

TRIANA, URIBE & MICHELSEN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-069004- -00007-0000

Fecha: 2014-03-14 14:54:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 10

SEÑOR D.

JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REFERENCIA : SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
TITULADA **MÉTODO, PLASMIDEO Y
COMPOSICIÓN PARA INDUCIR UNA
RESPUESTA INMUNE CONTRA VIRUS DE LA
DENGUE BASADO EN VACUNAS DE ADN Y
VIRUS QUIMÉRICOS**

EXPEDIENTE N° : 12-069004
CODIGO : 01-01-08

JUAN CARLOS URIBE RESTREPO mayor de edad, domiciliado en la ciudad de Bogotá D.C, República de Colombia, abogado titulado e identificado como aparece al pie de mi firma, en mi calidad de apoderado de la sociedad **FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ**, existente y organizada conforme a las leyes de Brasil, con domicilio en la ciudad de Rio de Janeiro, Brasil, por medio del presente escrito doy respuesta al oficio No. 21119, notificado por fijación en lista de fecha 12 de noviembre de 2013, y de acuerdo con la solicitud de prórroga presentada el 27 de enero de 2014, me permito manifestar y anexar lo siguiente:

1. Manifiesto

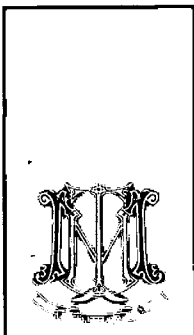
1.1 Excepción a la patentabilidad

Respecto a los términos de patentabilidad, el señor examinador se refiere a que las reivindicaciones 1 y 2 no son patentables conforme el Artículo 20 literal d) de la Decisión 486 de la CAN. En este sentido, con la presente se anexa un nuevo pliego reivindicatorio donde las cláusulas 1 y 2 fueron reescritas y encaminadas a la protección del proceso que incluye combinar las vacunas de ADN con virus quiméricos 17D.

1.2 De la solicitud de la patente

1.2.1 Respecto al capítulo reivindicatorio, el señor examinador se refiere a que las reivindicaciones 3 a 5 debe ser caracterizada a partir de los elementos que la conforman y las proporciones de los mismos. Los virus quiméricos y las vacunas deben ser definidas a partir de su estructura, es decir, por la secuencia de nucleótidos.

En ese sentido, con base en el nuevo pliego reivindicatorio presentado en respuesta al oficio No. 21119, se han modificado las reivindicaciones 3, 4 y 5 para evitar términos imprecisos tales como "*contiene*" y "*comprende*". Además la secuencia anterior definida como un porcentaje ahora se define por la región que corresponde con el "80%". En cuanto a los contenidos de las reivindicaciones 3, 4 y 5 nos gustaría hacer énfasis en que estas vacunas de ADN son plásmidos (cuatro plásmidos, uno para cada serotipo de dengue) en la que los dominios de codificación de la secuencia I, II y III de la proteína E



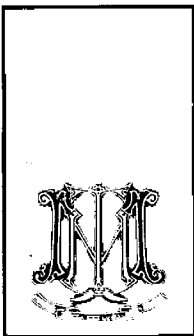
(80% proteína E) de cada serotipo del dengue o el dominio III de la secuencia codificada de la proteína E de cada serotipo del dengue fue clonada, fusionándola a la secuencia que codifica el péptido señal del t-PA. El virus amarillo quimérico de la fiebre/dengue se construyó mediante la sustitución de prM y de genes E de la vacuna de virus vivo atenuado YF17D por estos genes desde DENV. Señalamos que el objetivo principal no es la secuencia sino mas bien la proteína tal y como se expresa. También es importante que esta proteína es fusionada con la secuencia que codifica el péptido señal del t-PA. Para llevar las reivindicaciones de conformidad con las disposiciones de ley, la secuencia de nucleótidos se ha definido en las mismas, por las regiones (dominios I, II y III) que corresponden con el "80%".

- 1.2.2 Por otro lado, en el oficio No. 21119 es señalado que la reivindicación 6 no es clara porque define un conjunto que hace referencia a un kit, que está conformado por un elemento que ya había sido reclamado en las reivindicaciones precedentes, de manera que según el examinador, dicha reivindicación parece referirse al uso dado a dichos elementos. De igual forma, advierte el señor examinador, que un kit está conformado por preparaciones combinadas de componentes individuales, donde tales componentes forman una unidad funcional dirigida a un único propósito y se encuentra caracterizado por sus compuestos, la forma de administración, las instrucciones y envase.

En ese sentido, dicha reivindicación 6 fue modificada para resaltar que el equipo es para la vacunación contra el dengue.

- 1.2.3 También es objetada la concisión de las reivindicaciones 7 y 9 advirtiendo que no son concisas debido a que presentan una excesiva complejidad, y define que la reivindicación 7 contiene un error de transcripción puesto que comprende "DO" en vez de ser "DE". Igualmente se refiere a que las reivindicaciones 7 a 10 son reivindicaciones de producto y sólo se pueden definir en términos de proceso y no se puede definir por sus características estructurales y sugiere definir el plásmido por su secuencia específica y no por la secuencia codificada por el plásmido. Igualmente se refiere a que la reivindicación 8 no es clara al estar definida por un porcentaje de identidad que no permite distinguir la invención del estado de la técnica y recomienda eliminar la referencia a porcentajes de identidad de dichas reivindicaciones.

En respuesta a tales requerimientos, el solicitante aclara que se han corregido dichos términos en el nuevo pliego reivindicatorio y como se mencionó anteriormente, los porcentajes en todas las reivindicaciones fueron modificados para definir la región exacta correspondiente al "80%". En las reivindicaciones 5, 8 y 10 también se modifican para corregir errores tipográficos. El apoyo a estas correcciones son evidentes en la divulgación original. Una persona con experiencia ordinaria en la técnica en el momento de la invención, aprecia que el número de nucleótidos 2125 en la reivindicación 5 y 213225 en las reivindicaciones 8 y 10 fueron errores tipográficos, debiéndose denotar con el número de nucleótido 2131. Véase, por ejemplo, el documento que se adjunta en el GenBank (ver anexo) que da a conocer que el genoma completo del virus del dengue serotipo 2 cepa Nueva Guinea que cuenta con un total de 10723



nucleótidos (y no 213125). En la reivindicación 10 la referencia al dominio II es incorrecta, por lo tanto, fue necesaria la modificación para citar el dominio III.

1.2.4 En materia de unidad de invención, el señor examinador señala que la solicitud no cumple con este requisito debido a que comprende dos grupos inventivos. El concepto común inventivo es ADN codificando la proteína E del virus del dengue usado en una composición. Discrepamos respetuosamente con los comentarios del señor examinador respecto a que la invención se refiere a inventos diferentes. Por el contrario, la presente invención se refiere al método, al kit, el plásmido y a la composición para inducir una respuesta inmune al virus del dengue, sobre la base de las vacunas de ADN y virus quimérico, por lo que es un único concepto inventivo. De acuerdo con el contenido en la descripción, la presente invención describe un plásmido que fue construido con la inserción de la secuencia de codificación de 80% (dominio I, II y III) de la proteína (E) de la envoltura vírica del virus del dengue sin la porción C-terminal de la proteína E y el virus quimérico construido mediante la sustitución de los genes que codifican la membrana (prM) y de genes E de la vacuna de virus vivo atenuado YF17D por la codificación de genes del DENV, prM y las proteínas E. Las reivindicaciones de método, el kit, los plásmidos y la composición de la presente invención están vinculados con el concepto anterior, por lo que si existe unidad de invención.

1.2.5 De acuerdo con lo anterior, con base en el nuevo capítulo reivindicatorio anexo a éste memorial, la solicitante espera haber definido de manera clara y precisa la invención sobre la cual se busca protección, particularmente, respecto a lo que define el señor examinador en el escrito de Oficio objeto de la presente, agregando que tales modificaciones no conforman una adición a la materia inicialmente presentada sino por el contrario corresponden a las aclaraciones solicitadas por ese despacho.

1.2.6 Con lo anterior esperamos haber cumplido con los requerimientos exigidos por este despacho y solicitamos se practique un nuevo examen de fondo conforme al Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y en consecuencia sea concedida la presente invención de acuerdo al nuevo capítulo reivindicatorio anexo a éste memorial.

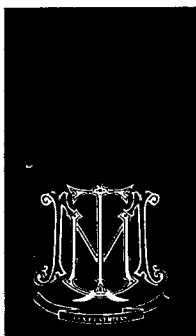
2. Anexo

2.1 El nuevo capítulo reivindicatorio, por medio del cual se evidencian los ajustes realizados, conforme a los argumentos expuestos en la actual respuesta.

2.2 Documento de depósito genbank que define el genoma completo del virus del dengue serotipo 2 cepa nueva guinea (Genbank: M29095).

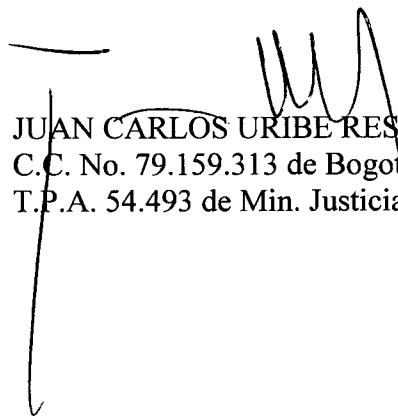
3. Petición

De acuerdo a lo manifestado en el numeral 1 del presente escrito, así como el nuevo capítulo reivindicatorio que se anuncia en el numeral 2, hemos cumplido con los requerimientos exigidos por su Despacho, por lo que me permito elevar mi respetuosa petición de practicar el examen de fondo, en concordancia con el artículo 45 de la Decisión



486 de la Comunidad Andina, reconocer el cumplimiento de la totalidad de los requisitos de patentabilidad y en consecuencia, otorgar el privilegio de patente para la presente invención, de acuerdo al nuevo capítulo reivindicatorio.

Del Señor Jefe,


JUAN CARLOS URIBE RESTREPO
C.C. No. 79.159.313 de Bogotá
T.P.A. 54.493 de Min. Justicia

4290210303096/Mgr
COLO 6097 0301 48680

REIVINDICACIONES

1. Proceso para mejorar la eficacia de la protección de una vacuna donde dicho proceso consiste en la combinación de ADN y virus quiméricos 17D.

2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que las vacunas de ADN y virus quiméricos 17D se combinan en un sistema que consiste en:

- en el sistema de dosis (vacunas de ADN) y refuerzo (virus quiméricos) o
- sistema simultáneo de las dos estrategias vacunales (vacunas de ADN y virus quiméricos en una misma formulación).

3. Composición vacunal contra el virus dengue que consiste en:

(a) Vacunas de DNA contra los cuatro serotipos del virus dengue a partir de la construcción de distintos plásmidos recombinantes que consiste en los genes que codifican las proteínas E a partir de cada serotipo viral del virus dengue, o solamente las secuencias que corresponden a los dominios III de estas proteínas, todas fusionadas a la secuencia que codifica el péptido señal del activador de plasminogeno de tejido humano (t-PA);

(b) Virus quiméricos que consisten en el virus vacunal de fiebre amarilla 17D modificado, por la tecnología de obtención de clon infeccioso, con la sustitución de las secuencias que codifican las proteínas prM y E de fiebre amarilla por las secuencias que codifican las proteínas PrM y E de los virus dengue de los distintos serotipos; y

(c) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

4. Composición de acuerdo con la reivindicación 3 donde dicha vacuna de ADN consiste en:

- plásmido pE1 construido con la inserción de la secuencia que codifica sólo los dominios I, II y III de la proteína del sobre viral (E) del virus de la dengue, sin la porción C-terminal de la proteína E del virus de la dengue.

5. Composición de acuerdo con la reivindicación 3 donde dicha vacuna de ADN consiste en:

- un plásmido pE2 construido con la inserción de la secuencia que codifica el dominio III de la proteína E del virus de la dengue, contenida entre los nucleótidos 1822 y 2131 del genoma completo del virus de la dengue.

6. Kit de vacunación contra el dengue que consiste en:

(a) Vacuna de ADN contra los cuatro serotipos del virus dengue a partir de la construcción de distintos plásmidos recombinantes conteniendo los genes que codifican las proteínas E a partir de cada serotipo viral del virus dengue, o solamente las secuencias que corresponden a los dominios III de dichas proteínas, todas fusionadas a la secuencia que codifica el péptido señal del activador de plasminogeno de tejido humano (t-PA); y

(b) virus quiméricos que consisten en el virus vacunal de fiebre amarilla 17D modificado, por la tecnología de obtención de clon infeccioso, con la sustitución de las secuencias que codifican las proteínas prM y E de fiebre amarilla por las secuencias que codifican las proteínas prM y E de los virus dengue de los distintos serotipos.

7. Plásmido recombinante que consiste en el gen de la proteína E a partir de cada serotipo viral de virus dengue fundido a la secuencia que codifica el péptido señal del t-PA donde dicho plásmido recombinante está construido con la inserción de la

secuencia que codifica sólo los dominios I, II y III de la proteína del sobre viral (E) del virus de la dengue sin la porción C-terminal de la proteína E, donde dicha secuencia se amplifica utilizando los oligonucleótidos senso y antisenso, identificados con SEQ ID NO:3 y SEQ ID NO:4 y enseguida se efectúa el clonaje de la secuencia en el plásmido pCtPA entre los sitios de las enzimas de restricción *EcoRV* y *XbaI* en el mismo cuadro abierto de lectura de la secuencia que codifica el péptido señal t-PA, generando el plásmido recombinante.

8. Plásmido de acuerdo con la reivindicación 7, donde la secuencia que codifica sólo los dominios I, II y III de la proteína del sobre viral (E) del virus de la dengue está contenida entre los nucleótidos 937 y 2131 del genoma completo del DENV2, cepa Nueva Guinea C (NGC) (Genbank: M29095).

9. Plásmido recombinante que consiste en el gen de la proteína E a partir de cada serotipo viral del virus dengue fundido a la secuencia que codifica el péptido señal del t-PA donde dicho plásmido recombinante está construido con la inserción de la secuencia que codifica el dominio III de la proteína E del virus de la dengue, donde dicha secuencia se amplifica utilizando los oligonucleótidos senso y antisenso, identificados como SEQ ID NO:5 y SEQ ID NO:4, entre los sitios para las enzimas de restricción *EcoRV* y *XbaI* y enseguida se realiza el clonaje de la secuencia en el plásmido pCtPA entre los sitios de las enzimas de restricción *EcoRV* y *XbaI*, en el mismo cuadro abierto de lectura de la secuencia que codifica el péptido señal t-PA, generando el plásmido recombinante.

10. Plásmido de acuerdo con la reivindicación 9, donde la secuencia que codifica el dominio III de la proteína E del virus de la dengue está contenida entre los nucleótidos 1822 y 2131 del genoma completo de DENV2, cepa NGC (Genbank: M29095).

Display Settings GenBank

Send

Change region shown

Customize view

Dengue virus type 2 complete genome

GenBank: M29095.1

FASTA Graphics

Go to

LOCUS DEN2COA 10723 bp ss-RNA linear VRL 02-AUG-1993
 DEFINITION Dengue virus type 2 complete genome.
 ACCESSION M29095 M19727
 VERSION M29095.1 GI:323447
 KEYWORDS capsid protein; complete genome; envelope-associated protein; membrane glycoprotein; nonstructural protein.
 SOURCE Dengue virus 2
 ORGANISM Dengue virus 2
 Viruses; ssRNA positive-strand viruses, no DNA stage; Flaviviridae; Flavivirus; Dengue virus group.
 REFERENCE 1 (bases 2541 to 3749)
 AUTHORS Putnak, J.R., Charles, F.C., Padmanabhan, R., Irie, K., Roke, O.E. and Burke, D.S.
 TITLE Functional and antigenic domains of the dengue-2 virus nonstructural glycoprotein NS-1
 JOURNAL Virology 163 (1), 93-103 (1989)
 PubMed 2364755
 REFERENCE 2 (bases 1 to 10723)
 AUTHORS Irie, K., Mohan, P.M., Sasaguri, Y., Putnak, R. and Padmanabhan, R.
 TITLE Sequence analysis of cloned dengue virus type 2 genome (New Guinea-C strain)
 JOURNAL Gene 75 (2), 197-211 (1989)
 PubMed 2714651
 COMMENT Original source text: Dengue virus type 2 (strain New Guinea-C) cDNA to viral RNA.

FEATURES
 source
 1..10723
 /organism="Dengue virus 2"
 /mol_type="genomic RNA"
 /db_xref="taxon:11060"
 CDS
 97..10723
 /note="viral polyprotein"
 /codon_start=1
 /protein_id="AAA42041.1"
 /db_xref="GI:323448"
 /translation="MKNQFFPAAMTIFPNLPRERNVSTVQGLTFPFLGNLGGGFL
 KLENALVAFIAFLIIPPIAGSLIKRWGITPKSPAINIYLRGPKELIGNLNILNRBATA
 GMTINLIPTMAHFLTPANSEPHMIVSRQENGRSLFKTEGGVMNCTIMMILGELCE
 DTITKCPFLKCHNEFEDICWNCSTSTWVIFQCTTTGENRRERRGVALVPHVGMGLE
 TRITRNMSSEGANKHAGRIETWILRHGGFTIMAAIDAYTIGTTHQRALIFILLTAVA
 PRMTNRCISIGNRDFGVGGSGSWVDIVLENSUVTYMAKNKPTLDFELIETEARQPA
 TLERYCIAKLTNTITDSRCPTQGFPSLNEEQDKRFVCRHSMVDFGWSGGGLPSRGG
 IYTCAMPTCKMNMGRVVOPEINLENTIVIIHSGEENAVGNDTGKRSKEIKITPQSSI
 TEALITGVCTVMECSPTGLDFPHNVLLQWENKAWLVNRGMFLDLPINLFGADTCG
 SNWICKETIVTFKYNRAFKQDVVYLGSGEGAMHIALTGATEIGMSSGNLTPGHKCR
 LRMDKGLQKNSYSMTGKFKVYREIAETGRTIVIRVQYGGGGPKRIFPEIMLEK
 RIVLGRLLITVNPVTERKDSFVNEAEFFGDSY:IGVTFPGQIMLNWPRSGSIGQM:
 ETTNRGAFFMAIGITANDFGSLGGVTSIGRALHGVPGALYGAAPSGVSWIMKILIG
 VTIITWGMNSRSTSLSVSLVGVVTLVGVVQADSGGVSWENKELKCGSGIFTD
 NVNHTWTEQYKFPESPYSKLSAIAICAAEEGICGIRSVIRLENLMWKOITFELNHILSE
 NEVKLIINTODIKQIMQAGRSALCFOTELKYFNKTKGKAPMLTESHNOTLIDGFE
 TACGFNTNRAMNSLEVEDYQGVFTTNINWKLREKCCVFCDSXLMBSAAIKINRAVAD
 NGYKIEGALNDTWKIEKASFTIEVPSCHWPKSHLMSNGVLESEM:IPNPAQVPSQHN
 YRGYHTQTACQPHLQKLENDFFCGSTTVVTEDCGNRGPRLATTIASGKLITIEWC
 RBCSTLPELRVSGEDGWYMEIRPLEPEENLVNSLVTAHQGQ:DNFSLGVLMALFE
 EEMLRTRVSTKHALLVAVSFVILITGNMSFRLGAPVMMVGAIMDDIGNGVYVAL
 LAAPTVRPTFAAGLLRLKLTSEKELMNTT:GIVLLSUSTIFETILELTDALAGMMVLY
 MYRMEKYQLAVTIMAILCVHNAVILONAMVSCILAVVSVSPLFLESOGKADWIP
 LALTIKGLNPTAIFUTLSATNARKSWPLNEAINAVHVS:IASLLINDIFMTGGLV
 AGGLLTVYVLTGHSADLIPRAATVKKEDQAEISGSSFILSITIHEDGNSIKNFEF
 EQTEFLIRTGLLVISGLFPVSPITAAAMVLMVHPQRAGVLDVDFPFPVGAEL
 DGAYRIKQKILGYSQCGAGVYEGTFHTKHWIRGAVLMHKKERIEPSNAIVYKLLI
 SYGGNPLEGEMKEGEVQVLALEFGKNPRAVCTKGLFRTNACTIGAVSLDFSGTS
 GSPFIDDKKGVYGLYGNQVTVRSAGYVAIACTEKSELENPEIEDDIFRKRLTINCL
 HFGAGKTFYRLAIVREAIRGLRTLILAPTRVVAEMSEALGLFIRYQTFAIRAH
 TGREIVDLNCHATPTMRLLPVRYVFNYNLIINDEAHTDPASIAARGVISTRVPMRA
 AGIPMTATPFGSRDFPQGNALIMDEEREIPERSNSGRENVTTFKGTWVFPVSIKA
 GNDIAACLRKNGKVKQLSRKTFDSEYVKTITNWDVVTIDISEGANFKAERVIEP
 RRCMKPVILTDEERVILAGMPVTHSSAAQPRGIRGNFENENQYIYMSEPLENDE
 NCAHWKEMHLLINTPGDIIPMPFEREFYDAIDGEYRLRGEASHTFVLLMRHGO
 LPVNLAVYVAAGINVAQRNCPDGIYNNQILEENTVEVEITKEGERMKLEPRKLEAK
 IYSDPLALKEPTEFAACRYSLLNLINLTENGLIPTMTQKARDALDNLAVLTAAGGR
 AYNHALDELFTETLELLTILATVYTGSIPLFMSGRGIRMTLGMGCIITASILLWY
 AGI:CFHNIAASITLEFTLIVLLIPEFERKPTPCDNCILTIVYIATLTVVAATHANENG
 LEXTRFELGGSITQCPESNILDIDLRASAWLYAVATTFTVPLMRHSIENGSVNY
 SITATANCATVLMGLGMPKSRMDIGVPLAIRCYSQVNNITLTAALFILVAHYAL:
 GPLOKATREACQKRAAGIMKNPTVDGIVIDLDRIFYDPRFERGLQVMMLLVCTVT
 QVIMMRTTALCEALTATGISTLNEGNPGRFWHTIYVSMANIFRGSYLACGLLF
 SLKMNITNTRGTGNIETLGEYKWRRLNALGRSEFQYKRSIGIQEVDITLAREGIR
 GETDHNAYSRSGLANFVERMYTFEGRVYVLDGCRGGGSYYCGGLPVFREVGLTK
 RRRGHEPFIEMSTYGNLVRLDSGVDFVFFPRKCPITLDDIGRRPNPTVEAGTLE
 VMLNVLNMLNNTDFCIKVLNPMPOVTERKALQKVGALYENPLRNSTHNVWL
 NMASONIYSSVNMISPMINRFTNRHKATYFDFVLGGSTNIDISEIINLNDIOK
 KEFLKGEHETSWHYQHPHYKWAYHGSYETHQTGSASSHNGSVVLLTFEWDVPM
 VTOMANTETTFQCGQVFEKVETRIQEPKEITXKIMKITAELWKLGRKHTIEMDI
 REITTRKVRNSAALGATTEENKWKAREAVELSHFELVLEPRLNLHSGKCTGVN
 NMGRREKVLGFPKATSSRAIYMKLGAMLEALGLNEDWKFSENVSLSYEGEG
 DHKGLYLIDVSPKGGAMVADDTAGWDTITLEDLEENEMYTHMESEHKLADATF
 FLTYCNKVVYVQPTDPTGTVMDIISRLDQSGGVQTVGLNFTPNMRALIRKMECEC
 VPKSIOHLLVTEIAVGNLAVGVNFRISMAISGIDCVVPLDCEPAPALPAINTMR
 KVRREDIQCFEPRGWNNTQVFCSHHFKELIMKDSYLVVPCRNQDELIGARISGG
 ACWLSRETAGLQESYAGMMSMYTHRALILANAICAVISHVVTISRTWSHAH
 ENKPTLEMLTVNRRVIGENPKMKDKEVESWEEIPVLGHSUCWQGLIGLGRATX
 ANNIQTAINQVRLIGNEYYTDYPMRMRFRREEEAGVLA"

Analyze this sequence

- Run BLAST
- Pick Primers
- Highlight Sequence Features
- Find in this Sequence

Dengue Virus Variation

Analyze genomic variation and search for sequence signals in the Dengue virus genome

Related information

- Related Sequences
- Full text in PMC
- Protein
- PubMed
- RefSeq Genome for Species
- Taxonomy

Recent activity

Your browsing activity is temporarily unavailable

8

mat_peptide 190..438
 /product="capsid protein"
 mat_peptide 439..936
 /product="membrane glycoprotein precursor"
 mat_peptide 712..936
 /product="membrane glycoprotein"
 mat_peptide 937..2421
 /product="envelope protein"
 mat_peptide 2422..3479
 /product="nonstructural protein 1"
 mat_peptide 3479..4131
 /product="nonstructural protein 2A"
 mat_peptide 4132..4521
 /product="nonstructural protein 2B"
 mat_peptide 4522..6175
 /product="nonstructural protein 3"
 mat_peptide 6176..7133
 /product="nonstructural protein 4A"
 mat_peptide 7134..7569
 /product="nonstructural protein 4B"
 mat_peptide 7570..10269
 /product="nonstructural protein 5"

ORF101N

1 nnnnnnnagt ctacgttggag cgaacaaagac agatttctttg agggagctaa gctccacgtta
 61 gttctaacacag tttcttaatt agagagagaga tctctgatga ataaccacag aaaaaaggcg
 121 agaaatacagc cttctcaatat gctgaacacg gagagaaacac cgttgctgac tgcacacacg
 181 ctgacaaaga gattctcact tggatgcttg cagggaacag gacatttaaa acgttctcag
 241 gctctcgttg cgttctcttg tttcttaaaa atccacacaa caggagggat actgaagaga
 301 tggagacaaa ttaaaaaaac aaaaacattt aatgttttga caggtttcag gaaaatgatt
 361 ggaagatgac tgaacatctt gaacaggaga cgaagaaatg caggatgat cattatgctc
 421 atttcaacag tgaatggcgtt ccatctaacg aacgttaag ggaacacaa catgatcgtc
 481 agtaacaaag agaaaggga aagtctcttg tttaaaacag agtatggtg gaacatgctg
 541 accctcatcg ccatcgacct tggtaattg tggtaacata caatcacgtt caagtgtcct
 601 tttctcaagc aqaatgaac aaagacata gatttctgtt ccaactctac gtccatctcg
 661 gtaacttatg gacgttgac caccacagga gaacacagaa cagaacaaag atcagtgga
 721 ctctctccac atgtgggaat ggaactggag acacgaactg aacatggat gtcattcaga
 781 cgggctcaga aacatgcaca gaaattgaa acttgcattt cgaacatcc aggtcttaac
 841 ataatggtag caatcttggt atacacata gaacgcacac atttcaaaa agcctgatt
 901 tctatcttac tgaacagctt cgtctcttc atgacaaag cttgcatagg aatctcaaat
 961 agagactttg tagaaaggtt ttcaggagga agctgggttc acatagcttt agaacatgga
 1021 agctgtgtga cgaacatggc aaaaaacaaa ccaactttgg attttgaact gatagaaaca
 1081 gaagccaaac aactctgac tttaaggaaa tactgtatag aggttaagct gacacacaca
 1141 acacaaagat ctccctgccc aacacaaaga caacccacac taaatgaaga caacacaaa
 1201 acgggctcgc atttcaatga gatgtgttg ctgcacaaag aaaaataaag ttggtctgtg
 1261 caacaggaat ggtctctaga cttgctgttg ccatggctgc cggagctgga tacaacagga
 1321 tcaaatggga tacaagaaga gacattggtc acttcaaaa atccctatgc gaagaaacag
 1381 gatgtgttg ttctgggac ccaagaaggg gcaatgcaca cagcactcac aggggcaca
 1441 gaactcaga tgcctcagg aaacttactg ttcacaggag acttcaagtg caggctcagg
 1501 atgacaaac taccctcaa aggaattgca tactctatgt gaacaggaaa gtttaaaatt
 1561 tgaagagaaa tagcagaac acacatgga acatagttc tcaagatcac atatgaagg
 1621 gacgtgtctc gatgtgaat cctcttgag ataatggat tgaanaaag acatgtttta
 1681 ggtcgcctga ttacagtcaa ccaatcgtta acgaaacag atagccctgt taccatgaaa
 1741 gcaaaccttc catctggaga cagctacac atcataggag tagagcggg acaattgaa
 1801 ctcaactggt ttaagaaagg aagctctatc ggcacaaaga ttgagacac aatgagggga
 1861 gcaagagaaa tgcctctctt aggtgacaca gcttgggatt ttgactcctt ccaagcaatg
 1921 tttacacata taggaaggtt tccacacaaa gtcttcggag caatctatcg gcttgacctc
 1981 agtggggtct catggattat gaaatctc ataggagatc ttatccatcg gataggatg
 2041 aattcagcca ccaactcact gttctgtgta ctactatgag tggaggtcgt gacgctgat
 2101 ttggaggtta tggctgagga cgtatgaggt tgggttgtaa ctggaacaaa caaagaaatt
 2161 aatgtgtgta gtcgaatttt cttcacagac aactgtcaca catggaaga caaatcacat
 2221 tttcaactag aatctctctt aaaaactagc tcaactatcc agaaagttca tgaagagggc
 2281 atttgggaaa cctgctcagt aacagacgt gaaattctga tgtggaacaa aataacacaa
 2341 gaattgaact acattctatc agaaatagag gtgaagttga ctattatgac aggaagacat
 2401 aaaggaatca tgcagcaggg aacagatct ctgcagcttc agttcactga gctgaagtat
 2461 tcatggaaaa catggggcaa agcgaacatg ctctctacag agtctacaaa caagactctt
 2521 ctctatgcat cctcccaaac acagaaatg ccaacacaaa acagagcttg gaattctgtc
 2581 gaagtgaag actatggttt tgaagtatfc acaacacata tatggtctaa gttagagaaa
 2641 aagcagagtg tattctgaga ctcaaaaact atgtctagcg ccaaaaaga caacagagct
 2701 gtcacagcag atatgggtta ttgatagaa agtgcactca atgacatg gaagataag
 2761 aaagctctct tcatggaagt taagagctgc cactggccaa agtcacacac cctctgaggt
 2821 aatgaggtgt tagaaagtga gatgataatt ccaagaatt tgcctggac agtgtacaaa
 2881 caacactaca gacagagcta ccaacacaaa acagagagac catgacatct agttaattt
 2941 agataggact ttgattcttg cgaagaaac acagtgcttg tgaatgagaa ttgtgaaat
 3001 agagagacat cttaagaac aactactgct tctggaacac caataacaga atggtgtgct
 3061 cgtacttgca cattacacac gtaagatata agaggtgagg aggtatgct gtatgggatt
 3121 gaactcagac catgaaaga gaagaaagag aatttggcca actctctggt cagagcggga
 3181 catggcaga ttgacaactt ttactatgga ctcttgggaa tggcattgct cttggaagaa
 3241 atgtcagaga cctgagtagg acaaaaactt gaaatactac tagttcagt tctctctgtg
 3301 acattgacca cagggaacat gtctcttaga caattgggaa gattgatggt tatgtggggt
 3361 gctactatga ccatgacat aggtatgggg gtgaactatc tgcctcact agcagccttc
 3421 aaagtacagc caacttttgc agtgtgacta ctcttgagaa agttagacac caagaaattg
 3481 atgaltgacta ccataggaat cgtactcttc tccagagaca caatacaga gacattctt
 3541 gaactgactg atgcttagg ctctggcag atgctcttca aatgtgtgag aaaaatgga
 3601 aagtatcaat tggcagtgac tctcttggtt actctgtggt tcccaatgac agtgatatta
 3661 caaaacgcat gaaaggtgag ttccacata ttgacagtg gctccttttc ccaactcttc
 3721 ttaacatctc cagagagaaa acgggatgg ataccatag catgacat caagatcttc
 3781 atttcaacag ctattttctt acaaaccttt tcaagaacaa acagaaagag gactgtgcca
 3841 ctcaatgaggt ctatcatggt agtcgggag gtgacatctt tggcagtttc actctcaag
 3901 aatgacatlc ccatgacaga acatttagtg ctggaagggc tcttactct gtgtacgtta
 3961 ctacttgac gatggcgga ttggaactg gagagagctg ccatgctcaa atgggaagat
 4021 caggcagaga tatcaggaag caatcaact ctatcaaaa caatatcaga agatgttagc
 4081 attctgataa aaaaacagaa ggaagacaaa acattgacca tactratcag aacaggtatg
 4141 ctgtgtatct caggactttt tctgtatcga atacaaatca cgttcagag atgttatctg
 4201 tgggaagtga agaaacacag gcttggagta ttggggatg tcccttccc ccaacgtgta
 4261 ggaaggtgtt aactggaaga tggagcttat agaatcagc aaaaagggat tctgtgatat
 4321 tctcaggttg gactcagagt ttaaaagaa ggaacatttc atacaattg gcatgtcata
 4381 cctcgtcttg ttctaatgca taagaaagaa aggtattaac catatctctt gaaattaa
 4441 aaagacacaa tatcatatgg aggaagcttg aggtagaag agaatgga ggaagtgga
 4501 gaagctcagc tcttggcatt ggaagcttga aaaaatccaa gactcgttca ccaaaaactt
 4561 gctcttttca aaaaacagc cgaacacata ggtccgttat ccttgcatt tctcttga
 4621 acctcaggt agccaatcat cgaacaaaaa ggaagattg tgggtcttca tggtaattgt
 4681 gttgttacaa ggaagtgagc atatgtgagt gctatagctt agactgaaa aggtattgaa
 4741 gaaatccag agatcagaga tgaacttttt cgaagagaa aattgacat catgacatc
 4801 caacagagag cgggaagagc gaagagatac cttctcgcca tagtcagag ggtatataa
 4861 aggggcttga agcatlaat cttggccccc actagagtg tggcagctga aatggaagga
 4921 gctctaaag gacttccaat agtatccaa accccagcca tcaagatgga gaaacagga
 4981 cggagagatt tgaactaat tgtctatgct acatctacta tgaagctgct atcaacagtt
 5041 agaatcaca attacaactt tatcatcatg cagaaagctt atttcaaga ccaacaaagt
 5101 ataaaggtta gaggatacat ctcaactcga ctgaagatgt atgagcact tggatctt
 5161 atgacagata cctctcggg agagagagac caatctcttc agagaatgtt acaaatatg

