> 202
 ccttaattc accct 15
 <210> 203
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> ASO-000540-30
 <400> 203
 tccctaatt tcaccct 17
 <210> 204
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> ASO-000540-31
 <400> 204
 tccctaatt tcaccct 17

<210> 205
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000540-32
 <400> 205
 10 tcccttaatt tcaccct 17
 <210> 206
 <211> 17
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000540-33
 20 <400> 206
 tcccttaatt tcaccct 17
 <210> 207
 <211> 17
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000540-34
 30 <400> 207
 tcccttaatt tcaccct 17
 <210> 208
 <211> 17
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> ASO-000540-35
 <400> 208
 tcccttaatt tcaccct 17
 45 <210> 209
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> ASO-000540-36
 <400> 209
 55 tcccttaatt tcaccct 17
 <210> 210
 <211> 18
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000540-37
 <400> 210
 65 cccttaatt caccctca 18

<210> 211
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000540-38
 <400> 211
 cccttaattt caccctca 18
 <210> 212
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> ASO-000540-39
 <400> 212
 cccttaattt caccctca 18
 <210> 213
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> ASO-000540-4
 <400> 213
 cccttaattt caccctc 17
 <210> 214
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> ASO-000540-40
 <400> 214
 cccttaattt caccctca 18
 <210> 215
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> ASO-000540-41
 <400> 215
 cccttaattt caccctca 18
 <210> 216
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> TBD-mm13
 <400> 216
 tcccttgatt tcaccct 17
 65

<210> 217
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> TBD-mm14
 <400> 217
 10 tccctaatt tcacca 17
 <210> 218
 <211> 17
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> TBD-mm15
 20 <400> 218
 tccctaatt tcgcct 17
 <210> 219
 <211> 17
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> TBD-mm16
 30 <400> 219
 tccctgatt tcacca 17
 <210> 220
 <211> 17
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> TBD-mm17
 <400> 220
 tccctgatt tcaccg 17
 45 <210> 221
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> TBD-mm18
 <400> 221
 55 tccctagtt tcgcct 17
 <210> 222
 <211> 14
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000628
 <400> 222
 65 cctaattc accc 14

<210> 223
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000642
 <400> 223
 10 cccttaatt cacc 15
 <210> 224
 <211> 16
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000274
 20 <400> 224
 tcccttaatt tcacc 16
 <210> 225
 <211> 14
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000339
 30 <400> 225
 ccttaattc accc 14
 <210> 226
 <211> 16
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000536
 40 <400> 226
 tcccttaat tcacc 16
 45 <210> 227
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> ASO-000603
 <400> 227
 55 tcccttaatt tcacc 15
 <210> 228
 <211> 14
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000666
 <400> 228
 65 tcccttaatt tcac 14

<210> 229
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000272
 <400> 229
 agagtgagag gctggg 16
 <210> 230
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> ASO-000255
 <400> 230
 tggatgagtg gaactg 16
 <210> 231
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> ASO-000336
 <400> 231
 ggatgagtg aact 14
 <210> 232
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> ASO-000206
 <400> 232
 gttgatgag tggaa 15
 <210> 233
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> ASO-000271
 <400> 233
 agttgatga gtgga 15
 <210> 234
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> ASO-000340
 <400> 234
 gttgatgag tgga 14

<210> 235
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000229
 <400> 235
 10 caggggaaccg aatcag 16
 <210> 236
 <211> 16
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000273
 20 <400> 236
 gccctggctc acatct 16
 <210> 237
 <211> 16
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000264
 30 <400> 237
 acaaggcaga aacacc 16
 <210> 238
 <211> 14
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000341
 40 <400> 238
 tgtcaacaag gcag 14
 45 <210> 239
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223>ASO-000198
 <400> 239
 55 tgccctgggt gccttg 16
 <210> 240
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223>ASO-000210
 <400> 240
 65 agcgggactg tgggcc 16

<210> 241
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000342
 <400> 241
 10 gggacagcgg gact 14
 <210> 242
 <211> 16
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000333
 20 <400> 242
 gcgggctggg ctgtct 16
 <210> 243
 <211> 16
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223>ASO-000199
 30 <400> 243
 cagaacagac agcatg 16
 <210> 244
 <211> 16
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000280
 40 <400> 244
 tctatgtata tgttca 16
 45 <210> 245
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> ASO-000211
 <400> 245
 55 atctatgtat atgttc 16
 <210> 246
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> ASO-000347
 <400> 246
 65 catctatgta tatgt 15

<210> 247
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000352
 <400> 247
 10 acatctatgt atatgt 16
 <210> 248
 <211> 16
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000232
 20 <400> 248
 caacagggtg cagatg 16
 <210> 249
 <211> 16
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000257
 30 <400> 249
 agcataaaca gacaaa 16
 <210> 250
 <211> 16
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> ASO-000388
 <400> 250
 atagtactc tgggta 16
 45 <210> 251
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> ASO-000390
 <400> 251
 55 tagtactct ggtga 15
 <210> 252
 <211> 14
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223>ASO-000413
 <400> 252
 65 agtcactctg gtga 14

<210> 253
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000405
 <400> 253
 10 catagtcact ctggtg 16
 <210> 254
 <211> 14
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000430
 20 <400> 254
 tagtcactct ggtg 14
 <210> 255
 <211> 16
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000447
 30 <400> 255
 tcatagtcac tctggt 16
 <210> 256
 <211> 14
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000396
 40 <400> 256
 tacatgcgtc cttt 14
 <210> 257
 <211> 16
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000395
 50 <400> 257
 gatacatgcg tccttt 16
 55 <210> 258
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> ASO-000394
 <400> 258
 65 aagatacatg cgtcct 16

<210> 259
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000421
 <400> 259
 10 ttcaagatac atcgct 16
 <210> 260
 <211> 16
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000400
 20 <400> 260
 attcaagat acatgc 16
 <210> 261
 <211> 16
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000248
 30 <400> 261
 gcatttcaag atacat 16
 <210> 262
 <211> 16
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000451
 40 <400> 262
 aagcattca agatac 16
 <210> 263
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> ASO-000707
 50 <400> 263
 acaagcattt caagat 16
 <210> 264
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223>ASO-000619
 60 <400> 264
 65 ttacaagcat ttcaag 16

<210> 265
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000671
 <400> 265
 aacctcttta caagca 16
 <210> 266
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> ASO-000221
 <400> 266
 gttagaacc tcttta 16
 <210> 267
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> ASO-000298
 <400> 267
 ccacacaggc cacacg 16
 <210> 268
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> ASO-000311
 <400> 268
 gtctctgttg ggtccc 16
 <210> 269
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> ASO-000290
 <400> 269
 tgaacggcct ccttag 16
 <210> 270
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> ASO-000437
 <400> 270
 ctgtgctca ggcctt 16

<210> 271
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000446
 <400> 271
 10 tcctgtgctt caggcc 16
 <210> 272
 <211> 16
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000685
 20 <400> 272
 aatcctgtgc ttcagg 16
 <210> 273
 <211> 14
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223>ASO-000410
 30 <400> 273
 tcctgtgctt cagg 14
 <210> 274
 <211> 15
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000604
 40 <400> 274
 aatcctgtgc ttcag 15
 45 <210> 275
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> ASO-000490
 <400> 275
 55 taatcctgtg cttcag 16
 <210> 276
 <211> 14
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000529
 <400> 276
 65 aatcctgtgc ttca 14

<210> 277
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000532
 <400> 277
 10 ctaatcctgt gctca 16
 <210> 278
 <211> 15
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000508
 20 <400> 278
 taatcctgtg ctca 15
 <210> 279
 <211> 16
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223>ASO-000219
 30 <400> 279
 cctaatcctg tgcttc 16
 <210> 280
 <211> 14
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> ASO-000656
 <400> 280
 taatcctgtg cttc 14
 45 <210> 281
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> ASO-000522
 <400> 281
 55 ctaatcctgt gcttc 15
 <210> 282
 <211> 15
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223>ASO-000513
 <400> 282
 65 cctaatcctg tgctt 15

<210> 283
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000640
 <400> 283
 10 tcctaatcct gtgctt 16
 <210> 284
 <211> 14
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000661
 20 <400> 284
 ctaatcctgt gctt 14
 <210> 285
 <211> 16
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000478
 30 <400> 285
 gtctaatcc tgtgct 16
 <210> 286
 <211> 15
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000500
 40 <400> 286
 tcctaatcct gtgct 15
 45 <210> 287
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> ASO-000601
 <400> 287
 55 cctaatcctg tgct 14
 <210> 288
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> ASO-000643
 <400> 288
 65 agtctaatc ctgtgc 16

<210> 289
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000600
 <400> 289
 10 gtctaatcc tgtgc 15
 <210> 290
 <211> 14
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000525
 20 <400> 290
 tcctaatcct gtgc 14
 <210> 291
 <211> 16
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000453
 30 <400> 291
 tcagtcctaa tcctgt 16
 <210> 292
 <211> 16
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000553
 40 <400> 292
 cttcagtcct aatcct 16
 <210> 293
 <211> 15
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000622
 50 <400> 293
 gcttcagtc taatc 15
 <210> 294
 <211> 16
 55 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> ASO-000325
 <400> 294
 65 ctgacacagg gagccc 16

<210> 295
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223>ASO-000215
 <400> 295
 gccagaccag ccacaa 16
 <210> 296
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> ASO-000482
 <400> 296
 caggagttgt aagc 14
 <210> 297
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> ASO-000337
 <400> 297
 tgcaggagtt gtaagc 16
 <210> 298
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> ASO-000480
 <400> 298
 atgcaggagt tgtaag 16
 <210> 299
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> ASO-000644
 <400> 299
 gatgcaggag ttgtaa 16
 <210> 300
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> ASO-000695
 <400> 300
 tgcaggagtt gtaa 14

<210> 301
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000455
 <400> 301
 10 tgatgcagga gttgta 16
 <210> 302
 <211> 16
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000531
 20 <400> 302
 gtgatgcagg agttgt 16
 <210> 303
 <211> 16
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000651
 30 <400> 303
 tgtgatgcag gagttg 16
 <210> 304
 <211> 15
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-00007
 40 <400> 304
 tgtgatgcag gagtt 15
 45 <210> 305
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223>ASO-000419
 <400> 305
 55 gtgatgcagg agtt 14
 <210> 306
 <211> 15
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000730
 <400> 306
 65 tgtgatgcag gagtt 15

<210> 307
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000728
 <400> 307
 10 tgtgatgcag gagtt 15
 <210> 308
 <211> 15
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000729
 20 <400> 308
 tgtgatgcag gagtt 15
 <210> 309
 <211> 15
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000727
 30 <400> 309
 tgtgatgcag gagtt 15
 <210> 310
 <211> 15
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223>ASO-000715
 40 <400> 310
 tgtgatgcag gagtt 15
 45 <210> 311
 <211> 12
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223>ASO-000716
 <400> 311
 55 gatgcaggag tt 12
 <210> 312
 <211> 15
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000721
 <400> 312
 65 tgtgatgcag gagtt 15

<210> 313
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000722
 <400> 313
 10 tgtgatgcag gagtt 15
 <210> 314
 <211> 15
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000723
 20 <400> 314
 tgtgatgcag gagtt 15
 <210> 315
 <211> 15
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000724
 30 <400> 315
 tgtgatgcag gagtt 15
 <210> 316
 <211> 15
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000725
 40 <400> 316
 tgtgatgcag gagtt 15
 <210> 317
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> ASO-000726
 50 <400> 317
 tgtgatgcag gagtt 15
 <210> 318
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> ASO-000731
 60 <400> 318
 65 tgtgatgcag gagtt 15

<210> 319
 <211> 12
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223>ASO-000718
 <400> 319
 10 tgatgcagga gt 12
 <210> 320
 <211> 14
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000445
 20 <400> 320
 ttgtgatgca ggag 14
 <210> 321
 <211> 15
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000436
 30 <400> 321
 cttgtgatgc aggag 15
 <210> 322
 <211> 12
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223>ASO-000717
 <400> 322
 gtgatgcagg ag 12
 45 <210> 323
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> ASO-000570
 <400> 323
 55 ttcttgat gcagga 16
 <210> 324
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> ASO-000408
 <400> 324
 65 tcttgatg cagga 15

<210> 325
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000401
 <400> 325
 10 cttgtgatgc agga 14
 <210> 326
 <211> 12
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223>ASO-000719
 20 <400> 326
 tgtgatgcag ga 12
 <210> 327
 <211> 16
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223>ASO-000313
 30 <400> 327
 cagagggcga gcttgg 16
 <210> 328
 <211> 16
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000331
 40 <400> 328
 aatccctgct gtggtc 16
 <210> 329
 <211> 14
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000251
 50 <400> 329
 aggcaattca tccc 14
 <210> 330
 <211> 16
 55 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000574
 60 <400> 330
 65 tggtaaggc ttggg 16

<210> 331
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223>ASO-000218
 <400> 331
 10 tctggtcaag gctttg 16
 <210> 332
 <211> 16
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000634
 20 <400> 332
 ctctggtaa ggcttt 16
 <210> 333
 <211> 16
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000497
 30 <400> 333
 ggtgctctgg tcaagg 16
 <210> 334
 <211> 14
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000569
 40 <400> 334
 ggtgctctgg tcaa 14
 45 <210> 335
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> ASO-000565
 <400> 335
 55 gctgaggtgc tctggt 16
 <210> 336
 <211> 16
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000296
 <400> 336
 65 agtttgca aggtca 16

<210> 337
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000663
 <400> 337
 gagttgtgc aaggtc 16
 <210> 338
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> ASO-000670
 <400> 338
 agttgtgca aggtc 15
 <210> 339
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> ASO-000261
 <400> 339
 ggagttgtg caaggt 16
 <210> 340
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> ASO-000262
 <400> 340
 ggagttgtg caagg 15
 <210> 341
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> ASO-000275
 <400> 341
 tggagttgt gcaagg 16
 <210> 342
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> ASO-000247
 <400> 342
 atggagttg tgcaag 16

<210> 343
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000303
 <400> 343
 10 tggagttgt gcaag 15
 <210> 344
 <211> 15
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000299
 20 <400> 344
 atggagtttg tgcaa 15
 <210> 345
 <211> 16
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000270
 30 <400> 345
 agatggagtt tgtgca 16
 <210> 346
 <211> 16
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000297
 40 <400> 346
 agcagatgga gtttgt 16
 45 <210> 347
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> ASO-000259
 <400> 347
 55 ttcttaggc agcaat 16
 <210> 348
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> ASO-000220
 <400> 348
 65 tgtaccctaaa ccagaa 16

<210> 349
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000278
 <400> 349
 10 gttgcctta actgt 15
 <210> 350
 <211> 16
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000334
 20 <400> 350
 gccctggatt tctact 16
 <210> 351
 <211> 16
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000241
 30 <400> 351
 tggggagag ttctgg 16
 <210> 352
 <211> 16
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000289
 40 <400> 352
 ttctcagatc cctca 16
 <210> 353
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> ASO-000233
 50 <400> 353
 ctctaaccac caccaa 16
 <210> 354
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> ASO-000201
 60 <400> 354
 65 agggcacaag aacttc 16

<210> 355
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000645
 <400> 355
 atcttaggct ggccc 15
 <210> 356
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> ASO-000546
 <400> 356
 gatcttaggc tggccc 16
 <210> 357
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> ASO-000692
 <400> 357
 tgatcttagg ctggcc 16
 <210> 358
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> ASO-000511
 <400> 358
 gatcttaggc tggcc 15
 <210> 359
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> ASO-000538
 <400> 359
 tgatcttagg ctggc 15
 <210> 360
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223>ASO-000214
 <400> 360
 atgatcttag gctggc 16

<210> 361
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000653
 <400> 361
 gatcttaggc tggc 14
 <210> 362
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223>ASO-000615
 <400> 362
 catgatctta ggctgg 16
 <210> 363
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> ASO-000524
 <400> 363
 ccatgatctt aggctg 16
 <210> 364
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> ASO-000492
 <400> 364
 catgatctta ggctg 15
 <210> 365
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> ASO-000468
 <400> 365
 accatgatct taggct 16
 <210> 366
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> ASO-000698
 <400> 366
 ccatgatctt aggct 15

<210> 367
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000593
 <400> 367
 10 catgatctta ggct 14
 <210> 368
 <211> 16
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223>ASO-000519
 20 <400> 368
 aaacatgat ctagg 16
 <210> 369
 <211> 16
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000582
 30 <400> 369
 ctaaaccatg atctta 16
 <210> 370
 <211> 16
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000635
 40 <400> 370
 ccctaaacca tgatct 16
 45 <210> 371
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> ASO-000471
 <400> 371
 55 cacccctaac catgat 16
 <210> 372
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> ASO-000701
 <400> 372
 65 atcaccctaa accatg 16

<210> 373
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000533
 <400> 373
 10 tgatcacct aaacca 16
 <210> 374
 <211> 16
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000323
 20 <400> 374
 gaggagtgcc cagccc 16
 <210> 375
 <211> 16
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000329
 30 <400> 375
 tgcaggtggg agaagt 16
 <210> 376
 <211> 14
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223>ASO-000194
 40 <400> 376
 tatctagccc accc 14
 <210> 377
 <211> 15
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223>ASO-000192
 50 <400> 377
 ctatctagcc caccc 15
 <210> 378
 <211> 14
 55 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> ASO-000343
 <400> 378
 65 taccctatct agcc 14

<210> 379
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223>ASO-000212
 <400> 379
 10 ttgataaagt gagtc 15
 <210> 380
 <211> 15
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000230
 20 <400> 380
 attgataaag tgagt 15
 <210> 381
 <211> 15
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223>ASO-000188
 30 <400> 381
 aactattgat aaagt 15
 <210> 382
 <211> 14
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223>ASO-000415
 40 <400> 382
 gaactattga taaa 14
 <210> 383
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> ASO-000448
 50
 <400> 383
 55 ggaactattg ataa 14
 <210> 384
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60
 <220>
 <223>ASO-000190
 <400> 384
 65 aaatggaact attgat 16

<210> 385
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223>ASO-000191
 <400> 385
 10 aatggaacta ttga 14
 <210> 386
 <211> 15
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000348
 20 <400> 386
 tcaatttaa tggaa 15
 <210> 387
 <211> 15
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000349
 30 <400> 387
 gtcaatttaa atgga 15
 <210> 388
 <211> 16
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000200
 40 <400> 388
 ggatacagtc tcacca 16
 45 <210> 389
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> ASO-000630
 <400> 389
 55 gcaaacagga tacagt 16
 <210> 390
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223>ASO-000614
 <400> 390
 65 caaacaggat acagt 15

<210> 391
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000563
 <400> 391
 10 aaacaggata cagt 14
 <210> 392
 <211> 16
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000527
 20 <400> 392
 tagcaaacag gataca 16
 <210> 393
 <211> 16
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223>ASO-000617
 30 <400> 393
 atagcaaaca ggatac 16
 <210> 394
 <211> 16
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000539
 40 <400> 394
 aatagcaaac aggata 16
 45 <210> 395
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> ASO-000691
 <400> 395
 55 caatagcaaaa caggat 16
 <210> 396
 <211> 15
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000589
 <400> 396
 65 aatagcaaac aggat 15

<210> 397
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000509
 <400> 397
 gcaatagcaa acagga 16
 <210> 398
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> ASO-000674
 <400> 398
 caatagcaaa cagga 15
 <210> 399
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> ASO-000488
 <400> 399
 gcaatagcaa acagg 15
 <210> 400
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> ASO-000507
 <400> 400
 agcaatagca aacagg 16
 <210> 401
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> ASO-000521
 <400> 401
 agcaatagca aacag 15
 <210> 402
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> ASO-000288
 <400> 402
 aagcaatagc aaacag 16

<210> 403
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000552
 <400> 403
 aagcaatagc aaaca 15
 <210> 404
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> ASO-000250
 <400> 404
 caaatgtgtg tgaaat 16
 <210> 405
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> ASO-000294
 <400> 405
 gcaaatgtgg ttgaaa 16
 <210> 406
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223>ASO-000318
 <400> 406
 tagcaaatgt ggttga 16
 <210> 407
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> ASO-000308
 <400> 407
 cccaagggcc tctaac 16
 <210> 408
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> ASO-000254
 <400> 408
 aaagcaacca gatgtc 16
 60
 65

<210> 409
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000545
 <400> 409
 aagagggcag caggcc 16
 <210> 410
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> ASO-000476
 <400> 410
 gaaagagggc agcagg 16
 <210> 411
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> ASO-000620
 <400> 411
 ctgaaagagg gcagca 16
 <210> 412
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> ASO-000477
 <400> 412
 ccctgaaaga gggcag 16
 <210> 413
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> ASO-000562
 <400> 413
 tgattgtggg ctagg 16
 <210> 414
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> ASO-000547
 <400> 414
 atgattgtgg gcttag 16

<210> 415
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000696
 <400> 415
 10 tgattgtggg cttag 15
 <210> 416
 <211> 14
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000279
 20 <400> 416
 gattgtgggc ttag 14
 <210> 417
 <211> 16
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000543
 30 <400> 417
 catgattgtg ggctta 16
 <210> 418
 <211> 14
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000626
 40 <400> 418
 tgattgtggg ctta 14
 45 <210> 419
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> ASO-000650
 <400> 419
 55 atgattgtgg gctta 15
 <210> 420
 <211> 15
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000599
 <400> 420
 65 catgattgtg ggctt 15

<210> 421
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000542
 <400> 421
 10 gcatgattgt gggct 16
 <210> 422
 <211> 16
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000463
 20 <400> 422
 ggcatgattg tgggct 16
 <210> 423
 <211> 15
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000605
 30 <400> 423
 gcatgattgt gggct 15
 <210> 424
 <211> 14
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000479
 40 <400> 424
 catgattgtg ggct 14
 <210> 425
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> ASO-000474
 50 <400> 425
 gcatgattgt gggc 14
 <210> 426
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> ASO-000675
 60 <400> 426
 65 ggcatgattg tgggc 15

<210> 427
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000537
 <400> 427
 10 aggcattgatt gtgggc 16
 <210> 428
 <211> 16
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000287
 20 <400> 428
 agggaggcat gattgt 16
 <210> 429
 <211> 15
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000292
 30 <400> 429
 gggaggcatg attgt 15
 <210> 430
 <211> 16
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223>ASO-000216
 40 <400> 430
 ttagggaggc atgatt 16
 <210> 431
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> ASO-000266
 50 <400> 431
 ttagggaggc atgat 15
 <210> 432
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> ASO-000256
 60 <400> 432
 65 tcttagggag gcatga 16

<210> 433
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000269
 <400> 433
 gaggtggcac agaggt 16
 <210> 434
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> ASO-000350
 <400> 434
 cagtgtagaga ggtgg 15
 <210> 435
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> ASO-000353
 <400> 435
 cagtgtagaga ggtg 14
 <210> 436
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223>ASO-000310
 <400> 436
 acaaagatga ggaggg 16
 45
 <210> 437
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> ASO-000309
 <400> 437
 aacaagatg aggagg 16
 55
 <210> 438
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60
 <220>
 <223> ASO-000263
 <400> 438
 gaagagaaat cagaag 16
 65

<210> 439
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223>ASO-000197
 <400> 439
 10 tctaggccag tgcca 16
 <210> 440
 <211> 14
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000239
 20 <400> 440
 agtctattag gagg 14
 <210> 441
 <211> 16
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000267
 30 <400> 441
 gctcaacatg gcaaac 16
 <210> 442
 <211> 15
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000306
 40 <400> 442
 tgcaagtgcc agaaa 15
 45 <210> 443
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> ASO-000345
 <400> 443
 55 gcaagtgcc gaaa 14
 <210> 444
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223>ASO-000193
 <400> 444
 65 aatcatggga cttgca 16

<210> 445
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000284
 <400> 445
 gatttcattg ccctcc 16
 <210> 446
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> ASO-000209
 <400> 446
 gctaagctaa gatga 15
 <210> 447
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> ASO-000207
 <400> 447
 ctaagctaag atga 14
 <210> 448
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> ASO-000301
 <400> 448
 tagacattca cagac 15
 <210> 449
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> ASO-000234
 <400> 449
 tatagacatt cacag 15
 <210> 450
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> ASO-000332
 <400> 450
 aaacacacaa tacact 16
 65

<210> 451
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> SPC-15693-01
 <400> 451
 10 cagcaacagt cagtgt 16
 <210> 452
 <211> 16
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> SPC-15692-01
 20 <400> 452
 acagcaacag tcagtg 16
 <210> 453
 <211> 16
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> SPC-15691-01
 30 <400> 453
 tacagcaaca gtcagt 16
 <210> 454
 <211> 16
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> SPC-15690-01
 40 <400> 454
 ttacagcaac agtcag 16
 45 <210> 455
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> SPC-15689-01
 <400> 455
 55 ttacagcaa cagtca 16
 <210> 456
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> SPC-15688-01
 <400> 456
 65 tttacagca acagtc 16

<210> 457
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> SPC-15687-01
 <400> 457
 10 cttttacagc aacagt 16
 <210> 458
 <211> 16
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> SPC-15686-01
 20 <400> 458
 acttttacag caacag 16
 <210> 459
 <211> 16
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> SPC-15685-01
 30 <400> 459
 cacttttaca gcaaca 16
 <210> 460
 <211> 16
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> SPC-15684-01
 40 <400> 460
 tcacttttac agcaac 16
 45 <210> 461
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> SPC-15683-01
 <400> 461
 55 ttcactttta cagcaa 16
 <210> 462
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> SPC-15682-01
 <400> 462
 65 attcactttt acagca 16

<210> 463
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> SPC-15681-01
 <400> 463
 aattcacttt tacagc 16
 <210> 464
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> SPC-15680-01
 <400> 464
 aaattcactt ttacag 16
 <210> 465
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> SPC-15679-01
 <400> 465
 caaattcact ttaca 16
 <210> 466
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> ASO-002090
 <400> 466
 atttccaaat tcactttac 20
 <210> 467
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> ASO-002043
 <400> 467
 atttccaaat tcactttac 20
 <210> 468
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> ASO-002076
 <400> 468
 atttccaaat tcactttac 20

<210> 469
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-002062
 <400> 469
 atttccaaat tcactttac 20
 <210> 470
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> ASO-002082
 <400> 470
 atttccaaat tcactttac 20
 <210> 471
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> ASO-000753
 <400> 471
 atttccaaat tcactttac 20
 <210> 472
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223>ASO-001940
 <400> 472
 atttccaaat tcactttac 20
 <210> 473
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223>ASO-001933
 <400> 473
 atttccaaat tcactttac 20
 <210> 474
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> ASO-001919
 <400> 474
 atttccaaat tcactttac 20

<210> 475
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-002094
 <400> 475
 atttccaaat tcactttac 20
 <210> 476
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> ASO-002034
 <400> 476
 atttccaaat tcactttac 20
 <210> 477
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> ASO-002036
 <400> 477
 atttccaaat tcactttac 20
 <210> 478
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> ASO-002084
 <400> 478
 atttccaaat tcactttac 20
 <210> 479
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> ASO-002037
 <400> 479
 atttccaaat tcactttac 20
 <210> 480
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> ASO-002058
 <400> 480
 atttccaaat tcactttac 20
 60
 <220>
 <223> ASO-002058
 <400> 480
 atttccaaat tcactttac 20
 65

<210> 481
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-002057
 <400> 481
 atttccaaat tcactttac 20
 <210> 482
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223>ASO-001926
 <400> 482
 atttccaaat tcactttac 20
 <210> 483
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> ASO-002092
 <400> 483
 atttccaaat tcactttac 20
 <210> 484
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> ASO-002023
 <400> 484
 atttccaaat tcactttac 20
 <210> 485
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> ASO-000758
 <400> 485
 atttccaaat tcactttac 20
 <210> 486
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> ASO-002065
 <400> 486
 atttccaaat tcactttac 20

<210> 487
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-002038
 <400> 487
 atttccaaat tcactttac 20
 <210> 488
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> ASO-002039
 <400> 488
 atttccaaat tcactttac 20
 <210> 489
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> ASO-000763
 <400> 489
 atttccaaat tcactttac 20
 <210> 490
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> ASO-000768
 <400> 490
 atttccaaat tcactttac 20
 <210> 491
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> 17-18-19mero-1
 <400> 491
 tccaaattca cttttac 17
 <210> 492
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> 17-18-19mero-10
 <400> 492
 tccaaattca cttttac 17
 65

<210> 493
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> 17-18-19mero-13
 <400> 493
 10 tccaaattca cttttac 17
 <210> 494
 <211> 18
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> 17-18-19mero-16
 20 <400> 494
 ttccaaattc acttttac 18
 <210> 495
 <211> 18
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> 17-18-19mero-22
 30 <400> 495
 ttccaaattc acttttac 18
 <210> 496
 <211> 18
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> 17-18-19mero-28
 <400> 496
 ttccaaattc acttttac 18
 45 <210> 497
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> 17-18-19mero-34
 <400> 497
 55 ttccaaattc acttttac 18
 <210> 498
 <211> 17
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> 17-18-19mero-4
 <400> 498
 65 tccaaattca cttttac 17

<210> 499
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> 17-18-19mero-40
 <400> 499
 10 ttccaaattc acttttac 18
 <210> 500
 <211> 19
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> 17-18-19mero-46
 20 <400> 500
 ttccaaatt cacttttac 19
 <210> 501
 <211> 19
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> 17-18-19mero-52
 30 <400> 501
 ttccaaatt cacttttac 19
 <210> 502
 <211> 19
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> 17-18-19mero-58
 <400> 502
 ttccaaatt cacttttac 19
 45 <210> 503
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> 17-18-19mero-64
 <400> 503
 55 ttccaaatt cacttttac 19
 <210> 504
 <211> 17
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> 17-18-19mero-7
 <400> 504
 65 tccaaattca cttttac 17

<210> 505
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> 17-18-19mero-70
 <400> 505
 10 tttccaaatt cactttac 19
 <210> 506
 <211> 20
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-001933-mm1
 20 <400> 506
 gttccaaat tcactttac 20
 <210> 507
 <211> 20
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-001933-mm2
 30 <400> 507
 attccagat tcactttac 20
 <210> 508
 <211> 20
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-001933-mm3
 40 <400> 508
 tttccaaat tcactttac 20
 <210> 509
 <211> 20
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-001933-mm4
 50 <400> 509
 gttccagat tcactttac 20
 <210> 510
 <211> 20
 55 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> ASO-001933-mm5
 <400> 510
 65 attccaagt tcactttgc 20

<210> 511
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-001933-mm6
 <400> 511
 attccagat tcgctttac 20
 10
 <210> 512
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> SPC-15678-01
 <400> 512
 ccaaattcac ttttac 16
 20
 <210> 513
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> SPC-15857-01
 <400> 513
 attccaaattcacttttac 20
 30
 <210> 514
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> SPC-15858-01
 <400> 514
 attccaaattcacttttac 20
 40
 <210> 515
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> SPC-15860-01
 <400> 515
 attccaaattcacttttac 20
 50
 <210> 516
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> SPC-15864-01
 <400> 516
 attccaaattcacttttac 20
 60
 <220>
 <223> SPC-15864-01
 <400> 516
 attccaaattcacttttac 20
 65

<210> 517
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> SPC-15868-01
 <400> 517
 attcctcaat tcactttac 20
 <210> 518
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> SPC-15872-01
 <400> 518
 attcctcaat tcactttac 20
 <210> 519
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> SPC-15873-01
 <400> 519
 attcctcaat tcactttac 20
 <210> 520
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> SPC-15874-01
 <400> 520
 attcctcaat tcactttac 20
 <210> 521
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> SPC-15878-01
 <400> 521
 attcctcaat tcactttac 20
 <210> 522
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> SPC-15879-01
 <400> 522
 attcctcaat tcactttac 20

<210> 523
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> SPC-15880-01
 <400> 523
 atttccaaat tcactttac 20
 <210> 524
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> SPC-15883-01
 <400> 524
 atttccaaat tcactttac 20
 <210> 525
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> SPC-15888-01
 <400> 525
 atttccaaat tcactttac 20
 <210> 526
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> ASO-000754
 <400> 526
 tatttcaaaa ttcactttta 20
 <210> 527
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> ASO-002055
 <400> 527
 tatttcaaaa ttcactttta 20
 <210> 528
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> ASO-002035
 <400> 528
 tatttcaaaa ttcactttta 20

<210> 529
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-002048
 <400> 529
 10 tattcctaaa ttcacttta 20
 <210> 530
 <211> 20
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-002053
 20 <400> 530
 tattcctaaa ttcacttta 20
 <210> 531
 <211> 20
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-002067
 30 <400> 531
 tattcctaaa ttcacttta 20
 <210> 532
 <211> 20
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223>ASO-001954
 40 <400> 532
 tattcctaaa ttcacttta 20
 <210> 533
 <211> 20
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223>ASO-001947
 50 <400> 533
 55 tattcctaaa ttcacttta 20
 <210> 534
 <211> 20
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-002081
 <400> 534
 65 tattcctaaa ttcacttta 20

<210> 535
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223>ASO-001966
 <400> 535
 10 tattccaaa ttcacttta 20
 <210> 536
 <211> 20
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-002025
 20 <400> 536
 tattccaaa ttcacttta 20
 <210> 537
 <211> 20
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-002033
 30 <400> 537
 tattccaaa ttcacttta 20
 <210> 538
 <211> 20
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223>ASO-001960
 40 <400> 538
 tattccaaa ttcacttta 20
 <210> 539
 <211> 20
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-002056
 50 <400> 539
 55 tattccaaa ttcacttta 20
 <210> 540
 <211> 20
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-002063
 <400> 540
 65 tattccaaa ttcacttta 20

<210> 541
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-002089
 <400> 541
 10 tattcctaaa ttcacttta 20
 <210> 542
 <211> 20
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-002073
 20 <400> 542
 tattcctaaa ttcacttta 20
 <210> 543
 <211> 20
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-002027
 30 <400> 543
 tattcctaaa ttcacttta 20
 <210> 544
 <211> 20
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-002075
 40 <400> 544
 tattcctaaa ttcacttta 20
 <210> 545
 <211> 20
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-002028
 50 <400> 545
 55 tattcctaaa ttcacttta 20
 <210> 546
 <211> 20
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-002085
 <400> 546
 65 tattcctaaa ttcacttta 20

<210> 547
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-002083
 <400> 547
 10 tattcctaaa ttcacttta 20
 <210> 548
 <211> 20
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000759
 20 <400> 548
 tattcctaaa ttcacttta 20
 <210> 549
 <211> 20
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000769
 30 <400> 549
 tattcctaaa ttcacttta 20
 <210> 550
 <211> 20
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000764
 40 <400> 550
 tattcctaaa ttcacttta 20
 <210> 551
 <211> 17
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> 17-18-19mero-11
 <400> 551
 55 ttcaaattc acttta 17
 <210> 552
 <211> 17
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> 17-18-19mero-14
 <400> 552
 65 ttcaaattc acttta 17

<210> 553
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> 17-18-19mero-17
 <400> 553
 10 ttccaaatt cacttta 18
 <210> 554
 <211> 17
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> 17-18-19mero-2
 20 <400> 554
 ttccaaattc acttta 17
 <210> 555
 <211> 18
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> 17-18-19mero-23
 30 <400> 555
 ttccaaatt cacttta 18
 <210> 556
 <211> 18
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> 17-18-19mero-29
 40 <400> 556
 ttccaaatt cacttta 18
 <210> 557
 <211> 18
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> 17-18-19mero-35
 50 <400> 557
 ttccaaatt cacttta 18
 <210> 558
 <211> 18
 55 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> 17-18-19mero-41
 <400> 558
 65 ttccaaatt cacttta 18

<210> 559
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> 17-18-19mero-47
 <400> 559
 atttccaaat tcacttta 19
 <210> 560
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> 17-18-19mero-5
 <400> 560
 ttccaaattc acttta 17
 <210> 561
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> 17-18-19mero-53
 <400> 561
 atttccaaat tcacttta 19
 <210> 562
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> 17-18-19mero-59
 <400> 562
 atttccaaat tcacttta 19
 <210> 563
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> 17-18-19mero-65
 <400> 563
 atttccaaat tcacttta 19
 <210> 564
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> 17-18-19mero-71
 <400> 564
 atttccaaat tcacttta 19
 60
 <220>
 <223> 17-18-19mero-71
 <400> 564
 atttccaaat tcacttta 19
 65

<210> 565
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> 17-18-19mero-8
 <400> 565
 10 ttccaaattc acttta 17
 <210> 566
 <211> 20
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-001954-mm1
 20 <400> 566
 tattccaga ttcacttta 20
 <210> 567
 <211> 20
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-001954-mm2
 30 <400> 567
 tattccgaa ttcacttta 20
 <210> 568
 <211> 20
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-001954-mm3
 40 <400> 568
 gatttccaaa ttcacttta 20
 <210> 569
 <211> 20
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-001954-mm4
 50 <400> 569
 ggtttccaaa ttcacttta 20
 55 <210> 570
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> ASO-001954-mm5
 <400> 570
 65 aattccaga ttcacttta 20

<210> 571
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-001954-mm6
 <400> 571
 10 tattccaag ttcgcttta 20
 <210> 572
 <211> 16
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> SPC-15677-01
 20 <400> 572
 tccaaattca cttta 16
 <210> 573
 <211> 20
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> SPC-15859-01
 30 <400> 573
 tattcctaaa ttcacttta 20
 <210> 574
 <211> 20
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> SPC-15861-01
 40 <400> 574
 tattcctaaa ttcacttta 20
 <210> 575
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> SPC-15862-01
 <400> 575
 55 tattcctaaa ttcacttta 20
 <210> 576
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> SPC-15863-01
 <400> 576
 65 tattcctaaa ttcacttta 20

<210> 577
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> SPC-15865-01
 <400> 577
 10 tattcctaaa ttcacttta 20
 <210> 578
 <211> 20
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> SPC-15867-01
 20 <400> 578
 tattcctaaa ttcacttta 20
 <210> 579
 <211> 20
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> SPC-15869-01
 30 <400> 579
 tattcctaaa ttcacttta 20
 <210> 580
 <211> 20
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> SPC-15871-01
 40 <400> 580
 tattcctaaa ttcacttta 20
 <210> 581
 <211> 20
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> SPC-15882-01
 50 <400> 581
 tattcctaaa ttcacttta 20
 <210> 582
 <211> 20
 55 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> SPC-15886-01
 60 <400> 582
 65 tattcctaaa ttcacttta 20

<210> 583
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> SPC-15887-01
 <400> 583
 10 tattcctaaa ttcactttta 20
 <210> 584
 <211> 20
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> SPC-15890-01
 20 <400> 584
 tattcctaaa ttcactttta 20
 <210> 585
 <211> 20
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> SPC-15893-01
 30 <400> 585
 tattcctaaa ttcactttta 20
 <210> 586
 <211> 20
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-002072
 40 <400> 586
 ttattcctaaa attcactttt 20
 <210> 587
 <211> 20
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000755
 50 <400> 587
 ttattcctaaa attcactttt 20
 <210> 588
 <211> 20
 55 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> ASO-002071
 <400> 588
 65 ttattcctaaa attcactttt 20

<210> 589
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000760
 <400> 589
 10 ttattccaa attcacttt 20
 <210> 590
 <211> 20
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223>ASO-001920
 20 <400> 590
 ttattccaa attcacttt 20
 <210> 591
 <211> 20
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-002080
 30 <400> 591
 ttattccaa attcacttt 20
 <210> 592
 <211> 20
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223>ASO-001927
 40 <400> 592
 ttattccaa attcacttt 20
 <210> 593
 <211> 20
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223>ASO-001941
 50 <400> 593
 55 ttattccaa attcacttt 20
 <210> 594
 <211> 20
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-002045
 <400> 594
 65 ttattccaa attcacttt 20

<210> 595
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223>ASO-001934
 <400> 595
 ttatttcaa attcactttt 20
 <210> 596
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> ASO-002074
 <400> 596
 ttatttcaa attcactttt 20
 <210> 597
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> ASO-002093
 <400> 597
 ttatttcaa attcactttt 20
 <210> 598
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> ASO-002054
 <400> 598
 ttatttcaa attcactttt 20
 <210> 599
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> ASO-002091
 <400> 599
 ttatttcaa attcactttt 20
 <210> 600
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> ASO-002064
 <400> 600
 ttatttcaa attcactttt 20
 60
 <220>
 <223> ASO-002064
 <400> 600
 ttatttcaa attcactttt 20
 65

<210> 601
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-002066
 <400> 601
 ttatttcaa attcacttt 20
 <210> 602
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> ASO-002044
 <400> 602
 ttatttcaa attcacttt 20
 <210> 603
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> ASO-002047
 <400> 603
 ttatttcaa attcacttt 20
 <210> 604
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> ASO-002046
 <400> 604
 ttatttcaa attcacttt 20
 <210> 605
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> ASO-000765
 <400> 605
 ttatttcaa attcacttt 20
 <210> 606
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> ASO-000770
 <400> 606
 ttatttcaa attcacttt 20

<210> 607
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> 17-18-19mero-12
 <400> 607
 10 ttccaaatt cacttt 17
 <210> 608
 <211> 17
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> 17-18-19mero-15
 20 <400> 608
 ttccaaatt cacttt 17
 <210> 609
 <211> 18
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> 17-18-19mero-18
 30 <400> 609
 attccaaat tcacttt 18
 <210> 610
 <211> 18
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> 17-18-19mero-24
 40 <400> 610
 attccaaat tcacttt 18
 45 <210> 611
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> 17-18-19mero-3
 <400> 611
 55 ttccaaatt cacttt 17
 <210> 612
 <211> 18
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> 17-18-19mero-30
 <400> 612
 65 attccaaat tcacttt 18

<210> 613
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> 17-18-19mero-36
 <400> 613
 attccaaat tcacttt 18
 <210> 614
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> 17-18-19mero-42
 <400> 614
 attccaaat tcacttt 18
 <210> 615
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> 17-18-19mero-48
 <400> 615
 tattccaaa tcacttt 19
 <210> 616
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> 17-18-19mero-54
 <400> 616
 tattccaaa tcacttt 19
 <210> 617
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> 17-18-19mero-6
 <400> 617
 ttccaaatt cacttt 17
 <210> 618
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> 17-18-19mero-60
 <400> 618
 tattccaaa tcacttt 19
 60
 <220>
 <223> 17-18-19mero-60
 <400> 618
 tattccaaa tcacttt 19
 65

<210> 619
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> 17-18-19mero-66
 <400> 619
 10 tattccaaa ttcacttt 19
 <210> 620
 <211> 19
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> 17-18-19mero-72
 20 <400> 620
 tattccaaa ttcacttt 19
 <210> 621
 <211> 17
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> 17-18-19mero-9
 30 <400> 621
 ttccaaatt cacttt 17
 <210> 622
 <211> 20
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-001941-mm1
 <400> 622
 atattccaa attcacttt 20
 45 <210> 623
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> ASO-001941-mm2
 <400> 623
 55 ttattccaa attcacttta 20
 <210> 624
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> ASO-001941-mm3
 <400> 624
 65 ttattccaa attcacttg 20

<210> 625
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-001941-mm4
 <400> 625
 atattccag attcacttt 20
 <210> 626
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> ASO-001941-mm5
 <400> 626
 ttattccaa gttcacttc 20
 <210> 627
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> ASO-001941-mm6
 <400> 627
 ttattccag attcgcttt 20
 <210> 628
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> SPC-15676-01
 <400> 628
 ttccaaattc actttt 16
 <210> 629
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> SPC-15866-01
 <400> 629
 ttattccaa attcacttt 20
 <210> 630
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> SPC-15870-01
 <400> 630
 ttattccaa attcacttt 20

<210> 631
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> SPC-15875-01
 <400> 631
 ttatttcaa attcactttt 20
 <210> 632
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> SPC-15876-01
 <400> 632
 ttatttcaa attcactttt 20
 <210> 633
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> SPC-15877-01
 <400> 633
 ttatttcaa attcactttt 20
 <210> 634
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> SPC-15881-01
 <400> 634
 ttatttcaa attcactttt 20
 <210> 635
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> SPC-15884-01
 <400> 635
 ttatttcaa attcactttt 20
 <210> 636
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> SPC-15885-01
 <400> 636
 ttatttcaa attcactttt 20

<210> 637
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> SPC-15889-01
 <400> 637
 10 ttattccaa attcacttt 20
 <210> 638
 <211> 20
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> SPC-15891-01
 20 <400> 638
 ttattccaa attcacttt 20
 <210> 639
 <211> 20
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> SPC-15892-01
 30 <400> 639
 ttattccaa attcacttt 20
 <210> 640
 <211> 20
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> SPC-15894-01
 40 <400> 640
 ttattccaa attcacttt 20
 <210> 641
 <211> 20
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> SPC-15895-01
 <400> 641
 55 ttattccaa attcacttt 20
 <210> 642
 <211> 20
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> SPC-15896-01
 <400> 642
 65 ttattccaa attcacttt 20

<210> 643
 <211> 25
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-002020
 <400> 643
 10 actttatttc caaattcact ttac 25
 <210> 644
 <211> 20
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000756
 20 <400> 644
 ttattcca aattcactt 20
 <210> 645
 <211> 20
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223>ASO-001967
 30 <400> 645
 ttattcca aattcactt 20
 <210> 646
 <211> 20
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223>ASO-001955
 40 <400> 646
 ttattcca aattcactt 20
 <210> 647
 <211> 20
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223>ASO-001948
 50 <400> 647
 55 ttattcca aattcactt 20
 <210> 648
 <211> 25
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-002086
 <400> 648
 65 actttatttc caaattcact ttac 25

<210> 649
 <211> 25
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-002029
 <400> 649
 actttatttc caaattcact ttac 25
 <210> 650
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223>ASO-001961
 <400> 650
 tttattcca aattcactt 20
 <210> 651
 <211> 25
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> ASO-002095
 <400> 651
 actttatttc caaattcact ttac 25
 <210> 652
 <211> 25
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> ASO-002059
 <400> 652
 actttatttc caaattcact ttac 25
 <210> 653
 <211> 25
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> ASO-002077
 <400> 653
 actttatttc caaattcact ttac 25
 <210> 654
 <211> 25
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> ASO-002021
 <400> 654
 actttatttc caaattcact ttac 25

<210> 655
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000761
 <400> 655
 10 ttattcca aattcactt 20
 <210> 656
 <211> 25
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-002068
 20 <400> 656
 actttatttc caaattcact ttac 25
 <210> 657
 <211> 20
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000766
 30 <400> 657
 ttattcca aattcactt 20
 <210> 658
 <211> 20
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> ASO-000771
 <400> 658
 ttattcca aattcactt 20
 45 <210> 659
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> 17-18-19mero-19
 <400> 659
 55 tattccaaa tcactt 18
 <210> 660
 <211> 18
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> 17-18-19mero-25
 <400> 660
 65 tattccaaa tcactt 18

<210> 661
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> 17-18-19mero-31
 <400> 661
 10 tattcctaaa ttcacttt 18
 <210> 662
 <211> 18
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> 17-18-19mero-37
 20 <400> 662
 tattcctaaa ttcacttt 18
 <210> 663
 <211> 18
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> 17-18-19mero-43
 30 <400> 663
 tattcctaaa ttcacttt 18
 <210> 664
 <211> 19
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> 17-18-19mero-49
 40 <400> 664
 ttattcctaaa attcacttt 19
 45 <210> 665
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> 17-18-19mero-55
 <400> 665
 55 ttattcctaaa attcacttt 19
 <210> 666
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> 17-18-19mero-61
 <400> 666
 65 ttattcctaaa attcacttt 19

<210> 667
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> 17-18-19mero-67
 <400> 667
 10 ttattccaa attcacttt 19
 <210> 668
 <211> 19
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> 17-18-19mero-73
 20 <400> 668
 ttattccaa attcacttt 19
 <210> 669
 <211> 20
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-001967-mm1
 30 <400> 669
 attattcca aattcacttt 20
 <210> 670
 <211> 20
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-001967-mm2
 40 <400> 670
 ttattcca agttcacttt 20
 45 <210> 671
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> ASO-001967-mm3
 <400> 671
 55 gttattcca aattcacttt 20
 <210> 672
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> ASO-001967-mm4
 <400> 672
 65 attattcca gattcacttt 20

<210> 673
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-001967-mm5
 <400> 673
 10 tttattcca ggttcactt 20
 <210> 674
 <211> 20
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-001967-mm6
 20 <400> 674
 cttattcca agttcactt 20
 <210> 675
 <211> 16
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> SPC-15675-01
 30 <400> 675
 ttccaaatt cactt 16
 <210> 676
 <211> 20
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-002006
 40 <400> 676
 ctttattcc aaattcactt 20
 45 <210> 677
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> ASO-000757
 <400> 677
 55 ctttattcc aaattcactt 20
 <210> 678
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223>ASO-002017
 <400> 678
 65 ctttattcc aaattcactt 20

<210> 679
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223>ASO-001928
 <400> 679
 10 ctttattcc aaattcact 20
 <210> 680
 <211> 21
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223>ASO-001968
 20 <400> 680
 actttatttc caaattcact t 21
 <210> 681
 <211> 20
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223>ASO-001921
 30 <400> 681
 ctttattcc aaattcact 20
 <210> 682
 <211> 20
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223>ASO-001989
 40 <400> 682
 ctttattcc aaattcact 20
 <210> 683
 <211> 20
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223>ASO-001942
 50 <400> 683
 ctttattcc aaattcact 20
 <210> 684
 <211> 15
 55 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223>ASO-000128
 <400> 684
 65 ttccaaatt cact 15

<210> 685
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223>ASO-001935
 <400> 685
 ctttattcc aaattcact 20
 <210> 686
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223>ASO-000013
 <400> 686
 attccaat tcact 16
 <210> 687
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> ASO-002002
 <400> 687
 ctttattcc aaattcact 20
 <210> 688
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> ASO-000762
 <400> 688
 ctttattcc aaattcact 20
 <210> 689
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223>ASO-002010
 <400> 689
 ctttattcc aaattcact 20
 <210> 690
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> ASO-002005
 <400> 690
 ctttattcc aaattcact 20
 60
 <220>
 <223> ASO-002005
 <400> 690
 ctttattcc aaattcact 20
 65

<210> 691
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223>ASO-001998
 <400> 691
 ctttattcc aaattcact 20
 <210> 692
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> ASO-002001
 <400> 692
 ctttattcc aaattcact 20
 <210> 693
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223>ASO-001994
 <400> 693
 ctttattcc aaattcact 20
 <210> 694
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223>ASO-002013
 <400> 694
 ctttattcc aaattcact 20
 <210> 695
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> ASO-002009
 <400> 695
 ctttattcc aaattcact 20
 <210> 696
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> ASO-000767
 <400> 696
 ctttattcc aaattcact 20
 60
 <220>
 <223> ASO-000767
 <400> 696
 ctttattcc aaattcact 20
 65

<210> 697
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000772
 <400> 697
 ctttattcc aaattcact 20
 <210> 698
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> BMT-214296
 <400> 698
 ctttactcc aaattcact 20
 <210> 699
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> ASO-000013-mm1
 <400> 699
 gtttccaaat tcact 16
 <210> 700
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> ASO-000013-mm2
 <400> 700
 atttccaagt tcact 16
 <210> 701
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> ASO-000013-mm3
 <400> 701
 atttccgaat tcact 16
 <210> 702
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> ASO-000013-mm4
 <400> 702
 gtttccagat tcact 16

<210> 703
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000013-mm5
 <400> 703
 10 gttccaaat tcacta 16
 <210> 704
 <211> 16
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000013-mm6
 20 <400> 704
 attccagat tcactc 16
 <210> 705
 <211> 16
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000898
 30 <400> 705
 attccaaat tcactt 16
 <210> 706
 <211> 20
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-001942-mm1
 40 <400> 706
 cttatttcc agattcactt 20
 <210> 707
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> ASO-001942-mm2
 <400> 707
 55 cttatttcc aaattcactg 20
 <210> 708
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> ASO-001942-mm3
 <400> 708
 65 cttatttcc aaattcgctt 20

<210> 709
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-001942-mm4
 <400> 709
 ctttattcc agattcacta 20
 <210> 710
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> ASO-001942-mm5
 <400> 710
 ctttattcc aggttcactt 20
 <210> 711
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> ASO-001942-mm6
 <400> 711
 ctttattcc gagttcactt 20
 <210> 712
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> SPC-15674-01
 <400> 712
 atttccaaat tcactt 16
 <210> 713
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> ASO-002004
 <400> 713
 ctttattcc aaattcact 19
 <210> 714
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223>ASO-002012
 <400> 714
 ctttattcc aaattcact 19

<210> 715
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223>ASO-001962
 <400> 715
 actttatttc caaattcact 20
 <210> 716
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223>ASO-001956
 <400> 716
 actttatttc caaattcact 20
 <210> 717
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223>ASO-001949
 <400> 717
 actttatttc caaattcact 20
 <210> 718
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223>ASO-001987
 <400> 718
 ctttatttcc aaattcact 19
 <210> 719
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223>ASO-001991
 <400> 719
 ctttatttcc aaattcact 19
 <210> 720
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223>ASO-001995
 <400> 720
 ctttatttcc aaattcact 19
 60
 <220>
 <223>ASO-001995
 <400> 720
 ctttatttcc aaattcact 19
 65

<210> 721
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223>ASO-001992
 <400> 721
 ctttattcc aaattcact 19
 <210> 722
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> ASO-002000
 <400> 722
 ctttattcc aaattcact 19
 <210> 723
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223>ASO-001996
 <400> 723
 ctttattcc aaattcact 19
 <210> 724
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> ASO-002008
 <400> 724
 ctttattcc aaattcact 19
 <210> 725
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223>ASO-002015
 <400> 725
 ctttattcc aaattcact 19
 <210> 726
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223>ASO-002016
 <400> 726
 ctttattcc aaattcact 19

<210> 727
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223>ASO-001986
 <400> 727
 10 ctttattcc aaattcact 19
 <210> 728
 <211> 19
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> 17-18-19mero-50
 20 <400> 728
 ctttattcc aaattcact 19
 <210> 729
 <211> 19
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> 17-18-19mero-62
 30 <400> 729
 ctttattcc aaattcact 19
 <210> 730
 <211> 19
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> 17-18-19mero-68
 40 <400> 730
 ctttattcc aaattcact 19
 45 <210> 731
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> 17-18-19mero-74
 <400> 731
 55 ctttattcc aaattcact 19
 <210> 732
 <211> 19
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-001995-mm1
 <400> 732
 65 ctttattcc agattcact 19

<210> 733
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-001995-mm2
 <400> 733
 10 cttgtttcc aaattcact 19
 <210> 734
 <211> 19
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-001995-mm3
 20 <400> 734
 ctttattcc aaattcacg 19
 <210> 735
 <211> 19
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-001995-mm4
 30 <400> 735
 cttgtttcc agattcact 19
 <210> 736
 <211> 19
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-001995-mm5
 40 <400> 736
 cttgtttcc aagttcact 19
 <210> 737
 <211> 19
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-001995-mm6
 50 <400> 737
 ctttattcc gagttcact 19
 <210> 738
 <211> 16
 55 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> SPC-15673-01
 <400> 738
 65 tattcctaaa tcact 16

<210> 739
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-002003
 <400> 739
 10 ctttattcc aaattcac 18
 <210> 740
 <211> 18
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-002007
 20 <400> 740
 ctttattcc aaattcac 18
 <210> 741
 <211> 18
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-002011
 30 <400> 741
 ctttattcc aaattcac 18
 <210> 742
 <211> 18
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223>ASO-001988
 40 <400> 742
 ctttattcc aaattcac 18
 <210> 743
 <211> 18
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223>ASO-001999
 50 <400> 743
 ctttattcc aaattcac 18
 <210> 744
 <211> 18
 55 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223>ASO-001993
 <400> 744
 65 ctttattcc aaattcac 18

<210> 745
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223>ASO-001997
 <400> 745
 10 ctttattcc aaattcac 18
 <210> 746
 <211> 18
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> 17-18-19mero-26
 20 <400> 746
 ctttattcc aaattcac 18
 <210> 747
 <211> 18
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> 17-18-19mero-32
 30 <400> 747
 ctttattcc aaattcac 18
 <210> 748
 <211> 18
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> 17-18-19mero-44
 40 <400> 748
 ctttattcc aaattcac 18
 <210> 749
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> 17-18-19mero-51
 <400> 749
 55 actttatttc caaattcac 19
 <210> 750
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> 17-18-19mero-57
 <400> 750
 65 actttatttc caaattcac 19

<210> 751
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> 17-18-19mero-63
 <400> 751
 10 actttatttc caaattcac 19
 <210> 752
 <211> 19
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> 17-18-19mero-69
 20 <400> 752
 actttatttc caaattcac 19
 <210> 753
 <211> 19
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> 17-18-19mero-75
 30 <400> 753
 actttatttc caaattcac 19
 <210> 754
 <211> 18
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-001997-mm1
 <400> 754
 ctttattcc agattcac 18
 45 <210> 755
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> ASO-001997-mm2
 <400> 755
 ctttattcc gaattcac 18
 55 <210> 756
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> ASO-001997-mm3
 <400> 756
 65 cttgttcc aaattcac 18

<210> 757
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-001997-mm4
 <400> 757
 10 cttgtttcc agattcac 18
 <210> 758
 <211> 18
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-001997-mm5
 20 <400> 758
 ctttattcc aggtcac 18
 <210> 759
 <211> 18
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-001997-mm6
 30 <400> 759
 cttgtttcc aagttcac 18
 <210> 760
 <211> 16
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> SPC-15672-01
 40 <400> 760
 ttattccaa attcac 16
 <210> 761
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> 17-18-19mero-21
 50 <400> 761
 actttatttc caaattca 18
 55 <210> 762
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60
 <220>
 <223> 17-18-19mero-27
 65 <400> 762
 actttatttc caaattca 18

<210> 763
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> 17-18-19mero-33
 <400> 763
 10 actttatttc caaattca 18
 <210> 764
 <211> 18
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> 17-18-19mero-39
 20 <400> 764
 actttatttc caaattca 18
 <210> 765
 <211> 18
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> 17-18-19mero-45
 30 <400> 765
 actttatttc caaattca 18
 <210> 766
 <211> 16
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> SPC-15671-01
 40 <400> 766
 ttattcca aattca 16
 <210> 767
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> SPC-15670-01
 50 <400> 767
 cttatttc aaattc 16
 55 <210> 768
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> SPC-15669-01
 <400> 768
 65 actttatttc caaatt 16

<210> 769
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223>ASO-000139
 <400> 769
 10 aactttattt ccaaat 16
 <210> 770
 <211> 16
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> SPC-15668-01
 20 <400> 770
 aactttattt ccaaat 16
 <210> 771
 <211> 16
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> SPC-15667-01
 30 <400> 771
 taactttatt tccaaa 16
 <210> 772
 <211> 16
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> SPC-15666-01
 40 <400> 772
 ataactttat ttccaa 16
 <210> 773
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223>ASO-000118
 50 <400> 773
 aataacttta ttcca 16
 <210> 774
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> SPC-15665-01
 60 <400> 774
 aataacttta ttcca 16

<210> 775
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223>ASO-000101
 <400> 775
 10 taataacttt atttcc 16
 <210> 776
 <211> 16
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> SPC-15664-01
 20 <400> 776
 taataacttt atttcc 16
 <210> 777
 <211> 16
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223>ASO-000148
 30 <400> 777
 gtaataactt tatttc 16
 <210> 778
 <211> 15
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223>ASO-000184
 40 <400> 778
 taataacttt atttc15
 <210> 779
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223>ASO-000112
 50 <400> 779
 gtaataactt tattt 15
 <210> 780
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223>ASO-000170
 60 <400> 780
 65 agtaataact ttattt 16

<210> 781
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223>ASO-000154
 <400> 781
 10 gagtaataac ttatt 16
 <210> 782
 <211> 15
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223>ASO-000125
 20 <400> 782
 agtaataact ttatt 15
 <210> 783
 <211> 15
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223>ASO-000167
 30 <400> 783
 gagtaataac ttat 15
 <210> 784
 <211> 16
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223>ASO-000134
 40 <400> 784
 agagtaataa cttat 16
 <210> 785
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223>ASO-000175
 50 <400> 785
 cagagtaata acttta 16
 55 <210> 786
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60
 <220>
 <223>ASO-000178
 65 <400> 786
 agagtaataa cttta 15

<210> 787
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223>ASO-000138
 <400> 787
 10 cagagtaata acttt 15
 <210> 788
 <211> 16
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223>ASO-000171
 20 <400> 788
 tcagagtaat aacttt 16
 <210> 789
 <211> 16
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000236
 30 <400> 789
 atcagagtaa taactt 16
 <210> 790
 <211> 15
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223>ASO-000127
 <400> 790
 tcagagtaat aactt 15
 45 <210> 791
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223>ASO-000177
 <400> 791
 55 cagagtaata actt 14
 <210> 792
 <211> 16
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000238
 <400> 792
 65 aatcagagta ataact 16

<210> 793
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-000222
 <400> 793
 10 taatcagagt aataac 16
 <210> 794
 <211> 15
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000307
 20 <400> 794
 aatcagagta ataac 15
 <210> 795
 <211> 16
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000204
 30 <400> 795
 ttaatcagag taataa 16
 <210> 796
 <211> 15
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000330
 40 <400> 796
 taatcagagt aataa 15
 45 <210> 797
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> ASO-000326
 <400> 797
 55 ttaatcaga gtaata 16
 <210> 798
 <211> 15
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-000249
 65 <400> 798
 ttaatcaga gtaat 15

<210> 799
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> ASO-002022
 <400> 799
 10 ttatttcaa attcactttt 20
 <210> 800
 <211> 20
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-002026
 20 <400> 800
 ttatttcaa attcactttt 20
 <210> 801
 <211> 20
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-002024
 30 <400> 801
 ttatttcaa attcactttt 20
 <210> 802
 <211> 25
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ASO-002049
 40 <400> 802
 actttatttc caaattcact ttac 25
 45 <210> 803
 <211> 25
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223>ASO-002019
 <400> 803
 55 actttatttc caaattcact ttac 25
 <210> 804
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Secuencia miscelánea
 <400> 804
 65 gtgcgtgcgt gcgtgc 16

<210> 805
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
5
<220>
<223> Secuencia miscelánea
10 <400> 805
ctgcctgcct gcctgc 16

REIVINDICACIONES

1. Un método de ensayo o de determinación de la neurotoxicidad aguda *in vivo* de una molécula que comprende medir las oscilaciones de calcio *in vitro* en células neuronales que están en contacto con la molécula, en donde la molécula comprende un polinucleótido que tiene una puntuación de secuencia mayor o igual a 0,2, en donde el polinucleótido se refiere a dos o más nucleótidos unidos en secuencia, y en donde la puntuación de secuencia se calcula por la fórmula (I):

$$(1) \quad \frac{\text{número de nucleótidos C o análogos de los mismos en el polinucleótido} - \text{número de nucleótidos G o análogos de los mismos en el polinucleótido}}{\text{longitud nucleotídica total (número) del polinucleótido}}$$

y en donde la molécula tiene neurotoxicidad aguda *in vivo* tolerable cuando las células neuronales en contacto con la molécula presentan oscilaciones de calcio a un nivel de un 30 % menor o mayor que el de las células de control vehículo, o a un nivel mayor que el de las células de control vehículo.

2. Un método para seleccionar o identificar una molécula que tenga neurotoxicidad aguda *in vivo* tolerable que comprende medir las oscilaciones de calcio *in vitro* en células neuronales que están en contacto con la molécula, en donde la molécula se selecciona o identifica como que tiene neurotoxicidad aguda *in vivo* tolerable cuando las células neuronales en contacto con la molécula presentan oscilaciones de calcio a un nivel de un 30 % menor o mayor que el de las células de control vehículo, o a un nivel mayor que el de las células de control vehículo, en donde la molécula comprende un polinucleótido que tiene una puntuación de secuencia mayor o igual a 0,2, en donde el polinucleótido se refiere a dos o más nucleótidos unidos en secuencia, y en donde la puntuación de secuencia se calcula por la fórmula (I):

$$(1) \quad \frac{\text{número de nucleótidos C o análogos de los mismos en el polinucleótido} - \text{número de nucleótidos G o análogos de los mismos en el polinucleótido}}{\text{longitud nucleotídica total (número) del polinucleótido}}$$

3. El método de las reivindicaciones 1 o 2, en donde las oscilaciones de calcio en las células neuronales que han estado en contacto con la molécula son de aproximadamente un 70 % o más, aproximadamente un 75 % o más, aproximadamente un 80 % o más, aproximadamente un 85 % o más, aproximadamente un 90 % o más, aproximadamente un 95 % o más, aproximadamente un 96 % o más, aproximadamente un 97 % o más, aproximadamente un 98 % o más, aproximadamente un 99 % o más, aproximadamente un 100 % o más, aproximadamente un 120 % o más, aproximadamente un 140 % o más, aproximadamente un 160 % o más, aproximadamente un 180 % o más, aproximadamente un 200 % o más, aproximadamente un 220 % o más, aproximadamente un 240 % o más, o aproximadamente un 250 % o más en comparación con las oscilaciones de calcio en las células de control vehículo.

4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde las oscilaciones de calcio son oscilaciones de calcio dependientes del receptor AMPA.

5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde las oscilaciones de calcio se miden en presencia de iones Mg^{2+} .

6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además medir la intensidad de tubulina de la molécula en un cultivo de células neuronales.

7. El método de la reivindicación 6, en donde la molécula reduce menos de aproximadamente un 25 %, menos de aproximadamente un 20 %, menos de aproximadamente un 15 %, menos de aproximadamente un 10 %, menos de aproximadamente un 5 % o menos de aproximadamente un 1 % de la intensidad de tubulina en el cultivo de las células neuronales.

Figura 1

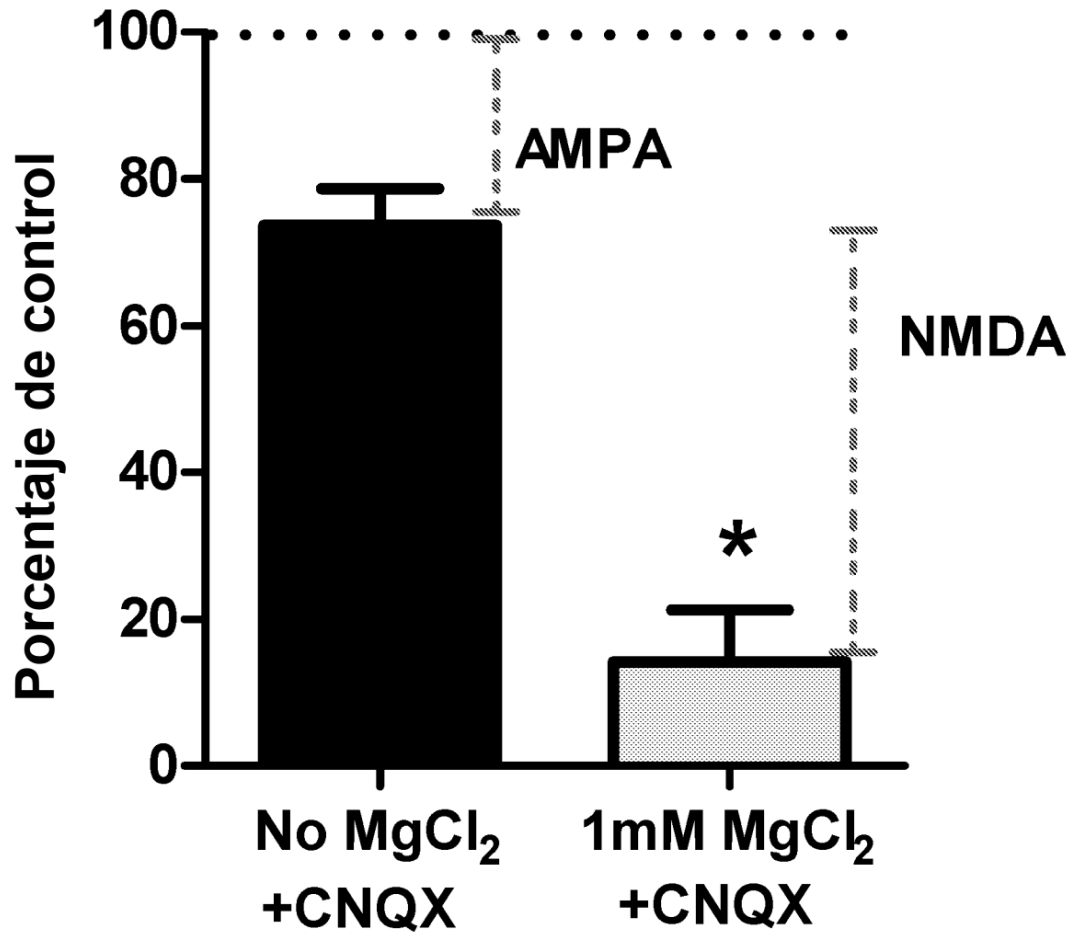


Figura 2

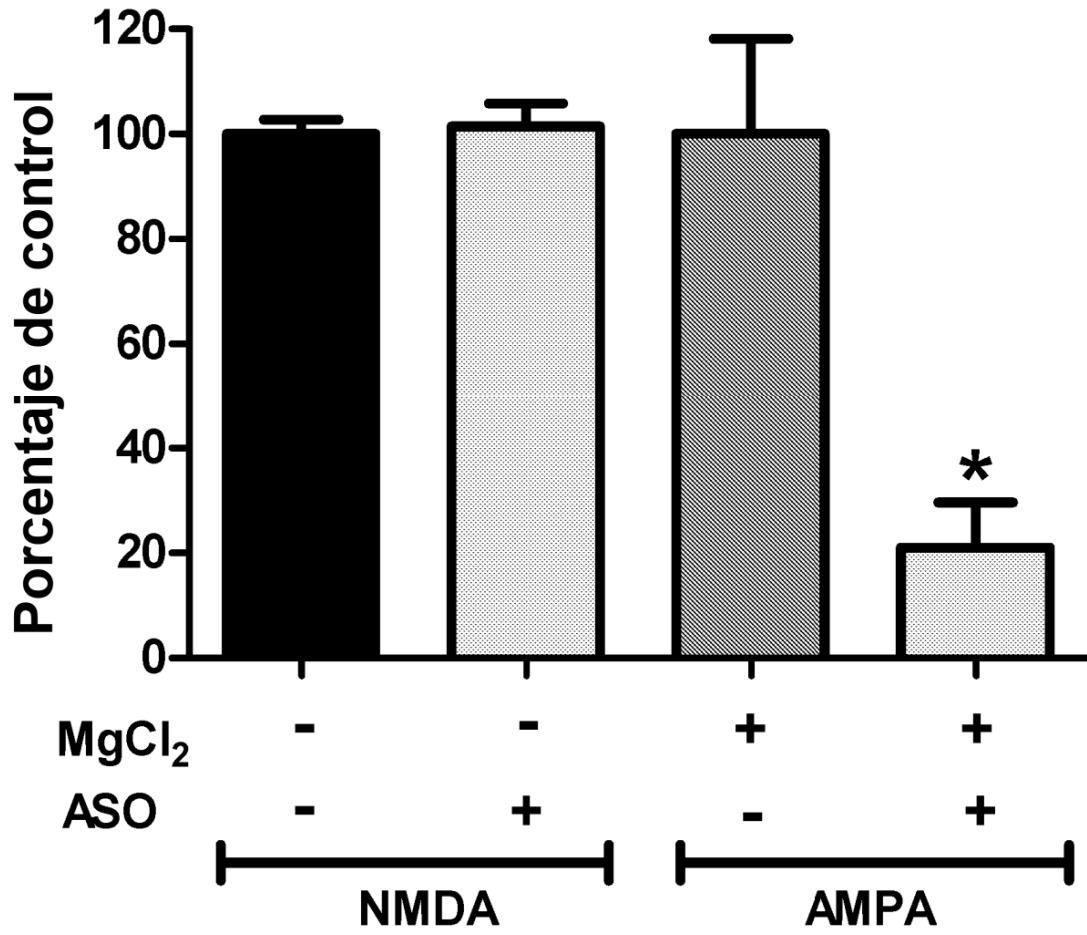


Figura 3

Puntuación de secuencia frente a tolerabilidad *in vivo*

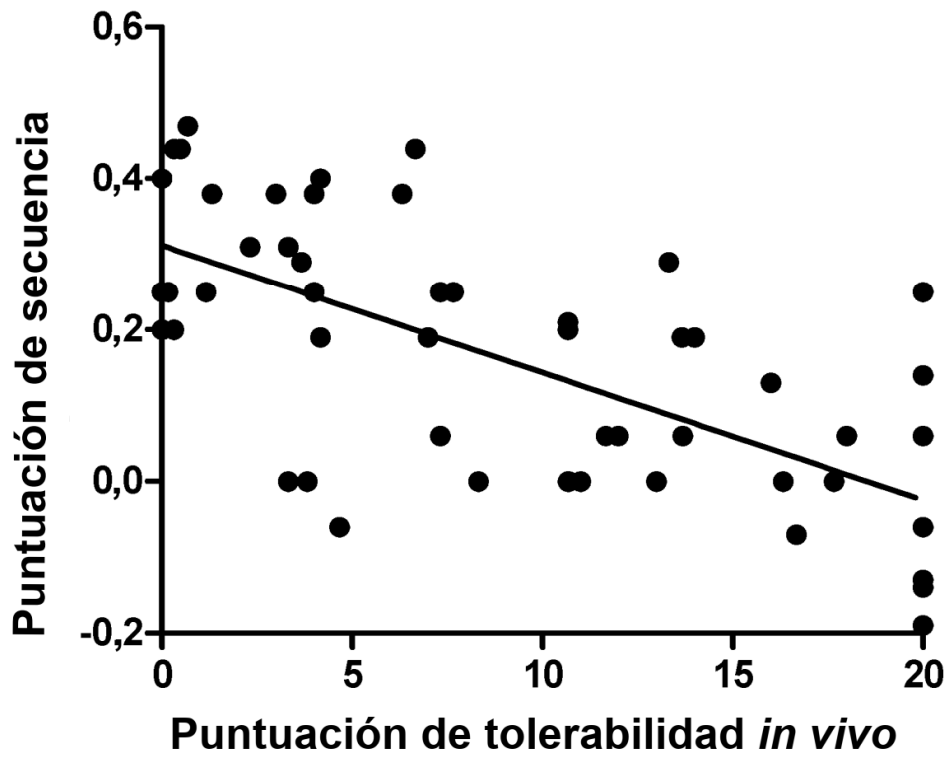


Figura 4

Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	SEQ ID NO:	Inicio preARNm NG_007398	final preARNm NG_007398	Datos oscilación % control
ASO-001167	ASO-001167	AAAgatgaaattgctcTTA	4	134947	134966	>100%
ASO-001168	ASO-001168	GAAAgatgaaattgctcCTT	5	134948	134967	100%
ASO-001169	ASO-001169	GGAaagatgaaattgctcTCT	6	134949	134968	74%
ASO-000829	ASO-000829	AAGatgaaattgctcCTC	7	134950	134965	>100%
ASO-001170	ASO-001170	TGGaaagatgaaattgctcCTC	8	134950	134969	6%
ASO-001171	ASO-001171	TTGgaaagatgaaattgctcGCT	9	134951	134970	1%
ASO-001172	ASO-001172	TTTggaaagatgaaattgctcTGC	10	134952	134971	8%
ASO-001173	ASO-001173	ATTtggaaagatgaaattgctcTTG	11	134953	134972	0%
ASO-001174	ASO-001174	AATtggaaagatgaaattgctcTTT	12	134954	134973	0%
ASO-001175	ASO-001175	CAAttggaaagatgaaattgctcATT	13	134955	134974	4%
ASO-001176	ASO-001176	TCAattggaaagatgaaattgctcAAT	14	134956	134975	0%
ASO-001177	ASO-001177	ATCaattggaaagatgaaattgctcAAA	15	134957	134976	10%
ASO-001178	ASO-001178	CATcaattggaaagatgaaattgctcGAA	16	134958	134977	62%
ASO-001181	ASO-001181	ACCcatcaattggaaattgctcGAT	17	134961	134980	73%
ASO-001179	ASO-001179	CCAatcaattggaaattgctcTGA	18	134959	134978	52%
ASO-001180	ASO-001180	CCCatcaattggaaattgctcATG	19	134960	134979	58%
ASO-001182	ASO-001182	CACcatcaattggaaattgctcAGA	20	134962	134981	92%
ASO-001183	ASO-001183	CCAccatcaattggaaattgctcAAG	21	134963	134982	58%
ASO-001184	ASO-001184	CCCaccatcaattggaaattgctcAAA	22	134964	134983	12%
ASO-001062	ASO-001062	GCCcaccatcaattggaaattgctcGAA	23	134965	134984	1%
ASO-001063	ASO-001063	TAGcccaccatcaattggaaattgctcTGG	24	134967	134986	8%
ASO-001064	ASO-001064	CTAgcccaccatcaattggaaattgctcTTG	25	134968	134987	0%
ASO-001065	ASO-001065	ACTagcccaccatcaattggaaattgctcTTT	26	134969	134988	13%
ASO-001066	ASO-001066	TACtagcccaccatcaattggaaattgctcATT	27	134970	134989	54%
ASO-000830	ASO-000830	TACtagcccaccatcaattggaaattgctcATC	28	134974	134989	>100%
ASO-000260	ASO-000260	CCctctctacatGGA	29	135077	135092	
ASO-000305	ASO-000305	TGCctctgtgacaCCC	30	135171	135186	
ASO-000304	ASO-000304	TTCaatccttggTTG	31	135194	135209	

Figura 4 cont.

Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	SEQ ID NO:	Inicio preARNm NG_007398	final preARNm NG_007398	Datos oscilación % control
ASO-000324	ASO-000324	CACacaaggttgaCAT	32	135242	135257	
ASO-000268	ASO-000268	CGTcacactcacaCAA	33	135251	135266	
ASO-000223	ASO-000223	GCCaccaaggacaGGC	34	135441	135456	
ASO-000224	ASO-000224	CAGcttccttctCTT	35	135533	135548	
ASO-000319	ASO-000319	ATCaaggtcagtcTTT	36	135585	135600	
ASO-000208	ASO-000208	CCTtcagaactcaATA	37	135690	135705	
ASO-000689	ASO-000689	AAAgtcccaggtcTGC	38	135737	135752	
ASO-000434	ASO-000434	CTAaagttccaggTCT	39	135739	135754	59%
ASO-000409	ASO-000409	TAAagttccaggTCT	40	135739	135753	>100%
ASO-000432	ASO-000432	CCTaaagttccagGTC	41	135740	135755	63%
ASO-000391	ASO-000391	TAAagttccagGTC	42	135740	135753	72%
ASO-001779	ASO-001779	TAGccctaaagttccagGTC	43	135740	135759	54%
ASO-000899	ASO-000899	CTAaagttccagGTC	44	135740	135754	
ASO-000398	ASO-000398	CCCTaaagttccaGGT	45	135741	135756	76%
ASO-001778	ASO-001778	TTAgccctaaagttccaGGT	46	135741	135760	86%
ASO-000414	ASO-000414	GCCctaaagttcccAGG	47	135742	135757	42%
ASO-000403	ASO-000403	CCCTaaagttcccAGG	48	135742	135756	72%
ASO-001780	ASO-001780	GTTagccctaaagttcccAGG	49	135742	135761	28%
ASO-000433	ASO-000433	GCCctaaagttccCAG	50	135743	135757	34%
ASO-000411	ASO-000411	CCCTaaagttccCAG	51	135743	135756	51%
ASO-001781	ASO-001781	GGTtagccctaaagttccCAG	52	135743	135762	37%
ASO-000389	ASO-000389	TAGccctaaagttccaCCA	53	135744	135759	96%
ASO-001939	ASO-001939	TAGccctaaagttccaCCA	54	135744	135759	>100%
ASO-001932	ASO-001932	TAGccctaaagttccaCCA	55	135744	135759	86%
ASO-001925	ASO-001925	TAGccctaaagttccaCCA	56	135744	135759	>100%
ASO-001924	ASO-001924	TAGccctaaagttccaCCA	57	135744	135759	100%
ASO-001952	ASO-001952	TAGccctaaagttccaCCA	58	135744	135759	79%
ASO-001931	ASO-001931	TAGccctaaagttccaCCA	59	135744	135759	83%
ASO-001953	ASO-001953	TAGccctaaagttccaCCA	60	135744	135759	97%

Figura 4 cont.

Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	SEQ ID NO:	Inicio preARNm NG_007398	final preARNm NG_007398	Datos oscilación % control
ASO-001945	ASO-001945	TAGccctaaagtcCCA	61	135744	135759	68%
ASO-001946	ASO-001946	TAGccctaaagtcCCA	62	135744	135759	>100%
ASO-001971	ASO-001971	TAGccctaaagtcCCA	63	135744	135759	81%
ASO-001938	ASO-001938	TAGccctaaagtcCCA	64	135744	135759	87%
ASO-001959	ASO-001959	TAGccctaaagtcCCA	65	135744	135759	83%
ASO-001965	ASO-001965	TAGccctaaagtcCCA	66	135744	135759	83%
ASO-001782	ASO-001782	TGGTtagccctaaagtcCCA	67	135744	135763	75%
ASO-000900	ASO-000900	TAGccctaaagtcCCA	68	135744	135759	
ASO-000435	ASO-000435	TTAgccctaaagtCCC	69	135745	135760	29%
ASO-000423	ASO-000423	GTTtagccctaaagTCC	70	135746	135761	>100%
ASO-000442	ASO-000442	TAGccctaaagTCC	71	135746	135759	88%
ASO-000416	ASO-000416	GGTtagccctaaagGTC	72	135747	135762	
ASO-000438	ASO-000438	GTTtagccctaaagTCC	73	135748	135761	61%
ASO-000581	ASO-000581	ACTggtagccctAAA	74	135750	135765	4%
ASO-000639	ASO-000639	AACTggtagccctTAA	75	135751	135766	31%
ASO-000558	ASO-000558	GAActggtagccctCTA	76	135752	135767	80%
ASO-000597	ASO-000597	GAGAactggtagccctCCC	77	135754	135769	2%
ASO-000245	ASO-000245	TACaaagagaactGGT	78	135760	135775	
ASO-000897	ASO-000897	CACaagtccttacAAA	79	135770	135785	
ASO-000185	ASO-000185	GGCacaagtccttACA	80	135772	135787	
ASO-000426	ASO-000426	AGGcacaagtcctTTA	81	135774	135788	>100%
ASO-000417	ASO-000417	GAGgcacaagtcctTTA	82	135774	135789	76%
ASO-000393	ASO-000393	AGAggcacaagtcCCT	83	135775	135790	78%
ASO-000449	ASO-000449	AAGaggcacaagtcCCT	84	135776	135791	82%
ASO-000406	ASO-000406	AGAggcacaagtcCCT	85	135776	135790	74%
ASO-000392	ASO-000392	CCAaggcacaagtcGTC	86	135778	135793	74%
ASO-000444	ASO-000444	CAAaggcacaagtcGTC	87	135778	135792	>100%
ASO-000443	ASO-000443	CCCaaggcacaagtcAGT	88	135779	135794	90%
ASO-000450	ASO-000450	CAAaggcacaagtcAGT	89	135779	135792	36%

Figura 4 cont.

Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	SEQ ID NO:	Inicio preARNm NG_007398	final preARNm NG_007398	Datos oscilación % control
ASO-000258	ASO-000258	CTCcaagaggcaCAA	90	135781	135796	
ASO-000205	ASO-000205	TGGcctgggaagGAC	91	135876	135891	
ASO-000213	ASO-000213	GGTgaggctgggaATT	92	135984	135999	
ASO-000293	ASO-000293	GTGaggctgggaATT	93	135984	135998	
ASO-000321	ASO-000321	TGGtgaggctgggAAT	94	135985	136000	
ASO-000226	ASO-000226	CTCagtatggagtAGG	95	136040	136055	
ASO-000682	ASO-000682	AATtccaccctcaGTA	96	136049	136064	73%
ASO-000673	ASO-000673	TTAatttccacctCAG	97	136051	136066	42%
ASO-000578	ASO-000578	CTTaatttccaccTCA	98	136052	136067	40%
ASO-000540-21	ASO-002180	CCTTaatttccaccTCA	99	136052	136068	
ASO-000540-22	ASO-002192	CCTTaatttccaccCctCA	100	136052	136068	
ASO-000540-23	ASO-002109	CCTTaatttccaccCctCA	101	136052	136068	
ASO-000540-24	ASO-002121	TcCctTaatttccaccCT	102	136054	136070	
ASO-000540-25	ASO-002133	TcCCTtaatttccaccCT	103	136054	136070	
ASO-000540-26	ASO-002145	TcCCTtaatttccaccCT	104	136054	136070	
ASO-000540-27	ASO-002157	TcCCTTaatttccaccCT	105	136054	136070	
ASO-000540-28	ASO-002169	TCcCTTaatttccaccCT	106	136054	136070	
ASO-000540-29	ASO-002181	TCCcttaatttccaccCT	107	136054	136070	
ASO-000540-3	ASO-002154	CCCTtaatttccaccCtC	108	136053	136069	
ASO-000540-42	ASO-002147	CCCTtaatttccaccTCA	109	136052	136069	
ASO-000540-43	ASO-002159	CCCTtaatttccaccCtCA	110	136052	136069	
ASO-000540-44	ASO-002171	CCCTtaatttccaccCTCA	111	136052	136069	
ASO-000540-45	ASO-002183	CCCTtaatttccaccCctCA	112	136052	136069	
ASO-000540-46	ASO-002195	CCCTtaatttccaccCtCA	113	136052	136069	

Figura 4 cont.

Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	SEQ ID NO:	Inicio preARNm NG_007398	final preARNm NG_007398	Datos oscilación % control
ASO-000540-47	ASO-002196	CCCTaatttcacCctCA	114	136052	136069	
ASO-000540-48	ASO-002200	CCCTaatttcacCccTCA	115	136052	136069	
ASO-000540-49	ASO-002204	CCCTaatttcacCcCtCA	116	136052	136069	
ASO-000540-5	ASO-002178	CCcTtaatttcAcccTC	117	136053	136069	
ASO-000540-50	ASO-002208	CCCTaatttcAccCtCA	118	136052	136069	
ASO-000540-51	ASO-002212	CCCTaatttcAcCctCA	119	136052	136069	
ASO-000540-52	ASO-002216	TcCCTaatttcacCcTC	120	136053	136070	
ASO-000540-53	ASO-002220	TCcCTaatttcaccTC	121	136053	136070	
ASO-000540-54	ASO-002224	TCcCTTaatttcacCcTC	122	136053	136070	
ASO-000540-55	ASO-002197	TCCcTtaatttcaccCTC	123	136053	136070	
ASO-000540-69	ASO-002222	TCCcTtaatttcacCctCA	124	136052	136070	
ASO-000540-70	ASO-002226	TCCcTtaatttcaccCTCA	125	136052	136070	
ASO-000540-71	ASO-002199	TCCcTtaatttcacCcTCA	126	136052	136070	
ASO-000540-72	ASO-002203	TCCcTtaatttcacCctCA	127	136052	136070	
ASO-000540-73	ASO-002207	TCCcTtaatttcacCcCtCA	128	136052	136070	
ASO-000540-74	ASO-002211	TCCcTtaatttcAcCctCA	129	136052	136070	
ASO-000540-75	ASO-002215	TCCcTtaatttcaccCTCA	130	136052	136070	
ASO-000540-76	ASO-002219	TCCcTtaatttcacCctCA	131	136052	136070	
ASO-000540-77	ASO-002223	TCCcTtaatttcacCCTCA	132	136052	136070	
ASO-000540-8	ASO-002119	CCcTtaatttcaccCTC	133	136053	136069	
ASO-000540-9	ASO-002131	CCcTtaatttcacCcTC	134	136053	136069	
TBD-mm10	ASO-002382	CCtGATtgcctCA	135	136053	136069	

Figura 4 cont.

Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	SEQ ID NO:	Inicio preARNm NG_007398	final preARNm NG_007398	Datos oscilación % control
TBD-mm11	ASO-002299	CcTtgATtcaccctCT	136	136052	136068	
TBD-mm12	ASO-002311	CcTtaGtttcaccctCG	137	136054	136070	
TBD-mm19	ASO-002300	CCcTtgatttcaccctCA	138	136052	136069	
TBD-mm20	ASO-002312	CCcTtaatttcaccctCG	139	136054	136071	
TBD-mm21	ASO-002324	CCcTtagtttcaccctCA	140	136052	136069	
TBD-mm22	ASO-002336	CCcTtgatttcaccctCA	141	136052	136069	
TBD-mm23	ASO-002348	CCcTtgatttcaccctCG	142	136053	136070	
TBD-mm24	ASO-002360	CCcTtgatttcaccctCT	143	136052	136069	
TBD-mm31	ASO-002349	TCcCtTgatttcacCctCA	144	136053	136071	
TBD-mm32	ASO-002361	TCcCTtaatttcacCctCG	145	136052	136070	
TBD-mm33	ASO-002373	TCcCTtaatttcacCctCA	146	136053	136071	
TBD-mm34	ASO-002385	TCcCTtgatttcacCctCA	147	136052	136070	
TBD-mm35	ASO-002302	TCcCTtagtttcacCctCG	148	136054	136072	
TBD-mm36	ASO-002314	TCcCTtgatttcacCctCA	149	136054	136072	
TBD-mm7	ASO-002346	CcTtgATtcaccctCA	150	136053	136069	
TBD-mm8	ASO-002358	CcTtaGtttcaccctCA	151	136053	136069	
TBD-mm9	ASO-002370	CcTtaATtcaccctCG	152	136052	136068	
ASO-000540	ASO-000540	CCTtaatttcaccCTC	153	136053	136068	>100%
ASO-000555	ASO-000555	CTTtaatttcaccCTC	154	136053	136067	>100%
ASO-000579	ASO-000579	TTAatttcaccCTC	155	136053	136066	44%
ASO-000540-1	ASO-002130	CCcTtaatttcaccCTC	156	136053	136069	
ASO-000540-10	ASO-002143	CCcTtaatttcaccCTC	157	136053	136069	
ASO-000540-11	ASO-002155	CCcTtaatttcacCcTC	158	136053	136069	

Figura 4 cont.

Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	SEQ ID NO:	Inicio preARNm NG_007398	final preARNm NG_007398	Datos oscilación % control
ASO-000540-12	ASO-002167	CCCTaatttcacCCTC	159	136053	136069	
ASO-000540-13	ASO-002179	CCCTaatttcacCccTC	160	136053	136069	
ASO-000540-14	ASO-002191	CCttaATttcacctCA	161	136052	136068	
ASO-000540-15	ASO-002108	CCTtaatttcaccTCA	162	136052	136068	
ASO-000540-16	ASO-002120	CCTtaaTttcacctCA	163	136052	136068	
ASO-000540-17	ASO-002132	CCTtaAtttcacctCA	164	136052	136068	
ASO-000540-18	ASO-002144	CCTtaATttcacctCA	165	136052	136068	
ASO-000540-19	ASO-002156	CCTtaATttcacctTCA	166	136052	136068	
ASO-000540-2	ASO-002142	CCCTaatttcaccCTC	167	136053	136069	
ASO-000540-20	ASO-002168	CCTTaatttcaccCtCA	168	136052	136068	
ASO-000540-56	ASO-002201	TCCcttaatttcacCcTC	169	136053	136070	
ASO-000540-57	ASO-002205	TCCcTtaatttcaccTC	170	136053	136070	
ASO-000540-58	ASO-002209	TCCcTtaatttcacCcTC	171	136053	136070	
ASO-000540-59	ASO-002213	TCCcTtaatttcacCcTC	172	136053	136070	
ASO-000540-6	ASO-002190	CCCTaatttcAcCcTC	173	136053	136069	
ASO-000540-60	ASO-002217	TCCcTtaatttcAcCcTC	174	136053	136070	
ASO-000540-61	ASO-002221	TCCCTaatttcacCCTC	175	136053	136070	
ASO-000540-62	ASO-002225	TCCCTaatttcacCcCTC	176	136053	136070	
ASO-000540-63	ASO-002198	TCCCTaatttcacCcTC	177	136053	136070	
ASO-000540-64	ASO-002202	TCCCTaatttcacCcTC	178	136053	136070	
ASO-000540-65	ASO-002206	TCCCTaatttcacCcTC	179	136053	136070	
ASO-000540-66	ASO-002210	TCcCTtaatttcacCctCA	180	136052	136070	

Figura 4 cont.

Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	SEQ ID NO:	Inicio preARNm NG_007398	final preARNm NG_007398	Datos oscilación % control
ASO-000540-67	ASO-002214	TCCttaatttcacccTCA	181	136052	136070	
ASO-000540-68	ASO-002218	TCCcTtaatttcaccCtCA	182	136052	136070	
ASO-000540-mm1	ASO-002297	CCTtgatttcaccCTC	183	136053	136068	
ASO-000540-mm2	ASO-002309	CCTtaatttcgcccCTC	184	136053	136068	
ASO-000540-mm3	ASO-002321	CCTtagtttcaccCTC	185	136053	136068	
ASO-000540-mm4	ASO-002333	CCTtgatttcgcccCTC	186	136053	136068	
ASO-000540-mm5	ASO-002345	CCTtggatttcaccCTC	187	136053	136068	
ASO-000540-mm6	ASO-002357	CCTtagtttcgcccCTC	188	136053	136068	
TBD-mm1	ASO-002369	CCcttgatttcacccTC	189	136052	136068	
TBD-mm2	ASO-002381	CCcttagtttcacccTC	190	136053	136069	
TBD-mm25	ASO-002372	TcCCTtgatttcacCcTC	191	136052	136069	
TBD-mm26	ASO-002384	TcCCTtaatttcgcccTC	192	136052	136069	
TBD-mm27	ASO-002301	TcCCTtagtttcacCcTC	193	136052	136069	
TBD-mm28	ASO-002313	TcCCTtagtttcgcccTC	194	136054	136071	
TBD-mm29	ASO-002325	TcCCTtagtttcgcccTC	195	136052	136069	
TBD-mm3	ASO-002298	CCttaatttcgcccTC	196	136053	136069	
TBD-mm30	ASO-002337	AcCCTtgatttcacCcTC	197	136053	136070	
TBD-mm4	ASO-002310	CCcttgatttcgcccTC	198	136054	136070	
TBD-mm5	ASO-002322	CCcttggatttcacccTC	199	136052	136068	
TBD-mm6	ASO-002334	CCcttagtttcgcccTC	200	136052	136068	
ASO-000662	ASO-000662	CCttaatttcacCCT	201	136054	136069	81%

Figura 4 cont.

Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	SEQ ID NO:	Inicio preARNm NG_007398	final preARNm NG_007398	Datos oscilación % control
ASO-000566	ASO-000566	CCTaattcacCCT	202	136054	136068	>100%
ASO-000540-30	ASO-002193	TCCcTtaattcaccCT	203	136054	136070	
ASO-000540-31	ASO-002110	TCCcTtaattcAccCT	204	136054	136070	
ASO-000540-32	ASO-002122	TCCcTTaattcaccCT	205	136054	136070	
ASO-000540-33	ASO-002134	TCCcTtaattcacCCT	206	136054	136070	
ASO-000540-34	ASO-002146	TCCcTtaattcaCcCT	207	136054	136070	
ASO-000540-35	ASO-002158	TCCcTtaattcaCCCT	208	136054	136070	
ASO-000540-36	ASO-002170	TCCcTtaattCaccCT	209	136054	136070	
ASO-000540-37	ASO-002182	CCcTtaattcacctCA	210	136052	136069	
ASO-000540-38	ASO-002194	CCcTtaattcaccTCA	211	136052	136069	
ASO-000540-39	ASO-002111	CCcTtaattcacCctCA	212	136052	136069	
ASO-000540-4	ASO-002166	CCcTtaattcaCccTC	213	136053	136069	
ASO-000540-40	ASO-002123	CCcTtaattcaCctCA	214	136052	136069	
ASO-000540-41	ASO-002135	CCcTtaattcAcCctCA	215	136052	136069	
TBD-mm13	ASO-002323	TcCCTgatttcaccCT	216	136053	136069	
TBD-mm14	ASO-002335	TcCCTaatttcaccCA	217	136052	136068	
TBD-mm15	ASO-002347	TcCCTaatttcgccCT	218	136053	136069	
TBD-mm16	ASO-002359	TcCCTgatttcaccCA	219	136053	136069	
TBD-mm17	ASO-002371	TcCCTgatttcaccCG	220	136052	136068	
TBD-mm18	ASO-002383	TcCCTagtttcgccCT	221	136052	136068	
ASO-000628	ASO-000628	CCTaattcaCCC	222	136055	136068	67%
ASO-000642	ASO-000642	CCcTtaattcaCCC	223	136055	136069	>100%
ASO-000274	ASO-000274	TCCcTtaattcaCCC	224	136055	136070	

Figura 4 cont.

Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	SEQ ID NO:	Inicio preARNm NG_007398	final preARNm NG_007398	Datos oscilación % control
ASO-000339	ASO-000339	CCttaattcaCCC	225	136055	136068	
ASO-000536	ASO-000536	TTCccttaatttcACC	226	136056	136071	>100%
ASO-000603	ASO-000603	TCCcctaatttcACC	227	136056	136070	80%
ASO-000666	ASO-000666	TCCcctaatttcCAC	228	136057	136070	>100%
ASO-000272	ASO-000272	AGAgtagagagctGGG	229	136099	136114	
ASO-000255	ASO-000255	TGGatgagtggaactG	230	136115	136130	
ASO-000336	ASO-000336	GGAtgagtggaactG	231	136116	136129	
ASO-000206	ASO-000206	GTTggatgagtgGAA	232	136118	136132	
ASO-000271	ASO-000271	AGTtggatgagtgGGA	233	136119	136133	
ASO-000340	ASO-000340	GTTggatgagtgGGA	234	136119	136132	
ASO-000229	ASO-000229	CAGggaaccgaatCAG	235	136160	136175	
ASO-000273	ASO-000273	GCCctggctcacaTCT	236	136193	136208	
ASO-000264	ASO-000264	ACAaggcagaaacACC	237	136229	136244	
ASO-000341	ASO-000341	TGTcaacaaggCAG	238	136236	136249	
ASO-000198	ASO-000198	TGCcctgggtgccTTG	239	136355	136370	
ASO-000210	ASO-000210	AGCgggactgtggGCC	240	136371	136386	
ASO-000342	ASO-000342	GGgacagcgggactG	241	136378	136391	
ASO-000333	ASO-000333	GCGggctgggctgTCT	242	136427	136442	
ASO-000199	ASO-000199	CAGaacagacagcATG	243	136541	136556	
ASO-000280	ASO-000280	TCTatgtatgtTCA	244	136567	136582	
ASO-000211	ASO-000211	ATCtatgtatgtTTC	245	136568	136583	
ASO-000347	ASO-000347	CATctatgtataTGT	246	136570	136584	
ASO-000352	ASO-000352	ACAtctatgtataTGT	247	136570	136585	
ASO-000232	ASO-000232	CAAcagggtgcagATG	248	136600	136615	
ASO-000257	ASO-000257	AGCataaacagacAAA	249	136629	136644	
ASO-000388	ASO-000388	ATAgctactctggTGA	250	136650	136665	86%
ASO-000390	ASO-000390	TAGtctactctggTGA	251	136650	136664	78%
ASO-000413	ASO-000413	AGTctactctggTGA	252	136650	136663	97%
ASO-000405	ASO-000405	CATagctactctgGTG	253	136651	136666	2%

Figura 4 cont.

Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	SEQ ID NO:	Inicio preARNm NG_007398	final preARNm NG_007398	Datos oscilación % control
ASO-000430	ASO-000430	TAGtcactctgGTG	254	136651	136664	82%
ASO-000447	ASO-000447	TCAtagtcactctGGT	255	136652	136667	86%
ASO-000396	ASO-000396	TACatgcgtccTTT	256	136693	136706	92%
ASO-000395	ASO-000395	GATacatgcgtccTTT	257	136693	136708	>100%
ASO-000394	ASO-000394	AAGatacatgcgtCCT	258	136695	136710	>100%
ASO-000421	ASO-000421	TTCaagatacatgCGT	259	136698	136713	
ASO-000400	ASO-000400	ATTtcaagatacaTGC	260	136700	136715	
ASO-000248	ASO-000248	GCAAttcaagataCAT	261	136702	136717	
ASO-000451	ASO-000451	AAGcatttcaagaTAC	262	136704	136719	67%
ASO-000707	ASO-000707	ACAagcatttcaaGAT	263	136706	136721	
ASO-000619	ASO-000619	TTAcaagcatttcaAAG	264	136708	136723	37%
ASO-000671	ASO-000671	AAccttttcaaaGCA	265	136715	136730	
ASO-000221	ASO-000221	GTTagaacctctTTA	266	136721	136736	
ASO-000298	ASO-000298	CCAcacaggccacACG	267	136776	136791	
ASO-000311	ASO-000311	GTCtctgttggtCCC	268	136842	136857	
ASO-000290	ASO-000290	TGAacggcctctTAG	269	136871	136886	
ASO-000437	ASO-000437	CTGtgcttcaggcCTT	270	136896	136911	51%
ASO-000446	ASO-000446	TCctgtgcttcagGCC	271	136898	136913	76%
ASO-000685	ASO-000685	AATcctgtgcttcAGG	272	136900	136915	73%
ASO-000410	ASO-000410	TCCtgtgcttcAGG	273	136900	136913	>100%
ASO-000604	ASO-000604	AATcctgtgcttcCAG	274	136901	136915	57%
ASO-000490	ASO-000490	TAAcctgtgcttcCAG	275	136901	136916	76%
ASO-000529	ASO-000529	AATcctgtgctTCA	276	136902	136915	10%
ASO-000532	ASO-000532	CTAatcctgtgctTCA	277	136902	136917	100%
ASO-000508	ASO-000508	TAAcctgtgctTCA	278	136902	136916	87%
ASO-000219	ASO-000219	CCTaatcctgtgcTTC	279	136903	136918	
ASO-000656	ASO-000656	TAAcctgtgcTTC	280	136903	136916	2%
ASO-000522	ASO-000522	CTAatcctgtgcTTC	281	136903	136917	73%
ASO-000513	ASO-000513	CCTaatcctgtgcCTT	282	136904	136918	58%

Figura 4 cont.

Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	SEQ ID NO:	Inicio preARNm NG_007398	final preARNm NG_007398	Datos oscilación % control
ASO-000640	ASO-000640	TCtaatcctgtgCTT	283	136904	136919	23%
ASO-000661	ASO-000661	CTAatcctgtgCTT	284	136904	136917	26%
ASO-000478	ASO-000478	GTCtaatcctgtGCT	285	136905	136920	88%
ASO-000500	ASO-000500	TCCtaatcctgtGCT	286	136905	136919	>100%
ASO-000601	ASO-000601	CCTaatcctgtGCT	287	136905	136918	63%
ASO-000643	ASO-000643	AGTcctaactcgtGTC	288	136906	136921	25%
ASO-000600	ASO-000600	GTCtaatcctgtGTC	289	136906	136920	37%
ASO-000525	ASO-000525	TCCtaatcctgtGTC	290	136906	136919	65%
ASO-000453	ASO-000453	TCAGtcctaaccTGT	291	136908	136923	53%
ASO-000553	ASO-000553	CTTcagtcctaactCCT	292	136910	136925	96%
ASO-000622	ASO-000622	GCTtcagtcctaATC	293	136912	136926	11%
ASO-000325	ASO-000325	CTGacacaggagCCC	294	136956	136971	
ASO-000215	ASO-000215	GCCagaccagccaCAA	295	136987	137002	
ASO-000482	ASO-000482	CAGgagttgtaAGC	296	137065	137078	78%
ASO-000337	ASO-000337	TGCaggagttgtaAGC	297	137065	137080	
ASO-000480	ASO-000480	ATGcaggagttgtaAAG	298	137066	137081	41%
ASO-000644	ASO-000644	GATgcaggagttgTAA	299	137067	137082	0%
ASO-000695	ASO-000695	TGCaggagttgTAA	300	137067	137080	
ASO-000455	ASO-000455	TGAtgcaggagttGTA	301	137068	137083	8%
ASO-000531	ASO-000531	GTGatgcaggagtTGT	302	137069	137084	14%
ASO-000651	ASO-000651	TGTgatgcaggagTTG	303	137070	137085	29%
ASO-000007	ASO-000007	TGTgatgcaggaGTT	304	137071	137085	
ASO-000419	ASO-000419	GTGatgcaggaGTT	305	137071	137084	65%
ASO-000730	ASO-000730	TGTgatgcaggaGTT	306	137071	137085	
ASO-000728	ASO-000728	TGTgatgcaggaGTT	307	137071	137085	
ASO-000729	ASO-000729	TGTgatgcaggaGTT	308	137071	137085	
ASO-000727	ASO-000727	TGTgatgcaggaGTT	309	137071	137085	
ASO-000715	ASO-000715	TGTgatgcaggagTT	310	137071	137085	
ASO-000716	ASO-000716	GATgcaggagTT	311	137071	137082	

Figura 4 cont.

Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	SEQ ID NO:	Inicio preARNm NG_007398	final preARNm NG_007398	Datos oscilación % control
ASO-000721	ASO-000721	TGTgatgcaggaGTT	312	137071	137085	
ASO-000722	ASO-000722	TGTgatgcaggaGTT	313	137071	137085	
ASO-000723	ASO-000723	TGTgatgcaggaGTT	314	137071	137085	
ASO-000724	ASO-000724	TGTgatgcaggaGTT	315	137071	137085	
ASO-000725	ASO-000725	TGTgatgcaggaGTT	316	137071	137085	
ASO-000726	ASO-000726	TGTgatgcaggaGTT	317	137071	137085	
ASO-000731	ASO-000731	TGTgatgcaggaGTT	318	137071	137085	
ASO-000718	ASO-000718	TGatgcaggaGT	319	137072	137083	
ASO-000445	ASO-000445	TTGtgcagcagGAG	320	137073	137086	0%
ASO-000436	ASO-000436	CTTgtgatgcagGAG	321	137073	137087	88%
ASO-000717	ASO-000717	GTgatgcaggAG	322	137073	137084	
ASO-000570	ASO-000570	TTCTgtgatcaGGA	323	137074	137089	61%
ASO-000408	ASO-000408	TCTgtgatcaGGA	324	137074	137088	92%
ASO-000401	ASO-000401	CTTgtgatcaGGA	325	137074	137087	70%
ASO-000719	ASO-000719	TGtgcagcagGA	326	137074	137085	
ASO-000313	ASO-000313	CAGaggcagctTGG	327	137173	137188	
ASO-000331	ASO-000331	AATccctgctgtGTC	328	137223	137238	
ASO-000251	ASO-000251	AGGcaattcatCCC	329	137239	137252	
ASO-000574	ASO-000574	TGGtcaaggcttGGG	330	137326	137341	0%
ASO-000218	ASO-000218	TCTggtcaaggctTTG	331	137328	137343	
ASO-000634	ASO-000634	CTCtggcaggcTTT	332	137329	137344	0%
ASO-000497	ASO-000497	GGTgctctgtcaAGG	333	137333	137348	15%
ASO-000569	ASO-000569	GGTgctctgtCAA	334	137335	137348	>100%
ASO-000565	ASO-000565	GCTgaggctctGTT	335	137338	137353	19%
ASO-000296	ASO-000296	AGTttgtcaaggTCA	336	137358	137373	
ASO-000663	ASO-000663	GAGttgtcaagGTC	337	137359	137374	0%
ASO-000670	ASO-000670	AGTttgtcaagGTC	338	137359	137373	0%
ASO-000261	ASO-000261	GGAgttgtcaagGTT	339	137360	137375	
ASO-000262	ASO-000262	GGAgttgtcaAGG	340	137361	137375	

Figura 4 cont.

Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	SEQ ID NO:	Inicio preARNm NG_007398	final preARNm NG_007398	Datos oscilación % control
ASO-000275	ASO-000275	TGGagtttgcaAGG	341	137361	137376	
ASO-000247	ASO-000247	ATGgagtttgcaAAG	342	137362	137377	
ASO-000303	ASO-000303	TGGagtttgcaAAG	343	137362	137376	
ASO-000299	ASO-000299	ATGgagtttgcaCAA	344	137363	137377	
ASO-000270	ASO-000270	AGAtggagtttgcaGCA	345	137364	137379	
ASO-000297	ASO-000297	AGCagatggagttTGT	346	137367	137382	
ASO-000259	ASO-000259	TTcttaggcagcaAAT	347	137416	137431	
ASO-000220	ASO-000220	TGTaccacaaccaGAA	348	137462	137477	
ASO-000278	ASO-000278	GTTgccttaacTGT	349	137475	137489	
ASO-000334	ASO-000334	GCCctgattctACT	350	137505	137520	
ASO-000241	ASO-000241	TGGtgagagttcTGG	351	137583	137598	
ASO-000289	ASO-000289	TTcagatccctTCA	352	137643	137658	
ASO-000233	ASO-000233	CTcaaccaccacCAA	353	137682	137697	
ASO-000201	ASO-000201	AGGcacaagaacTTC	354	137765	137780	
ASO-000645	ASO-000645	ATCttaggctgCCC	355	137851	137865	51%
ASO-000546	ASO-000546	GATcttagctgCCC	356	137851	137866	91%
ASO-000692	ASO-000692	TGAtcttagctgGCC	357	137852	137867	
ASO-000511	ASO-000511	GATcttagctgGCC	358	137852	137866	8%
ASO-000538	ASO-000538	TGAtcttagctGGC	359	137853	137867	44%
ASO-000214	ASO-000214	ATGatcttagctGGC	360	137853	137868	
ASO-000653	ASO-000653	GATcttagctGGC	361	137853	137866	5%
ASO-000615	ASO-000615	CATgatcttagctTGG	362	137854	137869	8%
ASO-000524	ASO-000524	CCAtgatcttagctCTG	363	137855	137870	18%
ASO-000492	ASO-000492	CATgatcttagctCTG	364	137855	137869	46%
ASO-000468	ASO-000468	ACCatgatcttagGCT	365	137856	137871	88%
ASO-000698	ASO-000698	CCAtgatcttagGCT	366	137856	137870	
ASO-000593	ASO-000593	CATgatcttagGCT	367	137856	137869	25%
ASO-000519	ASO-000519	AAAccatgatcttAGG	368	137858	137873	81%
ASO-000582	ASO-000582	CTAaacatgatcTTA	369	137860	137875	21%

Figura 4 cont.

Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	SEQ ID NO:	Inicio preARNm NG_007398	final preARNm NG_007398	Datos oscilación % control
ASO-000635	ASO-000635	CCctaaaccatgaTCT	370	137862	137877	90%
ASO-000471	ASO-000471	CACcctaaccatGAT	371	137864	137879	71%
ASO-000701	ASO-000701	ATCaccctaaccATG	372	137866	137881	
ASO-000533	ASO-000533	TGAtcacctaaCCA	373	137868	137883	>100%
ASO-000323	ASO-000323	GAGgagtgccagCCC	374	137947	137962	
ASO-000329	ASO-000329	TGCaggtgggagaAGT	375	137973	137988	
ASO-000194	ASO-000194	TATctagcccaCCC	376	138003	138016	
ASO-000192	ASO-000192	CTAtctagcccaCCC	377	138003	138017	
ASO-000343	ASO-000343	TAtcctatctaGCC	378	138008	138021	
ASO-000212	ASO-000212	TTGataaagtgaGTC	379	138050	138064	
ASO-000230	ASO-000230	ATTgataaagtAGT	380	138051	138065	
ASO-000188	ASO-000188	AActattgataaAGT	381	138055	138069	
ASO-000415	ASO-000415	GAActattgatAAA	382	138057	138070	86%
ASO-000448	ASO-000448	GGAactattgaTAA	383	138058	138071	0%
ASO-000190	ASO-000190	AAAtggaactattGAT	384	138060	138075	
ASO-000191	ASO-000191	AATggaactatTGA	385	138061	138074	
ASO-000348	ASO-000348	TCAAtttaaatGGAA	386	138068	138082	
ASO-000349	ASO-000349	GTcaatttaaTGGA	387	138069	138083	
ASO-000200	ASO-000200	GGAtacagtctcaCCA	388	138089	138104	
ASO-000630	ASO-000630	GCAaacaggatacAGT	389	138096	138111	0%
ASO-000614	ASO-000614	CAAaacaggatacAGT	390	138096	138110	50%
ASO-000563	ASO-000563	AAAcaggatacAGT	391	138096	138109	>100%
ASO-000527	ASO-000527	TAGcaaacaggatACA	392	138098	138113	50%
ASO-000617	ASO-000617	ATAgcaaacaggaTAC	393	138099	138114	28%
ASO-000539	ASO-000539	AATagcaaacaggATA	394	138100	138115	82%
ASO-000691	ASO-000691	CAAtagcaaacagGAT	395	138101	138116	
ASO-000589	ASO-000589	AATagcaaacagGAT	396	138101	138115	4%
ASO-000509	ASO-000509	GCAatagcaacaGGA	397	138102	138117	
ASO-000674	ASO-000674	CAAtagcaacaGGA	398	138102	138116	

Figura 4 cont.

Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	SEQ ID NO:	Inicio preARNm NG_007398	final preARNm NG_007398	Datos oscilación % control
ASO-000488	ASO-000488	GCAatagcaaacAGG	399	138103	138117	41%
ASO-000507	ASO-000507	AGCaatagcaaacAGG	400	138103	138118	49%
ASO-000521	ASO-000521	AGCaatagcaaacCAG	401	138104	138118	53%
ASO-000288	ASO-000288	AAGcaatagcaaacCAG	402	138104	138119	
ASO-000552	ASO-000552	AAGcaatagcaaacACA	403	138105	138119	>100%
ASO-000250	ASO-000250	CAAatgtggttgaAAT	404	138223	138238	
ASO-000294	ASO-000294	GCAaatgtggttgaAAA	405	138224	138239	
ASO-000318	ASO-000318	TAGcaaatgtggtTGA	406	138226	138241	
ASO-000308	ASO-000308	CCCaaggcctctAAC	407	138263	138278	
ASO-000254	ASO-000254	AAAgaaccagatGTC	408	138361	138376	
ASO-000545	ASO-000545	AAGagggcagcagGCC	409	138377	138392	73%
ASO-000476	ASO-000476	GAAagagggcagcAGG	410	138379	138394	0%
ASO-000620	ASO-000620	CTGaaagagggcaGCA	411	138381	138396	37%
ASO-000477	ASO-000477	CCctgaaagagggCAG	412	138383	138398	18%
ASO-000562	ASO-000562	TGAttgtggcctAGG	413	138401	138416	3%
ASO-000547	ASO-000547	ATGattgtggcctTAG	414	138402	138417	24%
ASO-000696	ASO-000696	TGAttgtggcctTAG	415	138402	138416	
ASO-000279	ASO-000279	GATgtgtggcctTAG	416	138402	138415	
ASO-000543	ASO-000543	CATgattgtggcTTA	417	138403	138418	0%
ASO-000626	ASO-000626	TGAttgtggcctTTA	418	138403	138416	29%
ASO-000650	ASO-000650	ATGattgtggcctTTA	419	138403	138417	8%
ASO-000599	ASO-000599	CATgattgtggcCTT	420	138404	138418	0%
ASO-000542	ASO-000542	GCAtgattgtggcCTT	421	138404	138419	47%
ASO-000463	ASO-000463	GGCatgattgtggGCT	422	138405	138420	6%
ASO-000605	ASO-000605	GCAtgattgtggGCT	423	138405	138419	0%
ASO-000479	ASO-000479	CATgattgtggGCT	424	138405	138418	
ASO-000474	ASO-000474	GCAtgattgtggGCT	425	138406	138419	86%
ASO-000675	ASO-000675	GGCatgattgtggGCT	426	138406	138420	5%
ASO-000537	ASO-000537	AGGcatgattgtggGCT	427	138406	138421	0%

Figura 4 cont.

Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	SEQ ID NO:	Inicio preARNm NG_007398	final preARNm NG_007398	Datos oscilación % control
ASO-000287	ASO-000287	AGGgaggcatgatTGT	428	138410	138425	
ASO-000292	ASO-000292	GGGaggcatgatTGT	429	138410	138424	
ASO-000216	ASO-000216	TTAgggaggcatgATT	430	138412	138427	
ASO-000266	ASO-000266	TTAgggaggcatGAT	431	138413	138427	
ASO-000256	ASO-000256	TCTtagggaggcaTGA	432	138414	138429	
ASO-000269	ASO-000269	GAGgtggcacagaGGT	433	138460	138475	
ASO-000350	ASO-000350	CAGtgtgagaggtGG	434	138469	138483	
ASO-000353	ASO-000353	CAGtgtgagaggTG	435	138470	138483	
ASO-000310	ASO-000310	ACAaagatgaggaGGG	436	138532	138547	
ASO-000309	ASO-000309	AACaaagatgaggAGG	437	138533	138548	
ASO-000263	ASO-000263	GAAgagaatcagAAG	438	138631	138646	
ASO-000197	ASO-000197	TCTaggccagtgcCCA	439	138667	138682	
ASO-000239	ASO-000239	AGTctattaggAGG	440	138689	138702	
ASO-000267	ASO-000267	GCTcaacatggcaAAC	441	138714	138729	
ASO-000306	ASO-000306	TGCaagtccagAAA	442	138737	138751	
ASO-000345	ASO-000345	GCAagtccagAAA	443	138737	138750	
ASO-000193	ASO-000193	AATcatgggacttGCA	444	138748	138763	
ASO-000284	ASO-000284	GATttcatgtcccTCC	445	138788	138803	
ASO-000209	ASO-000209	GCTaagctaagaTGA	446	138802	138816	
ASO-000207	ASO-000207	CTAagctaagaTGA	447	138802	138815	
ASO-000301	ASO-000301	TAGacattcacaGAC	448	138822	138836	
ASO-000234	ASO-000234	TATagacattcaCAG	449	138824	138838	
ASO-000332	ASO-000332	AAAcacacaatacACT	450	138840	138855	
SPC-15693-01	ASO-002268	CAGcaacagtcagtGT	451	138869	138884	
SPC-15692-01	ASO-002268	ACagcaacagtcagTG	452	138870	138885	
SPC-15691-01	ASO-002260	TAcagcaacagtcagGT	453	138871	138886	
SPC-15690-01	ASO-002252	TTAcagcaacagtcAG	454	138872	138887	

Figura 4 cont.

Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	SEQ ID NO:	Inicio preARNm NG_007398	final preARNm NG_007398	Datos oscilación % control
SPC-15689-01	ASO-002244	TTTacagcaacagtCA	455	138873	138888	
SPC-15688-01	ASO-002290	TTtacagcaacaGTC	456	138874	138889	
SPC-15687-01	ASO-002274	CTtttacagcaacaGT	457	138875	138890	
SPC-15686-01	ASO-002275	ACttttacagcaaCAG	458	138876	138891	
SPC-15685-01	ASO-002267	CActtttacagcaaCA	459	138877	138892	
SPC-15684-01	ASO-002259	TCActtttacagcAAC	460	138878	138893	
SPC-15683-01	ASO-002251	TTCacttttacagCAA	461	138879	138894	
SPC-15682-01	ASO-002243	ATTcacttttacagCA	462	138880	138895	
SPC-15681-01	ASO-002234	AATtcacttttacaGC	463	138881	138896	
SPC-15680-01	ASO-002289	AAATcacttttACAG	464	138882	138897	
SPC-15679-01	ASO-002281	CAAattcactttTACA	465	138883	138898	
ASO-002090	ASO-002090	ATTtCcaaattcactTtTAC	466	138884	138903	>100%
ASO-002043	ASO-002043	AttTCcaaattcactTTAC	467	138884	138903	>100%
ASO-002076	ASO-002076	AttTCcaaattcacTtTAC	468	138884	138903	>100%
ASO-002062	ASO-002062	ATTtCcaaattcactTtTAC	469	138884	138903	>100%
ASO-002082	ASO-002082	AttTcCaaattcactTtTAC	470	138884	138903	>100%
ASO-000753	ASO-000753	ATTTcaaattcactTTTAC	471	138884	138903	>100%
ASO-001940	ASO-001940	AttTCcaaattcactTtTAC	472	138884	138903	85%
ASO-001933	ASO-001933	AttTCcaaattcactTTTAC	473	138884	138903	>100%
ASO-001919	ASO-001919	ATTTcaaattcactTTTAC	474	138884	138903	>100%
ASO-002094	ASO-002094	AttTCcaaattcacTtTtTAC	475	138884	138903	83%
ASO-002034	ASO-002034	ATTtCcaaattcactTtTAC	476	138884	138903	>100%
ASO-002036	ASO-002036	ATtCcAaattcactTTTAC	477	138884	138903	>100%
ASO-002084	ASO-002084	ATTtCcaaattcacTtTtTAC	478	138884	138903	>100%
ASO-002037	ASO-002037	ATTTcaaattcaCtTtTAC	479	138884	138903	>100%

Figura 4 cont.

Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	SEQ ID NO:	Inicio preARNm NG_007398	final preARNm NG_007398	Datos oscilación % control
ASO-002058	ASO-002058	ATTtCcaaattcacTtTAC	480	138884	138903	>100%
ASO-002057	ASO-002057	ATTtCcaaattcaCttTAC	481	138884	138903	>100%
ASO-001926	ASO-001926	ATTTCcaaattcactTTAC	482	138884	138903	79%
ASO-002092	ASO-002092	ATtCCaaattcactTtTAC	483	138884	138903	>100%
ASO-002023	ASO-002023	ATTtCcaaattcacTtTAC	484	138884	138903	>100%
ASO-000758	ASO-000758	ATTtcaaattcactttTAC	485	138884	138903	>100%
ASO-002065	ASO-002065	ATtCCaaattcactTtTAC	486	138884	138903	>100%
ASO-002038	ASO-002038	ATTtCcaaattcacTtTAC	487	138884	138903	>100%
ASO-002039	ASO-002039	ATtTCcaaattcacTtTAC	488	138884	138903	35%
ASO-000763	ASO-000763	ATtccaattcacttttTAC	489	138884	138903	>100%
ASO-000768	ASO-000768	AttccaattcacttttTAC	490	138884	138903	>100%
ASO-001933-mm1	ASO-002291	GtTTcCaaattcactTTtAC	491	138884	138903	
ASO-001933-mm2	ASO-002303	AtTTcCagattcactTTtAC	492	138884	138903	
ASO-001933-mm3	ASO-002315	TtTTcCaaattcactTTtAC	493	138884	138903	
ASO-001933-mm4	ASO-002327	GtTTcCagattcactTTtAC	494	138884	138903	
ASO-001933-mm5	ASO-002339	AtTTcCaagtctcactTTtGC	495	138884	138903	
ASO-001933-mm6	ASO-002351	AtTTcCagattcgtctTTtAC	496	138884	138903	
SPC-15678-01	ASO-002274	CCaaattcacttTAC	497	138884	138899	
SPC-15857-01	ASO-002326	ATtTcCaaattcactTTAC	498	138884	138903	
SPC-15858-01	ASO-002338	ATTtcCaaattcactTTAC	499	138884	138903	
SPC-15860-01	ASO-002362	ATTtCcaaattcactTTAC	500	138884	138903	
SPC-15864-01	ASO-002236	ATTtCcaaattcacTtTAC	501	138884	138903	
SPC-15868-01	ASO-002269	ATtTCcaaattcactTtTAC	502	138884	138903	

Figura 4 cont.

Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	SEQ ID NO:	Inicio preARNm NG_007398	final preARNm NG_007398	Datos oscilación % control
SPC-15872-01	ASO-002237	ATtCCaaattcactTTAC	503	138884	138903	
SPC-15873-01	ASO-002246	ATTtCcaaattcactTTAC	504	138884	138903	
SPC-15874-01	ASO-002254	ATTTccaaattcacTtTAC	505	138884	138903	
SPC-15878-01	ASO-002284	ATtTccAaattcactTTAC	506	138884	138903	
SPC-15879-01	ASO-002229	ATTTccaaattcactTTAC	507	138884	138903	
SPC-15880-01	ASO-002238	ATTTccaaattcactTtTAC	508	138884	138903	
SPC-15883-01	ASO-002263	ATtTcCaaattcactTTAC	509	138884	138903	
SPC-15888-01	ASO-002239	ATTTccaaattcactTtTAC	510	138884	138903	
ASO-000754	ASO-000754	TATTTcCaaattcacTTTTA	511	138885	138904	>100%
ASO-002055	ASO-002055	TAtTtCcaaattcacTtTTA	512	138885	138904	>100%
ASO-002035	ASO-002035	TAtTtCcaaattcactTTTA	513	138885	138904	>100%
ASO-002048	ASO-002048	TATtTcCaaattcaCtTTA	514	138885	138904	>100%
ASO-002053	ASO-002053	TAtTtCcaaattcactTTTA	515	138885	138904	>100%
ASO-002067	ASO-002067	TAtTTcCaaattcaCtTTA	516	138885	138904	>100%
ASO-001954	ASO-001954	TATTTcCaaattcactTTTA	517	138885	138904	>100%
ASO-001947	ASO-001947	TATTTcCaaattcacTTTTA	518	138885	138904	>100%
ASO-002081	ASO-002081	TATtTcCaaattcacTtTTA	519	138885	138904	>100%
ASO-001966	ASO-001966	TAtTTcCaaattcacTtTTA	520	138885	138904	>100%
ASO-002025	ASO-002025	TAtTtCcaaattcactTTTA	521	138885	138904	>100%
ASO-002033	ASO-002033	TATtTcCaaattcacTtTTA	522	138885	138904	>100%
ASO-001960	ASO-001960	TaTTTcCaaattcacTtTTA	523	138885	138904	>100%
ASO-002056	ASO-002056	TAttTCaaattcacTtTTA	524	138885	138904	>100%
ASO-002063	ASO-002063	TATtTcCaaattcacTtTTA	525	138885	138904	>100%
ASO-002089	ASO-002089	TATTTcCaaattcaCtTTA	526	138885	138904	>100%
ASO-002073	ASO-002073	TAtTtCcaaattcacTtTTA	527	138885	138904	>100%
ASO-002027	ASO-002027	TATtTcCaaattcaCtTTA	528	138885	138904	>100%

Figura 4 cont.

Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	SEQ ID NO:	Inicio preARNm NG_007398	final preARNm NG_007398	Datos oscilación % control
ASO-002075	ASO-002075	TATtTccaaattcaCTtTA	529	138885	138904	>100%
ASO-002028	ASO-002028	TAtTTccaaattcaCttTTA	530	138885	138904	77%
ASO-002085	ASO-002085	TAtTTccaaattcaCtTtTA	531	138885	138904	>100%
ASO-002083	ASO-002083	TAttTCcaaattcacTtTTA	532	138885	138904	>100%
ASO-000759	ASO-000759	TATttccaaattcacttTTA	533	138885	138904	>100%
ASO-000769	ASO-000769	TatttccaaattcactttTA	534	138885	138904	>100%
ASO-000764	ASO-000764	TAttccaaattcactttTA	535	138885	138904	>100%
ASO-001954-mm1	ASO-002340	TATTTc g gattcactTTTA	536	138885	138904	
ASO-001954-mm2	ASO-002352	TATTTc g gaattcactTTTA	537	138885	138904	
ASO-001954-mm3	ASO-002364	G ATTTccaaattcactTTTA	538	138885	138904	
ASO-001954-mm4	ASO-002376	GG TTTccaaattcactTTTA	539	138885	138904	
ASO-001954-mm5	ASO-002293	A ATTTccagattcactTTTA	540	138885	138904	
ASO-001954-mm6	ASO-002305	TATTTcca ag ttc g ctTTTA	541	138885	138904	
SPC-15677-01	ASO-002266	TCCaaattcactttTA	542	138885	138900	
SPC-15859-01	ASO-002350	TAtTTccaaattcactTTTA	543	138885	138904	
SPC-15861-01	ASO-002374	TAtTTccaaattcacTtTTA	544	138885	138904	
SPC-15862-01	ASO-002386	TATTTccaaattcaCTtTTA	545	138885	138904	
SPC-15863-01	ASO-002227	TATtTccaaattcactTTTA	546	138885	138904	
SPC-15865-01	ASO-002245	TAttTCcaaattcactTTTA	547	138885	138904	
SPC-15867-01	ASO-002261	TATtTccaaattcacTtTTA	548	138885	138904	
SPC-15869-01	ASO-002276	TATttCcaaattcactTTTA	549	138885	138904	
SPC-15871-01	ASO-002228	TATTTccaaattcaCtTTA	550	138885	138904	

Figura 4 cont.

Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	SEQ ID NO:	Inicio preARNm NG_007398	final preARNm NG_007398	Datos oscilación % control
SPC-15882-01	ASO-002255	TATTtccaaattcactTTTA	551	138885	138904	
SPC-15886-01	ASO-002285	TATTtccaaattcacTTTA	552	138885	138904	
SPC-15887-01	ASO-002230	TATTtccaaattcacTtTTA	553	138885	138904	
SPC-15890-01	ASO-002256	TATTtccaaattcAcTtTTA	554	138885	138904	
SPC-15893-01	ASO-002279	TATTtccaaattcActTtTTA	555	138885	138904	
ASO-002072	ASO-002072	TTAttTccaaattcaCTtTT	556	138886	138905	>100%
ASO-000755	ASO-000755	TTATTtccaaattcaCTTTT	557	138886	138905	>100%
ASO-002071	ASO-002071	TtAtTtCcaaattcacTTTT	558	138886	138905	89%
ASO-000760	ASO-000760	TTAttTccaaattcactTTT	559	138886	138905	>100%
ASO-001920	ASO-001920	TTATTtccaaattcaCTTTT	560	138886	138905	>100%
ASO-002080	ASO-002080	TTatTTccaaattcacTTTT	561	138886	138905	>100%
ASO-001927	ASO-001927	TTATTtccaaattcacTTTT	562	138886	138905	>100%
ASO-001941	ASO-001941	TTaTTtccaaattcaCTtTT	563	138886	138905	>100%
ASO-002045	ASO-002045	TTaTtTcCaaattcacTTTT	564	138886	138905	>100%
ASO-001934	ASO-001934	TtATTtccaaattcaCTtTT	565	138886	138905	70%
ASO-002074	ASO-002074	TTatTTccaaattcaCTtTT	566	138886	138905	89%
ASO-002093	ASO-002093	TTAtTtccaaattcACtTT	567	138886	138905	>100%
ASO-002054	ASO-002054	TTaTTtccaaattcaCtTTT	568	138886	138905	81%
ASO-002091	ASO-002091	TTaTtTccaaattcaCtTTT	569	138886	138905	>100%
ASO-002064	ASO-002064	TTaTtTccaaattcaCTtTT	570	138886	138905	>100%
ASO-002066	ASO-002066	TTATTtccaaattCacTtTT	571	138886	138905	96%
ASO-002044	ASO-002044	TTAtTtccaaattcaCtTTT	572	138886	138905	>100%
ASO-002047	ASO-002047	TTATTtccaaattCaCtTT	573	138886	138905	>100%
ASO-002046	ASO-002046	TTatTtCcaaattcacTTTT	574	138886	138905	>100%
ASO-000765	ASO-000765	TTatttccaaattcacttTT	575	138886	138905	>100%
ASO-000770	ASO-000770	TtatttccaaattcacttTT	576	138886	138905	>100%
ASO-001941-mm1	ASO-002317	TTaTTtccaaattcaCTtTT	577	138886	138905	

Figura 4 cont.

Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	SEQ ID NO:	Inicio preARNm NG_007398	final preARNm NG_007398	Datos oscilación % control
ASO-001941-mm2	ASO-002329	TTaTTtccaaattcaCTtTA	578	138886	138905	
ASO-001941-mm3	ASO-002341	TTaTTtccaaattcaCTtTG	579	138886	138905	
ASO-001941-mm4	ASO-002353	ATaTTtccagattcaCTtTT	580	138886	138905	
ASO-001941-mm5	ASO-002365	TTaTTtccaaattcaCTtTC	581	138886	138905	
ASO-001941-mm6	ASO-002377	TTaTTtccagattcaCTtTT	582	138886	138905	
SPC-15676-01	ASO-002258	TTcCaaattcactTTT	583	138886	138901	
SPC-15866-01	ASO-002253	TTAtTtccaaattcaCTtTT	584	138886	138905	
SPC-15870-01	ASO-002283	TTAttTccaaattcacTTTT	585	138886	138905	
SPC-15875-01	ASO-002262	TTATtccaaattcacTTTT	586	138886	138905	
SPC-15876-01	ASO-002270	TTATtccaaattcaCtTTTT	587	138886	138905	
SPC-15877-01	ASO-002277	TTATtccaaattcActTTT	588	138886	138905	
SPC-15881-01	ASO-002247	TTaTTtccaaattcacTTTT	589	138886	138905	
SPC-15884-01	ASO-002271	TTAtTtccaaattcacTTTT	590	138886	138905	
SPC-15885-01	ASO-002278	TTaTTtccaaattcActTTT	591	138886	138905	
SPC-15889-01	ASO-002248	TTaTTtccaaattcActTTT	592	138886	138905	
SPC-15891-01	ASO-002264	TTAtTtccaaattcActTTT	593	138886	138905	
SPC-15892-01	ASO-002272	TTaTTtccaaattcActTTT	594	138886	138905	
SPC-15894-01	ASO-002286	TTAtTtccaaattcActTTT	595	138886	138905	
SPC-15895-01	ASO-002231	TTATtccaaattcActTTT	596	138886	138905	
SPC-15896-01	ASO-002240	TTATtccaaattcActTTT	597	138886	138905	

Figura 4 cont.

Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	SEQ ID NO:	Inicio preARNm NG_007398	final preARNm NG_007398	Datos oscilación % control
ASO-002020	ASO-002020	AcTTTatttccaaattcactTTtaC	598	138884	138908	18%
ASO-000756	ASO-000756	TTTATttccaaattcACTTT	599	138887	138906	>100%
ASO-001967	ASO-001967	TTtATttccaaattcActTT	600	138887	138906	>100%
ASO-001955	ASO-001955	TTTATttccaaattcACTTT	601	138887	138906	>100%
ASO-001948	ASO-001948	TTTAttccaaattcACTTT	602	138887	138906	>100%
ASO-002086	ASO-002086	AcTTtatttccaaattcactTTtaC	603	138884	138908	77%
ASO-002029	ASO-002029	AcTtatttccaaattcactTTtaC	604	138884	138908	29%
ASO-001961	ASO-001961	TtTATttccaaattcActTT	605	138887	138906	83%
ASO-002095	ASO-002095	ACTtatttccaaattcactTtTaC	606	138884	138908	18%
ASO-002059	ASO-002059	ACTtatttccaaattcactTTAC	607	138884	138908	35%
ASO-002077	ASO-002077	ActtatttccaaattcactTTTAC	608	138884	138908	87%
ASO-002021	ASO-002021	AcTTtatttccaaattcactttTAC	609	138884	138908	24%
ASO-000761	ASO-000761	TTTatttccaaattcacTTT	610	138887	138906	>100%
ASO-002068	ASO-002068	AcTtatttccaaattcactTtTAC	611	138884	138908	35%
ASO-000766	ASO-000766	TTtatttccaaattcactTT	612	138887	138906	>100%
ASO-000771	ASO-000771	TttatttccaaattcactTT	613	138887	138906	>100%
ASO-001967-mm1	ASO-002294	A T tATttccaaattcActTT	614	138887	138906	
ASO-001967-mm2	ASO-002306	TTtATttccaag t tcActTT	615	138887	138906	
ASO-001967-mm3	ASO-002318	G T tATttccaaattcActTT	616	138887	138906	
ASO-001967-mm4	ASO-002330	A T tATttcca g attcActTT	617	138887	138906	
ASO-001967-mm5	ASO-002342	TTtATttcca g ttcActTT	618	138887	138906	
ASO-001967-mm6	ASO-002354	C T tATttccaag t tcActTT	619	138887	138906	
SPC-15675-01	ASO-002250	TTTCaaattcacTTT	620	138887	138902	

Figura 4 cont.

Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	SEQ ID NO:	Inicio preARNm NG_007398	final preARNm NG_007398	Datos oscilación % control
ASO-002006	ASO-002006	CTtTAttccaattcACTT	621	138888	138907	0%
ASO-000757	ASO-000757	CTTTAttccaattcACTT	622	138888	138907	>100%
ASO-002017	ASO-002017	CTtTAttccaattcaCTT	623	138888	138907	>100%
ASO-001928	ASO-001928	CTTTAttccaattcACTT	624	138888	138907	>100%
ASO-001968	ASO-001968	ACTTTattccaattcACTT	625	138888	138908	>100%
ASO-001921	ASO-001921	CTTTattccaattcACTT	626	138888	138907	>100%
ASO-001989	ASO-001989	CTTTattccaattcACTT	627	138888	138907	0%
ASO-001942	ASO-001942	CTtTAttccaattcAcTT	628	138888	138907	>100%
ASO-000128	ASO-000128	TTTccaattcaCTT	629	138888	138902	
ASO-001935	ASO-001935	CtTTAttccaattcAcTT	630	138888	138907	>100%
ASO-000013	ASO-000013	ATTccaattcaCTT	631	138888	138903	91%
ASO-002002	ASO-002002	CTTtAttccaattcACTT	632	138888	138907	>100%
ASO-000762	ASO-000762	CTTtattccaattcaCTT	633	138888	138907	>100%
ASO-002010	ASO-002010	CTTtattccaattcaCTT	634	138888	138907	>100%
ASO-002005	ASO-002005	CTtTattccaattcaCTT	635	138888	138907	>100%
ASO-001998	ASO-001998	CTttAttccaattcACTT	636	138888	138907	75%
ASO-002001	ASO-002001	CTTTattccaattcaCTT	637	138888	138907	>100%
ASO-001994	ASO-001994	CTtTattccaattcACTT	638	138888	138907	45%
ASO-002013	ASO-002013	CTTtAttccaattcaCTT	639	138888	138907	30%
ASO-002009	ASO-002009	CTttAttccaattcaCTT	640	138888	138907	>100%
ASO-000767	ASO-000767	CTttattccaattcacTT	641	138888	138907	>100%
ASO-000772	ASO-000772	CtttattccaattcacTT	642	138888	138907	>100%
BMT-214296	BMT-214296	CTTTActtccaattcACTT	643	138888	138907	
ASO-000013-mm1	ASO-002366	gTTccaattcaCTT	644	138888	138903	
ASO-000013-mm2	ASO-002378	ATTccaagtcaCTT	645	138888	138903	
ASO-000013-mm3	ASO-002295	ATTccgattcaCTT	646	138888	138903	

Figura 4 cont.

Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	SEQ ID NO:	Inicio preARNm NG_007398	final preARNm NG_007398	Datos oscilación % control
ASO-000013-mm4	ASO-002307	GTTtccagattcaCTT	647	138888	138903	
ASO-000013-mm5	ASO-002319	GTTtccaaattcaCTA	648	138888	138903	
ASO-000013-mm6	ASO-002331	ATTtccagattcaCTC	649	138888	138903	
ASO-000898	ASO-000898	ATTtccaaattcaCTT	650	138888	138903	
ASO-001942-mm1	ASO-002363	CTtTAttccagattCacTT	651	138888	138907	
ASO-001942-mm2	ASO-002375	CTtTAttccaaattCacTG	652	138888	138907	
ASO-001942-mm3	ASO-002292	CTtTAttccaaattCGcTT	653	138888	138907	
ASO-001942-mm4	ASO-002304	CTtTAttccagattCacTA	654	138888	138907	
ASO-001942-mm5	ASO-002316	CTtTAttccagattCacTT	655	138888	138907	
ASO-001942-mm6	ASO-002328	CTtTAttccagattCacTT	656	138888	138907	
SPC-15674-01	ASO-002242	ATTtccaaattcACTT	657	138888	138903	
ASO-002004	ASO-002004	CTTTatttccaaatTcaCT	658	138889	138907	>100%
ASO-002012	ASO-002012	CTTtatttccaaatTcaCT	659	138889	138907	>100%
ASO-001962	ASO-001962	ACTTTatttccaaatTcaCT	660	138889	138908	>100%
ASO-001956	ASO-001956	ACTTtatttccaaatTcaCT	661	138889	138908	>100%
ASO-001949	ASO-001949	ACTTTatttccaaatTcaCT	662	138889	138908	98%
ASO-001987	ASO-001987	CTTTAttccaaatTcaCT	663	138889	138907	>100%
ASO-001991	ASO-001991	CTTtatttccaaatTcaCT	664	138889	138907	>100%
ASO-001995	ASO-001995	CTTtatttccaaatTcaCT	665	138889	138907	>100%
ASO-001992	ASO-001992	CTTTAttccaaatTcaCT	666	138889	138907	>100%
ASO-002000	ASO-002000	CTTtatttccaaatTcaCT	667	138889	138907	>100%
ASO-001996	ASO-001996	CTTtatttccaaatTcaCT	668	138889	138907	93%

Figura 4 cont.

Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	SEQ ID NO:	Inicio preARNm NG_007398	final preARNm NG_007398	Datos oscilación % control
ASO-002008	ASO-002008	CTTtattccaatTCaCT	669	138889	138907	>100%
ASO-002015	ASO-002015	CTTTAttccaatTCaCT	670	138889	138907	>100%
ASO-002016	ASO-002016	CTTtattccaatTcaCT	671	138889	138907	>100%
ASO-001986	ASO-001986	CTTTAttccaatTCACT	672	138889	138907	>100%
ASO-001995-mm1	ASO-002343	CTTtattccaatTCaCT	673	138889	138907	
ASO-001995-mm2	ASO-002355	CTTtattccaatTCaCT	674	138889	138907	
ASO-001995-mm3	ASO-002367	CTTtattccaatTCACG	675	138889	138907	
ASO-001995-mm4	ASO-002379	CTTtattccaatTCaCT	676	138889	138907	
ASO-001995-mm5	ASO-002296	CTTtattccaatTCaCT	677	138889	138907	
ASO-001995-mm6	ASO-002308	CTTtattccaatTCaCT	678	138889	138907	
SPC-15673-01	ASO-002233	TATttccaaatcACT	679	138889	138904	
ASO-002003	ASO-002003	CTTTAttccaatTCAC	680	138890	138907	>100%
ASO-002007	ASO-002007	CTTtattccaatTCAC	681	138890	138907	>100%
ASO-002011	ASO-002011	CTtTattccaatTcAC	682	138890	138907	>100%
ASO-001988	ASO-001988	CTTTAttccaatTcAC	683	138890	138907	>100%
ASO-001999	ASO-001999	CTTTAttccaatTCAC	684	138890	138907	>100%
ASO-001993	ASO-001993	CTTTAttccaatTcAC	685	138890	138907	6%
ASO-001997	ASO-001997	CTTtattccaatTcAC	686	138890	138907	>100%
ASO-001997-mm1	ASO-002320	CTTtattccaatTcAC	687	138890	138907	
ASO-001997-mm2	ASO-002332	CTTtattccaatTcAC	688	138890	138907	
ASO-001997-mm3	ASO-002344	CTTTAttccaatTcAC	689	138890	138907	
ASO-001997-mm4	ASO-002356	CTTtattccaatTcAC	690	138890	138907	

Figura 4 cont.

Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	SEQ ID NO:	Inicio preARNm NG_007398	final preARNm NG_007398	Datos oscilación % control
ASO-001997-mm5	ASO-002368	CTTatttccaagTcAC	691	138890	138907	
ASO-001997-mm6	ASO-002380	CTTgtttccaagtTcAC	692	138890	138907	
SPC-15672-01	ASO-002288	TTAttccaattCAC	693	138890	138905	
SPC-15671-01	ASO-002280	TTTatttccaaatTCA	694	138891	138906	
SPC-15670-01	ASO-002273	CTTatttccaaATTC	695	138892	138907	
SPC-15669-01	ASO-002265	ACTTatttccaAATT	696	138893	138908	
ASO-000139	ASO-000139	AACtttattccaAAT	697	138894	138909	
SPC-15668-01	ASO-002257	AACTttattccAAAT	698	138894	138909	
SPC-15667-01	ASO-002249	TAACTttattcCAA	699	138895	138910	
SPC-15666-01	ASO-002241	ATAActttattcCAA	700	138896	138911	
ASO-000118	ASO-000118	AAtaactttattCCA	701	138897	138912	
SPC-15665-01	ASO-002232	AAtaactttattCCA	702	138897	138912	
ASO-000101	ASO-000101	TAAaactttattTCC	703	138898	138913	
SPC-15664-01	ASO-002287	TAAaactttatTCC	704	138898	138913	
ASO-000148	ASO-000148	GTAataactttatTTC	705	138899	138914	
ASO-000184	ASO-000184	TAAaactttatTTC	706	138899	138913	
ASO-000112	ASO-000112	GTAataactttaTTT	707	138900	138914	
ASO-000170	ASO-000170	AGTaataactttaTTT	708	138900	138915	
ASO-000154	ASO-000154	GAGtaataactttATT	709	138901	138916	
ASO-000125	ASO-000125	AGTaataactttATT	710	138901	138915	
ASO-000167	ASO-000167	GAGtaataactTAT	711	138902	138916	
ASO-000134	ASO-000134	AGAgtaataactTAT	712	138902	138917	
ASO-000175	ASO-000175	CAGagtaataactTTA	713	138903	138918	
ASO-000178	ASO-000178	AGAgtaataactTTA	714	138903	138917	
ASO-000138	ASO-000138	CAGagtaataacTTT	715	138904	138918	

Figura 4 cont.

Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	SEQ ID NO:	Inicio preARNm NG_007398	final preARNm NG_007398	Datos oscilación % control
ASO-000171	ASO-000171	TCAgagtaataacTTT	716	138904	138919	
ASO-000236	ASO-000236	ATCagagtaataaCTT	717	138905	138920	
ASO-000127	ASO-000127	TCAgagtaataaCTT	718	138905	138919	
ASO-000177	ASO-000177	CAGagtaataaCTT	719	138905	138918	
ASO-000238	ASO-000238	AATcagagtaataACT	720	138906	138921	
ASO-000222	ASO-000222	TAAtcagagtaatAAC	721	138907	138922	
ASO-000307	ASO-000307	AATcagagtaatAAC	722	138907	138921	
ASO-000204	ASO-000204	TTAatcagagtaaTAA	723	138908	138923	
ASO-000330	ASO-000330	TAAtcagagtaaTAA	724	138908	138922	
ASO-000326	ASO-000326	TTTaatcagagtaATA	725	138909	138924	
ASO-000249	ASO-000249	TTTaatcagagtAAT	726	138910	138924	
ASO-002022	ASO-002022	TTATtccaaattcaCTtTT	727	138886	138905	>100%
ASO-002026	ASO-002026	TTatTTccaaattcaCtTTT	728	138886	138905	>100%
ASO-002024	ASO-002024	TTAttTccaaattcaCtTTT	729	138886	138905	>100%
ASO-002049	ASO-002049	ACTTatttccaaattcactTTtA C	730	138884	138908	29%
ASO-002019	ASO-002019	ActtTatttccaaattcactTTtaC	731	138884	138908	18%

"mm" indica mal emparejamiento. Estas bases mal emparejadas están subrayadas, en negrita, cursiva y resaltadas

Figura 5

Número ASO	Secuencia ASO	SEQ ID NO:	Inicio preARNm NG_007398	Final preARNm NG_007398	Puntuación tolerabilidad aguda <i>in vivo</i>	% restante ARNm de tau cerebral
ASO-00013	ATTtcaaattcaCTT	686	138888	138903	0	29
ASO-000118	AATaactttattCCA	773	138897	138912	0,17	59
ASO-000125	AGTaataactttATT	782	138901	138915		
ASO-000128	TTTcaaattcaCTT	684	138888	138902		
ASO-000134	AGAgtaataactTAT	784	138902	138917		
ASO-000170	AGTaataactttaTTT	780	138900	138915		
ASO-000178	AGAgtaataactTTA	786	138903	138917		
ASO-000204	TTAatcagagtaaTAA	795	138908	138923		
ASO-000249	TTTaatcagagAAT	798	138910	138924		
ASO-000307	AATcagagtaAAC	794	138907	138921		
ASO-000326	TTTaatcagagtaATA	797	138909	138924		
ASO-000330	TAAcagagtaaTAA	796	138908	138922		
ASO-000388	ATAgtcactctggTGA	250	136650	136665	20	
ASO-000389	TAGccctaaagtcCCA	53	135744	135759	3,83	32
ASO-000390	TAGtcactctggTGA	251	136650	136664	16,67	
ASO-000394	AAGatcatgcgtCCT	258	136695	136710	11,67	
ASO-000396	TACatgcgtccTTT	256	136693	136706	20	
ASO-000411	CCCtaaagtccCAG	51	135743	135756	13,33	
ASO-000435	TTAgccctaaagtCCC	69	135745	135760	7,17	
ASO-000442	TAGccctaaagTCC	71	135746	135759	10	
ASO-000447	TCAtagtcactctGGT	255	136652	136667	13,67	
ASO-000449	AAGaggcacaagtCCT	84	135776	135791	3,83	
ASO-000451	AAGcatttcaagaTAC	262	136704	136719	7,33	
ASO-000468	ACCatgatcttagGCT	365	137856	137871	18	
ASO-000478	GTCcctaatcctgtGCT	285	136905	136920	16	
ASO-000527	TAGcaaacaggatACA	392	138098	138113	8,33	
ASO-000540	CCTtaatttcaccCTC	153	136053	136068	0,33	29

Figura 5 cont.

Número ASO	Secuencia ASO	SEQ ID NO:	Inicio preARNm NG_007398	Final preARNm NG_007398	Puntuación tolerabilidad aguda <i>in vivo</i>	% restante ARNm de tau cerebral
ASO-000543	CATgattgtggcTTA	417	138403	138418	20	
ASO-000555	CTTaatttcaccCTC	154	136053	136067	4,17	38
ASO-000558	GAActggttagccCTA	76	135752	135767	17,67	
ASO-000566	CCTtaatttcacCCT	202	136054	136068	0	42
ASO-000581	ACTggttagccctAAA	74	135750	135765	20	
ASO-000603	TCCcttaatttcACC	227	136056	136070	0	48
ASO-000614	CAAacaggatacAGT	390	138096	138110	10,67	
ASO-000635	CCCTaaaccatgaTCT	370	137862	137877	2,33	71
ASO-000642	CCCTaatttcacCCC	223	136055	136069	0,7	30
ASO-000662	CCCTaatttcacCCT	201	136054	136069	0,5	20
ASO-000753	ATTTccaaattcactTTTAC	471	138884	138903	2,33	29
ASO-000755	TTATTccaaattcaCTTTT	587	138886	138905	1,67	18
ASO-000756	TTTATTccaaattcACTTT	644	138887	138906	0,83	10
ASO-000757	CTTTAttcceaattCACTT	677	138888	138907	0,17	6
ASO-000758	ATTtccaaattcactttTAC	485	138884	138903	0,17	49
ASO-000759	TATtccaaattcacttTTA	548	138885	138904	0,33	77
ASO-000760	TTAttcceaattcactTTT	589	138886	138905	0	63
ASO-000761	TTTatttccaaattcacTTT	655	138887	138906	0,33	44
ASO-000762	CTTtatttccaaattcaCTT	688	138888	138907	0	30
ASO-000829	AAGatgaaatttgCTC	7	134950	134965	4,67	28
ASO-000830	TACtagcccaccATC	28	134974	134989	6,67	
ASO-000898	ATTtccaaattcaCTT	705	138888	138903		
ASO-001778	TTAgccctaaagtcccaGGT	46	135741	135760	20	
ASO-001779	TAGccctaaagtcccagGTC	43	135740	135759	20	
ASO-001780	GTTagccctaaagtcccAGG	49	135742	135761	20	
ASO-001781	GGTtagccctaaagtccCAG	52	135743	135762	20	
ASO-001782	TGGtagccctaaagtccaCCA	67	135744	135763	12,33	
ASO-001919	ATTTcceaattcactTTTAC	474	138884	138903	4,33	16

Figura 5 cont.

Número ASO	Secuencia ASO	SEQ ID NO:	Inicio preARNm NG_007398	Final preARNm NG_007398	Puntuación tolerabilidad aguda <i>in vivo</i>	% restante ARNm de tau cerebral
ASO-001920	TTATttccaaattcaCTTTT	590	138886	138905	1,5	27
ASO-001921	CTTTatttccaaattCACTT	681	138888	138907	1	10
ASO-001925	TAGccctaaagtcCCA	56	135744	135759	11	
ASO-001926	ATTTcCaaattcactTTAC	482	138884	138903	0,67	46
ASO-001927	TTATttccaaattcacTTTT	592	138886	138905	1,17	44
ASO-001928	CTTTAttccaaattcACTT	679	138888	138907	1,33	6
ASO-001933	AtTTCcCaaattcactTTtAC	473	138884	138903	0,83	20
ASO-001934	TtATTtccaaattcaCTtTT	595	138886	138905	0,67	43
ASO-001935	CtTTAttccaaattCacTT	685	138888	138907	1,33	19
ASO-001940	ATtTCcCaaattcactTTtAC	472	138884	138903	0,29	22
ASO-001941	TTaTTtccaaattcaCTtTT	593	138886	138905	2	14
ASO-001942	CTtTAttccaaattCacTT	683	138888	138907	2	16
ASO-001947	TATTtccaaattcacTTTTA	533	138885	138904	3,83	26
ASO-001948	TTTAttccaaattcACTTT	647	138887	138906	0,33	11
ASO-001953	TAGccctaaagtcCCA	60	135744	135759	4	
ASO-001954	TATTTccaaattcactTTTA	532	138885	138904	1,17	23
ASO-001955	TTTATttccaaattcaCTTT	646	138887	138906	0,5	19
ASO-001956	ACTTtatttccaaatTCACT	716	138889	138908	0	15
ASO-001960	TaTTTccaaattcacTTtTA	538	138885	138904	5	23
ASO-001961	TtTATttccaaattcActTT	650	138887	138906	2,17	25
ASO-001962	ACTTTatttccaaattCACT	715	138889	138908	2	9
ASO-001966	TAtTTccaaattcacTTtTA	535	138885	138904	4,33	23
ASO-001967	TTtATttccaaattcActTT	645	138887	138906	1	22
ASO-001968	ACTTTatttccaaattCACTT	680	138888	138908	0,67	19
ASO-001995	CTTtatttccaaatTCACT	720	138889	138907	0,17	57
ASO-001997	CTTtatttccaaatTcAC	745	138890	138907		
ASO-001998	CTtTAttccaaattcACTT	691	138888	138907		
ASO-002002	CTTtAttccaaattcACTT	687	138888	138907		

Figura 5 cont.

Número ASO	Secuencia ASO	SEQ ID NO:	Inicio preARNm NG_007398	Final preARNm NG_007398	Puntuación tolerabilidad aguda <i>in vivo</i>	% restante ARNm de tau cerebral
ASO-002005	CTtTatttccaaattcaCTT	690	138888	138907		
ASO-002007	CTTtatttccaaatTCAC	740	138890	138907	0,13	26
ASO-002008	CTTtatttccaaatTCaCT	724	138889	138907	0,67	34
ASO-002009	CTtAttccaaattcaCTT	695	138888	138907		
ASO-002010	CITtatttccaaatTcaCTT	689	138888	138907		
ASO-002011	CTtTatttccaaatTcAC	741	138890	138907		
ASO-002012	CTTtatttccaaatTcACT	714	138889	138907	0	36
ASO-002016	CTTtatttccaaatTcaCT	726	138889	138907		
ASO-002022	TTATttccaaattcaCTtTT	799	138886	138905		
ASO-002023	ATTTccaaattcacTTtAC	484	138884	138903		
ASO-002024	TTAttTccaaattcaCtTTT	801	138886	138905		
ASO-002025	TAttTcCaaattcactTTTA	536	138885	138904		
ASO-002026	TTatTTccaaattcaCtTTT	800	138886	138905		
ASO-002027	TATtTccaaattcaCtTtTA	543	138885	138904		
ASO-002028	TATtTccaaattcaCtTTA	545	138885	138904		
ASO-002033	TATtTccaaattcacTtTTA	537	138885	138904		
ASO-002034	ATTTcCaaattcactTtTAC	476	138884	138903	0,83	34
ASO-002035	TAttTcCaaattcactTTTA	528	138885	138904	0,5	42
ASO-002036	ATtTcCaaattcactTTAC	477	138884	138903	0,33	34
ASO-002037	ATTTccaaattcaCtTtAC	479	138884	138903		
ASO-002038	ATtTcCaaattcacTtTAC	487	138884	138903	0	42
ASO-002043	ATtTcCaaattcactTTAC	467	138884	138903	0,83	48
ASO-002044	TTAtTtccaaattcaCtTTT	602	138886	138905		
ASO-002045	TTaTtTcCaaattcacTTTT	594	138886	138905		
ASO-002046	TTatTtCaaattcacTTTT	604	138886	138905		
ASO-002047	TTATttccaaattCaCtTT	603	138886	138905		
ASO-002048	TATtTccaaattcaCtTTA	529	138885	138904	1,17	59
ASO-002053	TATtTcCaaattcactTTTA	530	138885	138904	1	47

Figura 5 cont.

Número ASO	Secuencia ASO	SEQ ID NO:	Inicio preARNm NG_007398	Final preARNm NG_007398	Puntuación tolerabilidad aguda <i>in vivo</i>	% restante ARNm de tau cerebral
ASO-002054	TTaTTtccaaattcaCtTTT	598	138886	138905		
ASO-002055	TAtTtCcaaattcacTTtTA	527	138885	138904		
ASO-002056	TAttTCcaaattcacTTtTA	539	138885	138904		
ASO-002057	ATTTccaaattcaCttTtAC	481	138884	138903		
ASO-002058	ATTTcCaaattcacTttTAC	480	138884	138903	0,83	39
ASO-002062	ATTtcCaaattcactTTtAC	469	138884	138903		
ASO-002063	TATttCcaaattcacTTtTA	540	138885	138904		
ASO-002064	TTaTtTccaaattcaCtTTT	600	138886	138905		
ASO-002065	ATttCCaaattcactTTtAC	486	138884	138903	0	36
ASO-002066	TTATttccaaattCacTtTT	601	138886	138905		
ASO-002067	TATTTccaaattcaCTttTA	531	138885	138904		
ASO-002071	TTaTtTccaaattcacTTTT	588	138886	138905	1	33
ASO-002072	TTAttTccaaattcaCTtTT	586	138886	138905		
ASO-002073	TATttCcaaattcacTtTTA	542	138885	138904		
ASO-002074	TTatTTccaaattcaCtTTT	596	138886	138905		
ASO-002075	TATtTccaaattcaCTttTA	544	138885	138904		
ASO-002076	ATtTCcaaattcacTTtAC	468	138884	138903	0,33	60
ASO-002077	ActttatttccaaattcactTTTAC	653	138884	138908		
ASO-002080	TTatTTccaaattcacTTTT	591	138886	138905	0	36
ASO-002081	TATttCcaaattcacTtTTA	534	138885	138904		
ASO-002082	ATtTcCaaattcactTtTAC	470	138884	138903	0,13	31
ASO-002083	TAttTCcaaattcacTtTTA	547	138885	138904	0,83	54
ASO-002084	ATTTcCaaattcacTTtAC	478	138884	138903	0,33	52
ASO-002085	TATTTccaaattcaCtTtTA	546	138885	138904		
ASO-002086	AcTTtatttccaaattcactTTTa C	648	138884	138908		
ASO-002089	TATTTccaaattcaCttTTA	541	138885	138904		
ASO-002090	ATTTcCaaattcactTtTAC	466	138884	138903		
ASO-002091	TTaTtTccaaattcaCtTTT	599	138886	138905		

Figura 5 cont.

Número ASO	Secuencia ASO	SEQ ID NO:	Inicio preARNm NG_007398	Final preARNm NG_007398	Puntuación tolerabilidad aguda <i>in vivo</i>	% restante ARNm de tau cerebral
ASO-002092	ATttCCaaattcactTtTAC	483	138884	138903	0,48	14
ASO-002093	TTAtTtcaaattcACttTT	597	138886	138905		
ASO-002094	ATtTCcaaattcacTtTtAC	475	138884	138903	0,5	61

Figura 6

SEQ ID NO:	Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	Inicio preARNm NG_0073 98	Final preARNm NG_0073 98	Inicio ARNm NM_016 835	% inhibición Tau/Tubulina
4	ASO-001167	ASO-001167	AAAgatgaaattgctcTT A	134947	134966	2787	77
5	ASO-001168	ASO-001168	GAAagatgaaattgctCT T	134948	134967	2788	89
6	ASO-001169	ASO-001169	GGAaagatgaaattgctC T	134949	134968	2789	99
7	ASO-000829	ASO-000829	AAGatgaaattgctC	134950	134965	2790	99
8	ASO-001170	ASO-001170	TGGaaagatgaaattgCT C	134950	134969	2790	100
9	ASO-001171	ASO-001171	TTGgaaagatgaaattGC T	134951	134970	2791	97
10	ASO-001172	ASO-001172	TTTggaagatgaaattTG C	134952	134971	2792	96
11	ASO-001173	ASO-001173	ATTtggaaagatgaaatTT G	134953	134972	2793	43
12	ASO-001174	ASO-001174	AATtggaaagatgaaaTT T	134954	134973	2794	0
13	ASO-001175	ASO-001175	CAAttggaagatgaaAT T	134955	134974	2795	3
14	ASO-001176	ASO-001176	TCAattggaagatgaaA T	134956	134975	2796	36
15	ASO-001177	ASO-001177	ATCaattggaagatgaaA A	134957	134976	2797	45
16	ASO-001178	ASO-001178	CATcaattggaagatGA A	134958	134977	2798	26
17	ASO-001179	ASO-001179	CCAtcaattggaagaTG A	134959	134978	2799	79
18	ASO-001180	ASO-001180	CCCatcaattggaagAT G	134960	134979	2800	77
19	ASO-001181	ASO-001181	ACCcatcaattggaagGA T	134961	134980	2801	82
20	ASO-001182	ASO-001182	CACccatcaattggaagAG A	134962	134981	2802	85

Figura 6 cont.

SEQ ID NO:	Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	Inicio preARNm NG_0073 98	Final preARNm NG_0073 98	Inicio ARNm NM_016 835	% inhibición Tau/Tubulina
21	ASO-001183	ASO-001183	CCAcccatcaattggaAA G	134963	134982	2803	97
22	ASO-001184	ASO-001184	CCCaccatcaattggaA A	134964	134983	2804	89
23	ASO-001062	ASO-001062	GCCcaccatcaattgGA A	134965	134984	2805	79
24	ASO-001063	ASO-001063	TAGcccaccatcaattTG G	134967	134986	2807	98
25	ASO-001064	ASO-001064	CTAgcccaccatcaatTT G	134968	134987	2808	99
26	ASO-001065	ASO-001065	ACTagcccaccatcaATT T	134969	134988	2809	100
27	ASO-001066	ASO-001066	TACTagcccaccatcaAT T	134970	134989	2810	94
28	ASO-000830	ASO-000830	TACTagcccaccATC	134974	134989	2814	99
29	ASO-000260	ASO-000260	CCctctctacatGGA	135077	135092	2917	99
30	ASO-000305	ASO-000305	TGCctctgtgacaCCC	135171	135186	3011	99
31	ASO-000304	ASO-000304	TTCaatcctttgTTG	135194	135209	3034	96
32	ASO-000324	ASO-000324	CACacaaggtgaCAT	135242	135257	3082	99
33	ASO-000268	ASO-000268	CGTcacactcacaCAA	135251	135266	3091	99
34	ASO-000223	ASO-000223	GCCaccaaggacaGGC	135441	135456	3281	8
35	ASO-000224	ASO-000224	CAGcttgctctCTT	135533	135548	3373	99
36	ASO-000319	ASO-000319	ATCaagtcagtcTTT	135585	135600	3425	99
37	ASO-000208	ASO-000208	CCTtcagaactcaATA	135690	135705	3530	97
38	ASO-000689	ASO-000689	AAAgctccaggtcTGC	135737	135752	3577	99
39	ASO-000434	ASO-000434	CTAaagtcaggTCT	135739	135754	3579	99
40	ASO-000409	ASO-000409	TAAagtcaggTCT	135739	135753	3579	98
41	ASO-000432	ASO-000432	CCTaaagtcaggGTC	135740	135755	3580	98
42	ASO-000391	ASO-000391	TAAagtcaggGTC	135740	135753	3580	98
43	ASO-001779	ASO-001779	TAGccctaaagtcaggGT C	135740	135759	3580	100
44	ASO-000899	ASO-000899	CTAaagtcaggGTC	135740	135754	3580	6

Figura 6 cont.

SEQ ID NO:	Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	Inicio preARNm NG_0073 98	Final preARNm NG_0073 98	Inicio ARNm NM_016 835	% inhibición Tau/ Tubulina
45	ASO-000398	ASO-000398	CCCTaaagtccaGGT	135741	135756	3581	85
46	ASO-001778	ASO-001778	TTAgccctaaagtccaGG T	135741	135760	3581	100
47	ASO-000414	ASO-000414	GCCctaaagtcccAGG	135742	135757	3582	58
48	ASO-000403	ASO-000403	CCCTaaagtcccAGG	135742	135756	3582	45
49	ASO-001780	ASO-001780	GTTagccctaaagtcccAG G	135742	135761	3582	100
50	ASO-000433	ASO-000433	GCCctaaagtccCAG	135743	135757	3583	99
51	ASO-000411	ASO-000411	CCCTaaagtccCAG	135743	135756	3583	99
52	ASO-001781	ASO-001781	GGTtagccctaaagtccCA G	135743	135762	3583	100
53	ASO-000389	ASO-000389	TAGccctaaagtCCA	135744	135759	3584	100
54	ASO-001939	ASO-001939	TAGccctaaagtCCA	135744	135759	3584	100
55	ASO-001932	ASO-001932	TAGccctaaagtCCA	135744	135759	3584	100
56	ASO-001925	ASO-001925	TAGccctaaagtCCA	135744	135759	3584	100
57	ASO-001924	ASO-001924	TAGccctaaagtCCA	135744	135759	3584	100
58	ASO-001952	ASO-001952	TAGccctaaagtCCA	135744	135759	3584	100
59	ASO-001931	ASO-001931	TAGccctaaagtCCA	135744	135759	3584	100
60	ASO-001953	ASO-001953	TAGccctaaagtCCA	135744	135759	3584	100
61	ASO-001945	ASO-001945	TAGccctaaagtCCA	135744	135759	3584	100
62	ASO-001946	ASO-001946	TAGccctaaagtCCA	135744	135759	3584	99
63	ASO-001971	ASO-001971	TAGccctaaagtCCA	135744	135759	3584	100
64	ASO-001938	ASO-001938	TAGccctaaagtCCA	135744	135759	3584	100
65	ASO-001959	ASO-001959	TAGccctaaagtCCA	135744	135759	3584	100
66	ASO-001965	ASO-001965	TAGccctaaagtCCA	135744	135759	3584	99
67	ASO-001782	ASO-001782	TGGttagccctaaagtCC A	135744	135763	3584	99
68	ASO-000900	ASO-000900	TAGccctaaagtCCA	135744	135759	3584	0
69	ASO-000435	ASO-000435	TTAgccctaaagtCCC	135745	135760	3585	98
70	ASO-000423	ASO-000423	GTTagccctaaagTCC	135746	135761	3586	99

Figura 6 cont.

SEQ ID NO.	Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	Inicio preARNm NG_0073 98	Final preARNm NG_0073 98	Inicio ARNm NM_016 835	% inhibición Tau/Tubulina
71	ASO-000442	ASO-000442	TAGccctaagTCC	135746	135759	3586	91
72	ASO-000416	ASO-000416	GGTtagccctaaGTC	135747	135762	3587	100
73	ASO-000438	ASO-000438	GTTtagccctaaAGT	135748	135761	3588	98
74	ASO-000581	ASO-000581	ACTggttagccctAAA	135750	135765	3590	100
75	ASO-000639	ASO-000639	AACTggttagcccTAA	135751	135766	3591	100
76	ASO-000558	ASO-000558	GAActggttagccCTA	135752	135767	3592	100
77	ASO-000597	ASO-000597	GAGAactggttagCCC	135754	135769	3594	100
78	ASO-000245	ASO-000245	TACaaagagaactGGT	135760	135775	3600	100
79	ASO-000897	ASO-000897	CACAagtccttacAAA	135770	135785	3610	4
80	ASO-000185	ASO-000185	GGCacaagtccttACA	135772	135787	3612	99
81	ASO-000426	ASO-000426	AGGcacaagtcTTA	135774	135788	3614	52
82	ASO-000417	ASO-000417	GAGgcacaagtcTTA	135774	135789	3614	39
83	ASO-000393	ASO-000393	AGAggcacaagtcCTT	135775	135790	3615	75
84	ASO-000449	ASO-000449	AAGaggcacaagtcCCT	135776	135791	3616	95
85	ASO-000406	ASO-000406	AGAggcacaagtcCCT	135776	135790	3616	78
86	ASO-000392	ASO-000392	CCAagaggcacaGTC	135778	135793	3618	99
87	ASO-000444	ASO-000444	CAAgaggcacaGTC	135778	135792	3618	99
88	ASO-000443	ASO-000443	CCCaagaggcacaAGT	135779	135794	3619	100
89	ASO-000450	ASO-000450	CAAgaggcacaAGT	135779	135792	3619	99
90	ASO-000258	ASO-000258	CTCccaagaggcaCAA	135781	135796	3621	97
91	ASO-000205	ASO-000205	TGGccgtgggaagGAC	135876	135891	3716	90
92	ASO-000213	ASO-000213	GGTgaggctgggaATT	135984	135999	3823	100
93	ASO-000293	ASO-000293	GTGaggctgggaATT	135984	135998	3823	100
94	ASO-000321	ASO-000321	TGGtgaggctgggAAT	135985	136000	3824	99
95	ASO-000226	ASO-000226	CTCagtatggagtAGG	136040	136055	3879	90
96	ASO-000682	ASO-000682	AATttcacctcaGTA	136049	136064	3888	79
97	ASO-000673	ASO-000673	TTAatttcacctCAG	136051	136066	3890	84
98	ASO-000578	ASO-000578	CTTaatttcacccTCA	136052	136067	3891	99

Figura 6 cont.

SEQ ID NO:	Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	Inicio preARNm NG_0073 98	Final preARNm NG_0073 98	Inicio ARNm NM_016 835	% inhibición Tau/Tubulina
99	ASO-000540-21	ASO-002180	CCTTaatttcaccCTCA	136052	136068	3891	98
100	ASO-000540-22	ASO-002192	CCTTaatttcacCctCA	136052	136068	3891	99
101	ASO-000540-23	ASO-002109	CCTTAatttcacCctCA	136052	136068	3891	97
102	ASO-000540-24	ASO-002121	TcCctTaatttcaccCT	136054	136070	3893	98
103	ASO-000540-25	ASO-002133	TcCCTtaatttcaccCT	136054	136070	3893	97
104	ASO-000540-26	ASO-002145	TcCCTtaatttcAccCT	136054	136070	3893	90
105	ASO-000540-27	ASO-002157	TcCCTTaatttcaccCT	136054	136070	3893	95
106	ASO-000540-28	ASO-002169	TCcCTTaatttcaccCT	136054	136070	3893	91
107	ASO-000540-29	ASO-002181	TCCcttaatttcacCCT	136054	136070	3893	92
108	ASO-000540-3	ASO-002154	CCCTtaatttcacCcTC	136053	136069	3892	97
109	ASO-000540-42	ASO-002147	CCCTtaatttcaccTCA	136052	136069	3891	99
110	ASO-000540-43	ASO-002159	CCCTtaatttcaccCtCA	136052	136069	3891	97
111	ASO-000540-44	ASO-002171	CCCTtaatttcaccCTCA	136052	136069	3891	96
112	ASO-000540-45	ASO-002183	CCCTtaatttcacCctCA	136052	136069	3891	98
113	ASO-000540-46	ASO-002195	CCCTtaatttcacCcTCA	136052	136069	3891	91
114	ASO-000540-47	ASO-002196	CCCTtaatttcaCctCA	136052	136069	3891	100
115	ASO-000540-48	ASO-002200	CCCTtaatttcaCccTCA	136052	136069	3891	95

Figura 6 cont.

SEQ ID NO:	Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	Inicio preARNm NG_0073 98	Final preARNm NG_0073 98	Inicio ARNm NM_016 835	% inhibición Tau/Tubulina
116	ASO-000540-49	ASO-002204	CCCTaatttcaCcCtCA	136052	136069	3891	82
117	ASO-000540-5	ASO-002178	CCCTaatttcAcccTC	136053	136069	3892	97
118	ASO-000540-50	ASO-002208	CCCTaatttcAccCtCA	136052	136069	3891	93
119	ASO-000540-51	ASO-002212	CCCTaatttcAcCctCA	136052	136069	3891	87
120	ASO-000540-52	ASO-002216	TcCCTaatttcacCcTC	136053	136070	3892	97
121	ASO-000540-53	ASO-002220	TCcCTaatttcacccTC	136053	136070	3892	99
122	ASO-000540-54	ASO-002224	TCcCTaatttcacCcTC	136053	136070	3892	85
123	ASO-000540-55	ASO-002197	TCCcttaatttcaccCTC	136053	136070	3892	99
124	ASO-000540-69	ASO-002222	TCCcTtaatttcacCctCA	136052	136070	3891	97
125	ASO-000540-70	ASO-002226	TCCCtaatttcaccCTCA	136052	136070	3891	93
126	ASO-000540-71	ASO-002199	TCCCtaatttcacCcTCA	136052	136070	3891	83
127	ASO-000540-72	ASO-002203	TCCCTaatttcacCctCA	136052	136070	3891	78
128	ASO-000540-73	ASO-002207	TCCCtaatttcaCcCtCA	136052	136070	3891	58
129	ASO-000540-74	ASO-002211	TCCCtaatttcACcCtCA	136052	136070	3891	26
130	ASO-000540-75	ASO-002215	TCCCTaatttcaccCTCA	136052	136070	3891	84
131	ASO-000540-76	ASO-002219	TCCCTaatttcacCctCA	136052	136070	3891	44
132	ASO-000540-77	ASO-002223	TCCCTaatttcacCCTCA	136052	136070	3891	30

Figura 6 cont.

SEQ ID NO:	Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	Inicio preARNm NG_0073 98	Final preARNm NG_0073 98	Inicio ARNm NM_016 835	% inhibición Tau/Tubulina
133	ASO-000540-8	ASO-002119	CCCTaatttcaccCTC	136053	136069	3892	98
134	ASO-000540-9	ASO-002131	CCCTaatttcacCcTC	136053	136069	3892	96
135	TBD-mm10	ASO-002382	CCttgATtgcacctCA	136053	136069	3891	84
136	TBD-mm11	ASO-002299	CCttgATtccacctCT	136052	136068	3891	98
137	TBD-mm12	ASO-002311	CCttaGttccacctCG	136054	136070	3891	98
138	TBD-mm19	ASO-002300	CCcttgatttcacctCA	136052	136068	3891	50
139	TBD-mm20	ASO-002312	CCcttaatttcacctCG	136054	136070	3891	50
140	TBD-mm21	ASO-002324	CCcttagtttcacctCA	136052	136069	3891	50
141	TBD-mm22	ASO-002336	CCcttgatttcacctCA	136052	136069	3891	57
142	TBD-mm23	ASO-002348	CCcttgatttcacctCG	136053	136070	3891	52
143	TBD-mm24	ASO-002360	CCcttgatttcacctCT	136052	136070	3891	52
144	TBD-mm31	ASO-002349	TCcCTtgatttcacCctCA	136053	136070	3891	97
145	TBD-mm32	ASO-002361	TCcCTtaatttcacCctCG	136052	136070	3891	98
146	TBD-mm33	ASO-002373	ACcCTtaatttcacCctCA	136053	136069	3891	100
147	TBD-mm34	ASO-002385	TCcCTtgatttcgcCctCA	136052	136068	3891	92
148	TBD-mm35	ASO-002302	TCcCTtagtttcacCctCG	136054	136070	3891	50
149	TBD-mm36	ASO-002314	ACcCTtgatttcacCctCA	136054	136070	3891	95
150	TBD-mm7	ASO-002346	CCttgATtccacctCA	136053	136070	3891	98
151	TBD-mm8	ASO-002358	CCttaGttccacctCA	136053	136069	3891	99
152	TBD-mm9	ASO-002370	CCttaATtccacctCG	136052	136070	3891	100
153	ASO-000540	ASO-000540	CCTtaatttcaccCTC	136053	136068	3892	99
154	ASO-000555	ASO-000555	CTTtaatttcaccCTC	136053	136067	3892	98

Figura 6 cont.

SEQ ID NO:	Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	Inicio preARNm NG_0073_98	Final preARNm NG_0073_98	Inicio ARNm NM_016835	% inhibición Tau/Tubulina
155	ASO-000579	ASO-000579	TTAatttcaccCTC	136053	136066	3892	94
156	ASO-000540-1	ASO-002130	CCCTtaatttcaccTC	136053	136069	3892	97
157	ASO-000540-10	ASO-002143	CCCTtaatttcaccCTC	136053	136069	3892	98
158	ASO-000540-11	ASO-002155	CCCTtaatttcacCcTC	136053	136069	3892	96
159	ASO-000540-12	ASO-002167	CCCTtaatttcacCCTC	136053	136069	3892	88
160	ASO-000540-13	ASO-002179	CCCTtaatttcacCcTC	136053	136069	3892	95
161	ASO-000540-14	ASO-002191	CCTtaATtcaccctCA	136052	136068	3891	99
162	ASO-000540-15	ASO-002108	CCTtaatttcaccTCA	136052	136068	3891	98
163	ASO-000540-16	ASO-002120	CCTtaaTtcaccctCA	136052	136068	3891	98
164	ASO-000540-17	ASO-002132	CCTtaAtttcaccctCA	136052	136068	3891	98
165	ASO-000540-18	ASO-002144	CCTtaATtcaccctCA	136052	136068	3891	99
166	ASO-000540-19	ASO-002156	CCTtaATtcaccTCA	136052	136068	3891	99
167	ASO-000540-2	ASO-002142	CCCTtaatttcaccCTC	136053	136069	3892	98
168	ASO-000540-20	ASO-002168	CCTTaatttcaccCtCA	136052	136068	3891	99
169	ASO-000540-56	ASO-002201	TCCcttaatttcacCcTC	136053	136070	3892	98
170	ASO-000540-57	ASO-002205	TCCcTtaatttcaccTC	136053	136070	3892	98
171	ASO-000540-58	ASO-002209	TCCcTtaatttcacCcTC	136053	136070	3892	93
172	ASO-000540-59	ASO-002213	TCCcTtaatttcacCcTC	136053	136070	3892	84

Figura 6 cont.

SEQ ID NO:	Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	Inicio preARNm NG_0073 98	Final preARNm NG_0073 98	Inicio ARNm NM_016 835	% inhibición Tau/Tubulina
173	ASO-000540-6	ASO-002190	CCCTtaatttcAcCcTC	136053	136069	3892	80
174	ASO-000540-60	ASO-002217	TCCcTtaatttcAcCcTC	136053	136070	3892	3
175	ASO-000540-61	ASO-002221	TCCCtaatttcacCCTC	136053	136070	3892	69
176	ASO-000540-62	ASO-002225	TCCCtaatttcacCcTC	136053	136070	3892	36
177	ASO-000540-63	ASO-002198	TCCCtaatttcacCcTC	136053	136070	3892	48
178	ASO-000540-64	ASO-002202	TCCCtaatttcAccCTC	136053	136070	3892	61
179	ASO-000540-65	ASO-002206	TCCCtaatttcaccCTC	136053	136070	3892	69
180	ASO-000540-66	ASO-002210	TCcCTtaatttcacCctCA	136052	136070	3891	99
181	ASO-000540-67	ASO-002214	TCCcttaatttcaccctCA	136052	136070	3891	99
182	ASO-000540-68	ASO-002218	TCCcTtaatttcaccctCA	136052	136070	3891	99
183	ASO-000540-mm1	ASO-002297	CCTt ^g gatttcaccCTC	136053	136068	3892	97
184	ASO-000540-mm2	ASO-002309	CCTtaatttc ^g ccCTC	136053	136068	3892	87
185	ASO-000540-mm3	ASO-002321	CCTt ^g gatttcaccCTC	136053	136068	3892	91
186	ASO-000540-mm4	ASO-002333	CCTt ^g gatttc ^g ccCTC	136053	136068	3892	89
187	ASO-000540-mm5	ASO-002345	CCTt ^{gg} gatttcaccCTC	136053	136068	3892	96
188	ASO-000540-mm6	ASO-002357	CCTtagtttc ^g ccCTC	136053	136068	3892	13
189	TBD-mm1	ASO-002369	CCCTt ^g gatttcaccctTC	136052	136070	3892	95
190	TBD-mm2	ASO-002381	CCCTtagtttcaccctTC	136053	136069	3892	98

Figura 6 cont.

SEQ ID NO:	Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	Inicio preARNm NG_0073 98	Final preARNm NG_0073 98	Inicio ARNm NM_016 835	% inhibición Tau/Tubulina
191	TBD-mm25	ASO-002372	TcCCTtgatttcacCcTC	136052	136070	3892	51
192	TBD-mm26	ASO-002384	TcCCTtaatttcgCcTC	136052	136068	3892	61
193	TBD-mm27	ASO-002301	TcCCTtagtttcacCcTC	136052	136068	3892	52
194	TBD-mm28	ASO-002313	TcCCTtgatttcgCcTC	136054	136070	3892	51
195	TBD-mm29	ASO-002325	TcCCTtagtttcgCcTC	136052	136069	3892	23
196	TBD-mm3	ASO-002298	CCttaatttcgcccTC	136053	136069	3892	97
197	TBD-mm30	ASO-002337	AcCCTtgatttcacCcTC	136053	136070	3892	100
198	TBD-mm4	ASO-002310	CCttgatttcgcccTC	136054	136070	3892	71
199	TBD-mm5	ASO-002322	CCttgatttcaccccTC	136052	136069	3892	91
200	TBD-mm6	ASO-002334	CCttaatttcgcccTC	136052	136069	3892	51
201	ASO-000662	ASO-000662	CCttaatttcacCCT	136054	136069	3893	96
202	ASO-000566	ASO-000566	CCTtaatttcacCCT	136054	136068	3893	94
203	ASO-000540-30	ASO-002193	TCCcTtaatttcaccCT	136054	136070	3893	89
204	ASO-000540-31	ASO-002110	TCCcTtaatttcAccCT	136054	136070	3893	74
205	ASO-000540-32	ASO-002384	TCCcTTaatttcaccCT	136054	136070	3893	84
206	ASO-000540-33	ASO-002301	TCCcTtaatttcacCCT	136054	136070	3893	75
207	ASO-000540-34	ASO-002313	TCCcTtaatttcacCCT	136054	136070	3893	60
208	ASO-000540-35	ASO-002325	TCCcTtaatttcacCCT	136054	136070	3893	33
209	ASO-000540-36	ASO-002298	TCCcTtaatttcaccCT	136054	136070	3893	66
210	ASO-000540-37	ASO-002337	CCttaatttcaccctCA	136052	136069	3891	98

Figura 6 cont.

SEQ ID NO:	Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	Inicio preARNm NG_0073 98	Final preARNm NG_0073 98	Inicio ARNm NM_016 835	% inhibición Tau/Tubulina
211	ASO-000540-38	ASO-002310	CCCTtaatttcaccTCA	136052	136069	3891	98
212	ASO-000540-39	ASO-002322	CCCTtaatttcacCctCA	136052	136069	3891	98
213	ASO-000540-4	ASO-002334	CCCTtaatttcaCccTC	136053	136069	3892	96
214	ASO-000540-40	ASO-000662	CCCTtaatttcaCctCA	136052	136069	3891	99
215	ASO-000540-41	ASO-000566	CCCTtaatttcAcCctCA	136052	136069	3891	96
216	TBD-mm13	ASO-002193	TcCctTgatttcaccCT	136053	136069	3893	95
217	TBD-mm14	ASO-002110	TcCctTaatttcaccCA	136052	136069	3893	99
218	TBD-mm15	ASO-002347	TcCctTaatttcgccCT	136053	136070	3893	91
219	TBD-mm16	ASO-002359	TcCctTgatttcaccCA	136053	136070	3893	97
220	TBD-mm17	ASO-002371	TcCctTgatttcaccCG	136052	136070	3893	95
221	TBD-mm18	ASO-002383	TcCctTagtttcgccCT	136052	136068	3893	65
222	ASO-000628	ASO-000628	CCTtaatttcaCCC	136055	136068	3894	98
223	ASO-000642	ASO-000642	CCCTtaatttcaCCC	136055	136069	3894	98
224	ASO-000274	ASO-000274	TCCcttaatttcaCCC	136055	136070	3894	99
225	ASO-000339	ASO-000339	CCtaatttcaCCC	136055	136068	3894	100
226	ASO-000536	ASO-000536	TTCccttaatttcACC	136056	136071	3895	91
227	ASO-000603	ASO-000603	TCCcttaatttcACC	136056	136070	3895	87
228	ASO-000666	ASO-000666	TCCcttaatttCAC	136057	136070	3896	63
229	ASO-000272	ASO-000272	AGAgtagagagctGGG	136099	136114	3938	100
230	ASO-000255	ASO-000255	TGGatgagtggaaCTG	136115	136130	3954	99
231	ASO-000336	ASO-000336	GGAtagtggaACT	136116	136129	3955	98
232	ASO-000206	ASO-000206	GTTggatgagtGAA	136118	136132	3957	99
233	ASO-000271	ASO-000271	AGTtggatgagtGGA	136119	136133	3958	100
234	ASO-000340	ASO-000340	GTTggatgagtGGA	136119	136132	3958	100

Figura 6 cont.

SEQ ID NO:	Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	Inicio preARNm NG_0073 98	Final preARNm NG_0073 98	Inicio ARNm NM_016 835	% inhibición Tau/Tubulina
235	ASO-000229	ASO-000229	CAGggaaccgaatCAG	136160	136175	3999	100
236	ASO-000273	ASO-000273	GCCctggctcacaTCT	136193	136208	4032	95
237	ASO-000264	ASO-000264	ACAaggcagaaacACC	136229	136244	4068	100
238	ASO-000341	ASO-000341	TGTcaacaaggCAG	136236	136249	4075	56
239	ASO-000198	ASO-000198	TGCcctgggtgccTTG	136355	136370	4194	97
240	ASO-000210	ASO-000210	AGCgggactgtggGCC	136371	136386	4210	92
241	ASO-000342	ASO-000342	GGgacagcgggACT	136378	136391	4217	
242	ASO-000333	ASO-000333	GCGggctgggctgTCT	136427	136442	4266	99
243	ASO-000199	ASO-000199	CAGaacagacagcATG	136541	136556	4380	99
244	ASO-000280	ASO-000280	TCTatgtatatgTCA	136567	136582	4406	100
245	ASO-000211	ASO-000211	ATCtatgtatatgTTC	136568	136583	4407	99
246	ASO-000347	ASO-000347	CATctatgtataTGT	136570	136584	4409	42
247	ASO-000352	ASO-000352	ACAtctatgtataTGT	136570	136585	4409	4
248	ASO-000232	ASO-000232	CAAcagggtgcagATG	136600	136615	4439	98
249	ASO-000257	ASO-000257	AGCataaacagacAAA	136629	136644	4468	99
250	ASO-000388	ASO-000388	ATAgtcactctggTGA	136650	136665	4489	99
251	ASO-000390	ASO-000390	TAGtcactctggTGA	136650	136664	4489	97
252	ASO-000413	ASO-000413	AGTcactctggTGA	136650	136663	4489	37
253	ASO-000405	ASO-000405	CATagtcactctgGTG	136651	136666	4490	100
254	ASO-000430	ASO-000430	TAGtcactctgGTG	136651	136664	4490	100
255	ASO-000447	ASO-000447	TCAtagtcactctGGT	136652	136667	4491	100
256	ASO-000396	ASO-000396	TACatgcgtccTTT	136693	136706	4532	100
257	ASO-000395	ASO-000395	GATacatgcgtccTTT	136693	136708	4532	99
258	ASO-000394	ASO-000394	AAGatacatgcgtCCT	136695	136710	4534	100
259	ASO-000421	ASO-000421	TTCaagatacatgCGT	136698	136713	4537	100
260	ASO-000400	ASO-000400	ATTtcaagatacaTGC	136700	136715	4539	99
261	ASO-000248	ASO-000248	GCAttcaagataCAT	136702	136717	4541	100
262	ASO-000451	ASO-000451	AAGcattcaagaTAC	136704	136719	4543	99
263	ASO-000707	ASO-000707	ACAagcatttcaaGAT	136706	136721	4545	100

Figura 6 cont.

SEQ ID NO:	Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	Inicio preARNm NG_0073 98	Final preARNm NG_0073 98	Inicio ARNm NM_016 835	% inhibición Tau/Tubulina
264	ASO-000619	ASO-000619	TTAcaagcatttcAAG	136708	136723	4547	88
265	ASO-000671	ASO-000671	AACctcttttacaGCA	136715	136730	4554	
266	ASO-000221	ASO-000221	GTTagaaacctctTTA	136721	136736	4560	100
267	ASO-000298	ASO-000298	CCAcacaggccacACG	136776	136791	4615	98
268	ASO-000311	ASO-000311	GTCtctgttggtCCC	136842	136857	4681	97
269	ASO-000290	ASO-000290	TGAacggcctcctTAG	136871	136886	4710	99
270	ASO-000437	ASO-000437	CTGtgcttcaggcCTT	136896	136911	4735	100
271	ASO-000446	ASO-000446	TCCtggtcttcagGCC	136898	136913	4737	98
272	ASO-000685	ASO-000685	AATcctgtgctcAGG	136900	136915	4739	65
273	ASO-000410	ASO-000410	TCCtggtcttcAGG	136900	136913	4739	23
274	ASO-000604	ASO-000604	AATcctgtgctcCAG	136901	136915	4740	94
275	ASO-000490	ASO-000490	TAAcctgtgctcCAG	136901	136916	4740	89
276	ASO-000529	ASO-000529	AATcctgtgctTCA	136902	136915	4741	100
277	ASO-000532	ASO-000532	CTAatcctgtgctTCA	136902	136917	4741	99
278	ASO-000508	ASO-000508	TAAcctgtgctTCA	136902	136916	4741	95
279	ASO-000219	ASO-000219	CCTaatcctgtgctTTC	136903	136918	4742	100
280	ASO-000656	ASO-000656	TAAcctgtgctTTC	136903	136916	4742	99
281	ASO-000522	ASO-000522	CTAatcctgtgctTTC	136903	136917	4742	98
282	ASO-000513	ASO-000513	CCTaatcctgtgctCTT	136904	136918	4743	97
283	ASO-000640	ASO-000640	TCCtaatcctgtgctCTT	136904	136919	4743	93
284	ASO-000661	ASO-000661	CTAatcctgtgctCTT	136904	136917	4743	85
285	ASO-000478	ASO-000478	GTCctaactcctgtGCT	136905	136920	4744	96
286	ASO-000500	ASO-000500	TCCtaatcctgtGCT	136905	136919	4744	94
287	ASO-000601	ASO-000601	CCTaatcctgtGCT	136905	136918	4744	93
288	ASO-000643	ASO-000643	AGTcctaactcctgtGTC	136906	136921	4745	99
289	ASO-000600	ASO-000600	GTCctaactcctgtGTC	136906	136920	4745	98
290	ASO-000525	ASO-000525	TCCtaatcctgtGTC	136906	136919	4745	90
291	ASO-000453	ASO-000453	TCAgtcctaactcctTGT	136908	136923	4747	60
292	ASO-000553	ASO-000553	CTTcagtcctaactCCT	136910	136925	4749	95

Figura 6 cont.

SEQ ID NO:	Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	Inicio preARNm NG_0073 98	Final preARNm NG_0073 98	Inicio ARNm NM_016 835	% inhibición Tau/Tubulina
293	ASO-000622	ASO-000622	GCTtcagtcctaATC	136912	136926	4751	100
294	ASO-000325	ASO-000325	CTGacacaggagCCC	136956	136971	4795	99
295	ASO-000215	ASO-000215	GCCagaccagccaCAA	136987	137002	4826	97
296	ASO-000482	ASO-000482	CAGgagttgtaAGC	137065	137078	4904	60
297	ASO-000337	ASO-000337	TGCaggagttgtaAGC	137065	137080	4904	88
298	ASO-000480	ASO-000480	ATGcaggagttgtaAAG	137066	137081	4905	57
299	ASO-000644	ASO-000644	GATgcaggagttgTAA	137067	137082	4906	97
300	ASO-000695	ASO-000695	TGCaggagttgTAA	137067	137080	4906	41
301	ASO-000455	ASO-000455	TGAtgcaggagttGTA	137068	137083	4907	94
302	ASO-000531	ASO-000531	GTGatgcaggagtTGT	137069	137084	4908	100
303	ASO-000651	ASO-000651	TGTgatgcaggagTTG	137070	137085	4909	96
304	ASO-000007	ASO-000007	TGTgatgcaggaGTT	137071	137085	4910	92
305	ASO-000419	ASO-000419	GTGatgcaggaGTT	137071	137084	4910	100
306	ASO-000730	ASO-000730	TGTgatgcaggaGTT	137071	137085	4910	92
307	ASO-000728	ASO-000728	TGTgatgcaggaGTT	137071	137085	4910	91
308	ASO-000729	ASO-000729	TGTgatgcaggaGTT	137071	137085	4910	12
309	ASO-000727	ASO-000727	TGTgatgcaggaGTT	137071	137085	4910	1
310	ASO-000715	ASO-000715	TGtgatgcaggagTT	137071	137085	4910	2
311	ASO-000716	ASO-000716	GATgcaggagTT	137071	137082	4910	97
312	ASO-000721	ASO-000721	TGTgatgcaggaGTT	137071	137085	4910	99
313	ASO-000722	ASO-000722	TGTgatgcaggaGTT	137071	137085	4910	99
314	ASO-000723	ASO-000723	TGTgatgcaggaGTT	137071	137085	4910	
315	ASO-000724	ASO-000724	TGTgatgcaggaGTT	137071	137085	4910	99
316	ASO-000725	ASO-000725	TGTgatgcaggaGTT	137071	137085	4910	100
317	ASO-000726	ASO-000726	TGTgatgcaggaGTT	137071	137085	4910	12
318	ASO-000731	ASO-000731	TGTgatgcaggaGTT	137071	137085	4910	
319	ASO-000718	ASO-000718	TGatgcaggaGT	137072	137083	4911	100
320	ASO-000445	ASO-000445	TTGtgatgcagGAG	137073	137086	4912	100
321	ASO-000436	ASO-000436	CTTgtgatgcagGAG	137073	137087	4912	98

Figura 6 cont.

SEQ ID NO	Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	Inicio preARNm NG_0073 98	Final preARNm NG_0073 98	Inicio ARNm NM_016 835	% inhibición Tau/Tubulina
322	ASO-000717	ASO-000717	GTgatgcaggAG	137073	137084	4912	99
323	ASO-000570	ASO-000570	TTcttgatgcaGGA	137074	137089	4913	91
324	ASO-000408	ASO-000408	TCTgtgatgcaGGA	137074	137088	4913	90
325	ASO-000401	ASO-000401	CTTgtgatgcaGGA	137074	137087	4913	88
326	ASO-000719	ASO-000719	TGtgatgcagGA	137074	137085	4913	100
327	ASO-000313	ASO-000313	CAGagggcgagctTGG	137173	137188	5012	100
328	ASO-000331	ASO-000331	AATccctgctgtgGTC	137223	137238	5062	100
329	ASO-000251	ASO-000251	AGGcaattcatCCC	137239	137252	5078	97
330	ASO-000574	ASO-000574	TGGcaaggctttGGG	137326	137341	5165	99
331	ASO-000218	ASO-000218	TCTggtcaaggctTTG	137328	137343	5167	99
332	ASO-000634	ASO-000634	CTCtggcaaggcTTT	137329	137344	5168	99
333	ASO-000497	ASO-000497	GGTgctctggtcaAGG	137333	137348	5172	99
334	ASO-000569	ASO-000569	GGTgctctggtCAA	137335	137348	5174	100
335	ASO-000565	ASO-000565	GCTgagtgctctGTT	137338	137353	5177	99
336	ASO-000296	ASO-000296	AGTttgtgcaaggTCA	137358	137373	5197	98
337	ASO-000663	ASO-000663	GAGtttgtgcaagGTC	137359	137374	5198	100
338	ASO-000670	ASO-000670	AGTttgtgcaagGTC	137359	137373	5198	100
339	ASO-000261	ASO-000261	GGAgtttgtgcaaGGT	137360	137375	5199	100
340	ASO-000262	ASO-000262	GGAgtttgtgcaAGG	137361	137375	5200	99
341	ASO-000275	ASO-000275	TGGagtttgtgcaAGG	137361	137376	5200	7
342	ASO-000247	ASO-000247	ATGgagtttgtgcaAAG	137362	137377	5201	98
343	ASO-000303	ASO-000303	TGGagtttgtgcaAAG	137362	137376	5201	99
344	ASO-000299	ASO-000299	ATGgagtttgtgCAA	137363	137377	5202	96
345	ASO-000270	ASO-000270	AGAtggagtttGCA	137364	137379	5203	100
346	ASO-000297	ASO-000297	AGCagatggagttTGT	137367	137382	5206	96
347	ASO-000259	ASO-000259	TTctttaggcagcAAT	137416	137431	5255	
348	ASO-000220	ASO-000220	TGTaccacaaccaGAA	137462	137477	5301	98
349	ASO-000278	ASO-000278	GTTgctttaacTGT	137475	137489	5314	99
350	ASO-000334	ASO-000334	GCCctgatttctACT	137505	137520	5344	61

Figura 6 cont.

SEQ ID NO.	Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	Inicio preARNm NG_0073 98	Final preARNm NG_0073 98	Inicio ARNm NM_016 835	% inhibición Tau/Tubulina
351	ASO-000241	ASO-000241	TGGtgagagttcTGG	137583	137598	5422	99
352	ASO-000289	ASO-000289	TTcagatccctCA	137643	137658	5482	99
353	ASO-000233	ASO-000233	CTCtaaccaccacCAA	137682	137697	5521	100
354	ASO-000201	ASO-000201	AGGgcacaagaacTTC	137765	137780	5604	90
355	ASO-000645	ASO-000645	ATCttaggctggCCC	137851	137865	5689	94
356	ASO-000546	ASO-000546	GATcttagctggCCC	137851	137866	5689	92
357	ASO-000692	ASO-000692	TGAtcttagctgGCC	137852	137867	5690	99
358	ASO-000511	ASO-000511	GATcttagctgGCC	137852	137866	5690	76
359	ASO-000538	ASO-000538	TGAtcttagctGCC	137853	137867	5691	99
360	ASO-000214	ASO-000214	ATGatcttagctGCC	137853	137868	5691	99
361	ASO-000653	ASO-000653	GATcttagctGCC	137853	137866	5691	98
362	ASO-000615	ASO-000615	CATgatcttagctTGG	137854	137869	5692	89
363	ASO-000524	ASO-000524	CCAtgatcttagctCTG	137855	137870	5693	98
364	ASO-000492	ASO-000492	CATgatcttagctCTG	137855	137869	5693	95
365	ASO-000468	ASO-000468	ACCatgatcttagctGCT	137856	137871	5694	99
366	ASO-000698	ASO-000698	CCAtgatcttagctGCT	137856	137870	5694	100
367	ASO-000593	ASO-000593	CATgatcttagctGCT	137856	137869	5694	55
368	ASO-000519	ASO-000519	AAAccatgatcttAGG	137858	137873	5696	96
369	ASO-000582	ASO-000582	CTAaacatgatcTTA	137860	137875	5698	74
370	ASO-000635	ASO-000635	CCCTaaacatgaTCT	137862	137877	5700	98
371	ASO-000471	ASO-000471	CACcctaaacatGAT	137864	137879	5702	96
372	ASO-000701	ASO-000701	ATCaccctaaaccATG	137866	137881	5704	100
373	ASO-000533	ASO-000533	TGAtcaccctaaacCCA	137868	137883	5706	96
374	ASO-000323	ASO-000323	GAGgagtgccagCCC	137947	137962	5785	
375	ASO-000329	ASO-000329	TGCaggtgggagaAGT	137973	137988	5811	
376	ASO-000194	ASO-000194	TATctagcccaCCC	138003	138016	5841	100
377	ASO-000192	ASO-000192	CTAtctagcccaCCC	138003	138017	5841	99
378	ASO-000343	ASO-000343	TAtctatctaGCC	138008	138021	5846	
379	ASO-000212	ASO-000212	TTGataaagtgaGTC	138050	138064	5888	

Figura 6 cont.

SEQ ID NO:	Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	Inicio preARNm NG_0073 98	Final preARNm NG_0073 98	Inicio ARNm NM_016 835	% inhibición Tau/Tubulina
380	ASO-000230	ASO-000230	ATTgataaagtAGT	138051	138065	5889	99
381	ASO-000188	ASO-000188	AAcatttgataaAGT	138055	138069	5893	4
382	ASO-000415	ASO-000415	GAAcatttgatAAA	138057	138070	5895	21
383	ASO-000448	ASO-000448	GGAactattgaTAA	138058	138071	5896	100
384	ASO-000190	ASO-000190	AAAtggaactattGAT	138060	138075	5898	
385	ASO-000191	ASO-000191	AATggaactatTGA	138061	138074	5899	97
386	ASO-000348	ASO-000348	TCAAtttaaatGGAA	138068	138082	5906	
387	ASO-000349	ASO-000349	GTcaatttaaaTGGA	138069	138083	5907	
388	ASO-000200	ASO-000200	GGAtacagtctcaCCA	138089	138104	5927	100
389	ASO-000630	ASO-000630	GCAaacaggatacAGT	138096	138111	5934	100
390	ASO-000614	ASO-000614	CAAacaggatacAGT	138096	138110	5934	99
391	ASO-000563	ASO-000563	AAAcaggatacAGT	138096	138109	5934	90
392	ASO-000527	ASO-000527	TAGcaaacaggatACA	138098	138113	5936	99
393	ASO-000617	ASO-000617	ATAgcaaacaggaTAC	138099	138114	5937	99
394	ASO-000539	ASO-000539	AATagcaaacaggATA	138100	138115	5938	99
395	ASO-000691	ASO-000691	CAAtagcaaacagGAT	138101	138116	5939	99
396	ASO-000589	ASO-000589	AATagcaaacagGAT	138101	138115	5939	99
397	ASO-000509	ASO-000509	GCAatagcaacaGGA	138102	138117	5940	
398	ASO-000674	ASO-000674	CAAtagcaacaGGA	138102	138116	5940	
399	ASO-000488	ASO-000488	GCAatagcaaacAGG	138103	138117	5941	100
400	ASO-000507	ASO-000507	AGCaatagcaaacAGG	138103	138118	5941	99
401	ASO-000521	ASO-000521	AGCaatagcaaacCAG	138104	138118	5942	99
402	ASO-000288	ASO-000288	AAGcaatagcaaacCAG	138104	138119	5942	
403	ASO-000552	ASO-000552	AAGcaatagcaaacACA	138105	138119	5943	98
404	ASO-000250	ASO-000250	CAAatgtggttgaAAT	138223	138238	6061	
405	ASO-000294	ASO-000294	GCAaatgtggttgaAAA	138224	138239	6062	
406	ASO-000318	ASO-000318	TAGcaaatgtggtTGA	138226	138241	6064	
407	ASO-000308	ASO-000308	CCCaaggcctctAAC	138263	138278	6101	
408	ASO-000254	ASO-000254	AAAgcaaccagatGTC	138361	138376	6199	

Figura 6 cont.

SEQ ID NO:	Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	Inicio preARNm NG_0073 98	Final preARNm NG_0073 98	Inicio ARNm NM_016 835	% inhibición Tau/Tubulina
409	ASO-000545	ASO-000545	AAGagggcagcagGCC	138377	138392	6215	92
410	ASO-000476	ASO-000476	GAAagagggcagcAGG	138379	138394	6217	100
411	ASO-000620	ASO-000620	CTGaaagagggcaGCA	138381	138396	6219	63
412	ASO-000477	ASO-000477	CCctgaaagagggCAG	138383	138398	6221	39
413	ASO-000562	ASO-000562	TGAttgtgggcttAGG	138401	138416	6239	100
414	ASO-000547	ASO-000547	ATGattgtgggctTAG	138402	138417	6240	100
415	ASO-000696	ASO-000696	TGAttgtgggctTAG	138402	138416	6240	99
416	ASO-000279	ASO-000279	GATgtgggctTAG	138402	138415	6240	
417	ASO-000543	ASO-000543	CATgattgtggcTTA	138403	138418	6241	100
418	ASO-000626	ASO-000626	TGAttgtggcTTA	138403	138416	6241	100
419	ASO-000650	ASO-000650	ATGattgtggcTTA	138403	138417	6241	100
420	ASO-000599	ASO-000599	CATgattgtggcCTT	138404	138418	6242	98
421	ASO-000542	ASO-000542	GCAtgattgtggcCTT	138404	138419	6242	96
422	ASO-000463	ASO-000463	GGCatgattgtggGCT	138405	138420	6243	79
423	ASO-000605	ASO-000605	GCAtgattgtggGCT	138405	138419	6243	61
424	ASO-000479	ASO-000479	CATgattgtggGCT	138405	138418	6243	
425	ASO-000474	ASO-000474	GCAtgattgtgGGC	138406	138419	6244	99
426	ASO-000675	ASO-000675	GGCatgattgtgGGC	138406	138420	6244	95
427	ASO-000537	ASO-000537	AGGcatgattgtgGGC	138406	138421	6244	89
428	ASO-000287	ASO-000287	AGGgagcatgatTGT	138410	138425	6248	
429	ASO-000292	ASO-000292	GGGagcatgatTGT	138410	138424	6248	
430	ASO-000216	ASO-000216	TTAgggagcatgATT	138412	138427	6250	96
431	ASO-000266	ASO-000266	TTAgggagcatGAT	138413	138427	6251	
432	ASO-000256	ASO-000256	TCTtagggagcaTGA	138414	138429	6252	
433	ASO-000269	ASO-000269	GAGgtggcacagaGGT	138460	138475	6298	
434	ASO-000350	ASO-000350	CAGtgtgagaggtGG	138469	138483	6307	
435	ASO-000353	ASO-000353	CAGtgtgagaggtTG	138470	138483	6308	
436	ASO-000310	ASO-000310	ACAaagatgaggaGGG	138532	138547	6370	
437	ASO-000309	ASO-000309	AACaaagatgaggaAGG	138533	138548	6371	

Figura 6 cont.

SEQ ID NO:	Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	Inicio preARNm NG_0073 98	Final preARNm NG_0073 98	Inicio ARNm NM_016 835	% inhibición Tau/Tubulina
438	ASO-000263	ASO-000263	GAAgagaaatcagAAG	138631	138646	6469	
439	ASO-000197	ASO-000197	TCTagccagtcCCA	138667	138682	6505	99
440	ASO-000239	ASO-000239	AGTctattaggAGG	138689	138702	6527	100
441	ASO-000267	ASO-000267	GCTcaacatggcaAAC	138714	138729	6552	
442	ASO-000306	ASO-000306	TGCaagtgccagAAA	138737	138751	6575	
443	ASO-000345	ASO-000345	GCAagtgccagAAA	138737	138750	6575	
444	ASO-000193	ASO-000193	AATcatgggacttGCA	138748	138763	6586	100
445	ASO-000284	ASO-000284	GATttcatgtcccTCC	138788	138803	6626	
446	ASO-000209	ASO-000209	GCTaagctaagaTGA	138802	138816	6640	99
447	ASO-000207	ASO-000207	CTAagctaagaTGA	138802	138815	6640	97
448	ASO-000301	ASO-000301	TAGacattcacaGAC	138822	138836	6660	
449	ASO-000234	ASO-000234	TATagacattcaCAG	138824	138838	6662	100
450	ASO-000332	ASO-000332	AAAcacacaatacACT	138840	138855	6678	
451	SPC-15693-01	ASO-002268	CAGcaacagtcagtGT	138869	138884	6707	100
452	SPC-15692-01	ASO-002268	ACagcaacagtcagTG	138870	138885	6708	100
453	SPC-15691-01	ASO-002260	TACagcaacagtcagGT	138871	138886	6709	99
454	SPC-15690-01	ASO-002252	TTAcagcaacagtcAG	138872	138887	6710	100
455	SPC-15689-01	ASO-002244	TTTAcagcaacagtcCA	138873	138888	6711	100
456	SPC-15688-01	ASO-002290	TTttacagcaacaGTC	138874	138889	6712	100
457	SPC-15687-01	ASO-002274	CTtttacagcaacaGT	138875	138890	6713	86
458	SPC-15686-01	ASO-002275	ACTtttacagcaaCAG	138876	138891	6714	100
459	SPC-15685-01	ASO-002267	CActtttacagcaaCA	138877	138892	6715	93
460	SPC-15684-01	ASO-002259	TCActtttacagAAC	138878	138893	6716	99
461	SPC-15683-01	ASO-002251	TTcacttttacagCAA	138879	138894	6717	100
462	SPC-15682-01	ASO-002243	ATTcacttttacagCA	138880	138895	6718	98
463	SPC-15681-01	ASO-002234	AATcacttttacaGC	138881	138896	6719	77

Figura 6 cont.

SEQ ID NO:	Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	Inicio preARNm NG_0073 98	Final preARNm NG_0073 98	Inicio ARNm NM_016 835	% inhibición Tau/ Tubulina
464	SPC-15680-01	ASO-002289	AAATcacttttACAG	138882	138897	6720	96
465	SPC-15679-01	ASO-002281	CAAattcactttTACA	138883	138898	6721	99
466	ASO-002090	ASO-002090	ATTtCcaaattcactTtTAC	138884	138903	6722	99
467	ASO-002043	ASO-002043	ATtTCcaaattcactTTAC	138884	138903	6722	99
468	ASO-002076	ASO-002076	ATtTCcaaattcacTtTAC	138884	138903	6722	99
469	ASO-002062	ASO-002062	ATTtCcaaattcactTtTAC	138884	138903	6722	100
470	ASO-002082	ASO-002082	ATtTcCaaattcactTtTAC	138884	138903	6722	100
471	ASO-000753	ASO-000753	ATTTcCaaattcactTTTA C	138884	138903	6722	96
472	ASO-001940	ASO-001940	ATtTCcaaattcactTtTAC	138884	138903	6722	99
473	ASO-001933	ASO-001933	AtTTcCaaattcactTTAC	138884	138903	6722	99
474	ASO-001919	ASO-001919	ATTTcCaaattcactTTTA C	138884	138903	6722	99
475	ASO-002094	ASO-002094	ATtTCcaaattcacTtTAC	138884	138903	6722	98
476	ASO-002034	ASO-002034	ATTtCcaaattcactTtTAC	138884	138903	6722	100
477	ASO-002036	ASO-002036	ATttCcAaattcactTTAC	138884	138903	6722	100
478	ASO-002084	ASO-002084	ATTtCcaaattcacTtTAC	138884	138903	6722	99
479	ASO-002037	ASO-002037	ATTTcCaaattcaCtTtTAC	138884	138903	6722	99
480	ASO-002058	ASO-002058	ATTtCcaaattcacTtTAC	138884	138903	6722	99
481	ASO-002057	ASO-002057	ATTTcCaaattcaCtTtTAC	138884	138903	6722	99
482	ASO-001926	ASO-001926	ATTTcCaaattcactTTTA C	138884	138903	6722	99
483	ASO-002092	ASO-002092	ATtTCcaaattcactTtTAC	138884	138903	6722	99
484	ASO-002023	ASO-002023	ATTTcCaaattcacTtTAC	138884	138903	6722	100
485	ASO-000758	ASO-000758	ATTtCcaaattcactttTAC	138884	138903	6722	97
486	ASO-002065	ASO-002065	ATtTCcaaattcactTtTAC	138884	138903	6722	99
487	ASO-002038	ASO-002038	ATTtCcaaattcacTtTAC	138884	138903	6722	99
488	ASO-002039	ASO-002039	ATtTCcaaattcacTtTAC	138884	138903	6722	98
489	ASO-000763	ASO-000763	ATttcCaaattcacttttTAC	138884	138903	6722	14
490	ASO-000768	ASO-000768	AtttcCaaattcacttttTAC	138884	138903	6722	0

Figura 6 cont.

SEQ ID NO:	Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	Inicio preARNm NG_0073 98	Final preARNm NG_0073 98	Inicio ARNm NM_016 835	% inhibición Tau/Tubulina
491	ASO-001933-mm1	ASO-002291	GTTTCcaaattcactTTtAC	138884	138903	6722	50
492	ASO-001933-mm2	ASO-002303	AtTTCcagattcactTTtAC	138884	138903	6722	50
493	ASO-001933-mm3	ASO-002315	TtTTCcaaattcactTTtAC	138884	138903	6722	50
494	ASO-001933-mm4	ASO-002327	GTTTCcagattcactTTtAC	138884	138903	6722	83
495	ASO-001933-mm5	ASO-002339	AtTTCcaagttcactTTtGC	138884	138903	6722	69
496	ASO-001933-mm6	ASO-002351	AtTTCcagattcactTTtAC	138884	138903	6722	75
497	SPC-15678-01	ASO-002274	CCaaattcactttTAC	138884	138899	6722	79
498	SPC-15857-01	ASO-002326	ATtTcCaaattcactTTAC	138884	138903	6722	99
499	SPC-15858-01	ASO-002338	ATTtCaaattcactTTAC	138884	138903	6722	99
500	SPC-15860-01	ASO-002362	ATTtCaaattcactTTAC	138884	138903	6722	99
501	SPC-15864-01	ASO-002236	ATTTccaaattcacTtTtAC	138884	138903	6722	100
502	SPC-15868-01	ASO-002269	ATtTCcaaattcactTtTAC	138884	138903	6722	100
503	SPC-15872-01	ASO-002237	ATtCCaaattcactTTAC	138884	138903	6722	100
504	SPC-15873-01	ASO-002246	ATTtCaaattcactTTtAC	138884	138903	6722	99
505	SPC-15874-01	ASO-002254	ATTTccaaattcacTtTtAC	138884	138903	6722	11
506	SPC-15878-01	ASO-002284	ATtTccAaattcactTTAC	138884	138903	6722	100
507	SPC-15879-01	ASO-002229	ATTTccaaattcactTTAC	138884	138903	6722	99
508	SPC-15880-01	ASO-002238	ATTTccaaattcactTtTAC	138884	138903	6722	100
509	SPC-15883-01	ASO-002263	ATtTcCaaattcactTTtAC	138884	138903	6722	
510	SPC-15888-01	ASO-002239	ATTTccaaattcactTTtAC	138884	138903	6722	100

Figura 6 cont.

SEQ ID NO:	Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	Inicio preARNm NG_0073 98	Final preARNm NG_0073 98	Inicio ARNm NM_016 835	% inhibición Tau/Tubulina
511	ASO-000754	ASO-000754	TATTTccaaattcacTTTT A	138885	138904	6723	100
512	ASO-002055	ASO-002055	TAtTtCcaaattcacTtTA	138885	138904	6723	99
513	ASO-002035	ASO-002035	TAtTtCcaaattcacTTTA	138885	138904	6723	100
514	ASO-002048	ASO-002048	TATtTccaaattcaCttTTA	138885	138904	6723	100
515	ASO-002053	ASO-002053	TAtTtCcaaattcacTTTA	138885	138904	6723	100
516	ASO-002067	ASO-002067	TAtTTccaaattcaCtTtTA	138885	138904	6723	99
517	ASO-001954	ASO-001954	TATTTccaaattcactTTT A	138885	138904	6723	99
518	ASO-001947	ASO-001947	TATTtcaaattcacTTTT A	138885	138904	6723	99
519	ASO-002081	ASO-002081	TATtTcCaaattcacTtTTA	138885	138904	6723	100
520	ASO-001966	ASO-001966	TAtTTcCaaattcacTtTTA	138885	138904	6723	99
521	ASO-002025	ASO-002025	TAttTcCaaattcacTTTA	138885	138904	6723	100
522	ASO-002033	ASO-002033	TATtTcCaaattcacTtTTA	138885	138904	6723	99
523	ASO-001960	ASO-001960	TaTTTcCaaattcacTtTTA	138885	138904	6723	99
524	ASO-002056	ASO-002056	TAttTCaaattcacTtTTA	138885	138904	6723	100
525	ASO-002063	ASO-002063	TATtTcCaaattcacTtTTA	138885	138904	6723	99
526	ASO-002089	ASO-002089	TATtTcCaaattcaCttTTA	138885	138904	6723	100
527	ASO-002073	ASO-002073	TAtTtCcaaattcacTtTTA	138885	138904	6723	99
528	ASO-002027	ASO-002027	TATtTcCaaattcaCtTtTA	138885	138904	6723	99
529	ASO-002075	ASO-002075	TATtTcCaaattcaCtTtTA	138885	138904	6723	99
530	ASO-002028	ASO-002028	TAtTTcCaaattcaCttTTA	138885	138904	6723	99
531	ASO-002085	ASO-002085	TAtTTcCaaattcaCtTtTA	138885	138904	6723	99
532	ASO-002083	ASO-002083	TAttTCaaattcacTtTTA	138885	138904	6723	99
533	ASO-000759	ASO-000759	TATttcCaaattcacttTTA	138885	138904	6723	93
534	ASO-000769	ASO-000769	TatttcCaaattcactttTA	138885	138904	6723	0
535	ASO-000764	ASO-000764	TAtttcCaaattcactttTA	138885	138904	6723	0
536	ASO-001954-mm1	ASO-002340	TATTTcCaaattcactTTT A	138885	138904	6723	98

Figura 6 cont.

SEQ ID NO:	Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	Inicio preARNm NG_0073 98	Final preARNm NG_0073 98	Inicio ARNm NM_016 835	% inhibición Tau/ Tubulina
537	ASO-001954-mm2	ASO-002352	TATTTcgaattcactTTT A	138885	138904	6723	99
538	ASO-001954-mm3	ASO-002364	GATTTccaaattcactTTT A	138885	138904	6723	97
539	ASO-001954-mm4	ASO-002376	GGTTTccaaattcactTTT A	138885	138904	6723	38
540	ASO-001954-mm5	ASO-002293	AATTTccagattcactTTT A	138885	138904	6723	96
541	ASO-001954-mm6	ASO-002305	TATTTccaagtgcactTTT A	138885	138904	6723	52
542	SPC-15677-01	ASO-002266	TCCaaattcactttTA	138885	138900	6723	99
543	SPC-15859-01	ASO-002350	TatTTccaaattcactTTTA	138885	138904	6723	99
544	SPC-15861-01	ASO-002374	TatTTccaaattcacTtTTA	138885	138904	6723	100
545	SPC-15862-01	ASO-002386	TATTtccaaattcaCTtTTA	138885	138904	6723	99
546	SPC-15863-01	ASO-002227	TATtTccaaattcactTTTA	138885	138904	6723	99
547	SPC-15865-01	ASO-002245	TAttTccaaattcactTTTA	138885	138904	6723	100
548	SPC-15867-01	ASO-002261	TATtTccaaattcacTtTTA	138885	138904	6723	99
549	SPC-15869-01	ASO-002276	TATttCcaaattcactTTTA	138885	138904	6723	100
550	SPC-15871-01	ASO-002228	TATTtccaaattcaCtTtTTA	138885	138904	6723	97
551	SPC-15882-01	ASO-002255	TATTtccaaattcactTTTA	138885	138904	6723	98
552	SPC-15886-01	ASO-002285	TATTtccaaattcacTtTTA	138885	138904	6723	83
553	SPC-15887-01	ASO-002230	TATTtccaaattcacTtTTA	138885	138904	6723	100
554	SPC-15890-01	ASO-002256	TATTtccaaattcAcTtTTA	138885	138904	6723	99
555	SPC-15893-01	ASO-002279	TATTtccaaattcActTtTTA	138885	138904	6723	100
556	ASO-002072	ASO-002072	TTAttTccaaattcaCTtTT	138886	138905	6724	99
557	ASO-000755	ASO-000755	TTATTtccaaattcaCTTT T	138886	138905	6724	99

Figura 6 cont.

SEQ ID NO:	Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	Inicio preARNm NG_0073 98	Final preARNm NG_0073 98	Inicio ARNm NM_016 835	% inhibición Tau/Tubulina
558	ASO-002071	ASO-002071	TTaTtTccaaattcacTTTT	138886	138905	6724	100
559	ASO-000760	ASO-000760	TTAttccaaattcactTTT	138886	138905	6724	96
560	ASO-001920	ASO-001920	TTATttccaaattcaCTTTT	138886	138905	6724	99
561	ASO-002080	ASO-002080	TTaTTccaaattcacTTTT	138886	138905	6724	100
562	ASO-001927	ASO-001927	TTATTccaaattcacTTTT	138886	138905	6724	99
563	ASO-001941	ASO-001941	TTaTTtccaaattcaCTtTT	138886	138905	6724	99
564	ASO-002045	ASO-002045	TTaTttCcaaattcacTTTT	138886	138905	6724	100
565	ASO-001934	ASO-001934	TtATTtccaaattcaCTtTT	138886	138905	6724	98
566	ASO-002074	ASO-002074	TTaTTtccaaattcacTtTT	138886	138905	6724	100
567	ASO-002093	ASO-002093	TTAtTtccaaattcAcTtTT	138886	138905	6724	100
568	ASO-002054	ASO-002054	TTaTTtccaaattcaCtTTT	138886	138905	6724	100
569	ASO-002091	ASO-002091	TTaTtTccaaattcaCtTTT	138886	138905	6724	99
570	ASO-002064	ASO-002064	TTaTtTccaaattcaCtTtTT	138886	138905	6724	99
571	ASO-002066	ASO-002066	TTATttccaaattCacTtTT	138886	138905	6724	99
572	ASO-002044	ASO-002044	TTAtTtccaaattcaCtTTT	138886	138905	6724	99
573	ASO-002047	ASO-002047	TTATttccaaattCaCtTtTT	138886	138905	6724	99
574	ASO-002046	ASO-002046	TTaTtTccaaattcacTTTT	138886	138905	6724	96
575	ASO-000765	ASO-000765	TTatttccaaattcacttTT	138886	138905	6724	39
576	ASO-000770	ASO-000770	TtatttccaaattcacttTT	138886	138905	6724	0
577	ASO-001941-mm1	ASO-002317	A T aTtTccaaattcaCTtTT	138886	138905	6724	50
578	ASO-001941-mm2	ASO-002329	TTaTTtccaaattcaCTtT A	138886	138905	6724	99
579	ASO-001941-mm3	ASO-002341	TTaTTtccaaattcaCTtT G	138886	138905	6724	99
580	ASO-001941-mm4	ASO-002353	A T aTtTccagattcaCTtTT	138886	138905	6724	76
581	ASO-001941-mm5	ASO-002365	TTaTTtccaa g ttcaCTtT C	138886	138905	6724	87
582	ASO-001941-mm6	ASO-002377	TTaTTtccaa g ttc g CTtTT	138886	138905	6724	79

Figura 6 cont.

SEQ ID NO:	Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	Inicio preARNm NG_0073 98	Final preARNm NG_0073 98	Inicio ARNm NM_016 835	% inhibición Tau/Tubulina
583	SPC-15676-01	ASO-002258	TTcCaaattcactTTT	138886	138901	6724	100
584	SPC-15866-01	ASO-002253	TTAtTtccaaattcaCtTT	138886	138905	6724	97
585	SPC-15870-01	ASO-002283	TTAttTccaaattcacTTTT	138886	138905	6724	99
586	SPC-15875-01	ASO-002262	TTATtccaaattcacTTTT	138886	138905	6724	100
587	SPC-15876-01	ASO-002270	TTATtccaaattcaCtTTT	138886	138905	6724	100
588	SPC-15877-01	ASO-002277	TTATtccaaattcaCtTT	138886	138905	6724	100
589	SPC-15881-01	ASO-002247	TtATtccaaattcacTTTT	138886	138905	6724	100
590	SPC-15884-01	ASO-002271	TTAtTtccaaattcacTTTT	138886	138905	6724	100
591	SPC-15885-01	ASO-002278	TtATtccaaattcaCtTT	138886	138905	6724	100
592	SPC-15889-01	ASO-002248	TtATtccaaattcaCtTTT	138886	138905	6724	100
593	SPC-15891-01	ASO-002264	TTAtTtccaaattcaCtTTT	138886	138905	6724	100
594	SPC-15892-01	ASO-002272	TtATtccaaattcaCtTT	138886	138905	6724	100
595	SPC-15894-01	ASO-002286	TTAtTtccaaattcaCtTT	138886	138905	6724	99
596	SPC-15895-01	ASO-002231	TTATtccaaattcaCtTTT	138886	138905	6724	100
597	SPC-15896-01	ASO-002240	TTATtccaaattcaCtTT	138886	138905	6724	100
598	ASO-002020	ASO-002020	AcTtTatttccaaattcactT TtAc	138884	138909	6722	99
599	ASO-000756	ASO-000756	TTTATtccaaattcaCTT T	138887	138906	6725	100
600	ASO-001967	ASO-001967	TtATtccaaattcaCtTT	138887	138906	6725	99
601	ASO-001955	ASO-001955	TTTATtccaaattcaCTTT	138887	138906	6725	99
602	ASO-001948	ASO-001948	TTTAttccaaattcaCTTT	138887	138906	6725	100
603	ASO-002086	ASO-002086	AcTTtatttccaaattcactT TtAc	138884	138908	6722	98
604	ASO-002029	ASO-002029	AcTtatttccaaattcactT TtAc	138884	138908	6722	98

Figura 6 cont.

SEQ ID NO:	Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	Inicio preARNm NG_0073 98	Final preARNm NG_0073 98	Inicio ARNm NM_016 835	% inhibición Tau/ Tubulina
605	ASO-001961	ASO-001961	TtTATttccaaattcACTT	138887	138906	6725	99
606	ASO-002095	ASO-002095	ACTttatttccaaattcactT tTaC	138884	138908	6722	94
607	ASO-002059	ASO-002059	ACTttatttccaaattcactt TTAC	138884	138908	6722	93
608	ASO-002077	ASO-002077	ActttatttccaaattcactTT TAC	138884	138908	6722	91
609	ASO-002021	ASO-002021	AcTTtatttccaaattcacttt TAC	138884	138908	6722	91
610	ASO-000761	ASO-000761	TTTatttccaaattcacTTT	138887	138906	6725	93
611	ASO-002068	ASO-002068	ACTTtatttccaaattcactT tTAC	138884	138908	6722	86
612	ASO-000766	ASO-000766	TTtatttccaaattcactTT	138887	138906	6725	3
613	ASO-000771	ASO-000771	TttatttccaaattcactTT	138887	138906	6725	0
614	17-18-19mer-19	ASO-002416	TATttccaaattcaCTTT	138887	138904	6725	100
615	ASO-001967-mm2	ASO-002306	TTtATttccaagttcACTT	138887	138906	6725	50
616	ASO-001967-mm3	ASO-002318	GtTtATttccaaattcACTT	138887	138906	6725	99
617	ASO-001967-mm4	ASO-002330	AtTtATttccaagttcACTT	138887	138906	6725	83
618	ASO-001967-mm5	ASO-002342	TTtATttccaagttcACTT	138887	138906	6725	48
619	ASO-001967-mm6	ASO-002354	CtTtATttccaagttcACTT	138887	138906	6725	87
620	SPC-15675-01	ASO-002250	TTTCcaaattcacTTT	138887	138902	6725	99
621	ASO-002006	ASO-002006	CTtATttccaaattcACTT	138888	138907	6726	99
622	ASO-000757	ASO-000757	CTTTAttccaaattCACT T	138888	138907	6726	100
623	ASO-002017	ASO-002017	CTtATttccaaattcaCTT	138888	138907	6726	99
624	ASO-001928	ASO-001928	CTTTAttccaaattcACTT	138888	138907	6726	100

Figura 6 cont.

SEQ ID NO:	Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	Inicio preARNm NG_0073 98	Final preARNm NG_0073 98	Inicio ARNm NM_016 835	% inhibición Tau/ Tubulina
625	ASO-001968	ASO-001968	ACTTTatttccaaattCAC TT	138888	138908	6726	100
626	ASO-001921	ASO-001921	CTTTatttccaaattCACTT	138888	138907	6726	100
627	ASO-001989	ASO-001989	CTTTatttccaaattcACTT	138888	138907	6726	100
628	ASO-001942	ASO-001942	CtTTatttccaaattCaCTT	138888	138907	6726	99
629	ASO-000128	ASO-000128	TTTccaaattcaCTT	138888	138902	6726	100
630	ASO-001935	ASO-001935	CtTTatttccaaattCaCTT	138888	138907	6726	100
631	ASO-000013	ASO-000013	ATTtccaaattcaCTT	138888	138903	6726	95
632	ASO-002002	ASO-002002	CTTtAttccaaattcACTT	138888	138907	6726	100
633	ASO-000762	ASO-000762	CTTtatttccaaattcaCTT	138888	138907	6726	97
634	ASO-002010	ASO-002010	CTTtatttccaaatTcaCTT	138888	138907	6726	98
635	ASO-002005	ASO-002005	CTtTatttccaaattcaCTT	138888	138907	6726	98
636	ASO-001998	ASO-001998	CTtAttccaaattcACTT	138888	138907	6726	99
637	ASO-002001	ASO-002001	CTTTatttccaaattcaCTT	138888	138907	6726	97
638	ASO-001994	ASO-001994	CTtTatttccaaattcACTT	138888	138907	6726	95
639	ASO-002013	ASO-002013	CTTtAttccaaattcaCTT	138888	138907	6726	98
640	ASO-002009	ASO-002009	CTtAttccaaattcaCTT	138888	138907	6726	94
641	ASO-000767	ASO-000767	CTtatttccaaattcacTT	138888	138907	6726	32
642	ASO-000772	ASO-000772	CttatttccaaattcacTT	138888	138907	6726	0
643	BMT-214296	ASO-214296	CTTTActtccaaattCACT T	138888	138907	6726	
644	ASO-000013-mm1	ASO-002366	CTTtccaaattcaCTT	138888	138903	6726	97
645	ASO-000013-mm2	ASO-002378	ATTtccaaattcaCTT	138888	138903	6726	55
646	ASO-000013-mm3	ASO-002295	ATTtccaaattcaCTT	138888	138903	6726	60
647	ASO-000013-mm4	ASO-002307	CTTtccagattcaCTT	138888	138903	6726	52
648	ASO-000013-mm5	ASO-002319	CTTtccaaattcaCTA	138888	138903	6726	98

Figura 6 cont.

SEQ ID NO:	Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	Inicio preARNm NG_0073 98	Final preARNm NG_0073 98	Inicio ARNm NM_016 835	% inhibición Tau/ Tubulina
649	ASO-000013-mm6	ASO-002331	ATTtccagattcaCT C	138888	138903	6726	46
650	ASO-000898	ASO-000898	ATTtccaaattcaCTT	138888	138903	6726	
651	ASO-001942-mm1	ASO-002363	CTtTAttccagattCacTT	138888	138907	6726	98
652	ASO-001942-mm2	ASO-002375	CTtTAttccaaattCacT G	138888	138907	6726	99
653	ASO-001942-mm3	ASO-002292	CTtTAttccaaattC G cTT	138888	138907	6726	50
654	ASO-001942-mm4	ASO-002304	CTtTAttccagattCacT A	138888	138907	6726	50
655	ASO-001942-mm5	ASO-002316	CTtTAttccagattCacTT	138888	138907	6726	52
656	ASO-001942-mm6	ASO-002328	CTtTAttcc g attCacTT	138888	138907	6726	96
657	SPC-15674-01	ASO-002242	ATTtccaaattcACTT	138888	138903	6726	100
658	ASO-002004	ASO-002366	CTTTatttccaaatTcaCT	138889	138907	6727	98
659	ASO-002012	ASO-002378	CTTtatttccaaatTcaCT	138889	138907	6727	100
660	ASO-001962	ASO-002295	ACTTTatttccaaattCAC T	138889	138908	6727	100
661	ASO-001956	ASO-002307	ACTTtatttccaaatTCAC T	138889	138908	6727	99
662	ASO-001949	ASO-002319	ACTTTatttccaaatTCAC T	138889	138908	6727	100
663	ASO-001987	ASO-002331	CTTTAtttccaaatTcaCT	138889	138907	6727	99
664	ASO-001991	ASO-000898	CTTTatttccaaatTcaCT	138889	138907	6727	100
665	ASO-001995	ASO-002363	CTTtatttccaaatTcaCT	138889	138907	6727	99
666	ASO-001992	ASO-002375	CTTTAtttccaaatTcaCT	138889	138907	6727	100
667	ASO-002000	ASO-002292	CTTTatttccaaatTcaCT	138889	138907	6727	100
668	ASO-001996	ASO-001996	CTTTatttccaaatTcaCT	138889	138907	6727	99

Figura 6 cont.

SEQ ID NO:	Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	Inicio preARNm NG_0073 98	Final preARNm NG_0073 98	Inicio ARNm NM_016 835	% inhibición Tau/Tubulina
669	ASO-002008	ASO-002008	CTTtattccaatTcaCT	138889	138907	6727	99
670	ASO-002015	ASO-002015	CTTTAttccaatTcaCT	138889	138907	6727	98
671	ASO-002016	ASO-002016	CTTtattccaatTcaCT	138889	138907	6727	98
672	ASO-001986	ASO-001986	CTTTAttccaatTcaCT	138889	138907	6727	95
673	ASO-001995-mm1	ASO-002343	CTTtattccaatTcaCT	138889	138907	6727	97
674	ASO-001995-mm2	ASO-002355	CTTtattccaatTcaCT	138889	138907	6727	98
675	ASO-001995-mm3	ASO-002367	CTTtattccaatTcaCT	138889	138907	6727	100
676	ASO-001995-mm4	ASO-002379	CTTtattccaatTcaCT	138889	138907	6727	86
677	ASO-001995-mm5	ASO-002296	CTTtattccaatTcaCT	138889	138907	6727	52
678	ASO-001995-mm6	ASO-002308	CTTtattccaatTcaCT	138889	138907	6727	51
679	SPC-15673-01	ASO-002233	TATtccaattcaCT	138889	138904	6727	99
680	ASO-002003	ASO-002003	CTTTAttccaatTcaC	138890	138907	6728	99
681	ASO-002007	ASO-002007	CTTtattccaatTcaC	138890	138907	6728	99
682	ASO-002011	ASO-002011	CTtAttccaatTcaC	138890	138907	6728	100
683	ASO-001988	ASO-001988	CTTTAttccaatTcaC	138890	138907	6728	99
684	ASO-001999	ASO-001999	CTTTAttccaatTcaC	138890	138907	6728	100
685	ASO-001993	ASO-001993	CTTTAttccaatTcaC	138890	138907	6728	99
686	ASO-001997	ASO-001997	CTTtattccaatTcaC	138890	138907	6728	99
687	ASO-001997-mm1	ASO-002320	CTTtattccaatTcaC	138890	138907	6728	83
688	ASO-001997-mm2	ASO-002332	CTTtattccaatTcaC	138890	138907	6728	85
689	ASO-001997-mm3	ASO-002344	CTTtattccaatTcaC	138890	138907	6728	83
690	ASO-001997-mm4	ASO-002356	CTTtattccaatTcaC	138890	138907	6728	33

Figura 6 cont.

SEQ ID NO:	Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	Inicio preARNm NG_0073 98	Final preARNm NG_0073 98	Inicio ARNm NM_016 835	% inhibición Tau/Tubulina
691	ASO-001997-mm5	ASO-002368	CTTtattcca gg tTcAC	138890	138907	6728	6
692	ASO-001997-mm6	ASO-002380	CTT gt tattcca gt tTcAC	138890	138907	6728	50
693	SPC-15672-01	ASO-002288	TTAttccaattCAC	138890	138905	6728	93
694	SPC-15671-01	ASO-002280	TTTattccaatTCA	138891	138906	6729	100
695	SPC-15670-01	ASO-002273	CTTtattccaaATTC	138892	138907	6730	99
696	SPC-15669-01	ASO-002265	ACTTatttccaAATT	138893	138908	6731	84
697	ASO-000139	ASO-000139	AACttattccaAAT	138894	138909	6732	23
698	SPC-15668-01	ASO-002257	AACTtattccAAAT	138894	138909	6732	93
699	SPC-15667-01	ASO-002249	TAACTttattcCAAA	138895	138910	6733	97
700	SPC-15666-01	ASO-002241	ATAActttattcCAA	138896	138911	6734	97
701	ASO-000118	ASO-000118	AAaactttattCCA	138897	138912	6735	92
702	SPC-15665-01	ASO-002232	AAaactttattTCCA	138897	138912	6735	99
703	ASO-000101	ASO-000101	TAAaactttattTCC	138898	138913	6736	60
704	SPC-15664-01	ASO-002287	TAAaactttatTTCC	138898	138913	6736	76
705	ASO-000148	ASO-000148	GTAaactttatTTC	138899	138914	6737	41
706	ASO-000184	ASO-000184	TAAaactttatTTC	138899	138913	6737	7
707	ASO-000112	ASO-000112	GTAaactttaTTT	138900	138914	6738	1
708	ASO-000170	ASO-000170	AGTaataactttaTTT	138900	138915	6738	1
709	ASO-000154	ASO-000154	GAGtaataactttATT	138901	138916	6739	0
710	ASO-000125	ASO-000125	AGTaataactttATT	138901	138915	6739	1
711	ASO-000167	ASO-000167	GAGtaataacttTAT	138902	138916	6740	5
712	ASO-000134	ASO-000134	AGAgtaataactTAT	138902	138917	6740	12
713	ASO-000175	ASO-000175	CAGagtaataactTTA	138903	138918	6741	43
714	ASO-000178	ASO-000178	AGAgtaataactTTA	138903	138917	6741	2
715	ASO-000138	ASO-000138	CAGagtaataacTTT	138904	138918	6742	43

Figura 6 cont.

SEQ ID NO:	Nombre oligómero	Número ASO	Secuencia ASO	Inicio preARNm NG_0073 98	Final preARNm NG_0073 98	Inicio ARNm NM_016 835	% inhibición Tau/ Tubulina
716	ASO-000171	ASO-000171	TCAgagtaataacTTT	138904	138919	6742	39
717	ASO-000236	ASO-000236	ATCagagtaataaCTT	138905	138920	6743	65
718	ASO-000127	ASO-000127	TCAgagtaataaCTT	138905	138919	6743	29
719	ASO-000177	ASO-000177	CAGagtaataaCTT	138905	138918	6743	28
720	ASO-000238	ASO-000238	AATcagagtaataACT	138906	138921	6744	21
721	ASO-000222	ASO-000222	TAAcagagtaatAAC	138907	138922	6745	15
722	ASO-000307	ASO-000307	AATcagagtaatAAC	138907	138921	6745	3
723	ASO-000204	ASO-000204	TTAatcagagtaaTAA	138908	138923	6746	1
724	ASO-000330	ASO-000330	TAAcagagtaaTAA	138908	138922	6746	2
725	ASO-000326	ASO-000326	TTTaatcagagtaATA	138909	138924	6747	9
726	ASO-000249	ASO-000249	TTTaatcagagtAAT	138910	138924	6748	0
727	ASO-002022	ASO-002022	TTATtccaattcaCTtTT	138886	138905	6724	99
728	ASO-002026	ASO-002026	TTatTTccaattcaCtTTT	138886	138905	6724	100
729	ASO-002024	ASO-002024	TTAttTccaattcaCtTTT	138886	138905	6724	99
730	ASO-002049	ASO-002049	ACTTatttccaattcactT TtAC	138884	138908	6722	99
731	ASO-002019	ASO-002019	ACttTatttccaattcactT TtAC	138884	138908	6722	98