

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042321**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.02.03

(21) Номер заявки
201891021

(22) Дата подачи заявки
2016.12.19

(51) Int. Cl. **A61K 35/761** (2015.01)
A61K 35/768 (2015.01)
C07K 16/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **АДЕНОВИРУС ГРУППЫ В, КОДИРУЮЩИЙ АНТИТЕЛО К КОМПЛЕКСУ TCR ИЛИ ФРАГМЕНТ УКАЗАННОГО АНТИТЕЛА**

(31) **1522334.0; 1607463.5; 1617207.4;
1617206.6**
(32) **2015.12.17; 2016.04.29; 2016.10.10;
2016.10.10**

(33) **GB**

(43) **2018.11.30**

(86) **PCT/EP2016/081817**

(87) **WO 2017/103290 2017.06.22**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ПСАЙОКСУС ТЕРАПЬЮТИКС
ЛИМИТЕД (GB)**

(72) Изобретатель:
**Чемпион Брайан Роберт, Бромли Элис
Клэр Ноэль (GB)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) **WO-A1-2016174200
WO-A1-2015059303
WO-A1-2015155370
WO-A1-2015097220
PAUL S ET AL: "TUMOR GENE THERAPY
BY MVA-MEDIATED EXPRESSION OF T-CELL-
STIMULATING ANTIBODIES", CANCER GENE
THERAPY, APPLETON & LANGE, GB, vol. 9,
no. 5, 1 May 2002 (2002-05-01), pages 470-477,
XP001080563, ISSN: 0929-1903, DOI:10.1038/
SJ.CGT.7700461 page 467, column 2, paragraph 1 -
paragraph 3
STEPHANE PAUL ET AL: "The combination
of a chemokine, cytokine and TCR-based T cell
stimulus for effective gene therapy of cancer",
CANCER IMMUNOLOGY, IMMUNOTHERAPY,
vol. 51, no. 11-12, 1 December 2002 (2002-12-01),
pages 645-654, XP055355169, Berlin/Heidelberg
ISSN: 0340-7004, DOI:10.1007/S00262-002-0314-2
page 652, column 1, paragraph 2 - column 2,
paragraph 2; figure 1**

(57) В соответствии с настоящим изобретением предложен неспособный реплицироваться онколитический вирусный вектор или способный реплицироваться онколитический аденовирус группы В, выбранный из группы, состоящей из Ad11 и энгаденотуцирева, при этом указанный вирус кодирует антитело или связывающий фрагмент указанного антитела для экспрессии на поверхности раковой клетки, при этом указанное антитело или связывающий фрагмент указанного антитела специфичны к белку CD3 комплекса Т-клеточного рецептора (TCR), при этом указанный вирус не кодирует белок В7 или его активный фрагмент, содержащие указанный вирусный вектор или вирус фармацевтические композиции и применение любого из указанного выше для лечения, в частности для лечения рака.

B1

042321

042321 B1

Настоящее изобретение относится к онколитическому вирусу, полученному из EnAd или Ad11, содержащему трансген, кодирующий по меньшей мере агонистическое антитело, специфичное к CD3 в комплексе Т-клеточного рецептора (TCR) или связывающий фрагмент указанного антитела, в частности, для экспрессии на поверхности раковой клетки, композициям, содержащим указанный вирус, и применению указанного вируса и указанной композиции для лечения рака.

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании GB1522334.0, GB1607463.5, GB1617207.4 и GB1617206.6, описание каждой из которых полностью включено в настоящую заявку.

Уровень техники

Рак все еще является огромным социальным грузом для общества с точки зрения тяжести заболевания и страданий, испытываемых пациентами и близкими им людьми, а также с точки зрения высоких финансовых расходов на лечение, уход за пациентами и их поддержку. В настоящее время считают, что иммунные системы здоровых индивидов постоянно устраняют раковые клетки. При этом, у страдающих раком пациентов один или более механизмов защиты, вовлеченных в такой клиренс, супрессирован или полностью выключен.

В настоящее время известно, что опухоли изменяют свое микроокружение, чтобы оно более благоприятствовало их росту. Это происходит посредством высвобождения опухолью внеклеточных сигналов, которые, например, вызывают ангиогенез опухоли и/или индуцируют локальное подавление иммунного ответа или иммунологическую толерантность.

Комплекс Т-клеточного рецептора (TCR) на Т-клетках распознает определенный антиген, в частности, когда указанный антиген находится в виде пептида, презентированного на молекуле главного комплекса гистосовместимости (МНС) на поверхности клетки. Комплекс Т-клеточного рецептора (TCR) содержит связывающий антиген гетеродимер альфа и бета или гамма и дельта цепей, вместе с белками семейства иммуноглобулинов - эpsilon, дельта, гамма и зета цепями CD3. Эpsilon, дельта и гамма цепи CD3 на поверхности играют важные роли в сборке комплекса TCR и стабильной экспрессии на поверхности клетки. Гомодимер цепей зета почти полностью внутриклеточный и действует как ключевая сигнальная молекула комплекса, когда комплекс TCR перекрестно связывается физиологически комплексами антиген-МНС на поверхностях клеток или фармакологическими средствами, например, антителами к комплексу TCR, такими как антитело к CD3 (включая связывающий фрагмент указанного антитела).

Результаты многих различных доклинических и клинических исследований однозначно показали, что микроокружение внутри опухолей может подавлять развитие и активность противоопухолевых иммунных ответов, при этом было показано, что потенциально в этот процесс вовлечен большой спектр механизмов. В частности, иммуносупрессорные механизмы, в конечном счете, предотвращают опосредование Т-клеточными ответами уничтожения опухолевых клеток. Супрессорные механизмы могут включать предотвращение проникновения Т-клеток в опухолевые ткани, ингибирование активации или активности Т-клеток, которые все же проникли в опухоль, и модуляцию белков опухолевой клетки, которые снижают способность Т-клеток распознавать или отвечать на них. Значение таких иммуносупрессорных путей для обеспечения прогрессирования опухоли, в частности, было проиллюстрировано клинической эффективностью, которую продемонстрировали антитела к рецепторам в двух таких супрессорных путях - CTLA4 и PD-1/PDL1, что привело к разрешению их продажи на рынке для лечения меланомы и других видов раков.

Несмотря на то, что для получения активированных цитолитических Т-клеток, например, для лечения таких видов рака как рак носоглотки, был предложен адоптивный перенос Т-клеток, стимулированных *in vitro*, такая терапия может быть трудной, дорогостоящей и неудобной. Более того, иногда данные методики лечения эффективны только в отношении определенных подгрупп пациентов.

Некоторые клинические испытания проводили с раковыми антигенами, например, MAGE, в форме вакцины, содержащей раковый антиген и адъювант, такой как монофосфорил А и CpG. Тем не менее, данные подходы вопреки ожиданиям не смогли обеспечить достижение высоких результатов в клинической практике. Таким образом, фактическая стимуляция или активация в условиях *in vivo* Т-клеток, направленных на раковые клетки, для лечения рака по факту не применяется на практике в настоящее время.

Авторы настоящего изобретения получили результаты, показывающие, что иммунная система более эффективно справляется с раковыми клетками, на поверхности которых обеспечили экспрессию по меньшей мере агонистического антитела к TCR или его связывающего фрагмента, чем с немодифицированными раковыми клетками, которые не экспрессируют указанный белок на своей поверхности.

Без связи с какой-либо конкретной теорией, авторы настоящего изобретения полагают, что если обеспечить в раковой клетке экспрессию по меньшей мере агонистического антитела к TCR, то это направит или стимулирует иммунную систему пациента, на борьбу с раком, например, такое антитело к TCR или связывающий фрагмент указанного антитела может привлекать и/или активировать Т-клетки. Такая активация Т-клеток, которые будут физиологически распознавать опухолеспецифические антигены, включая персонифицированные неоантигены, также может приводить к образованию потомства эффекторных Т-клеток и Т-клеток памяти, которые могут мигрировать в участки той же опухоли или другие очаги опухоли (например, метастазы), не экспрессирующие агонистическое анти-

тело к TCR или его фрагмент. Таким образом, данная терапия потенциально может вызвать длительный иммунный ответ по отношению к раковым клеткам за счет активированных Т-клеток, экспрессирующих их физиологический опухолеспецифический антиген, чтобы системно бороться с раком у пациента.

Ясно, что способы терапии рака, которые задействуют собственные иммунные ответы организма для борьбы с раком, будут обладать значительными преимуществами. Более того, данная терапия направлена только на раковые клетки, и, следовательно, побочные эффекты и токсичность, вероятно, будут гораздо меньше, чем в случае традиционных методов лечения, таких как химиотерапия.

Можно получить раковую клетку, экспрессирующую антитело к TCR или связывающий фрагмент указанного антитела, путем инфицирования указанной раковой клетки способным реплицироваться онколитическим вирусом или неспособным реплицироваться онколитическим вирусным вектором, кодирующим антитело к TCR или связывающий фрагмент указанного антитела.

Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении предложено следующее.

1) Неспособный реплицироваться онколитический вирусный вектор или способный реплицироваться онколитический аденовирус группы В, выбранный из группы, состоящей из Ad11 и эндогенотуцирева, при этом указанный вирус кодирует антитело или связывающий фрагмент указанного антитела для экспрессии на поверхности раковой клетки, при этом указанное антитело или связывающий фрагмент указанного антитела специфичны к белку CD3 комплекса Т-клеточного рецептора (TCR), и при этом указанный вирус не кодирует белок В7 или его активный фрагмент.

2) Неспособный реплицироваться онколитический вирусный вектор или способный реплицироваться онколитический аденовирус группы В согласно п.1, отличающийся тем, что указанный вирус представляет собой Ad11.

3) Неспособный реплицироваться онколитический вирусный вектор или способный реплицироваться онколитический вирус согласно п.1 или 2, отличающийся тем, что указанный вирус способен реплицироваться.

4) Неспособный реплицироваться онколитический вирусный вектор или способный реплицироваться онколитический вирус согласно п.1 или 2, отличающийся тем, что указанный вирус неспособен реплицироваться.

5) Неспособный реплицироваться онколитический вирусный вектор или способный реплицироваться онколитический вирус согласно любому из пп.1-4, отличающийся тем, что указанное кодируемое антитело дополнительно содержит трансмембранный домен или GPI-якорь.

6) Неспособный реплицироваться онколитический вирусный вектор или способный реплицироваться онколитический вирус согласно п.5, отличающийся тем, что указанный трансмембранный домен выбран из последовательности, представленной в SEQ ID NO: с 10 по 14.

7) Неспособный реплицироваться онколитический вирусный вектор или способный реплицироваться онколитический вирус согласно любому из пп.1-6, отличающийся тем, что указанный онколитический аденовирус представляет собой EnAd.

8) Неспособный реплицироваться онколитический вирусный вектор или способный реплицироваться онколитический вирус согласно любому из пп.1-7, отличающийся тем, что указанное антитело или связывающий фрагмент выбраны из группы, включающей полноразмерное антитело, Fab, модифицированный Fab, Fab', модифицированный Fab', F(ab')₂, Fv, однодоменные антитела, scFv, би-, три- или тетравалентные антитела, бис-scFv, диатела, триател, тетрател, хуматела (Humabody), дисульфидно-стабилизированные формы любого из указанных антител и их связывающие эпитоп фрагменты.

9) Неспособный реплицироваться онколитический вирусный вектор или способный реплицироваться онколитический вирус согласно пп.1-8, отличающийся тем, что указанный связывающий фрагмент антитела представляет собой одноцепочечный Fv.

10) Неспособный реплицироваться онколитический вирусный вектор или способный реплицироваться онколитический вирус согласно любому из пп.1-9, отличающийся тем, что указанный онколитический вирус кодирует по меньшей мере один дополнительный трансген.

11) Неспособный реплицироваться онколитический вирусный вектор или способный реплицироваться онколитический вирус согласно п.10, отличающийся тем, что указанный онколитический вирус кодирует по меньшей мере два дополнительных трансгена.

12) Неспособный реплицироваться онколитический вирусный вектор или способный реплицироваться онколитический вирус согласно п.10 или 11, отличающийся тем, что указанный(-е) дополнительный(-е) трансген(ы) кодируют(-ет) белок, независимо выбранный из группы, включающей цитокин, хемокин, молекулу антагонистического антитела или связывающий фрагмент указанного антитела, молекулу агонистического антитела или связывающий фрагмент указанного антитела, иммуномодулятор и их комбинации.

13) Неспособный реплицироваться онколитический вирусный вектор или способный реплицироваться онколитический вирус согласно п.12, отличающийся тем, что по меньшей мере один дополнительный трансген кодирует молекулу антитела или связывающий фрагмент указанного антитела (напри-

мер, который может находиться в экспрессируемой на поверхности форме и/или в секретируемой форме).

14) Неспособный реплицироваться онколитический вирусный вектор или способный реплицироваться онколитический вирус согласно п.13, отличающийся тем, что указанная молекула антитела или связывающий фрагмент указанного антитела представляет собой ингибитор.

15) Неспособный реплицироваться онколитический вирусный вектор или способный реплицироваться онколитический вирус согласно п.14, отличающийся тем, что указанный ингибитор представляет собой ингибитор фактора ангиогенеза или ингибитор деактивирующего Т-клетки фактора.

16) Неспособный реплицироваться онколитический вирусный вектор или способный реплицироваться онколитический вирус согласно любому из пп.13-15, отличающийся тем, что молекула антитела или связывающий фрагмент указанного антитела представляет собой агонист.

17) Неспособный реплицироваться онколитический вирусный вектор или способный реплицироваться онколитический вирус согласно п.16, отличающийся тем, что указанный агонист независимо выбран из группы, включающей антитела к CD40, лиганд CD40 (также известный как CD154), GITR, OX40, CD27, 4-1BB и их комбинации, например, CD40, GITR, OX40, CD27 и 4-1BB.

18) Неспособный реплицироваться онколитический вирусный вектор или способный реплицироваться онколитический вирус согласно п.17, отличающийся тем, что указанная молекула антитела или связывающий фрагмент указанного антитела содержит связывающий домен, специфичный к CD40L.

19) Неспособный реплицироваться онколитический вирусный вектор или способный реплицироваться онколитический вирус согласно п.17 или 18, отличающийся тем, что указанная молекула антитела или связывающий фрагмент указанного антитела содержит связывающий домен, специфичный к CD40.

20) Неспособный реплицироваться онколитический вирусный вектор или способный реплицироваться онколитический вирус согласно любому из пп.17-19, отличающийся тем, что указанная молекула антитела или связывающий фрагмент указанного антитела содержит связывающий домен, специфичный к GITR.

21) Неспособный реплицироваться онколитический вирусный вектор или способный реплицироваться онколитический вирус согласно любому из пп.17-20, отличающийся тем, что указанная молекула антитела или связывающий фрагмент указанного антитела содержит связывающий домен, специфичный к OX40.

22) Неспособный реплицироваться онколитический вирусный вектор или способный реплицироваться онколитический вирус согласно любому из пп.17-21, отличающийся тем, что указанная молекула антитела или связывающий фрагмент указанного антитела содержит связывающий домен, специфичный к CD27.

23) Неспособный реплицироваться онколитический вирусный вектор или способный реплицироваться онколитический вирус согласно любому из пп.17-22, отличающийся тем, что указанная молекула антитела или связывающий фрагмент указанного антитела содержит связывающий домен, специфичный к 4-1BB.

24) Неспособный реплицироваться онколитический вирусный вектор или способный реплицироваться онколитический вирус согласно любому из пп.12-23, отличающийся тем, что иммуномодулятор представляет собой связанный с мембраной белковый лиганд для рецепторов на поверхности иммунной клетки, независимо выбранный из группы, включающей CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, VISTA, B7-H3, B7-H4, HVEM, ILT-2, ILT-3, ILT-4, TIM-3, LAG-3, BTLA, LIGHT или CD160, например, CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, CD16, CD25, CD33, CD332, CD127, CD31, CD43, CD44, CD162, CD301a, CD301b и галектин-3, FLT-3, лиганд FLT-3, TLR, лиганды TLR, CCR7, CD1a, CD1c, CD11b, CD11c, CD80, CD83, CD86, CD123, CD172a, CD205, CD207, CD209, CD273, CD281, CD283, CD286, CD289, CD287, CXCR4, лиганд GITR, IFN- α 2, IL-12, IL-23, ILT1, ILT2, ILT3, ILT4, ILT5, ILT7, рецептор TSLP, CD141, CD303, CADM1, CLEC9a, XCR1 и CD304, OX40, лиганд OX40, CD27, CD28, CD30, CD40, лиганд CD40, CD70, CD137, GITR, 4-1BB, ICOS, лиганд ICOS и их комбинации.

25) Неспособный реплицироваться онколитический вирусный вектор или способный реплицироваться онколитический вирус согласно п.24, отличающийся тем, что связанный с мембраной белковый лиганд для рецептора на поверхности иммунной клетки представляет собой или связывается с CTLA-4.

26) Неспособный реплицироваться онколитический вирусный вектор или способный реплицироваться онколитический вирус согласно п.24 или 25, отличающийся тем, что указанный связанный с мембраной белковый лиганд для рецептора на поверхности иммунной клетки представляет собой или связывается с PD-1.

27) Неспособный реплицироваться онколитический вирусный вектор или способный реплицироваться онколитический вирус согласно любому из пп.24-26, отличающийся тем, что указанный связанный с мембраной белковый лиганд для рецептора на поверхности иммунной клетки представляет собой или связывается с PD-L1.

28) Неспособный реплицироваться онколитический вирусный вектор или способный реплицироваться онколитический вирус согласно любому из пп.24-27, отличающийся тем, что указанный связан-

CD3 или связывающий фрагмент указанного антитела содержит по меньшей мере связывающий домен, содержащий области VH и VL из муромонаба-CD3 (muromonaб-CD3, ОКТ3), отеликсизумаба (otelixizumaб), теплизумаба (teplizumaб) или визилизумаба (visilizumaб).

167) Способ лечения имеющего рак пациента (например, путем стимуляции *in vivo* Т-клеток, например, Т-клеток в окружении раковой клетки, чтобы нацелить их на раковые клетки), включающий этап:

введения терапевтически эффективного количества неспособного реплицироваться онколитического вирусного вектора или способного реплицироваться онколитического аденовируса группы В, выбранного из группы, состоящей из Ad11 и энаденотуцирева, при этом указанный вирус кодирует антитело или связывающий фрагмент указанного антитела для экспрессии на поверхности раковой клетки, при этом указанное антитело или связывающий фрагмент указанного антитела специфичны к белку CD3 комплекса Т-клеточного рецептора (TCR), при этом указанный вирус не кодирует белок В7 или его активный фрагмент,

при этом указанный вирус или вирусный вектор селективно инфицирует указанные раковые клетки и экспрессирует на их поверхности указанное кодируемое антитело к CD3 или связывающий фрагмент указанного антитела, как определено в любом из пп.1-166.

168) Неспособный реплицироваться онколитический вирусный вектор или способный реплицироваться онколитический аденовирус группы В, выбранный из группы, состоящей из Ad11 и энаденотуцирева, при этом указанный вирус кодирует антитело или связывающий фрагмент указанного антитела для экспрессии на поверхности раковой клетки, при этом указанное антитело или связывающий фрагмент указанного антитела специфичны к белку CD3 комплекса Т-клеточного рецептора (TCR), при этом указанный вирус не кодирует белок В7 или его активный фрагмент, как определено в любом из пп.1-166, для применения для лечения.

169) Неспособный реплицироваться онколитический вирусный вектор или способный реплицироваться онколитический аденовирус группы В согласно п.168, для применения при лечении рака.

170) Неспособный реплицироваться онколитический вирусный вектор или способный реплицироваться онколитический аденовирус группы В согласно п.169, отличающийся тем, что лечение проводят путем стимуляции *in vivo* Т-клеток, например, Т-клеток в окружении раковой клетки, чтобы направить их на раковую клетку.

171) Неспособный реплицироваться онколитический вирусный вектор или способный реплицироваться онколитический аденовирус группы В, выбранный из группы, состоящей из Ad11 и энаденотуцирева, при этом указанный вирус кодирует антитело или связывающий фрагмент указанного антитела для экспрессии на поверхности раковой клетки, при этом указанное антитело или связывающий фрагмент указанного антитела специфичны к белку CD3 комплекса Т-клеточного рецептора (TCR), при этом указанный вирус не кодирует белок В7 или его активный фрагмент, как определено в любом из пп.1-116, для применения для производства лекарственного средства.

В одном варианте реализации один или более трансенов, кодируемых вирусом согласно настоящему описанию, находятся под контролем эндогенного промотора, в частности, главного позднего промотора.

В одном варианте реализации один или более трансенов, кодируемых вирусом согласно настоящему описанию, находятся под контролем экзогенного промотора, такого как промотор CMV.

В одном варианте реализации предложен вирус (неспособный реплицироваться или способный реплицироваться вирус, содержащий кассету трансенов, описанную в данной заявке, включая описанную как часть полноразмерной последовательности вируса).

В одном варианте реализации белок или пептид, кодируемый вирусом согласно настоящему описанию для экспрессии на поверхности раковой клетки, представляет собой иммуногенный белок, например, не относящийся к человеку белок.

В одном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения имеющего рак пациента путем стимуляции *in vivo* Т-клеток, чтобы направить их на раковые клетки, путем введения терапевтически эффективного количества неспособного реплицироваться онколитического вирусного вектора или способного реплицироваться онколитического вируса, кодирующего антитело к TCR или связывающий фрагмент указанного антитела (такое как антитело к CD3 или связывающий фрагмент указанного антитела) для экспрессии на поверхности указанных раковых клеток.

Таким образом, предложен способ лечения страдающего раком пациента путем стимуляции *in vivo* Т-клеток, например, Т-клеток в окружении раковой клетки, чтобы направить их на раковые клетки, путем: введения терапевтически эффективного количества неспособного реплицироваться онколитического вирусного вектора или способного реплицироваться онколитического вируса, кодирующего антитело к TCR или связывающий фрагмент указанного антитела (такое как антитело к CD3 или связывающий фрагмент указанного антитела), при этом указанный вирус или вирусный вектор селективно инфицирует указанные раковые клетки и экспрессирует на поверхности клетки указанное кодируемое антитело к TCR или связывающий фрагмент указанного антитела.

Также предложен неспособный реплицироваться онколитический вирусный вектор или способный

реплицироваться онколитический вирус, кодирующий антитело к TCR или связывающий фрагмент указанного антитела (такое как антитело к CD3 или связывающий фрагмент указанного антитела) для экспрессии на поверхности раковых клеток, для применения для лечения имеющего рак пациента путем стимуляции *in vivo* Т-клеток, в частности, Т-клеток в окружении раковой клетки, чтобы направить их на указанные раковые клетки. Описанный в данной заявке вирус или вирусный вектор селективно инфицирует указанные раковые клетки и экспрессирует на их поверхности указанное кодируемое антитело к TCR или связывающий фрагмент указанного антитела (такое как антитело к CD3 или связывающий фрагмент указанного антитела).

В одном варианте реализации предложен неспособный реплицироваться онколитический вирусный вектор или способный реплицироваться онколитический вирус, кодирующий антитело к TCR или связывающий фрагмент указанного антитела (такое как антитело к CD3 или связывающий фрагмент указанного антитела) для экспрессии на поверхности раковых клеток, для применения для производства лекарственного средства для лечения рака путем стимуляции *in vivo* Т-клеток, в частности, Т-клеток в окружении раковой клетки, чтобы направить их на указанные раковые клетки.

Во втором независимом варианте реализации предложен способ лечения страдающего раком пациента, включающий введение терапевтически эффективного количества неспособного реплицироваться онколитического вирусного вектора или способного реплицироваться онколитического вируса, кодирующего антитело к TCR или связывающий фрагмент указанного антитела (такое как антитело к CD3 или связывающий фрагмент указанного антитела) для экспрессии на поверхности раковой клетки, например, при условии, что если указанный вирус представляет собой способный реплицироваться онколитический аденовирус, то: содержащийся в нем трансген или трансгены находятся под контролем экзогенного промотора, и/или вирус не кодирует белок В7 или его активный фрагмент.

Таким образом, предложен неспособный реплицироваться онколитический вирусный вектор или способный реплицироваться онколитический вирус, кодирующий антитело к TCR или связывающий фрагмент указанного антитела (такое как антитело к CD3 или связывающий фрагмент указанного антитела) для экспрессии на поверхности раковой клетки, для применения при лечении рака, например, при условии, что если указанный вирус представляет собой способный реплицироваться онколитический аденовирус, то: трансген или трансгены в нем находятся под контролем экзогенного промотора, и/или вирус не кодирует белок В7 или его активный фрагмент.

В одном варианте реализации предложен неспособный реплицироваться онколитический вирусный вектор или способный реплицироваться онколитический вирус, кодирующий антитело к TCR или связывающий фрагмент указанного антитела (такое как антитело к CD3 или связывающий фрагмент указанного антитела) для экспрессии на поверхности раковой клетки, для производства лекарственного средства для лечения рака, например, при условии, что если указанный вирус представляет собой способный реплицироваться онколитический аденовирус, то содержащийся в нем трансген или трансгены находятся под контролем экзогенного промотора, и/или вирус не кодирует белок В7 или его активный фрагмент.

В независимом аспекте предложен неспособный реплицироваться онколитический вирусный вектор или способный реплицироваться онколитический вирус, кодирующий антитело к TCR или связывающий фрагмент указанного антитела (такое как антитело к CD3 или связывающий фрагмент указанного антитела) для экспрессии на поверхности раковой клетки.

Таким образом, в третьем аспекте предложен неспособный реплицироваться онколитический вирусный вектор или способный реплицироваться онколитический вирус, кодирующий антитело к TCR или связывающий фрагмент указанного антитела (такое как антитело к CD3 или связывающий фрагмент указанного антитела) для экспрессии на поверхности раковой клетки, например, при условии, что если указанный вирус представляет собой способный реплицироваться онколитический аденовирус, то: содержащийся в нем трансген или трансгены находятся под контролем экзогенного промотора, и/или вирус не кодирует белок В7 или его активный фрагмент.

В одном варианте реализации согласно настоящему описанию указанный вирус способен реплицироваться. В одном варианте реализации согласно настоящему описанию вирус представляет собой неспособный реплицироваться онколитический аденовирус.

В одном варианте реализации согласно настоящему описанию из вирусного вектора, который неспособен реплицироваться, например, удален частично или полностью ген, необходимый для репликации вируса, такой как область E1 в аденовирусах.

В одном варианте реализации согласно настоящему описанию вирус или вирусный вектор аттенуирован.

В одном варианте реализации согласно настоящему описанию онколитический вирус или вирусный вектор выбран из аденовируса (такого как Ad5, Ad3, Ad11, Ad11/Ad3 и Ad5/3), вируса простого герпеса (такого как HSV-1), реовируса, вируса коровьей оспы, вируса долины Сенека, вируса Коксаки, вируса Мараба, вируса кори, вируса везикулярного стоматита и вируса ньюкаслской болезни, включая их мутированные версии, варианты или производные, содержащие трансген.

В одном варианте реализации вирус или вирусный вектор выбран из группы, включающей онкорин (H101), талимоген, реолизин, пексастимоген девацирепвек (JX-594), каватак, сепрегвир, CGTG-102, MV-

NIS, PV701, CL-ONC1, CG0070 и энденотуцирев (EnAd), включая их мутированные версии, варианты или производные, содержащие трансген.

В одном варианте реализации согласно настоящему описанию указанный онколитический вирус представляет собой аденовирус, например, вирус группы В, такой как Ad11, в частности, EnAd.

В одном варианте реализации согласно настоящему описанию онколитический вирус не является аденовирусом, например, не является аденовирусом группы В, например, не является Ad11, в частности, не является EnAd.

В одном варианте реализации антитело к TCR или связывающий фрагмент указанного антитела специфичны к белкам TCR альфа, бета, гамма или дельта, которые непосредственно участвуют в связывании антигена, или к их комбинации, например, антитело к бета-цепи TCR.

В одном варианте реализации антитело к TCR или связывающий фрагмент указанного антитела специфичны к CD3 дельта, эпсилон, гамма или к их комбинации, в частности, специфичны к CD3 эпсилон.

В одном варианте реализации связывающий домен содержит VH и VL из антитела муромонаба-CD3 (также известного как ОКТ3), отеликсизумаба (также известного как TRX4), теплизумаба (также известного как hОКТ3γ1 (Ala-Ala)) или визилизумаба.

В одном варианте реализации согласно настоящему описанию, когда способный реплицироваться вирус представляет собой аденовирус, связывающий домен агонистического антитела к TCR или связывающий фрагмент указанного антитела не содержит VH и VL из антитела муромонаба-CD3 (также известного как ОКТ3), отеликсизумаба (также известного как TRX4), теплизумаба (также известного как hОКТ3γ1 (Ala-Ala)) или визилизумаба.

В одном варианте реализации согласно настоящему описанию онколитический вирус или вирусный вектор кодирует дополнительный трансген, например, дополнительный трансген, кодирующий белок, выбранный из группы, включающей цитокин, хемокин, молекулу антагонистического антитела или ее фрагмент, молекулу агонистического антитела или ее фрагмент, фермент, иммуномодулятор и их комбинации.

В одном варианте реализации дополнительный трансген кодирует антитело или связывающий фрагмент указанного антитела.

Связывающий фрагмент антитела, который может кодироваться онколитическим вирусом или вирусным вектором согласно настоящему описанию, в одном варианте реализации независимо выбран из Fab, модифицированного Fab, Fab', модифицированного Fab', F(ab')₂, Fv, однодоменных антител, scFv, би-, три- или тетравалентных антител, бис-scFv, диател, триател, тетрател, стабилизированных дисульфидом форм любого из указанных антител и их связывающих эпитоп фрагментов, в частности, scFv.

В одном варианте реализации кодируемое антитело представляет собой полноразмерное антитело.

В одном варианте реализации согласно настоящему описанию дополнительный трансген кодирует антитело или связывающий фрагмент, который активирует Т-клетки, например, представляет собой агонист, который стимулирует передачу сигналов Т-клеток, такой как антитело или связывающий фрагмент антитела, специфичного к CD28, в частности, агонист, специфичного к CD28.

В одном варианте реализации согласно настоящему описанию кодируемый цитокин выбран из группы, включающей IL-2, IFN-альфа, IFN-бета, IFN-гамма, лиганд Flt3, GM-CSF, IL-15, IL-12 и комбинации перечисленных цитокинов.

В одном варианте реализации согласно настоящему описанию дополнительный трансген кодирует секретлируемый или связанный с мембраной цитокин.

Термин "цитокин", используемый в данной заявке, означает низкомолекулярные белки, которые могут регулировать природу, интенсивность и продолжительность иммунного ответа путем связывания со специфичными рецепторами на целевых клетках и оказания различного влияния на лимфоциты и/или другие клетки. В данной заявке термин цитокин включает секретлируемые варианты лигандов или рецепторов поверхности клетки, включая слитые белки (например, молекулы, слитые с Fc-доменом иммуноглобулина).

В одном варианте реализации согласно настоящему описанию указанный кодируемый цитокин выбран из суперсемейства TNF-альфа (TNFRSF включает TNF-альфа, TNF-С, OX40L, CD154, FasL, LIGHT, TL1A, CD70, Siva, CD153, лиганд 4-1BB, TRAIL, RANKL, TWEAK, APRIL, BAFF, CAMLG, NGF, BDNF, NT-3, NT-4, лиганд GITR, EDA-A, EDA-A2), суперсемейства TGF-бета, семейства IL-1 (т.е. IL-1 и IL-8), семейства IL-2, семейства IL-10, семейства IL-17, семейства интерферона.

В одном варианте реализации согласно настоящему описанию хемокин выбран из группы, включающей MIP-1-альфа, IL-8, CCL5, CCL17, CCL20, CCL22, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL12, CCL2, CCL19, CCL21 и комбинации перечисленных хемокинов.

В одном варианте реализации указанные дополнительные трансгены кодируют первое антитело или связывающий фрагмент указанного антитела и второе антитело или связывающий фрагмент указанного антитела, называемые в данной заявке комбинацией антитело/антитело.

В одном варианте реализации дополнительный трансген или трансгены кодируют антитело или

связывающий фрагмент указанного антитела и цитокин, называемые в данной заявке комбинацией анти-тело/цитокин.

В одном варианте реализации дополнительный трансген или трансгены кодируют первый цитокин и второй цитокин, называемые в данной заявке комбинацией цитокин/цитокин.

В одном варианте реализации дополнительный трансген или трансгены кодируют первый хемокин и второй хемокин, называемые в данной заявке комбинацией хемокин/хемокин.

В одном варианте реализации дополнительный трансген или трансгены кодируют хемокин и цитокин, называемые в данной заявке комбинацией цитокин/хемокин.

Если присутствует множество трансгенов, то один, как правило, будет кодировать одну молекулу, такую как цитокин или антитело и т.д., и отличный ген будет кодировать другую молекулу, например хемокин или антитело и т.д.

В одном варианте реализации согласно настоящему описанию онколитический вирус или вирусный вектор кодирует комбинацию цитокин/хемокин, например, MIP-1 α и Flt3 или MIP-1 α и IFN α .

В одном варианте реализации антитело к TCR или связывающий фрагмент указанного антитела содержит по меньшей мере связывающий домен, содержащий области VH и VL из муроманаба-CD3 (ОКТ3), вариабельные области которого представлены в последовательностях SEQ ID NO: 1 и 2 и вариант одноцепочечного Fv которого представлен в последовательности SEQ ID NO: 3, отеликсизумаба, теплизумаба (вариабельные области которого представлены в последовательностях SEQ ID NO: 6 и 7) или визилизумаба.

В одном варианте реализации трансген, кодируемый вирусом, например, антитело к TCR или связывающий фрагмент указанного антитела (такое как антитело к CD3 или связывающий фрагмент указанного антитела), содержит трансмембранный домен или GPI-якорь.

В одном варианте реализации антитело к CD3 или связывающий фрагмент указанного антитела экспрессируется только на поверхности, то есть не экспрессируется в виде секретируемого белка.

В одном варианте реализации комбинацию трансмембранного домена и сигнальной последовательности секреции используют для экспрессии белка, кодируемого вирусом (например, описанным в данной заявке), на поверхности инфицированной раковой клетки. Авторы настоящего изобретения показали, что кодируемые белки экспрессируются только на клетках, которые позволяют инфицирование вирусом, т.е. на раковых клетках.

В одном варианте реализации фрагмент, используемый для экспрессии белка на поверхности инфицированной раковой клетки (такой как трансмембранный (ТМ) фрагмент), выбран из группы, включающей последовательности ТМ домена (минимальные участки), приведенные в SEQ ID NO: 10, 11, 12, 13 или 14.

SEQ ID NO:	Название	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ
10	PDGFR, рецептор А	AVLVLLVIVIISLIVLVVIW
11	PDGFR, рецептор В	VVISAILALVVLTHISLILI
12	ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР РОСТА 1	IIIGPPLIFVFLFSVVIGSIYFL
13	IL6-R	SSSVPLPTFLVAGGSLAFGTLLCIAIVL
14	CD28	FWVLVVVGGVLCYSLLVTVAFIIFWV

В одном варианте реализации трансмембранный домен получен из белка B7.

В одном варианте реализации онколитический вирус или вирусный вектор согласно настоящему описанию, в частности, способный реплицироваться аденовирус, такой как Ad11 или EnAd, не кодирует ни белок B7, ни его активный фрагмент.

Краткое описание фигур

На фиг. 1 показано изображение Т-клеточного рецептора (пример с альфа-бета цепями распознавания антигена).

На фиг. 2 показано схематическое изображение касет трансгенов для вирусов, экспрессирующих CD80 человека (фиг. 2A), коэкспрессирующих IFN α человека и CD80 человека (фиг. 2B), коэкспрессирующих scFv ОКТ3 и CD80 человека (фиг. 2C), коэкспрессирующих Flt3L человека, MIP-1 α человека и IFN α человека (фиг. 2D), коэкспрессирующих Flt3L человека, MIP-1 α человека и CD80 человека (фиг. 2E), коэкспрессирующих IFN α человека, MIP-1 α человека и CD80 человека (фиг. 2F), и схематическое изображение открытой рамки считывания (ОРС) или scFv ОКТ3 (фиг. 2G).

На фиг. 3 показано схематическое изображение касет трансгенов NG-348A (фиг. 3A), NG-420 (фиг. 3B) и NG-420A (фиг. 3C).

На фиг. 4 показан высокий уровень экспрессии CD80 через 48 ч на поверхности опухолевых клеток A549, инфицированных либо вирусом NG-347, либо вирусом NG-348, но низкий уровень или отсутствие экспрессии CD80 после инфекции EnAd.

На фиг. 5 показан высокий уровень экспрессии CD80 через 48 ч на поверхности опухолевых клеток

DLD-1, инфицированных вирусами NG-348, но низкий уровень или отсутствие экспрессии CD80 после инфекции EnAd.

На фиг. 6 показана экспрессия CD80 на ЕрCam+ клетках A549, инфицированных NG-348 и совместно культивированных с CD3⁺ Т-клетками человека, но не в случае инфицирования EnAd.

На фиг. 7. Показана повышенная экспрессия CD25 на CD3⁺ Т-клетках человека после совместного культивирования с инфицированными NG-348 клетками A549, но не в случае инфицирования EnAd (фиг. 7A), при этом как процент CD25⁺ клеток (фиг. 7B), так и уровень экспрессии CD25 на клетке (фиг. 7C) был повышен.

На фиг. 8 показана повышенная экспрессия CD25 как на CD4⁺, так и на CD4⁻ (главным образом, CD8) субпопуляциях CD3⁺ Т-клеток человека после совместного культивирования с инфицированными NG-348 клетками A549, но не в случае инфицирования EnAd.

На фиг. 9 показан низкий уровень экспрессии HLA-DR на CD3⁺ Т-клетках человека после совместного культивирования с клетками A549, инфицированными NG-348 или EnAd.

На фиг. 10 показана индукция экспрессии CD107a на поверхности живых CD3⁺ Т-клеток после совместного культивирования с инфицированными NG-348 клетками A549, но не в случае инфицирования EnAd.

На фиг. 11 показана индукция экспрессии CD107a на поверхности обеих CD4⁺ и CD4⁻ субпопуляций CD3⁺ Т-клеток после совместного культивирования с инфицированными NG-348 клетками A549, но не в случае инфицирования EnAd.

На фиг. 12 показана индукция продукции IL-2 (фиг. 12A) и IFN γ (фиг. 12B) CD3⁺ Т-клетками после совместного культивирования с инфицированными NG-348 клетками A549, но отсутствие IL-2 и лишь низкие уровни IFN γ в случае инфицирования EnAd.

На фиг. 13 показана индукция продукции IFN γ как CD4⁺ (фиг. 13A), так и CD8⁺ (фиг. 13B) CD3⁺ Т-клетками после совместного культивирования с инфицированными NG-348 клетками A549, но отсутствие (CD4⁺ клетки) или низкая продукция (CD8⁺ клетки) IFN γ в случае инфицирования EnAd.

На фиг. 14 показана репликация генома и экспрессия гена гексона (уровни мРНК) для EnAd, NG-347 и NG-348 в клетках фибробластов MRC-5 по сравнению с опухолевыми клетками A549.

На фиг. 15 показана экспрессия трансгенной мРНК CD80 и scFv к CD3 и трансгенного белка CD80 (проточная цитометрия) для вируса NG-348 в клетках фибробластов MRC-5 по сравнению с опухолевыми клетками A549.

На фиг. 16 показана трансгенная мРНК CD80 и трансгенный белок CD80 для вируса NG-347 в клетках фибробластов MRC-5 по сравнению с опухолевыми клетками A549.

На фиг. 17 показаны уровни мРНК и секретируемых белков MIP-1 α и IFN α , образованных вирусом NG-347 в клетках фибробластов MRC-5 по сравнению с опухолевыми клетками A549.

На фиг. 18 показана репликация генома и экспрессия гена гексона (уровни мРНК) для EnAd, NG-347 и NG-348 в очищенных культурах Т-клеток человека.

На фиг. 19 показана экспрессия трансгенной мРНК и белка CD80 и scFv к CD3 (проточная цитометрия) для вируса NG-348 в Т-клетках человека по сравнению с опухолевыми клетками A549.

На фиг. 20 показана трансгенная мРНК CD80 и трансгенный белок CD80 для вируса NG-347 в очищенных Т-клетках человека по сравнению с опухолевыми клетками A549.

На фиг. 21 показана трансгенная мРНК IFN α и MIP-1 α , полученная с помощью вируса NG-347 в Т-клетках по сравнению с опухолевыми клетками A549.

На фиг. 22 показана репликация генома NG-347 и NG-348 и экспрессия гена гексона мононуклеарными клетками периферической крови (МКПК) человека по сравнению с опухолевыми клетками A549.

На фиг. 23 показана мРНК CD80 и scFv к CD3, образованная вирусом NG-348 в МКПК по сравнению с опухолевыми клетками A549.

На фиг. 24 показана мРНК CD80, IFN α и MIP-1 α , образованная вирусом NG-347 в МКПК по сравнению с опухолевыми клетками A549.

На фиг. 25 показана сходная активация дендритных клеток человека вирусными частицами EnAd, NG-347 и NG-348, которую измерили по снижению экспрессии CD14 и повышению экспрессии CD80 на поверхности клеток.

На фиг. 26 показана сходная опосредованная частицами секреция белков MIP-1 α и IFN α из МКПК, культивированных с NG-348 (A) или NG-347 (B) по сравнению с EnAd.

На фиг. 27 показана репликация генома NG-347 или NG-348 в совместных культурах Т-клеток или МКПК с клетками фибробластов MRC-5 по сравнению с совместными культурами с опухолевыми клетками A549.

На фиг. 28 показан INF γ , секретируемый МКПК или Т-клетками, совместно культивированными с клетками фибробластов MRC-5 по сравнению с опухолевыми клетками A549 и обработанными вирусом EnAd или NG-348.

На фиг. 29 показаны MIP1 α и IFN α , секретируемые дендритными клетками человека, обработанными вирусными частицами EnAd, NG-347 или NG-348.

На фиг. 30 показана активация репортерного гена NF-κB и IFN в репортерных Т-клетках JurkatDual, совместно культивированных с инфицированными EnAd, NG-347 или NG-348 опухолевыми клетками A549.

На фиг. 31 показана репортерная активность NF-κB-люциферазы, продуцированная репортерными Т-клетками JurkatDual, совместно культивированными с обработанными EnAd, NG-347, NG-348 или NG-420 опухолевыми клетками A549 НСТ-116, DLD и HT29.

На фиг. 32 показана репортерная активность NF-κB-люциферазы, продуцированная клетками JurkatDual, совместно культивированными с любыми из опухолевых клеток A549 или HT29, инфицированными вирусом NG-348 и вирусом NG-420, как функция от добавленных вирусных частиц.

На фиг. 33 показана фармакокинетика вируса EnAd и NG-348 в крови; уровни цитокинов в крови после воздействия вируса EnAd или NG-348; биораспределение по тканям вирусов EnAd или NG-348 через 6 или 24 ч после внутривенного (в/в) введения мышам CD1.

На фиг. 34 показана фармакокинетика в крови вирусов EnAd, NG-347 и NG-348 после в/в введения мышам CB17-SCID, несущим подкожный ксенотрансплантат опухоли НСТ-116.

На фиг. 35 показано распределение по тканям вирусов EnAd, NG-347 и NG-348 через 6 ч после внутривенного введения дозы несущим опухоль мышам CB17-SCID, и геномы вируса в ксенотрансплантатах опухоли НСТ-116 в день 7 и дни 14-21 после внутривенного или внутриопухолевого введения дозы EnAd, NG-347 и NG-348.

На фиг. 36 показана мРНК гексона вируса, продуцированная в ксенотрансплантатах опухоли НСТ-116 вирусами EnAd, NG-347 или NG-348 в день 7 или через 14 - 21 день после внутривенного или внутриопухолевого введения дозы.

На фиг. 37 показаны уровни мРНК гексона и трансгена CD80 в ксенотрансплантатах опухоли НСТ-116 через 7 или 21 день после внутривенного введения дозы вируса NG-348.

На фиг. 38 показаны уровни мРНК трансгенов, кодирующих scFv к CD3 и CD80, в ксенотрансплантатах опухоли НСТ-116 через 7 или 14-21 день после в/в введения дозы вируса NG-348.

На фиг. 39 показаны уровни мРНК трансгенов MIP-1α и IFNα в ксенотрансплантатах опухоли НСТ-116 через 7 или 14-21 день после внутривенного введения дозы вируса NG-347.

На фиг. 40 показана экспрессия белка CD80 в ксенотрансплантатах опухоли НСТ-116 через 7 и 21 день после внутривенного введения дозы вируса NG-348; и показана экспрессия белка MIP-1α и CD80 в опухолях НСТ-116 после внутривенного введения дозы вируса NG-347.

На фиг. 41 показана повышенная экспрессия CD69 на большем количестве CD3⁺ Т-клеток человека после совместного культивирования с инфицированными NG-347 клетками A549, чем в случае инфицирования EnAd.

На фиг. 42 показана индукция продукции IFNγ CD3⁺ Т-клетками человека после совместного культивирования с инфицированными NG-347 клетками A549, но не в случае инфицирования EnAd.

На фиг. 43 показана сравнимая онколитическая эффективность (фиг. 43) и инфицирующая способность (фиг. 43, таблица) EnAd и вирусов NG-348 в анализе цитотоксичности HT-29.

На фиг. 44 показан сигнальный путь суперсемейства TNF, взятый из Nature Reviews Immunology 3, 745-756 (сентябрь 2003 г.).

На фиг. 45-53 показаны различные последовательности аминокислот и полинуклеотидные последовательности.

Краткое описание перечня последовательностей

В настоящей заявке содержится 119 последовательностей, представленных в сопроводительном перечне последовательностей.

SEQ ID NO: 1. Последовательность аминокислот области VH антитела ОКТ3.

SEQ ID NO: 2. Последовательность аминокислот области VH антитела ОКТ3.

SEQ ID NO: 3. Последовательность аминокислот конструкции scFv содержит VH и VL ОКТ3.

SEQ ID NO: 4. Последовательность аминокислот заякоренного в мембрану варианта scFv с последовательностью SEQ ID NO: 3.

SEQ ID NO: 5. Последовательность аминокислот, представленная в SEQ ID NO: 4, с меткой V5.

SEQ ID NO: 6. Последовательность аминокислот VH теплизумаба.

SEQ ID NO: 7. Последовательность аминокислот VL теплизумаба.

SEQ ID NO: 8. Последовательность аминокислот тяжелой цепи теплизумаба.

SEQ ID NO: 9. Последовательность аминокислот легкой цепи теплизумаба.

SEQ ID NO: 10. Последовательность аминокислот PDGFR, рецептора А.

SEQ ID NO: 11. Последовательность аминокислот PDGFR, рецептора В.

SEQ ID NO: 12. Последовательность аминокислот инсулиноподобного фактора роста 1.

SEQ ID NO: 13. Последовательность аминокислот IL-6R.

SEQ ID NO: 14. Последовательность аминокислот CD28.

SEQ ID NO: 15. Последовательность аминокислот ТМ домена PDGFR.

SEQ ID NO: 16. Последовательность аминокислот метки с-тус.

- SEQ ID NO: 17. Последовательность аминокислот метки с-тус со спейсерами.
- SEQ ID NO: 18. Последовательность аминокислот ТМ домена PDGFR с N-концевой меткой с-тус.
- SEQ ID NO: 19. Последовательность аминокислот лидерной последовательности VH человека HuVH.
- SEQ ID NO: 20. Последовательность аминокислот линкера.
- SEQ ID NO: 21. Полинуклеотидная последовательность генома EnAd.
- SEQ ID NO: с 22 по 30. Последовательность аминокислот шарнирного линкера.
- SEQ ID NO: с 31 по 70. Последовательность аминокислот гибкого линкера.
- SEQ ID NO: с 71 по 86. Последовательность аминокислот линкера.
- SEQ ID NO: 87. Полинуклеотидная последовательность области E2B генома EnAd (BP 10355-5068).
- SEQ ID NO: 88. Полинуклеотидная последовательность некодирующей области, подходящей для включения в ВХ.
- SEQ ID NO: 89. Полинуклеотидная последовательность некодирующей области, подходящей для включения в ВУ.
- SEQ ID NO: 90 и 91. Полинуклеотидная последовательность акцептора сплайсинга.
- SEQ ID NO: 92. Полинуклеотидная последовательность, содержащая иницирующий кодон.
- SEQ ID NO: 93. Полинуклеотидная последовательность IRES.
- SEQ ID NO: 94. Последовательность аминокислот самоотщепляющегося с высокой эффективностью пептида P2A.
- SEQ ID NO: 95. Последовательность аминокислот самоотщепляющегося с высокой эффективностью пептида F2A.
- SEQ ID NO: 96. Последовательность аминокислот самоотщепляющегося с высокой эффективностью пептида E2A.
- SEQ ID NO: 97. Последовательность аминокислот самоотщепляющегося с высокой эффективностью пептида T2A.
- SEQ ID NO: 98. Последовательность аминокислот CD80 человека.
- SEQ ID NO: 99. Полинуклеотидная последовательность полиаденилирования (последовательность позднего поли(А) SV40).
- SEQ ID NO: 100. Полинуклеотидная последовательность генома вируса NG-348.
- SEQ ID NO: 101. Последовательность аминокислот метки V5.
- SEQ ID NO: 102. Полинуклеотидная последовательность генома вируса NG-348A.
- SEQ ID NO: 103. Полинуклеотидная последовательность генома вируса NG-420.
- SEQ ID NO: 104. Полинуклеотидная последовательность генома вируса NG-420A.
- SEQ ID NO: 105. Последовательность аминокислот интерферон-а человека.
- SEQ ID NO: 106. Последовательность аминокислот растворимого лиганда Flt3 человека.
- SEQ ID NO: 107. Последовательность аминокислот воспалительного белка макрофагов человека 1a (изоформа LD78b).
- SEQ ID NO: 108. Последовательность аминокислот заякоренной в мембрану формы одноцепочечного Fv CD3 человека.
- SEQ ID NO: 109. Полинуклеотидная последовательность генома вируса NG-330.
- SEQ ID NO: 110. Полинуклеотидная последовательность генома вируса NG-343.
- SEQ ID NO: 111. Полинуклеотидная последовательность генома вируса NG-345.
- SEQ ID NO: 112. Полинуклеотидная последовательность генома вируса NG-346.
- SEQ ID NO: 113. Полинуклеотидная последовательность генома вируса NG-347.
- SEQ ID NO: 114. Полинуклеотидная последовательность области E3 из EnAd.
- SEQ ID NO: 115. Полинуклеотидная последовательность некодирующей области, подходящей для включения в ВУ.
- SEQ ID NO: 116. Полинуклеотидная последовательность генома вируса NG-348.
- SEQ ID NO: 117. Полинуклеотидная последовательность связанного с мембраной OKT3-scFv.
- SEQ ID NO: 118. Полинуклеотидная последовательность кассеты трансгенов из NG-348.
- SEQ ID NO: 119. Полинуклеотидная последовательность полностью синтетического генома EnAd с включенным сайтом клонирования для встраивания кассеты трансгенов, как в плазмиде pEnAd2.4.

Подробное описание изобретения

Т-клетки в окружении рака включают Т-клетки внутри опухоли и Т-клетки вблизи опухоли, например, Т-клетки снаружи опухоли, но способные сцепляться с опухолью или раковой клеткой, в частности, физически сцепляться с опухолью или раковой клеткой.

Существуют доказательства, позволяющие предположить, что Т-клетки проникают в опухоли, и после того, как они оказались внутри, они инактивируются. Преимуществом способа согласно настоящему описанию является способность активировать Т-клетки внутри опухоли. В одном варианте реализации Т-клетки внутри опухоли активируются онколитическим вирусом или вирусным вектором согласно настоящему описанию.

В одном варианте реализации последовательность трансмембранного соединения или якоря, ис-

пользуемая в настоящем описании, содержит ТМ домен PDGFR (например, ala513-arg561), такой как представленный в последовательности SEQ ID NO: 15.

В одном варианте реализации последовательность соединения или якоря, используемая в настоящем описании, содержит метку, присоединенную к рецептору PDGF или его фрагменту, такому как ТМ домен PDGFR. Подходящие метки включают His-метки, Flag-метки, метку с-тус и тому подобные метки. В частности, используемое соединение или якорь может включать метку с-тус, например, с последовательностью SEQ ID NO: 16 EQKLISEEDL, за которой следует ТМ домен PDGFR, для ala513-arg561, такой как представленный в последовательности SEQ ID NO: 15.

В одном варианте реализации метка с-тус содержит спейсер или аминокислоты спейсера на 3'-и/или 5'-конце, например, представленный в последовательности SEQ ID NO: 17
gsEQKLISEEDLn.

В одном варианте реализации используемая последовательность соединения или якоря представлена в последовательности SEQ ID NO: 18.

Как правило, белок/полипептид, к которому присоединена последовательность соединения или якоря, не содержит стоп-кодон.

В одном варианте реализации лидерная последовательность для белка, который будут экспрессировать на поверхности раковой клетки, принадлежит человеку, например, лидерная последовательность VH человека (HuVH) (SEQ ID NO: 19).

В одном варианте реализации структура кассеты OPC такая, как описано далее

LS-POLY-TAG-TM_D

где LS представляет собой лидерную последовательность, например, лидерную последовательность человека;

POLY представляет собой полинуклеотид, кодирующий интересующий полипептид или белки, в частности, описанные в данной заявке;

TAG представляет собой метку, например, описанную в данной заявке, такую как с-тус, в частности, описанную в данной заявке;

TMD представляет собой ТМ домен, например, ТМ домен PDGFR, также описанный в данной заявке.

Если указанный полипептид представляет собой scFv, то OPC может быть такой, как описано далее

LS-VAR₁-LINK-VAR₂-TAG-TM_D

где LS представляет собой лидерную последовательность, например, лидерную последовательность человека;

VAR₁ представляет собой полинуклеотид, кодирующий вариабельную область, такую как область VH; LINK представляет собой линкер, например, описанный в данной заявке, такой как линкер на основе единиц G₄S, в частности, с последовательностью SEQ ID NO: 20

GGGGSGGGSGGGGS;

VAR₂ представляет собой полинуклеотид, кодирующий вариабельную область, такую как область VL;

TAG представляет собой метку, например, описанную в данной заявке, такую как с-тус, в частности, с последовательностью, описанной в данной заявке;

TMD представляет собой ТМ домен, например, ТМ домен PDGFR, например, с последовательностью, описанной в данной заявке.

В объем настоящего описания также входят варианты реализации, в частности, конкретно описанные в данной заявке, которые содержат метку на N- или C-концах полипептидных цепей, так что она находится внутри или снаружи мембраны. Таким образом, C-концевая метка, расположенная внутри мембраны, предпочтительна, так как она, вероятно, не препятствует связыванию или функционированию полипептида.

Альтернативные способы применения трансмембранных доменов для экспрессии белков на поверхности инфицированной раковой клетки включают подходы с применением гликофосфолипидного якоря (также называемого GPI-якорем), присоединенного к C-концевой аминокислоте внеклеточного белка или его фрагмента (Low и др. 1986, Cross 1987, Low и Saltiel 1988, Ferguson и William 1988). Известные гликофосфолипидные якоря включают таковые из Thy-1, N-CAM и DAF.

В одном варианте реализации комбинацию трансмембранного домена и сигнальной последовательности секреции используют для экспрессии белка, кодируемого вирусом (например, описанным в данной заявке), на поверхности инфицированной раковой клетки. Авторы настоящего изобретения показали, что кодируемые белки экспрессируются только на клетках, которые позволяют инфицирование онколитическим вирусом, т.е., на раковых клетках.

В одном варианте реализации фрагмент, используемый для экспрессии белка на поверхности инфицированной раковой клетки (такой как трансмембранный фрагмент), выбран из группы, включающей последовательности ТМ домена (минимальные участки), приведенные в последовательностях SEQ ID NO: с 10 по 15 (или с 10 по 14).

В одном варианте реализации трансмембранный домен из CD80 или CD86 используют для экспрессии белка на поверхности раковой клетки.

В одном варианте реализации фрагмент, используемый для экспрессии белка на поверхности инфицированной раковой клетки (такой как трансмембранный фрагмент), выбран из приблизительно от 20 до 25 гидрофобных аминокислот, которые образуют трансмембранную альфа-спираль, например, из белков, включающих рецептор PDGF, рецептор инсулиноподобного фактора роста, рецептор IL-6, CD28, гликофорин, рецептор LDL, белок гемагглютинин (HA) вируса гриппа, рецептор инсулина, рецептор асиалогликопротеина, рецептор трансферрина.

В одном варианте реализации используемый трансмембранный домен получен из сопряженного с G-белком рецептора или антигена S из вируса гепатита В.

В одном варианте реализации слитый белок, содержащий полноразмерный внеклеточный домен белка B7 или его фрагмента, а также трансмембранный домен, полученный из белка, отличного от B7, устроен таким образом, что белок B7 расположен на конце слитого белка, удаленном от поверхности раковой клетки, то есть, снаружи раковой клетки, обращенный во внеклеточное пространство.

Наличие последовательности ДНК, кодирующей B7 или его активный фрагмент, под контролем эндогенного промотора также является преимуществом, так как белок экспрессируется в соответствии с жизненным циклом вируса, в противоположность конститутивной экспрессии. В данной ситуации непрерывная экспрессия под контролем экзогенного промотора, например, сильного промотора, такого как промотор CMV, может продуцировать больше белка B7, чем это необходимо для терапевтического действия, и приводить к побочным эффектам.

В одном варианте реализации онколитический вирус согласно настоящему описанию представляет собой аденовирус, например, аденовирус группы В. В одном варианте реализации вирус согласно настоящему описанию представляет собой химерный вирус, например, EnAd. В одном варианте реализации аденовирус способен реплицироваться.

В одном варианте реализации онколитический вирус способен реплицироваться, например, обладает способностью реплицироваться.

Термин "способный реплицироваться", используемый в данной заявке, относится к вирусу, который может реплицироваться в клетке-хозяине. В одном варианте реализации в объем термина "способный реплицироваться" входят способные к репликации и селективно реплицирующиеся вирусы.

Предполагается, что термин "способный реплицироваться", используемый в данной заявке означает онколитический вирус, который способен реплицироваться в клетке человека, такой как раковая клетка, без какой-либо дополнительной комплементации, которая необходима вирусам дикого типа, например, не полагаясь на неполноценный клеточный аппарат.

Предполагается, что термин "селективно реплицируемый" или "селективная репликация", используемый в данной заявке, означает онколитический вирус, который способен реплицироваться в раковых клетках, используя элемент, который специфичен для указанных раковых клеток или экспрессия которого в них повышена, например, неполноценный клеточный аппарат, например, с мутацией в p53, что позволяет некоторую степень селективности над здоровыми/нормальными клетками.

"Способный реплицироваться онколитический вирус" представляет собой способный реплицироваться вирус, который преимущественно инфицирует раковые клетки. То есть, они селективны по отношению к опухоли в том, что предпочитают инфицировать опухолевые клетки, чем неопухолевые клетки. EnAd представляет собой пример способного реплицироваться вируса.

В одном варианте реализации указанный вирус неспособен реплицироваться и предложен в виде вирусного вектора. Для вирусных векторов требуется пакующая клетка или помощник, который предоставляет комплементарный ген, чтобы позволить репликацию.

Неспособный реплицироваться онколитический вирусный вектор, используемый в данной заявке, относится к неспособному реплицироваться вирусу, который предпочтительно инфицирует раковые клетки. То есть, они селективны по отношению к опухоли, инфицируя предпочтительнее опухолевые клетки, чем неопухолевые клетки, например, вирусный вектор получают из способного реплицироваться онколитического вируса путем делеции гена, необходимого для репликации.

В одном варианте реализации неспособные реплицироваться онколитические вирусные векторы согласно настоящему описанию.

В одном варианте реализации ген, кодирующий антитело к TCR или связывающий фрагмент указанного антитела (такое как антитело к CD3 или связывающий фрагмент указанного антитела) расположен между стоп-кодоном и сайтом распознавания поли(А) гена L5 аденовируса и стоп-кодоном и сайтом распознавания поли(А) гена E4.

В одном варианте реализации ген, кодирующий антитело к TCR или связывающий фрагмент указанного антитела (такое как антитело к CD3 или связывающий фрагмент указанного антитела) расположен между парами оснований приблизительно 29356 и приблизительно 29357 генома EnAd, например, как показано в последовательности SEQ ID NO: 21, или в положении, эквивалентном указанному. Для специалиста должно быть очевидно, что абсолютное числовое значение положения может изменяться в зависимости от способа нумерации.

Компонент, представляющий собой антитело к CD3, способствует стимуляции Т-клеток *in vivo*, например, Т-клеток в окружении раковой клетки, чтобы нацелить их на раковые клетки.

Термин "иммуномодулятор", используемый в данной заявке, означает модулятор иммунного ответа. Функция иммуномодуляторов состоит в регулировке иммунного ответа до желательного уровня, как при иммунопотенцировании, подавлении иммунитета или индукции иммунологической толерантности.

В одном варианте реализации иммуномодулятор представляет собой антитело или связывающий фрагмент антитела (в частности, ингибиторное антитело или связывающий фрагмент указанного антитела), специфичного к мишени, выбранной из группы, включающей CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, VISTA, B7-H3, B7-H4, HVEM, ILT-2, ILT-3, ILT-4, TIM-3, LAG-3, BTLA, LIGHT или CD160, например, CTLA-4, PD-1, PD-L1 и PD-L2.

В одном варианте реализации иммуномодулятор представляет собой антитело или связывающий фрагмент антитела (в частности, ингибиторное антитело или связывающий фрагмент указанного антитела), специфичного к мишени, выбранной из группы, включающей CD16, CD25, CD33, CD332, CD127, CD31, CD43, CD44, CD162, CD301a, CD301b и галектин-3.

В одном варианте реализации иммуномодулятор представляет собой антитело или связывающий фрагмент антитела, специфичного к мишени, выбранной из группы, включающей: FLT-3, лиганд FLT-3, TLR, лиганды TLR, CCR7, CD1a, CD1c, CD11b, CD11c, CD80, CD83, CD86, CD123, CD172a, CD205, CD207, CD209, CD273, CD281, CD283, CD286, CD289, CD287, CXCR4, лиганд GITR, IFN- α 2, IL-12, IL-23, ILT1, ILT2, ILT3, ILT4, ILT5, ILT7, рецептор TSLP, CD141, CD303, CADM1, CLEC9a, XCR1 и CD304.

В одном варианте реализации иммуномодулятор представляет собой антитело или связывающий фрагмент антитела, специфичного к мишени, выбранной из группы, включающей OX40, лиганд OX40, CD27, CD28, CD30, CD40, лиганд CD40, CD70, CD137, GITR, 4-1BB, ICOS и лиганд ICOS, например, CD40 и лиганд CD40.

В одном варианте реализации иммуномодулятор представляет собой связанный с мембраной белковый лиганд для рецепторов на поверхности иммунной клетки, выбранный из группы, включающей CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, VISTA, B7-H3, B7-H4, HVEM, ILT-2, ILT-3, ILT-4, TIM-3, LAG-3, BTLA, LIGHT или CD160, например, CTLA-4, PD-1, PD-L1 и PD-L2.

В одном варианте реализации иммуномодулятор представляет собой связанный с мембраной белковый лиганд для рецепторов на поверхности иммунной клетки, выбранный из группы, включающей CD16, CD25, CD33, CD332, CD127, CD31, CD43, CD44, CD162, CD301a, CD301b и галектин-3.

В одном варианте реализации иммуномодулятор представляет собой связанный с мембраной белковый лиганд для рецепторов на поверхности иммунной клетки, выбранный из группы, включающей: FLT-3, лиганд FLT-3, TLR, лиганды TLR, CCR7, CD1a, CD1c, CD11b, CD11c, CD80, CD83, CD86, CD123, CD172a, CD205, CD207, CD209, CD273, CD281, CD283, CD286, CD289, CD287, CXCR4, лиганд GITR, IFN- α 2, IL-12, IL-23, ILT1, ILT2, ILT3, ILT4, ILT5, ILT7, рецептор TSLP, CD141, CD303, CADM1, CLEC9a, XCR1 и CD304.

В одном варианте реализации иммуномодулятор представляет собой связанный с мембраной белковый лиганд для рецепторов на поверхности иммунной клетки, выбранный из группы, включающей OX40, лиганд OX40, CD27, CD28, CD30, CD40, лиганд CD40, CD70, CD137, GITR, 4-1BB, ICOS и лиганд ICOS, например, CD40 и лиганд CD40.

В одном варианте реализации иммуномодулятор представляет собой антитело или связывающий фрагмент антитела, специфичного к мишени, выбранной из группы, включающей IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-9, IL-12, IL-13, IL-17, IL-18, IL-22, IL-23, IL-24, IL-25, IL-26, IL-27, IL-33, IL-35, интерлейкин-2 (IL-2), IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-15, IL-21, IL-25, IL-1RA, IFN α , IFN β , IFN γ , TNF α , TGF β , лимфотоксин а (LTA) и GM-CSF.

В одном варианте реализации онколитический аденовирус согласно настоящему описанию отвечает формуле (I)



где B_1 представляет собой связь или включает: E1A, E1B или E1A-E1B;

B_A представляет собой E2B-L1-L2-L3-E2A-L4;

B_2 представляет собой связь или включает E3 или трансген, например, под контролем эндогенного или экзогенного промотора;

B_X представляет собой связь или последовательность ДНК содержащую: сайт рестрикции, один или более трансгенов или и то, и другое;

B_B включает L5;

B_Y включает трансген, кодирующий белок B7 или его активный фрагмент; и

B_3 представляет собой связь или включает E4.

В одном варианте реализации онколитический вирус отвечает формуле (Ia):



где B_1 представляет собой связь или включает: E1A, E1B или E1A-E1B;

V_A представляет собой E2B-L1-L2-L3-E2A-L4;

V_2 представляет собой связь или включает E3;

V_B включает L5;

V_γ включает трансген, кодирующий белок B7 или его активный фрагмент; и

V_3 представляет собой связь или включает E4.

В одном варианте реализации геном вируса в конструкциях формул (I) и/или (Ia) получен из Ad11 или EnAd, в частности, из EnAd.

В одном варианте реализации трансген, кодирующий антитело к TCR или связывающий фрагмент указанного антитела (такое как антитело к CD3 или связывающий фрагмент указанного антитела), находится под контролем эндогенного промотора, например, главного позднего промотора.

В одном варианте реализации V_γ включает каскету трансгенов, указанная каскета содержит трансген, кодирующий белок B7 или его фрагмент, и регуляторный элемент, такой как комбинация регуляторных элементов.

В одном варианте реализации регуляторный элемент представляет собой акцепторную последовательность сплайсинга.

В одном варианте реализации регуляторный элемент представляет собой последовательность Козак.

В одном варианте реализации, например, когда трансген кодирует полицистронную молекулу РНК, регуляторный элемент представляет собой последовательность IRES.

В одном варианте реализации регуляторная последовательность представляет собой самоотщепляющуюся с высокой эффективностью последовательность пептида, такого как P2A, T2A, F2A, E2A.

В одном варианте реализации регуляторная последовательность представляет собой поли(A)-хвост.

В одном варианте реализации присутствуют по меньшей мере две регуляторные последовательности, например, акцепторный сайт сплайсинга и последовательность Козак или акцепторный сайт сплайсинга и поли(A)-хвост, или акцепторный сайт сплайсинга и последовательность IRES, или акцепторный сайт сплайсинга и последовательность P2A.

В одном варианте реализации присутствуют по меньшей мере три регуляторные последовательности, например, акцепторная последовательность сплайсинга, последовательность Козак и поли(A)-хвост, или акцепторная последовательность сплайсинга, последовательность IRES или 2A и поли(A)-хвост; или акцепторная последовательность сплайсинга, последовательность Козак и последовательность IRES или 2A.

В одном варианте реализации присутствуют по меньшей мере четыре регуляторные последовательности, например, акцепторная последовательность сплайсинга, последовательность Козак, последовательность IRES или 2A и поли(A)-хвост, в частности, от L5 до E4 в следующем порядке: акцепторная последовательность сплайсинга, последовательность Козак, последовательность IRES или 2A и поли(A)-хвост.

В одном варианте реализации трансген кодирует полицистронную молекулу РНК, содержащую обе регуляторные последовательности IRES и 2A.

В одном варианте реализации не относящийся к аденовирусам вирус кодирует белок B7, независимо выбранный из B7-1, B7-2, B7-DC, B7-H1, B7-H2, B7-H3, B7-H4, B7-H5, B7-H6, B7-H7, его активных фрагментов и комбинаций перечисленных белков. В одном варианте реализации белок B7 представляет собой B7-1 (CD80), B7-2 (CD86) или активный фрагмент любого из указанных белков и комбинации перечисленных белков, в частности, B7-1 или его активный фрагмент.

В одном варианте реализации фрагмент B7 включает или состоит из трансмембранного домена из белка B7, в частности, описанного в данной заявке, такого как B7-1. Считают, что данный домен способствует экспрессии на поверхности клетки.

В одном варианте реализации цитоплазматический домен белка B7 присутствует. В одном варианте реализации цитоплазматический домен отсутствует. Отсутствие цитоплазматического домена может уменьшать или исключать внутриклеточную передачу сигналов раковой клетки, что рассматривается в одном или более вариантах реализации, обсуждаемых ниже.

Элементы во фрагменте или полноразмерном белке B7 могут быть из того же или отличных белков B7. Таким образом, в одном варианте реализации фрагмент или белок B7 химерный.

В одном варианте реализации вирус согласно настоящему описанию кодирует множество белков для экспрессии на поверхности инфицированной раковой клетки, например, не относящийся к аденовирусам вирус кодирует по меньшей мере один белок B7 или его активный фрагмент, например, кодирует два, три, четыре или более различных белков, в частности, два или три белка кодируются вирусом для экспрессии на поверхности раковой клетки или секреции во внеклеточное пространство.

В одном варианте реализации не относящимся к аденовирусам вирусом согласно настоящему описанию кодирует белок B7 или его активный фрагмент для экспрессии на поверхности раковой клетки, и указанный вирус также кодирует растворимая форма, которая высвобождается или секретируется из клетки, того же белка B7 или отличного белка B7 (включая их активные фрагменты).

В одном варианте реализации не относящийся к аденовирусам вирус согласно настоящему описанию кодирует по меньшей мере два различных белка B7 или их активных фрагментов.

В одном варианте реализации может кодироваться множество белков для экспрессии в виде отдельных белков, которые независимо процессируются и экспрессируются в мембране раковой клетки. Независимость белков на поверхности раковой клетки может внести положительный вклад в активацию иммунной системы. Без привязки к какой-либо конкретной теории, упаковка липидов может влиять на текучесть (т.е., вязкость) липидного бислоя в мембране раковой клетки. Вязкость мембраны может влиять на вращение и ориентацию белков и других биомолекул внутри мембраны, что влияет на функции данных молекул. Таким образом, когда белки, кодируемые вирусом, расположены в виде одиночных и отдельных белков внутри мембраны инфицированной раковой клетки, текучесть липидного бислоя позволяет независимое движение молекул, что может быть особенно подходящим форматом, аналогичным природному формату, что приводит к биологическому функционированию.

В одном варианте реализации независимо процессированные и экспрессированные белки находятся (заякорены) в различных положениях, таких как физически отдельные положения, в мембране раковой клетки.

В одном варианте реализации один или более белков (например, все белки), кодируемых вирусом и экспрессируемых на поверхности инфицированной раковой клетки, не являются слитыми белками.

Таким образом, в одном варианте реализации вирус согласно настоящему описанию содержит последовательности ДНК, кодирующие указанное множество белков для экспрессии, например, на поверхности инфицированной раковой клетки.

Таким образом, в одном варианте реализации вирус согласно настоящему описанию содержит два или более трансгенов в одном и том же или различных положениях в геноме вируса. При расположении в одном и том же положении в геноме вируса, указанное множество белков все же будет экспрессироваться независимо на поверхности раковой клетки.

В одном варианте реализации указанное множество белков (включая слитые белки) кодируются в различных положениях в геноме вируса, например, в E3, В_х и/или В_у и экспрессируются отдельно на поверхности инфицированной раковой клетки.

В одном варианте реализации указанное множество белков (включая слитые белки) кодируются в одном и том же положении в геноме вируса и экспрессируются вместе на поверхности инфицированной раковой клетки, например, когда кодируемые белки предусмотрены в виде слитого белка, при этом указанный слитый белок содержит белок В7 или его активный фрагмент.

В одном варианте реализации белок В7 в указанном слитом белке представляет собой полноразмерный белок, в частности, белок, описанный в данной заявке, такой как В7-1 и/или В7-2, слитый или связанный с другим интересующим белком или его активным фрагментом. В одном варианте реализации слитый белок содержит трансмембранный домен из белка В7. В одном варианте реализации В7 представляет собой активный фрагмент за исключением трансмембранного домена. В последнем варианте реализации можно использовать трансмембранный домен, отличный от полученного из белка В7, чтобы гарантировать, что слитый белок будет представлен на поверхности инфицированной раковой клетки.

В одном варианте реализации множество белков кодируются в одном и том же положении в вирусе и экспрессируются вместе в виде слитых белков на поверхности инфицированной раковой клетки.

Когда положение в вирусе одно и то же, то указанные гены, например, могут быть связаны с помощью последовательности IRES или пептида 2A.

В одном варианте реализации вирус согласно настоящему описанию содержит "второй" трансген и необязательно третий трансген (т.е. один или более из указанного множества белков, например, кодирующих полипептид, выбранный из группы, включающей цитокин, хемокин, лиганд, молекулу антагонистического антитела и молекулу агонистического антитела).

В одном варианте реализации дополнительный белок или белки независимо выбраны из группы, включающей антитело, фрагмент антитела или белковый лиганд, который связывает CD3, CD28, CD80, CD86, 4-1BB, GITR, OX40, CD27, CD40 и комбинации перечисленных белков, в формах, подходящих для экспрессии на поверхности раковой клетки.

В одном варианте реализации, когда первый трансген специфичен к альфа- и/или бета-цепи TCR, дополнительный белок представляет собой антитело к CD3 или связывающий фрагмент указанного антитела, например, независимо выбранный из муромонаба-CD3 (также известного как ОКТ3), отеликсумаба (также известного как TRX4), теплизумаба (также известного как hОКТ3γ1(Ala-Ala)) или визилизумаба.

В одном варианте реализации антитело к TCR находится в форме фрагмента антитела (такого как антитело к CD3 или связывающий фрагмент указанного антитела), например, в форме scFv, который является частью слитого белка с трансмембранным участком другого белка, например, трансмембранным доменом из рецептора PDGF или из экспрессируемой на поверхности клетки формы IgG.

В одном варианте реализации ингибирующее антитело (антагонистическое антитело) независимо выбрано из группы, включающей ингибитор фактора ангиогенеза, такой как молекула антитела к VEGF, и ингибитор деактивирующих Т-клетки факторов, такой как молекула антитела к CTLA-4, к PD1 или к PDL1. В одном варианте реализации молекула антитела представляет собой агонист, независимо выбранный из группы, включающей антитела к CD40, GITR, OX40, CD27 и 4-1BB.

В одном варианте реализации дополнительный трансген кодирует цитокин, или его растворимый вариант, выбранный из группы, включающей IL-2, IFN-альфа, IFN-бета, IFN-гамма, GM-CSF, IL-15, IL-12 и лиганд fins-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3L). Преимущество состоит в том, что один или более из данной группы белков, экспрессируемых вирусом, в частности, в виде свободного белка, секретируемого из раковой клетки, могут быть особенно подходящими для стимуляции иммунного ответа *in vivo* на раковую клетку.

В одном варианте реализации указанный дополнительный трансген кодирует хемокин, выбранный из группы, включающей MIP1-альфа, RANTES, IL-8, CCL5, CCL17, CCL20, CCL22, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL12, CCL2, CCL19 и CCL21. Преимущество состоит в том, что один или более из данной группы белков экспрессируются вирусом в виде свободного белка, который может секретироваться из раковой клетки, и могут быть особенно подходящими для привлечения иммунных клеток и стимуляции иммунного ответа на раковую клетку *in vivo*.

В одном варианте реализации указанный дополнительный трансген кодирует лиганд, специфичный к рецептору хемокинов, выбранному из группы, включающей CXCR2, CCR2, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CXCR3, CXCR4, CXCR5 и CRTH2.

В одном варианте реализации дополнительно к по меньшей мере антителу к TCR или его связывающему фрагменту (такому как антитело к CD3 или связывающий фрагмент указанного антитела), экспрессируемому на поверхности инфицированной раковой клетки, одна или более молекул также экспрессируются на поверхности и/или секретируются.

Таким образом, в одном варианте реализации не относящийся к аденовирусам вирус кодирует B7-1, B7-2 или активный фрагмент любого из перечисленных белков или их комбинацию.

Таким образом, в одном варианте реализации не относящийся к аденовирусам вирус кодирует B7-1, B7-2 или активный фрагмент любого из перечисленных белков или их комбинацию для экспрессии на поверхности инфицированной раковой клетки и антитело к TCR (агонист, такой как агонист CD3) или фрагмент антитела (такой как scFv) также для экспрессии на поверхности раковой клетки, в частности, когда указанные белки экспрессируются в виде отдельных белков на поверхности клетки.

Таким образом, в одном варианте реализации не относящийся к аденовирусам вирус кодирует B7-1, B7-2 или активный фрагмент любого из перечисленных белков или их комбинацию для экспрессии на поверхности инфицированной раковой клетки и антитело к VEGF (антагонист) также для экспрессии на поверхности раковой клетки или для высвобождения из раковой клетки, например, путем секреции или после лизиса/гибели инфицированной раковой клетки.

Таким образом, в одном варианте реализации не относящийся к аденовирусам вирус кодирует B7-1, B7-2 или активный фрагмент любого из перечисленных белков или их комбинацию для экспрессии на поверхности инфицированной раковой клетки и антитело, фрагмент антитела или белковый лиганд, который связывает CD3, CD28, CD80, CD86, 4-1BB, GITR, OX40, CD27, CD40 также для экспрессии на поверхности раковой клетки или для высвобождения из раковой клетки, например, путем секреции или после лизиса/гибели инфицированной раковой клетки.

Таким образом, в одном варианте реализации не относящийся к аденовирусам вирус кодирует B7-1, B7-2 или активный фрагмент любого из перечисленных белков или их комбинацию для экспрессии на поверхности инфицированной раковой клетки и цитокин, выбранный из IL-2, IFN-альфа, IFN-бета, IFN-гамма, GM-CSF, IL-15, IL-12 и FLT3L, например, для высвобождения из раковой клетки, в частности, путем секреции или после лизиса/гибели инфицированной раковой клетки.

Таким образом, в одном варианте реализации не относящийся к аденовирусам вирус кодирует B7-1, B7-2 или активный фрагмент любого из перечисленных белков или их комбинацию для экспрессии на поверхности инфицированной раковой клетки и хемокин, выбранный из MIP1-альфа, RANTES, IL-8, CCL5, CCL17, CCL20, CCL22, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL12, CCL2, CCL19, CCL21, например, для высвобождения из раковой клетки, в частности, путем секреции или после лизиса/гибели инфицированной раковой клетки.

Таким образом, в одном варианте реализации не относящийся к аденовирусам вирус кодирует B7-1, B7-2 или активный фрагмент любого из перечисленных белков или их комбинацию для экспрессии на поверхности инфицированной раковой клетки и антитело к TCR (агонист, такой как агонист CD3) или фрагмент антитела (такой как scFv) также для экспрессии на поверхности раковой клетки (в частности, когда указанные белки экспрессируются в виде отдельных белков на поверхности клетки) и дополнительно кодирует цитокин или хемокин, выбранный из IL-2, IFN-альфа, IFN-гамма, GM-CSF, IL-15, IL-12, FLT3L, MIP1-альфа, RANTES, IL-8, CCL5, CCL17, CCL20, CCL22, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL12, CCL2, CCL19, CCL21, например, для высвобождения из раковой клетки, в частности, путем секреции или после лизиса/гибели инфицированной раковой клетки.

Таким образом, в одном варианте реализации не относящийся к аденовирусам вирус кодирует B7-1, B7-2 или активный фрагмент любого из перечисленных белков или их комбинацию для экспрессии на поверхности инфицированной раковой клетки и антитело к TCR (агонист) или фрагмент антитела (такой как scFv) также для экспрессии на поверхности раковой клетки (в частности, когда указанные белки экспрессируются в виде отдельных белков на поверхности клетки), и дополнительно кодирует антитело,

фрагмент антитела или белковый лиганд, который связывает CD28, CD80, CD86, 4-1BB, GITR, OX40, CD27, CD40, или антитело к VEGF (антагонист) также для экспрессии на поверхности раковой клетки или для высвобождения из раковой клетки, например, путем секреции или после лизиса/гибели инфицированной раковой клетки.

Таким образом, в одном варианте реализации не относящийся к аденовирусам вирус кодирует B7-1, B7-2 или активный фрагмент любого из перечисленных белков или их комбинацию для экспрессии на поверхности инфицированной раковой клетки и два различных цитокина или хемокина, выбранных из IL-2, IFN-альфа, IFN-бета, IFN-гамма, GM-CSF, IL-15 и IL-12, FLT3L, MIP1-альфа, RANTES, IL-8, CCL5, CCL17, CCL20, CCL22, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL12, CCL2, CCL19, CCL21, например, для высвобождения из раковой клетки, в частности, путем секреции после лизиса/гибели инфицированной раковой клетки.

Таким образом, в одном варианте реализации не относящийся к аденовирусам вирус кодирует B7-1, B7-2 или активный фрагмент любого из перечисленных белков или их комбинацию для экспрессии на поверхности инфицированной раковой клетки и антитело к TCR (агонист, такой как агонист CD3) или фрагмент антитела (такой как scFv) также для экспрессии на поверхности раковой клетки (в частности, когда указанные белки экспрессируются в виде отдельных белков на поверхности клетки) и дополнительно кодирует цитокин, выбранный из IL-2, IFN-альфа, IFN-гамма, GM-CSF, IL-15 и IL-12, и/или хемокин, выбранный из RANTES (CCL5), MIP-1 α (LD78 α (CCL3) или изоформ LD78 β (CCL3L1)), MIP1 β , который может высвободиться из раковой клетки, в частности, путем секреции перед и после лизиса/гибели инфицированной раковой клетки.

В одном варианте реализации, который, в частности, можно комбинировать с любым из описанных выше вариантов реализации, указанный вирус дополнительно кодирует антитело к PD-1 (антагонист).

В одном варианте реализации белок или белки, кодируемые в касете трансенов для экспрессии на мембране клетки, также могут содержать пептидный линкер или спейсер между трансмембранным доменом и внеклеточным лигандом, связывающим домен. Такие линкеры или спейсеры могут повышать гибкость экспрессируемого на поверхности клетки белка, что повышает способность белка взаимодействовать с молекулой-мишенью на соседней клетке. Такие линкеры или спейсеры также могут быть сконструированы или выбраны таким образом, чтобы они вызывали димеризацию или тримеризацию белков на поверхности клетки посредством образования дисульфидной связи или белок-белковых взаимодействий. Например, можно использовать шарнирные области молекул иммуноглобулинов или CD8, чтобы увеличить как гибкость, так и димеризацию.

В одном варианте реализации белок или белки, кодируемые в касете трансенов, также могут содержать пептидную метку. Указанная пептидная метка может включать метки с-тус, полигистидин, V5 или FLAG и может быть расположена на N-конце или C-конце полипептида, либо внутри клетки, либо вне клетки, или может кодироваться внутри белка, например, во внеклеточной петле или между трансмембранным доменом и внеклеточным доменом. Пептидные метки можно применять в качестве спейсеров или линкеров между различными белковыми доменами, например, трансмембранным и внеклеточным доменом, и применять для детектирования или очистки белка.

В одном варианте реализации один или более дополнительных трансенов (отличных от гена, кодирующего белок B7 или его фрагмент) находятся под контролем экзогенного или эндогенного промотора, например, эндогенного промотора. В одном варианте реализации трансен в области E3 (B₂) находится под контролем экзогенного промотора.

В одном варианте реализации один или более генов дополнительных трансенов находятся между областью E3 и белком фибриллы L5 в геноме аденовируса, например, в положении B_x в конструкции формулы (I), в частности, под контролем экзогенного промотора. В одном варианте реализации трансен в B_x находится под контролем экзогенного промотора.

В одном варианте реализации один или более генов дополнительных трансенов находятся между областью E4 и белком фибриллы L5 в геноме аденовируса, например, в положении B_y в конструкции формулы (I) или (Ia), в частности, под контролем эндогенного промотора, такого как главный поздний промотор. Он может быть дополнительным к гену, кодирующему антитело к TCR или связывающий фрагмент указанного антитела (такое как антитело к CD3 или связывающий фрагмент указанного антитела), кодируемому в области B_y.

В одном варианте реализации предложена композиция, содержащая онколитический вирус или вирусный вектор согласно настоящему описанию, например, фармацевтическая композиция, в частности, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, такое как разбавитель или носитель.

В одном варианте реализации предложен онколитический вирус или вирусный вектор согласно настоящему описанию или композиция, содержащая его, для применения для лечения, в частности, для применения для лечения рака.

В одном варианте реализации предложен способ лечения нуждающегося в этом пациента, включающий введение терапевтически эффективного количества онколитического вируса или вирусного вектора согласно настоящему описанию или композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая его.

В одном варианте реализации предложено применение онколитического вируса или вирусного вектора согласно настоящему описанию или содержащей его композиции для производства лекарственного средства для лечения рака, в частности, карцином, например, колоректального рака, рака легкого, мочевого пузыря, почки, поджелудочной железы, печени, головы и шеи, груди или яичников.

В одном варианте реализации предложен полинуклеотид, содержащий геномную последовательность по меньшей мере 50% вируса согласно настоящему описанию (например, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100%) и содержащий последовательность, кодирующую антитело к TCR или связывающий фрагмент указанного антитела (такое как антитело к CD3 или связывающий фрагмент указанного антитела), например, последовательность, описанную в данной заявке. В одном варианте реализации полинуклеотидная последовательность находится в форме плазмиды.

В одном варианте реализации предложена клетка-хозяин, например, клетка млекопитающего, такая как клетка HEK293 или ее производное, содержащая онколитический вирус или вирусный вектор согласно настоящему описанию или полинуклеотидную последовательность согласно настоящему описанию.

В одном варианте реализации предложен процесс получения онколитического вируса или вирусного вектора согласно настоящему описанию, включающий этап встраивания полинуклеотида, кодирующего антитело к TCR или связывающий фрагмент указанного антитела (такое как антитело к CD3 или связывающий фрагмент указанного антитела), в онколитический вирус или вирусный вектор.

В одном варианте реализации предложен процесс репликации вируса или вирусного вектора согласно настоящему описанию, включающий этап культивирования клетки-хозяина в присутствии вируса при условиях, подходящих для репликации. Как правило, указанный способ будет включать дополнительный этап сбора вируса, например, из супернатанта или после лизиса клеток-хозяев.

Термин "трансген", используемый в данной заявке, относится к гену, который встроили в геномную последовательность вируса или вирусного вектора, при этом указанный ген неестественный для вируса (экзогенный) или обычно не находится в данном конкретном положении в вирусе. Примеры трансгенов приведены в данной заявке. Термин "трансген", используемый в данной заявке, также включает функциональный фрагмент гена, который является частью гена, который при встраивании подходит для осуществления функции или большей части функции полноразмерного гена, например, 50% функции или более.

Термины "трансген" и "кодирующая последовательность" в данной заявке используют взаимозаменяемо в контексте вставок в вирусный геном, если в контексте не указано противоположное. Термин "кодирующая последовательность", используемый в данной заявке, означает, например, последовательность ДНК, кодирующую функциональную РНК, пептид, полипептид или белок. Обычно кодирующая последовательность представляет собой кДНК трансгена, которая кодирует интересующую функциональную РНК, пептид, полипептид или белок. Интересующая функциональная РНК, пептиды, полипептид и белки описаны ниже.

В одном варианте реализации термин "трансген", используемый в данной заявке, относится к фрагменту ДНК, включающему ген или последовательность кДНК, которая была выделена из одного организма и встроена в отличный организм, т.е., вирус согласно настоящему описанию. В одном варианте реализации данный ненативный фрагмент ДНК, как правило, будет сохранять способность продуцировать функциональную РНК, пептид, полипептид или белок. Используемые трансгены могут, например, кодировать химерный белок или слитый белок.

Ясно, что геном вируса содержит кодирующие последовательности ДНК. Эндогенные (встречающиеся в природе) гены в геномной последовательности вируса не считают трансгенами в контексте настоящей заявки, если только они не были модифицированы с помощью рекомбинантных методик таким образом, что они находятся в неестественном положении или в неестественном окружении.

Таким образом, в одном варианте реализации встроенный трансген кодирует человеческий или гуманизированный белок, полипептид или пептид.

Термин "слитый белок", используемый в данной заявке, относится по меньшей мере к двум белкам или фрагментам или к комбинации по меньшей мере одного белка и по меньшей мере одного фрагмента, слитых напрямую или присоединенных друг к другу, например, посредством линкера. В одном варианте реализации слитые белки согласно настоящему описанию не содержат белок В7 или его активный фрагмент. Слитые белки, содержащие фрагменты или белок В7 и дополнительные белки, в данной заявке не называют химерными белками. Только белки, содержащие фрагменты из различных белков В7 в данной заявке называют химерными белками.

Активность данного фрагмента белка можно проанализировать в соответствующем анализе *in vitro*, например, используя полноразмерный белок в качестве препарата сравнения.

Термин "химерный фрагмент", используемый в данной заявке, относится к фрагменту, содержащему последовательность из двух или более белков различного происхождения.

Белки В7 включают В7-1 (также известный как CD80, номер в uniprot P33681), В7-2 (также известный как CD86, номер в uniprot P42081). Данные белки связывают CD28 и CTLA-4.

В одном варианте реализации CD80 соответствует следующей последовательности:

MGHTRRQGTSPSKCPYLNFFQLLVLAGLSHFCSGVHVTKEVKEVATLSCGHNV
 SVEELAQTRIVWQKEKKMVLTMMSGDMNIWPEYKNRTIFDITNLSIVILALRPSDEGT
 YECVVLKYEKDAFKREHLAEVTLVSKADFPTPSISDFEIPTSNIRRIICSTSGGFPEPHLSW
 LENGHEELNAINTTVSQDPETELYAVSSKLDNFNMTTNHSFMCLIKYGHRLRVNQTFNWNWT
 KQEHFPDNLPSWAITLISVNGIFVICCLTYCFAPRCRERRRNERLRRESVRPV

Другие белки B7 включают B7-DC (также известный как PDCD1LG2 и PD-L2, номер в uniprot Q9BQ51), B7-H1 (также известный как PD-L1 и CD274, номер в uniprot Q9NZQ7). Оба данных белка связывают PD-1.

Лиганд 1 программируемой гибели клеток (PD-L1) представляет собой трансмембранный белок 1 типа размером 40 кДа, который, согласно предположениям, играет основную роль в подавлении иммунной системы. Похоже, что повышение экспрессии PD-L1 может позволить раку ускользнуть от иммунной системы хозяина. При анализе 196 образцов опухоли из пациентов с почечноклеточной карциномой обнаружили, что высокий уровень экспрессии PD-L1 в опухоли был связан с повышенной агрессивностью опухоли и в 4,5 раза более высоким риском смерти. У пациентов с раком яичников с более высоким уровнем экспрессии PD-L1 прогноз был значительно неблагоприятнее, чем у пациентов с более низким уровнем экспрессии. Экспрессия PD-L1 обратно пропорционально коррелировала с количеством внутриэпителиальных CD8⁺ Т-лимфоцитов, позволяя предложить, что PD-L1 на опухолевых клетках может подавлять противоопухолевые CD8⁺ Т-клетки. Данный эффект может зависеть от типа опухоли: исследование на пациентах с мелкоклеточным раком легких показало, что более высокий уровень экспрессии белка и мРНК PD-L1 связан с повышенной локальной инфильтрацией лимфоцитов и более длительной выживаемостью. В клинических испытаниях было показано, что множество антител к PDL1 представляют интерес для лечения некоторых видов рака.

В одном варианте реализации по меньшей мере цитоплазматический (внутриклеточный) домен B7-DC и/или B7-H1 удален или нефункционален. Без привязки к какой-либо конкретной теории, есть основание предположить, что удаление внутриклеточного домена снижает устойчивость раковых клеток к лизису. Blood, 1 апреля 2008 г.; 111(7)3635-3643.

В одном варианте реализации используют только фрагмент трансмембранного домена B7-DC и/или B7-H1. В одном варианте реализации следующие белки не предложены в виде полноразмерных белков: B7-DC и B7-H1.

Другие белки B7 включают B7-H2 (также известный как ICOSLG, B7RP1, CD275, номер в uniprot 075144), который связывает ICOS, B7-H3 (также известный как CD276, номер в uniprot Q5ZPR3), B7-H4 (также известный как VTCN1, номер в uniprot Q727D3), B7-H5 (также известный как VISTA, рецептор тромбоцитов Gi24, SISP1), B7-H6 (также известный как NCR3LG1, NR3L1), который связывает NKp30, B7-H7 (также известный как HHLA2), который связывает CD28H.

В одном варианте реализации фрагмент содержит только трансмембранный домен любого из B7-H2, B7-H3, B7-H4, B7-H5, B7-H6 и B7-H7.

Отдельные белки включают одиночные белки, то есть белки или их активные фрагменты, которые не являются частью слитого белка (включая химерные белки), а также слитые белки. В одном варианте реализации отдельные белки представляют собой одиночные белки (включая их активные фрагменты).

Термин "GPI-якорь", используемый в данной заявке, относится к гликолипиду, который можно присоединить к С-концу белка во время посттрансляционной модификации. Он состоит из фосфатидилинозитольной группы, связанной через содержащий углевод линкер (глюкозамин и манноза, связанные гликозидной связью с остатком инозитола) и через этаноламинфосфатный (EtNP) мостик с С-концевой аминокислотой зрелого белка. Указанные две жирные кислоты в гидрофобной фосфатидилинозитольной группе заякоривают белок в мембрану клетки.

Глипирированные (связанные с GPI) белки содержат сигнальный пептид, который направляет их в эндоплазматический ретикулум (ЭР). С-конец состоит из гидрофобных аминокислот, которые остаются встроенными в мембрану ЭР. Гидрофобный конец затем отщепляется и заменяется на GPI-якорь. По мере прохождения белка по секреторному пути, он переносится посредством везикул в аппарат Гольджи и, наконец, во внеклеточное пространство, где он остается присоединенным к внешней стороне мембраны клетки.

Поскольку глипирирование является единственным способом присоединения таких белков к мембране, расщепление указанной группы фосфолипазами приведет к контролируемому высвобождению белка из мембраны. Последний из упомянутых механизмов используют *in vitro*: т.е., мембранные белки, высвобожденные из мембран в ферментативном анализе, являются глипирированными белками.

Фосфолипаза С (PLC) представляет собой фермент, который, как известно, расщепляет фосфоглицериновую связь, обнаруженную в заякоренных через GPI белках. Обработка PLC приведет к высвобождению связанных через GPI белков из наружной мембраны клетки. Известно, что маркер Т-клеток Thy-1 и ацетилхолинэстераза, а также обе щелочные фосфатазы кишечника и плаценты связаны через GPI и высвобождаются при обработке PLC. Считают, что связанные через GPI белки преимущественно распо-

ложены в липидных рафтах (скоплениях), позволяя предположить высокий уровень организации в микродоменах плазматической мембраны.

Обзор GPI-якорей, написанный Ferguson, Kinoshita и Hart, доступен в главе 11 Essentials of Glycobiology, 2-е издание.

Термин "вирус", используемый в данной заявке, относится к способному реплицироваться онколитическому вирусу (или аденовирусу) или неспособному реплицироваться вирусному вектору (аденовирусу), если в контексте не указано противоположное.

В одном варианте реализации аденовирус представляет собой аденовирус человека. Термин "аденовирус", "серотип" или "аденовирусный серотип", используемый в данной заявке, относится к любому аденовирусу, который можно отнести к любому из более 50 известных на сегодняшний день серотипов аденовируса, которые классифицированы по подгруппам А - F, и дополнительно распространяется на любой, до сих пор не обнаруженный или не классифицированный серотип аденовируса. См., например, Strauss, "Adenovirus infections in humans" в The Adenoviruses, Ginsberg и др., Plenum Press, Нью-Йорк, Нью-Йорк, стр. 451-596 (1984), и Shenk "Adenoviridae: The Viruses and Their Replication" в Fields Virology, том 2, четвертое издание, Knipe, 35ea., Lippincott Williams & Wilkins, стр. 2265-2267 (2001), как показано далее.

Подгруппа	Серотип аденовируса
A	12, 18, 31
B	3, 7, 11, 14, 16, 21, 34, 35, 51
C	1, 2, 5, 6
D	8-10, 13, 15, 17, 19, 20, 22-30, 32, 33, 36-39, 42-
E	4
F	40, 41

В одном варианте реализации аденовирус представляет собой аденовирус подгруппы В, например, независимо выбранный из группы, включающей или состоящей из: Ad3, Ad7, Ad11, Ad14, Ad16, Ad21, Ad34 и Ad51, например, Ad11, в частности, Ad11p (штамм Slobitski). В одном варианте реализации у аденовируса согласно настоящему изобретению есть капсид, такой как гексон и/или белок фибриллы из подгруппы В аденовирусов, такой как Ad11, в частности, Ad11p. В одном варианте реализации аденовирус представляет собой Ad11 или содержит белок фибриллы, и/или гексон, и/или пентон из Ad11, такой как Ad11p.

Термин "производное вируса Ad11", используемый в данной заявке, относится к вирусу с по меньшей мере капсидом из Ad11.

В одном варианте реализации он не является вирусом группы А.

Энаденотуцирев (EnAd) представляет собой химерный онколитический аденовирус, прежде известный как EnAd (WO2005/118825), с белком фибриллы, пентоном и гексоном из Ad11p, следовательно, он представляет собой вирус подгруппы В. Он содержит химерную область E2B, которая содержит ДНК из Ad11p и Ad3. Почти вся область E3 и часть области E4 удалена из EnAd. Следовательно, у него есть значительное пространство в геноме для размещения дополнительного генетического материала, при этом он остается жизнеспособным. Более того, так как EnAd представляет собой аденовирус подгруппы В, предшествующий иммунитет к нему у людей реже встречается, чем, например, к Ad5. Другие примеры химерных онколитических вирусов с белком фибриллы, пентоном и гексоном Ad11 включают OvAd1 и OvAd2 (см. WO2006/060314).

EnAd, похоже, преимущественно инфицирует опухолевые клетки, быстро реплицируется в данных клетках и вызывает лизис клеток. Это, в свою очередь, может вызвать воспалительные иммунные ответы, тем самым стимулируя организм также бороться с раком. Считают, что часть успеха EnAd связана с быстрой репликацией вируса *in vivo*.

Важно отметить, что клинически было продемонстрировано, что EnAd можно вводить системно (например, путем внутривенной или интраперитонеальной инъекции или инфузии), после чего он избирательно инфицирует опухолевые клетки и экспрессирует в них белки. Данное свойство EnAd, которое могут разделять Ad11p и другие аденовирусы группы В, в частности, которые экспрессируют капсидные белки Ad11p (такие как описанные в данной заявке), позволяет экспрессировать белки на поверхности раковых клеток без необходимости непосредственного введения путем инъекции трансгенов внутрь опухоли, что невыполнимо при многих видах рака.

Тогда как EnAd избирательно лизирует опухолевые клетки, это позволяет внедрить дополнительные полезные свойства, например, повысить терапевтическую активность вируса или уменьшить побочные эффекты вируса, вооружая его трансгенами, такими как трансген, который кодирует белок передачи сигналов в клетке, или антитело, или трансген, который кодирует молекулу, которая стимулирует белок(-ки) передачи сигналов в клетке.

Успешное вооружение вируса ДНК, кодирующей некоторые белки, которые можно экспрессиро-

вать внутри раковой клетки, может позволить использование собственных защитных механизмов организма для более эффективной борьбы с опухолевыми клетками, например, делая указанные клетки более заметными для иммунной системы или путем доставки терапевтического гена/белка предпочтительно в целевые опухолевые клетки.

В одном варианте реализации онколитический вирус или вирусный вектор согласно настоящему описанию стимулирует иммунную систему пациента к борьбе с опухолью, например, антитело к CD3 стимулирует Т-клетки *in vivo*.

В одном варианте реализации онколитический вирус содержит белок фибриллы, белки гексон и пентон из того же серотипа, например, Ad11, в частности, Ad11p, например, находящиеся в положениях 30812-31789, 18254-21100 и 13682-15367 геномной последовательности последнего из упомянутых, при этом положения нуклеотидов обозначены в соответствии с Genbank ID 217307399 (номер доступа: GC689208).

В одном варианте реализации аденовирус представляет собой энаденотуцирев (также известный как EnAd и ранее известный как ColoAd1). Энаденотуцирев, используемый в данной заявке, относится к химерному аденовирусу с последовательностью SEQ ID NO: 21. Он представляет собой способный реплицироваться онколитический химерный аденовирус, у которого улучшены терапевтические свойства по сравнению с аденовирусами дикого типа (см. WO2005/118825). EnAd содержит химерную область E2B, которая отличает ДНК от Ad11p и Ad3, и делеции в E3/E4. Структурные изменения в энаденотуциреве приводят к размеру генома приблизительно на 3,5 т.п.о. меньше, чем у Ad11p, что дает дополнительное "пространство" для встраивания трансгенов.

Линкеры, подходящие для применения в слитых белках согласно настоящему описанию, включают: шарнирные линкерные последовательности, представленные в SEQ ID NO: с 22 по 30 (см. сопроводительный перечень последовательностей);

гибкие линкерные последовательности GS, а также последовательности, представленные в SEQ ID NO: с 31 по 70 (см. сопроводительный перечень последовательностей);

линкерные последовательности, представленные в SEQ ID NO: с 73 по 86.

Примеры жестких линкеров включают пептидные последовательности

GAPARAAPARA (SEQ ID NO: 71), PPPP (SEQ ID NO: 72) и PPP.

Определения, относящиеся к формулам (I) и (Ia).

Термин "связь" относится к ковалентной связи, соединяющей одну последовательность ДНК с другой последовательностью ДНК, например, соединяющей одну часть генома вируса с другой. Таким образом, если переменная в формулах (I) и (Ia) в данной заявке представляет собой связь, то признак или элемент, представленный указанной связью, отсутствует, т.е. удален.

Так как структура аденовирусов, в общем, сходна, ниже элементы обсуждаются с точки зрения структурных элементов и относящейся к ним широко распространенной номенклатуры, которая известна специалисту в данной области. Когда в данной заявке ссылаются на элемент, то эта ссылка относится к последовательности ДНК, кодирующей указанный элемент, или к последовательности ДНК, кодирующей такой же структурный белок указанного элемента в аденовирусе. Последнее уместно вследствие вырожденности кода ДНК. Для оптимизации результатов может потребоваться учесть предпочтительное использование кодонов данными вирусами.

Любой структурный элемент аденовируса, используемый в вирусах согласно настоящему описанию, может включать или состоять из природной последовательности или быть подобным ей на протяжении заданной длины, составляющей по меньшей мере 95%, например, 96, 97, 98, 99 или 100%. Исходная последовательность может быть модифицирована, чтобы пренебречь 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2% или 1% генетического материала. Для специалиста очевидно, что при внесении изменений рамки считывания вируса не должны быть нарушены таким образом, что нарушится экспрессия структурных белков.

В одном варианте реализации данный элемент представляет собой полноразмерную последовательность, т.е. полноразмерный ген.

В одном варианте реализации данный элемент меньше полной длины, и у него сохранилась такая же или соответствующая функция, как и у полноразмерной последовательности.

В одном варианте реализации у данного элемента, который необязателен в конструкциях согласно настоящему описанию, последовательность ДНК может быть меньше, чем полноразмерная, и может быть нефункциональной, например, область E3 может быть полностью или частично удалена.

Структурные гены, кодирующие структурные или функциональные белки аденовируса, как правило, соединены некодирующими областями ДНК. Таким образом, есть некоторая гибкость в выборе места для "разрезания" геномной последовательности интересующего структурного элемента (особенно его некодирующих областей) с целью вставки трансгена в вирусы согласно настоящему описанию. Таким образом, для целей настоящей заявки, указанный элемент будет считать эталонным структурным элементом при условии, что он подходит для данной цели и не кодирует посторонний материал. Таким образом, при необходимости, ген будет связан с подходящими некодирующими областями, например, обнаруженными в природной структуре вируса.

Таким образом, в одном варианте реализации вставку, такую как ДНК, кодирующая сайт рестрик-

ции и/или трансген, встраивают в некодирующую область геномной ДНК вируса, такую как интрон или межгенная последовательность. Как уже говорилось, некоторые некодирующие области аденовируса могут обладать функцией, например, участвовать в альтернативном сплайсинге, регуляции транскрипции или регуляции трансляции, и, возможно, это потребует учесть.

Сайты, идентифицированные в данной заявке, которые ассоциированы с областью L5, подходят для размещения различных последовательностей ДНК, кодирующих сложные молекулы, такие как молекулы интерферирующих РНК (РНКи), цитокины, одноцепочечные или мультимерные белки, такие как антитела.

Термин "ген", используемый в данной заявке, относится к кодирующей последовательности и любым некодирующим последовательностям, ассоциированным с ней, например, интронам и ассоциированным экзонам. В одном варианте реализации ген включает или состоит только из незаменимых структурных компонентов, например, кодирующей области.

Ниже приведено обсуждение конкретных структурных элементов аденовирусов.

Последовательности инвертированных концевых повторов (ITR) характерны для всех известных аденовирусов и были так названы благодаря их симметрии, и они представляют собой точки начала репликации хромосомы вируса. Другим свойством данных последовательностей является их способность образовывать шпильку.

Термин "5'-ITR", используемый в данной заявке, относится к части или полноразмерному ITR из 5'-конца аденовируса, который сохраняет функцию ITR, когда его встраивают в подходящее положение аденовируса. В одном варианте реализации 5'-ITR включает или состоит из последовательности от приблизительно 1 п.о. до 138 п.о. в SEQ ID NO: 82 или последовательности, идентичной ей по всей длине на 90, 95, 96, 97, 98 или 99%, в частности, последовательности, состоящей из от приблизительно 1 п.о. до 138 п.о. в SEQ ID NO: 21.

Термин "3'-ITR", используемый в данной заявке, относится к части или полноразмерному ITR из 3'-конца аденовируса, который сохраняет функцию ITR, когда его встраивают в подходящее положение аденовируса. В одном варианте реализации 3'-ITR включает или состоит из последовательности от приблизительно 32189 п.о. до 32326 п.о. в SEQ ID NO: 82 или последовательности, идентичной ей по всей длине на 90, 95, 96, 97, 98 или 99%, в частности, последовательности, состоящей из от приблизительно 32189 п.о. до 32326 п.о. в SEQ ID NO: 21.

Термин "В1", используемый в данной заявке, относится к последовательности ДНК, кодирующей: часть или полноразмерную последовательность E1A из аденовируса, часть или полноразмерную область E1B аденовируса и независимо часть или полноразмерные области E1A и E1B аденовируса.

Если В1 представляет собой связь, то последовательности E1A и E1B будут отсутствовать в вирусе. В одном варианте реализации В1 представляет собой связь и, следовательно, вирус представляет собой вектор.

В одном варианте реализации В1 дополнительно содержит трансген. В данной области известно, что в области E1 можно разместить трансген, который можно встроить в область E1, нарушив ее (т.е., "в середину" последовательности), или часть или всю область E1 можно удалить, чтобы предоставить больше пространства для размещения генетического материала.

Термин "E1A", используемый в данной заявке, относится к последовательности ДНК, кодирующей часть или полноразмерную область E1A аденовируса. Последняя относится к полипептиду/белку E1A. Его можно мутировать таким образом, чтобы белок, кодируемый геном E1A, содержал такие консервативные или неконсервативные замены аминокислот, что у него наблюдается: такая же функция, как и у дикого типа (т.е. соответствующего немутированного белка); повышенная функция по сравнению с белком дикого типа; пониженная функция, например, отсутствие функции по сравнению с белком дикого типа; или новая функция по сравнению с белком дикого типа, или комбинация перечисленных вариантов в соответствующих случаях.

Термин "E1B", используемый в данной заявке, относится к последовательности ДНК, кодирующей часть или полноразмерную область E1B аденовируса (т.е. полипептид или белок), ее можно мутировать таким образом, чтобы белок, кодируемый геном/областью E1B, содержал такие консервативные или неконсервативные замены аминокислот, что у него наблюдается: такая же функция, как и у дикого типа (т.е. соответствующего немутированного белка); повышенная функция по сравнению с белком дикого типа; пониженная функция, например, отсутствие функции по сравнению с белком дикого типа; или новая функция по сравнению с белком дикого типа, или комбинация перечисленных вариантов в соответствующих случаях.

Таким образом, последовательность В1 может быть модифицирована или не модифицирована по сравнению с областью E1 дикого типа, такой как E1A и/или E1B дикого типа. Специалист сможет легко определить, присутствуют ли E1A и/или E1B, или они (частично) удалены или мутированы.

Термин "дикий тип", используемый в данной заявке, относится к известному аденовирусу. Известный аденовирус представляет собой такой аденовирус, который был идентифицирован и назван, независимо от доступности последовательности.

В одном варианте реализации В1 представляет собой последовательность от 139 п.о. до 3932 п.о. в SEQ ID NO: 21.

Термин "В_A", используемый в данной заявке, относится к последовательности ДНК, кодирующей области E2B-L1-L2-L3-E2A-L4, включая любые некодирующие последовательности, в соответствующих случаях (в частности, соответствующей природной последовательности из аденовируса). Как правило, данная последовательность не будет содержать трансген. В одном варианте реализации указанная последовательность по существу сходна или идентична непрерывной последовательности из известного аденовируса, например, серотипа, показанного в табл. 1, в частности, вируса группы В, например, Ad3, Ad7, Ad11, Ad14, Ad16, Ad21, Ad34, Ad35, Ad51 или комбинации перечисленных, например, Ad3, Ad11 или комбинации перечисленных. В одном варианте реализации E2B-L1-L2-L3-E2A-L4 относится к содержанию данных элементов и других структурных элементов, ассоциированных с указанной областью, например, В_A, как правило, будет включать последовательность, кодирующую белок IV2a, например, описанную далее: IV2A IV2a-E2B-L1-L2-L3-E2A-L4.

В одном варианте реализации область E2B химерная. То есть, содержит последовательности ДНК из двух или более различных серотипов аденовируса, например, из Ad3 и Ad11, например, Ad11p. В одном варианте реализации область E2B представляет собой последовательность от 5068 п.о. до 10355 п.о. в SEQ ID NO: 21 или последовательностью, идентичной ей на 95, 96, 97, 98 или 99% по всей длине.

В одном варианте реализации E2B в компоненте В_A включает последовательности, представленные в SEQ ID NO: 87 (которая соответствует последовательности SEQ ID NO: 3, описанной в WO2005/118825).

В одном варианте реализации В_A представляет собой последовательность от 3933 п.о. до 27184 п.о. в SEQ ID NO: 21.

Термин "E3", используемый в данной заявке, относится к последовательности ДНК, кодирующей часть или полноразмерную область E3 аденовируса (т.е. белок/полипептид), ее можно мутировать таким образом, что белок, кодируемый геном E3, содержит консервативные или неконсервативные замены аминокислот, так что у него наблюдается такая же функция, как и у белка дикого типа (соответствующего немутированного белка); повышенная функция по сравнению с белком дикого типа; пониженная функция, например, отсутствие функции по сравнению с белком дикого типа или новая функция по сравнению с белком дикого типа, или комбинация перечисленных вариантов, в соответствующих случаях.

В одном варианте реализации область E3 получена из серотипа аденовируса, приведенного в таблице 1, или из комбинации перечисленных серотипов, в частности, из серотипа группы В, например, из Ad3, Ad7, Ad11 (в частности, Ad11p), Ad14, Ad16, Ad21, Ad34, Ad35, Ad51 или из комбинации перечисленных, например, из Ad3, Ad11 (в частности, Ad11p) или из комбинации перечисленных.

В одном варианте реализации область E3 частично удалена, например, удалена на 95, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 5%.

В одном варианте реализации В₂ представляет собой связь, при этом ДНК, кодирующая область E3, отсутствует.

В одном варианте реализации ДНК, кодирующую область E3, можно заменить или прервать трансгеном. В данной заявке формулировка "область E3 заменена на трансген" включает замену на трансген части или всей области E3.

В одном варианте реализации область В₂ включает последовательность от 27185 п.о. до 28165 п.о. в SEQ ID NO: 21.

В одном варианте реализации В₂ состоит из последовательности от 27185 п.о. до 28165 п.о. в SEQ ID NO: 21.

В_X, используемый в данной заявке, относится к последовательности ДНК вблизи 5'-конца гена L5 в В_B. Термин "вблизи или проксимально 5'-концу гена L5", используемый в данной заявке, относится к прилеганию (контактированию) к 5'-концу гена L5 или некодирующей области, неотъемлемо связанной с ним, т.е., примыканию или контактированию с 5'-концом гена L5 или некодирующей областью, неотъемлемо связанной с ним. В качестве альтернативы, вблизи или проксимально может относиться к близкому расположению к гену L5, так что между областью В_X и 5'-концом гена L5 отсутствуют кодирующие последовательности.

Таким образом, в одном варианте реализации В_X непосредственно присоединен к основанию L5, которое представляет собой, например, начало кодирующей последовательности гена L5.

Таким образом, в одном варианте реализации В_X непосредственно присоединен к основанию L5, которое представляет собой, например, начало некодирующей последовательности, или присоединен непосредственно к некодирующей области, которая естественным образом связана с L5. Термин "некодирующая область, естественным образом связанная с L5", используемый в данной заявке, относится к части всех некодирующих областей, которые являются частью гена L5 или контактируют с ним, но не являются частью другого гена.

В одном варианте реализации В_X включает последовательность, представленную в SEQ ID NO: 88. Данная последовательность представляет собой искусственную некодирующую последовательность, в которую может быть вставлена последовательность ДНК, например, содержащая трансген (или каскету трансгенов), сайт рестрикции или их комбинацию. Данная последовательность предпочтительна, так как

она действует как буфер в том смысле, что позволяет некоторую гибкость в отношении точного расположения трансгена, при этом минимизируя разрушительное действие на стабильность и жизнеспособность вируса.

Вставку(-и) можно располагать в любом месте внутри SEQ ID NO: 82 от 5'-конца до 3'-конца или в любой точке между 1-201 п.о., например, между парами оснований

1/2, 2/3,

3/4, 4/5, 5/6, 6/7, 7/8, 8/9, 9/10, 10/11, 11/12, 12/13, 13/14, 14/15, 15/16, 16/17, 17/18, 18/19, 19/20, 20/21, 21/22, 22/23, 23/24, 24/25, 25/26, 26/27, 27/28, 28/29, 29/30, 30/31, 31/32, 32/33, 33/34, 34/35, 35/36, 36/37, 37/38, 38/39, 39/40, 40/41, 41/42, 42/43, 43/44, 44/45, 45/46, 46/47, 47/48, 48/49, 49/50, 50/51, 51/52, 52/53, 53/54, 54/55, 55/56, 56/57, 57/58, 58/59, 59/60, 60/61, 61/62, 62/63, 63/64, 64/65, 65/66, 66/67, 67/68, 68/69, 69/70, 70/71, 71/72, 72/73, 73/74, 74/75, 75/76, 76/77, 77/78, 78/79, 79/80, 80/81, 81/82, 82/83, 83/84, 84/85, 85/86, 86/87, 87/88, 88/89, 89/90, 90/91, 91/92, 92/93, 93/94, 94/95, 95/96, 96/97, 97/98, 98/99, 99/100, 100/101, 101/102, 102/103, 103/104, 104/105, 105/106, 106/107, 107/108, 108/109, 109/110, 110/111, 111/112, 112/113, 113/114, 114/115, 115/116, 116/117, 117/118, 118/119, 119/120, 120/121, 121/122, 122/123, 123/124, 124/125, 125/126, 126/127, 127/128, 128/129, 129/130, 130/131, 131/132, 132/133, 133/134, 134/135, 135/136, 136/137, 137/138, 138/139, 139/140, 140/141, 141/142, 142/143, 143/144, 144/145, 145/146, 146/147, 147/148, 148/149, 150/151, 151/152, 152/153, 153/154, 154/155, 155/156, 156/157, 157/158, 158/159, 159/160, 160/161, 161/162, 162/163, 163/164, 164/165, 165/166, 166/167, 167/168, 168/169, 169/170, 170/171, 171/172, 172/173, 173/174, 174/175, 175/176, 176/177, 177/178, 178/179, 179/180, 180/181, 181/182, 182/183, 183/184, 184/185, 185/186, 186/187, 187/188, 189/190, 190/191, 191/192, 192/193, 193/194, 194/195, 195/196, 196/197, 197/198, 198/199, 199/200 или 200/201.

В одном варианте реализации В_х включает SEQ ID NO: 21, при этом последовательность ДНК встраивают между 27 п.о. и 28 п.о. или в место, соответствующее месту между положениями 28192 п.о. и 28193 п.о. в SEQ ID NO: 21.

В одном варианте реализации В_х представляет собой последовательность от 28166 п.о. до 28366 п.о. в SEQ ID NO: 21. В одном варианте реализации В_х представляет собой связь.

В_в, используемый в данной заявке, относится к последовательности ДНК, кодирующей область L5. В данной заявке область L5 относится к последовательности ДНК, содержащей ген, кодирующий полипептид/белок фибриллы, в соответствующем контексте. Ген/область фибриллы кодирует белок, фибриллы который представляет собой основной компонент капсида аденовирусов. Функция белка фибриллы состоит в распознавании рецептора и вносит вклад в способность аденовируса избирательно связываться и инфицировать клетки.

В вирусах согласно настоящему описанию белок фибриллы может быть из любого серотипа аденовируса, и известны аденовирусы, которые становятся химерными в результате замены белка фибриллы на таковой из отличного серотипа. В одном варианте реализации белок фибриллы получен из вируса группы В, в частности, Ad11, такого как Ad11p.

Последовательность ДНК по отношению к В_у, используемая в данной заявке, относится к последовательности ДНК вблизи 3'-конца гена L5 В_в. Термин "вблизи или проксимально к 3'-концу гена L5", используемый в данной заявке, относится к: прилеганию (контактированию) к 3'-концу гена L5 или некодирующей области, неотъемлемо связанной с ним, т.е., примыканию или контактированию с 3'- концом гена L5 или некодирующей областью, неотъемлемо связанной с ним (т.е. полноразмерной или частью некодирующей последовательности, эндогенной для L5). В качестве альтернативы, вблизи или проксимально может относиться к близкому расположению к гену L5, так что между областью В_у и 3'- концом гена L5 отсутствуют кодирующие последовательности.

Таким образом, в одном варианте реализации В_у непосредственно присоединен к основанию L5, которое представляет собой "конец" кодирующей последовательности.

Таким образом, в одном варианте реализации В_у непосредственно присоединен к основанию L5, которое представляет собой "конец" некодирующей последовательности, или непосредственно присоединен к некодирующей области, которая естественным образом связана с L5.

Термины "по существу" и "по природе" используют взаимозаменяемо в данной заявке. В одном варианте реализации В_у включает последовательность, представленную в SEQ ID NO: 89. Данная последовательность представляет собой некодирующую последовательность, где последовательность ДНК, например, содержит трансген (или кассету трансгенов), сайт рестрикции, или может быть встроена их ком-

бинация. Данная последовательность предпочтительна, так как она действует как буфер в том смысле, что позволяет некоторую гибкость в отношении точного расположения трансгена, при этом минимизируя разрушительное действие на стабильность и жизнеспособность вируса.

Вставку(-и) можно располагать в любом месте внутри SEQ ID NO: 88 от 5'-конца до 3'-конца или в любой точке между п.о. 1 - 35, например, между парами оснований 1/2, 2/3, 3/4, 4/5, 5/6, 6/7, 7/8, 8/9, 9/10, 10/11, 11/12, 12/13, 13/14, 14/15, 15/16, 16/17, 17/18, 18/19, 19/20, 20/21, 21/22, 22/23, 23/24, 24/25, 25/26, 26/27, 27/28, 28/29, 29/30, 30/31, 31/32, 32/33, 33/34 или 34/35.

В одном варианте реализации В_У включает SEQ ID NO: 89, при этом последовательность ДНК встраивают между положениями 12 и 13 п.о. или в место, соответствующее 29356 п.о. и 29357 п.о. в последовательности SEQ ID NO: 21. В одном варианте реализации вставка представляет собой вставку сайта рестрикции. В одном варианте реализации вставка сайта рестрикции содержит один или два сайта рестрикции. В одном варианте реализации сайт рестрикции представляет собой вставку сайта рестрикции размером 19 п.о., содержащую 2 сайта рестрикции. В одном варианте реализации вставка сайта рестрикции представляет собой вставку сайта рестрикции размером 9 п.о., содержащую 1 сайт рестрикции. В одном варианте реализации вставка сайта рестрикции содержит один или два сайта рестрикции и по меньшей мере один трансген, например, один, или два, или три трансгена, например, один или два трансгена. В одном варианте реализации сайт рестрикции представляет собой вставку сайта рестрикции размером 19 п.о., содержащую 2 сайта рестрикции и по меньшей мере один трансген, например, один или два трансгена. В одном варианте реализации вставка сайта рестрикции представляет собой вставку сайта рестрикции размером 9 п.о., содержащую 1 сайт рестрикции и по меньшей мере один трансген, например, один или два трансгена. В одном варианте реализации между двумя сайтами рестрикции размещены один или более трансгенов, например, два трансгена (например, в кассете трансгенов). В одном варианте реализации, когда В_У содержит два сайта рестрикции, то указанные сайты рестрикции отличаются друг от друга. В одном варианте реализации указанный один или более сайтов рестрикции в В_У не встречаются в природе (например, уникальный) в конкретном геноме аденовируса, в который они были встроены. В одном варианте реализации указанный один или более сайтов рестрикции в В_У отличаются от других сайтов рестрикции, расположенных в других местах в геноме аденовируса, например, отличаются от встречающихся в природе сайтов рестрикции или сайтов рестрикции, внедренных в другие участки генома, такие как В_Х. Таким образом, в одном варианте реализации сайт или сайты рестрикции позволяют специфично разрезать ДНК на данном участке.

В одном варианте реализации В_У представляет собой последовательность от 29345 п.о. до 29379 п.о. в SEQ ID NO: 21. В одном варианте реализации В_У представляет собой связь.

В одном варианте реализации вставка находится после 12 п.о. в последовательности SEQ ID NO: 89.

В одном варианте реализации вставка находится приблизительно в положении 29356 п.о. в SEQ ID NO:21.

В одном варианте реализации вставка представляет собой кассету трансгенов, содержащую один или более трансгенов, например, 1, 2 или 3, например, 1 или 2 трансгена.

Термин "Е4", используемый в данной заявке, относится к последовательности ДНК, кодирующей часть или полноразмерную область Е4 аденовируса (т.е. область полипептида/белка), которую можно мутировать таким образом, что белок, кодируемый геном Е4, содержит консервативные или неконсервативные замены аминокислот и проявляет такую же функцию, как и белок дикого типа (соответствующий немутированный белок); повышенную функцию по сравнению с белком дикого типа; пониженную функцию, например, отсутствие функции по сравнению с белком дикого типа, или новую функцию по сравнению с белком дикого типа, или комбинацию перечисленных вариантов в соответствующих случаях.

В одном варианте реализации область Е4 частично удалена, например, удалена на 95, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10 или 5%. В одном варианте реализации область Е4 представляет собой последовательность от 32188 п.о. до 29380 п.о. в SEQ ID NO: 21.

В одном варианте реализации Е4 присутствует за исключением удаленной области Е4orf4.

В одном варианте реализации В₃ представляет собой связь, т.е., когда Е4 отсутствует.

В одном варианте реализации последовательность В₃ состоит из 32188 п.о. - 29380 п.о. в SEQ ID NO:21.

В данной заявке диапазоны чисел включают конечные точки.

Для специалиста должно быть очевидно, что элементы в формулах в данной заявке, таких как формулы (I), (Ia), непрерывны и могут содержать не кодирующие последовательности ДНК, а также гены и кодирующие последовательности ДНК (структурные особенности), упомянутые в данной заявке. В одном или более вариантах реализации формулы согласно настоящему описанию предназначены для описания встречающейся в природе последовательности в геноме аденовируса. В данном контексте специалисту будет ясно, что в формуле указывают основные элементы, описывающие соответствующую часть генома, и она не предназначена для исчерпывающего описания геномного участка ДНК.

Каждый из Е1А, Е1В, Е3 и Е4, используемый в данной заявке, независимо относится к дикому типу и его эквивалентам, мутированным формам или формам, содержащим частичные делеции, каждого уча-

стка, описанного в данной заявке, в частности, к последовательности дикого типа известного аденовируса.

Термин "вставка", используемый в данной заявке, относится к последовательности ДНК, которую встраивают либо в 5'-конец, либо в 3'-конец, либо внутрь данного исходного фрагмента последовательности ДНК, так что она прерывает исходную последовательность. Последняя представляет собой исходную последовательность, используемую в качестве исходной точки, относительно которой расположена вставка. В контексте настоящего описания вставки, как правило, встречаются внутри либо SEQ ID NO: 88, либо SEQ ID NO: 89. Вставка может представлять собой либо вставку сайта рестрикции, либо вставку кассеты трансгенов, либо вставку обоих. Когда последовательность прерывается, вирус будет все еще содержать исходную последовательность, но, как правило, она будет представлена в виде двух фрагментов, между которыми находится вставка.

В одном варианте реализации трансген или кассета трансгенов не содержит ненаправленно встраиваемый транспозон, такой как транспозон TN7 или его часть. Термин "транспозон Tn7", используемый в данной заявке, относится к ненаправленно встраиваемому транспозону, описанному в WO2008/080003.

В одном варианте реализации трансген или кассета трансгенов дополнительно содержит регуляторный элемент или последовательность.

Другие регуляторные последовательности.

Термин "регулятор экспрессии генов" (или регулятор/регуляторный элемент), используемый в данной заявке, относится к генетическому элементу, такому как промотор, энхансер или акцепторная последовательность сплайсинга, который играет роль в экспрессии генов, обычно путем инициирования или повышения транскрипции или трансляции.

Термин "акцепторная последовательность сплайсинга", "акцепторный сайт сплайсинга" или "сайт сплайсинга", используемый в данной заявке, относится к регуляторной последовательности, определяющей, когда молекулу мРНК будут узнавать малые ядерные рибонуклеопротеины комплекса сплайсосомы. После сборки сплайсосома катализирует сплайсинг между акцепторным сайтом сплайсинга молекулы мРНК и расположенным против хода транскрипции донорным сайтом сплайсинга с получением зрелой молекулы мРНК, которую можно подвергнуть трансляции с получением единого полипептида или белка.

В настоящем изобретении можно использовать акцепторные последовательности сплайсинга различных размеров, и их можно описать как короткий акцепторный сайт сплайсинга (малый), акцепторный сайт сплайсинга (средний) и разветвленный акцепторный сайт сплайсинга (большой).

Термин "SSA", используемый в данной заявке, означает короткий акцептор сплайсинга, обычно содержащий только сайт сплайсинга, например, из 4 п.о. Термин "SA", используемый в данной заявке, означает акцептор сплайсинга, обычно содержащий короткий акцептор сплайсинга и полипиримидиновый тракт, например, из 16 п.о. Термин "bSA", используемый в данной заявке, означает разветвленный акцептор сплайсинга, обычно содержащий короткий акцептор сплайсинга, полипиримидиновый тракт и точку ветвления, например, 26 п.о.

В одном варианте реализации акцептор сплайсинга, используемый в конструкциях согласно настоящему описанию, представляет собой CAGG или SEQ ID NO: 90 или 91. В одном варианте реализации последовательность нуклеотидов SSA представляет собой CAGG. В одном варианте реализации последовательность нуклеотидов SA представляет собой SEQ ID NO: 90. В одном варианте реализации последовательность нуклеотидов SA представляет собой последовательность SEQ ID NO: 91.

В одном варианте реализации за сайтом сплайсинга непосредственно находится (т.е. следует в направлении от 5' к 3') консенсусная последовательность Козак, содержащая CCACC. В одном варианте реализации между сайтом сплайсинга и последовательностью Козак находится 100 п.о. или менее. В одном варианте реализации последовательность Козак представляет собой последовательность нуклеотидов CCACC.

Обычно при нахождении под контролем эндогенного или экзогенного промотора (такого как эндогенный промотор), за кодирующей последовательностью будет непосредственно находиться последовательность Козак. На начало кодирующей области указывает иницирующий кодон (AUG), например, в контексте последовательности (gcc)gccRccAUGg [SEQ ID NO: 92] начало начал кодирующих последовательностей представлено основаниями, выделенными жирным шрифтом. Строчные буквы обозначают обычные основания в данном положении (которые, тем не менее, могут варьироваться), а заглавные буквы указывают на высоко консервативные основания, т.е., последовательность AUGG' постоянно или очень редко изменяется, если вообще изменяется; 'R' указывает на то, что в данном положении обычно наблюдают пурин (аденин или гуанин), а значимость последовательности в скобках (gcc) не ясна. Таким образом, в одном варианте реализации иницирующий кодон AUG включен в последовательность Козак.

Формулировка "внутренняя последовательность ДНК посадки рибосомы", используемая в данной заявке, относится к последовательности ДНК, кодирующей внутреннюю последовательность посадки рибосомы (IRES). Термин "IRES", используемый в данной заявке, означает последовательность нуклеотидов, которая позволяет начать трансляцию последовательности информационной РНК (мРНК), включая инициацию, начинающуюся внутри последовательности мРНК. Это особенно полезно, когда кассета

кодирует полицистронную мРНК. Применение IRES позволяет транслировать полицистронную мРНК во множество отдельных белков или пептидов. В одном варианте реализации последовательность нуклеотидов внутренней последовательности ДНК посадки рибосомы представлена в SEQ ID NO: 93. В одном варианте реализации конкретный IRES используют лишь однократно в геноме. Это может быть полезно с точки зрения стабильности генома.

"Самоотщепляющийся с высокой эффективностью пептид 2А" или "пептид 2А", используемый в данной заявке, относится к пептиду, который эффективно отщепляется после трансляции. Подходящие пептиды 2А включают Р2А, F2А, E2А и Т2А. Авторы настоящего изобретения заметили, что после того как определенная последовательность ДНК, кодирующая данный пептид 2А, использовалась один раз, ту же самую последовательность ДНК нельзя использовать второй раз. Тем не менее, можно использовать вырожденность кода ДНК, чтобы получить последовательность ДНК, которая транслируется в такой же пептид 2А. Применение пептидов 2А особенно полезно, когда кассета кодирует полицистронную мРНК. Применение пептидов 2А приводит к трансляции единой полипептидной цепи, которую модифицируют посттрансляционно с получением множества отдельных белков или пептидов.

В одном варианте реализации последовательность аминокислот используемого кодируемого пептида Р2А представлена в SEQ ID NO: 94. В одном варианте реализации последовательность аминокислот используемого кодируемого пептида F2А представлена в SEQ ID NO: 95. В одном варианте реализации последовательность аминокислот используемого кодируемого пептида E2А представлена в SEQ ID NO: 96. В одном варианте реализации последовательность аминокислот используемого кодируемого пептида Т2А представлена в SEQ ID NO: 97.

В одном варианте реализации одна мРНК или каждая мРНК, кодируемая трансгеном, содержит последовательность сигнала полиаденилирования, например, как правило, на конце последовательности мРНК. Таким образом, в одном варианте реализации трансген или кассета трансгенов содержит по меньшей мере одну последовательность, кодирующую последовательность сигнала полиаденилирования.

Термины "поли(А)", "сигнал полиаденилирования" или "последовательность полиаденилирования", используемые в данной заявке, означают последовательность ДНК, обычно содержащую последовательность ААТАААА, которую после транскрипции может узнавать мультибелковый комплекс, который отщепляет и полиаденилирует образующуюся молекулу мРНК.

В одном варианте реализации указанная конструкция не содержит последовательность полиаденилирования. В одном варианте реализации регулятор экспрессии генов представляет собой акцепторную последовательность сплайсинга.

В одном варианте реализации последовательность, кодирующая белок/полипептид/пептид, такой как антитело или фрагмент антитела, дополнительно содержит сигнал полиаденилирования.

В одном варианте реализации предложен вирус или конструкция с последовательностью, описанной в данной заявке.

Антитела.

Термин "молекула антитела", используемый в данной заявке, включает любую конструкцию, содержащую полноразмерное антитело или связывающий фрагмент указанного антитела, полиспецифические форматы антител. Таким образом, молекулы антитела согласно настоящему изобретению включают полноразмерную молекулу антитела, содержащую полноразмерные тяжелые и легкие цепи, или фрагмент антитела, и могут представлять собой, но не ограничены перечисленными: Fab, модифицированный Fab, Fab', модифицированный Fab', F(ab')₂, Fv, Fab-Fv, Fab-dsFv, однодоменные антитела (например, VH, или VL, или VHH), scFv, би-, три- или тетравалентные антитела, бис-scFv, диатела, триатела, тетратела и связывающие эпитоп фрагменты любой из описанных выше молекул (см., например, Holliger и Hudson, 2005, Nature Biotech. 23(9): 1126-1136; Adair и Lawson, 2005, Drug Design Reviews - Online 2(3), 209-217). Способы получения и производства данных фрагментов антител хорошо известны в данной области (см., например, Verma и др., 1998, Journal of Immunological Methods, 216, 165-181). Другие фрагменты антител для применения в настоящем изобретении включают фрагменты Fab и Fab', описанные в международных заявках на патент WO2005/003169, WO2005/003170 и WO2005/003171. У поливалентных антител может быть множество специфичностей, например, они могут быть биспецифическими или моноспецифическими (см., например, WO 92/22853 и WO05/113605). Биспецифическим и полиспецифическим вариантам антител в данном примере уделяют особое внимание, поскольку цель состоит в нейтрализации двух независимых белков-мишеней.

Если в контексте не указано противоположное, антитело, как правило, будет относиться к полноразмерному антителу.

Термин "связывающий фрагмент антитела", используемый в данной заявке, относится к меньшему чем полноразмерное антитело фрагменту, который сохраняет специфичность к целевому антигену. Связывающие фрагменты антител могут включать Fab, Fab', модифицированный Fab', F(ab')₂, Fv, Fab-Fv, Fab-dsFv, однодоменные антитела (например, VH, или VL, или VHH), scFv, ds-scFv.

В одном варианте реализации антитела или связывающие фрагменты антител, используемые в технологии согласно настоящему описанию, являются моноклональными.

Моноклональные антитела для применения в настоящем изобретении можно получить с помощью любого способа, известного в данной области, такого как гибридная технология (Kohler и Milstein, 1975, *Nature*, 256:495-497), триомная технология, гибридная технология с использованием В-клеток человека (Kozbor и др., 1983, *Immunology Today*, 4:72) и EBV-гибридная технология (Cole и др., *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, стр. 77 - 96, Alan R Liss, Inc., 1985).

Антитела для применения в настоящем изобретении также можно получить, применяя способы с применением антител из одного лимфоцита, путем клонирования и экспрессии кДНК переменных областей иммуноглобулинов, полученных из отдельных лимфоцитов, прошедших селекцию по продукции специфических антител, например, с помощью способов, описанных в Babcock, J. и др., 1996, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93(15): 7843-78481; WO92/02551; WO2004/051268 и международной заявке на патент номер WO2004/106377.

Связывающие домены, используемые в молекулах антител согласно настоящему описанию, могут быть гуманизированными.

Гуманизированные антитела (которые включают антитела с привитыми CDR) представляют собой молекулы антител, содержащие один или более определяющих комплементарность участков (гипервариабельных участков, CDR) из не относящихся к человеку видов и каркасную область из молекулы иммуноглобулина человека (см., например, US 5585089; WO91/09967). Должно быть очевидно, что может потребоваться перенос только определяющих специфичность остатков CDR вместо полноразмерного CDR (см., например, Kashmiri и др., 2005, *Methods*, 36, 25-34). Гуманизированные антитела необязательно могут дополнительно содержать один или более каркасных остатков, полученных из не относящегося к человеку вида, из которого были получены указанные CDR.

Для прививки CDR или определяющих специфичность остатков можно использовать любую подходящую акцепторную каркасную последовательность переменной области, с учетом класса/типа донорного антитела, из которого получены CDR, включая каркасные области мыши, примата и человека. Соответственно, гуманизированное антитело согласно настоящему изобретению содержит переменный домен, содержащий акцепторные каркасные области из человека, а также один или более из CDR, предложенных в данной заявке.

Примеры каркасов человека, которые можно применять в настоящем изобретении, представляют собой KOL, NEWM, REI, EU, TUR, TEI, LAY и POM (Kabat и др., выше). Например, KOL и NEWM можно применять для тяжелой цепи, REI можно применять для легкой цепи и EU, LAY и POM можно применять как для тяжелой цепи, так и для легкой цепи. В качестве альтернативы можно применять зародышевые последовательности человека, которые доступны по ссылке: <http://vbase.mrc-cpe.cam.ac.uk/>.

В гуманизированном антителе согласно настоящему изобретению акцепторные тяжелые и легкие цепи не обязательно должны быть получены из одного и того же антитела и, при необходимости, могут содержать составные цепи, содержащие каркасные области, полученные из отличных цепей.

Также в гуманизированном антителе согласно настоящему изобретению каркасные области не обязательно должны быть с такой же последовательностью, как у таковых в акцепторном антителе. Например, редкие остатки можно заменить на более часто встречающиеся остатки для данного класса или типа акцепторной цепи. В качестве альтернативы, выбранные остатки в акцепторных каркасных областях можно заменить таким образом, чтобы они соответствовали остатку, находящемуся в том же положении в донорном антителе (см. Reichmann и др., 1998, *Nature*, 332, 323-324). Такие изменения следует свести к минимуму, необходимому для восстановления аффинности донорного антитела. Протокол выбора остатков в акцепторных каркасных областях, которые может потребоваться изменить, представлен в WO 91/09967.

Домены константной области молекулы антитела согласно настоящему изобретению, если они присутствуют, можно выбрать с учетом предполагаемой функции молекулы антитела и, в частности, эффекторных функций, которые могут потребоваться. Например, домены константной области могут представлять собой домены IgA, IgD, IgE, IgG или IgM человека. В частности, можно применять домены константной области IgG человека, особенно изоформы IgG1 и IgG3, когда молекула антитела предназначена для применения в терапии, и требуются эффекторные функции антитела. В качестве альтернативы, можно применять изоформы IgG2 и IgG4, когда молекула антитела предназначена для терапевтических целей, и эффекторные функции антитела не требуются, например, просто для нейтрализации или агонизма антигена. Должно быть очевидно, что варианты последовательностей данных доменов константной области также можно применять. Например, можно применять молекулы IgG4, в которых серин в положении 241 был заменен на пролин, как описано в Angal и др., *Molecular Immunology*, 1993, 30 (1), 105-108. Для специалиста в данной области также должно быть очевидно, что антитела могут подвергаться различным посттрансляционным модификациям. Тип и масштабы данных модификаций часто зависят от линии клеток-хозяев, используемой для экспрессии антитела, а также от условий культивирования. Такие модификации могут включать изменения в гликозилировании, окисление метионина, образование дикетопиперазина, изомеризацию аспаргата и дезаминирование аспарагина. Частой модификацией является утрата карбоксиконцевого основного остатка (такого как лизин или аргинин) в результате действия карбокси-пептидаз (что описано у Harris, R.J. *Journal of Chromatography* 705:129-134, 1995).

Составы.

В объем настоящего описания также входит фармацевтический состав вируса, описанного в данной заявке.

В одном варианте реализации предложен жидкий состав для парентерального применения, например, для инфузии или инъекции, способного реплицироваться онколитического вируса или неспособного реплицироваться вирусного вектора согласно настоящему описанию, при этом состав содержит дозу в диапазоне от 1×10^{10} до 1×10^{14} вирусных частиц на объем дозы.

Термин "состав для парентерального применения" означает состав, разработанный для доставки не через желудочно-кишечный тракт. Обычные пути парентеральной доставки включают инъекцию, имплантацию или инфузию. В одном варианте реализации состав предложен в форме для болюсной доставки.

В одном варианте реализации состав для парентерального применения находится в форме для инъекции. Инъекция включает внутривенную, подкожную, внутриопухолевую или внутримышечную инъекцию. Термин "инъекция", используемый в данной заявке, означает введение жидкости в организм через шприц. В одном варианте реализации способ согласно настоящему описанию не включает внутриопухолевую инъекцию.

В одном варианте реализации состав для парентерального применения находится в форме для инфузии.

Термин "инфузия", используемый в данной заявке, означает введение жидкости с низкой скоростью с помощью капельницы, инфузионного насоса, шприцевой помпы или эквивалентного устройства. В одном варианте реализации инфузию вводят в течение периода времени в диапазоне от 1,5 мин до 120 мин, например, в течение приблизительно 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110 или 115 мин.

В одном варианте реализации одну дозу состава менее 100 мл, например, 30 мл, например, вводят с помощью шприцевой помпы.

В одном варианте реализации инъекцию вводят в виде медленной инъекции, например, в течение периода времени от 1,5 до 30 мин.

В одном варианте реализации состав предназначен для внутривенного (в/в) введения. Данный путь особенно эффективен для доставки онколитического вируса, так как он позволяет быстрый доступ к большинству органов и тканей, и особенно полезен для лечения метастазов, например, закрепившихся метастазов, особенно расположенных в сильно васкуляризованных областях, таких как печень и легкие.

Терапевтические составы, как правило, будут стерильными и стабильными в условиях производства и хранения. Композиция может находиться в форме раствора, микроэмульсии, липосом или другого состава для парентерального применения, подходящего для введения человеку, и может находиться в форме предварительно наполненного устройства, такого как шприц или пробирка, в частности, в виде разовой дозы.

Состав, как правило, будет содержать фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель, например, нетоксичный изотонический носитель, который совместим с вирусом и в котором вирус стабилен в течение необходимого периода времени.

Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль, и тому подобные полиолы), и подходящие их смеси. Подходящую текучесть можно поддерживать, например, путем применения диспергирующего агента или поверхностно-активного вещества, такого как лецитин или неионное поверхностно-активное вещество, такое как полисорбат 80 или 40. В дисперсиях поддержания необходимого размера частиц может способствовать присутствие поверхностно-активного вещества. Примеры изотонических агентов включают сахара, полиспирты, такие как маннит, сорбит или хлорид натрия в композиции.

В одном варианте реализации используемые составы для парентерального применения могут содержать один или более из следующих компонентов: буфер, например, 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновую кислоту, фосфатный буфер и/или буфер Трис, сахар, например, декстрозу, маннозу, сахарозу или аналогичный сахар, соль, такую как хлорид натрия, хлорид магния или хлорид калия, детергент, такой как неионное поверхностно-активное вещество, такое как бридж, PS-80, PS-40 или аналогичное вещество. Состав также может содержать консервант, такой как ЭДТА, или этанол, или комбинацию ЭДТА и этанола, которые, как считают, предотвращают один или более возможных путей деградации.

В одном варианте реализации состав будет содержать очищенный онколитический вирус согласно настоящему описанию, например, от 1×10^{10} до 1×10^{14} вирусных частиц на дозу, например, от 1×10^{10} до 1×10^{12} вирусных частиц на дозу. В одном варианте реализации концентрация вируса в составе находится в диапазоне от 2×10^8 до 2×10^{14} вч/мл, например, составляет 2×10^{12} вч/мл.

В одном варианте реализации состав для парентерального применения содержит глицерин.

В одном варианте реализации состав содержит онколитический аденовирус, описанный в данной заявке, НЕРЕС (N-2-гидроксиэтилпиперазин-N'-2-этансульфоновую кислоту), глицерин и буфер.

В одном варианте реализации состав для парентерального применения состоит из вируса согласно настоящему описанию, НЕРЕС, например, 5 мМ, глицерина, например, 5-20%-ного (в объемном отношении), соляной кислоты, например, для подведения рН до диапазона 7-8, и воды для инъекций.

В одном варианте реализации 0,7 мл вируса согласно настоящему описанию при концентрации 2×10^{12} вч/мл включают в состав с 5 мМ НЕРЕС, 20% глицерином при конечном рН 7,8.

Всестороннее обсуждение фармацевтически приемлемых носителей доступно в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company, Нью-Джерси 1991).

В одном варианте реализации состав предусмотрен в виде состава для топического введения, включая ингаляцию.

Подходящие ингалируемые препараты включают ингалируемые порошки, дозированные аэрозоли, содержащие пропеллентные газы, или ингалируемые растворы, свободные от пропеллентных газов. Ингалируемые порошки согласно настоящему описанию, как правило, будут содержать вирус, описанный в данной заявке, с физиологически приемлемым вспомогательным веществом.

Данные ингалируемые порошки могут содержать моносахариды (например, глюкозу или арабинозу), дисахариды (например, лактозу, сахарозу, мальтозу), олиго- и полисахариды (например, декстраны), полиспирты (например, сорбит, маннит, ксилит), соли (например, хлорид натрия, карбонат кальция) или их смеси друг с другом. Моно- или дисахариды, лактозу или глюкозу, подходящим образом используют в частности, но не исключительно, в форме их гидратов.

Для депонирования в легком требуется размер частиц менее 10 микрон, например, 1-9 микрон, например, от 0,1 до 5 мкм, в частности, от 1 до 5 мкм. Размер частиц, несущих вирус, имеет первостепенное значение, и, следовательно, в одном варианте реализации вирус согласно настоящему описанию можно адсорбировать или абсорбировать на частице, такой как частица лактозы данного размера.

Пропеллентные газы, которые можно применять для получения аэрозолей для ингаляций, известны в данной области. Подходящие пропеллентные газы выбирают из углеводородов, таких как н-пропан, н-бутан или изобутан, и галогенированных углеводородов, таких как хлорированные и/или фторированные производные метана, этана, пропана, бутана, циклопропана или циклобутана. Упомянутые выше пропеллентные газы можно применять отдельно или в виде смесей друг с другом.

Особенно подходящие пропеллентные газы представляют собой производные галогенированных алканов, выбранные из TG11, TG12, TG134a и TG227. Из упомянутых выше галогенированных углеводородов особенно подходят TG134a (1,1,1,2-тетрафторэтан) и TG227 (1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан) и их смеси.

Содержащие пропеллентный газ аэрозоли для ингаляций также могут содержать другие ингредиенты, такие как сорастворители, стабилизаторы, поверхностно-активные агенты (поверхностно-активные вещества), антиоксиданты, смазывающие вещества и средства для подведения рН. Все данные ингредиенты известны в данной области.

Содержащие пропеллентный газ аэрозоли для ингаляций согласно настоящему изобретению могут содержать до 5% по массе активного вещества. Аэрозоли согласно настоящему изобретению содержат, например, от 0,002 до 5% по массе, от 0,01 до 3% по массе, от 0,015 до 2% по массе, от 0,1 до 2% по массе, от 0,5 до 2% по массе или от 0,5 до 1% по массе активного ингредиента.

В качестве альтернативы топическое введение в легкое также можно осуществлять путем введения жидкого раствора или суспензионного состава, например, используя такое устройство как небулайзер, например, небулайзер, соединенный с компрессором (например, небулайзер Pari LC-Jet Plus(R), соединенный с компрессором Pari Master(R) производства Pari Respiratory Equipment, Inc., Ричмонд, Виргиния).

Вирус согласно настоящему изобретению можно доставлять диспергированным в растворителе, например, в виде раствора или суспензии, например, как уже описано выше для составов для парентерального применения. Его можно суспендировать в подходящем физиологическом растворе, например, солевом растворе или другом фармакологически приемлемом растворителе или буферном растворе. Буферные растворы, известные в данной области, могут содержать от 0,05 до 0,15 мг динатрия эдетата, от 8,0 до 9,0 мг NaCl, от 0,15 до 0,25 мг полисорбата, от 0,25 до 0,30 мг безводной лимонной кислоты и от 0,45 до 0,55 мг цитрата натрия на 1 мл воды, чтобы добиться рН приблизительно от 4,0 до 5,0.

Терапевтические суспензии или суспензионные составы также могут содержать одно или более вспомогательных веществ. Вспомогательные вещества хорошо известны в данной области и включают буферы (например, цитратный буфер, фосфатный буфер, ацетатный буфер и бикарбонатный буфер), аминокислоты, мочевины, спирты, аскорбиновую кислоту, фосфолипиды, белки (например, сывороточный альбумин), ЭДТА, хлорид натрия, липосомы, маннит, сорбит и глицерин. Растворы или суспензии можно инкапсулировать в липосомы или биоразлагаемые микросферы. Состав, как правило, будет предложен в по существу стерильной форме, полученной с помощью стерильных процессов производства.

Это может включать получение и стерилизацию путем фильтрации буферного раствора/раствора, используемого для состава, асептическое суспендирование антигена в стерильном буферном растворителе/растворе, и распределение состава по стерильным резервуарам с помощью способов, известных средним специалистам в данной области.

Распыляемый состав согласно настоящему описанию можно предложить, например, в виде отдельных единиц доз (например, запечатанных пластиковых контейнеров или пробирок), упакованных в оболочку из фольги. Каждая пробирка содержит разовую дозу в объеме, например, 2 мл буферного растворителя/раствора.

Лечение.

В дополнительном аспекте в объем настоящего описания входит вирус или вирусный вектор, или содержащая его композиция, описанная в данной заявке, для применения для лечения, в частности, для лечения рака.

В одном варианте реализации способ лечения предназначен для применения для лечения опухоли.

Подразумевают, что термин "опухоль", используемый в данной заявке, относится к аномальной массе ткани, которая возникает в результате избыточного деления клеток, которое не контролируется и прогрессирует, также называемой новообразованием. Опухоли могут быть либо доброкачественными (нераковыми), либо злокачественными. В объем термина "опухоль" входят все формы рака и метастазы.

В одном варианте реализации опухоль представляет собой солидную опухоль. Солидная опухоль может быть локализованной или метастазирующей.

В одном варианте реализации опухоль эпителиального происхождения.

В одном варианте реализации опухоль представляет собой злокачественное новообразование, такое как колоректальный рак, гепатома, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак яичников, рак щитовидной железы, рак почки, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи или рак легких.

В одном варианте реализации опухоль представляет собой колоректальное злокачественное новообразование.

Термин "злокачественное новообразование", используемый в данной заявке, означает раковые клетки.

В одном варианте реализации онколитический вирус или вирусный вектор применяют для лечения или предотвращения метастазов.

В одном варианте реализации способ или состав, описанный в данной заявке, применяют для лечения лекарственно-устойчивых видов рака.

В одном варианте реализации вирус или вирусный вектор вводят в комбинации с проведением дополнительного лечения или терапии рака.

В одном варианте реализации предложен вирус, вирусный вектор или состав согласно настоящему описанию для применения для производства лекарственного средства для лечения рака, например, описанного выше рака.

В дополнительном аспекте предложен способ лечения рака, включающий введение терапевтически эффективного количества вируса или состава согласно настоящему описанию нуждающемуся в этом пациенту, например пациенту - человеку.

В одном варианте реализации онколитический вирус или состав в данной заявке вводят в комбинации с другой терапией.

Предполагается, что в объем термина "в комбинации", используемого в данной заявке, входит введение онколитического вируса или вирусного вектора перед, одновременно и/или после лечения или терапии рака.

Терапия рака включает хирургическое вмешательство, лучевую терапию, целевую (таргетную) терапию и/или химиотерапию.

Термин "лечение рака", используемый в данной заявке, относится к лечению терапевтическим соединением или биологическим агентом, например антителом, предназначенным для лечения и/или поддерживающей терапии рака.

В одном варианте реализации лечение рака выбрано из любой другой противораковой терапии, включая химиотерапевтический агент, таргетный противораковый агент, радиотерапию, радиоизотопную терапию или любую комбинацию перечисленного.

В одном варианте реализации вирус или вирусный вектор согласно настоящему описанию можно применять в качестве предварительного лечения перед терапией, такой как хирургическое вмешательство (неoadьювантной терапии), чтобы уменьшить размеры опухоли, для лечения метастазов и/или предотвращения метастазирования или образования дополнительных метастазов. Онколитический вирус или вирусный вектор можно применять после терапии, такой как хирургическое вмешательство (адьювантная терапия), для лечения метастазов и/или предотвращения метастазирования или образования дополнительных метастазов.

Термин "одновременно", используемый в данной заявке, представляет собой введение дополнительного лекарственного средства от рака в то же время или приблизительно в то же время, что и введение композиции онколитического вируса или вирусного вектора. Указанное лекарственное средство может содержаться внутри той же композиции, или его можно вводить в виде отдельной композиции.

В одном варианте реализации вирус или вирусный вектор вводят в комбинации с введением химиотерапевтического агента.

Подразумевают, что химиотерапевтический агент, используемый в данной заявке, относится к специфическим противоопухолевым химическим агентам или лекарственным средствам, которые избирательно разрушают злокачественные клетки и ткани. Например, алкилирующие агенты, антиметаболиты, антрациклины, растительные алкалоиды, ингибиторы топоизомеразы и другие противоопухолевые агенты. Другие примеры химиотерапии включают доксорубин, 5-фторурацил (5-FU), паклитаксел, капецитабин, иринотекан и платины, такие как цисплатин и оксалиплатин. Предпочтительную дозу может выбрать практикующий врач на основании природы рака, от которого лечат.

В одном варианте реализации терапевтический агент представляет собой ганцикловир, который может помочь контролировать иммунные ответы и/или васкуляризацию опухоли.

В одном варианте реализации терапевтический агент представляет собой ингибитор контрольных точек иммунного ответа, такой как ингибитор PD-1, ингибитор PD-L1, в частности, при этом ингибитор представляет собой моноклональное антитело или фрагмент антитела.

В одном варианте реализации один или более методов лечения, используемых в способе в данной заявке, метрономные, что означает непрерывное или частое лечение низкими дозами противораковых лекарственных средств, которые часто дают одновременно с другими способами терапии.

Онколитические аденовирусы подгруппы В, в частности, Ad11 и полученные из них, такие как EnAd, могут быть особенно синергичны с химиотерапевтическими средствами, так как, похоже, их механизм действия по большей части не зависит от апоптоза, и они уничтожают раковые клетки преимущественно посредством некротического механизма. Более того, подавление иммунитета, которое происходит во время химиотерапии, может позволить онколитическому вирусу действовать с большей эффективностью.

Терапевтическая доза, используемая в данной заявке, относится к количеству вируса или вирусного вектора, которое подходит для достижения предполагаемого терапевтического эффекта при применении в подходящей схеме лечения, например, снижает выраженность симптомов или состояний заболевания. Дозу можно считать терапевтической дозой для лечения рака или метастазов, если количество вирусных частиц может быть достаточным, чтобы привести к следующему: опухоль или метастатический рост замедляется или останавливается, или обнаруживают уменьшение размера опухоли или метастазов, и/или увеличивается продолжительность жизни пациента. Подходящие терапевтические дозы, как правило, приводят к равновесию между терапевтическим эффектом и переносимой токсичностью, например, когда побочный эффект и токсичность переносимы с учетом пользы, достигаемой терапией.

В одном варианте реализации предложено системное введение множества доз парентерального состава онколитического аденовируса согласно настоящему описанию в одном цикле лечения, например, при котором суммарная доза, которую дают при каждом введении, находится в диапазоне от 1×10^{10} до 1×10^{14} вирусных частиц на дозу.

В одном варианте реализации одну или более доз (например, каждую дозу) вируса или вирусного вектора вводят таким образом, что скорость доставки вирусных частиц находится в диапазоне от 2×10^{10} частиц в минуту до 2×10^{12} частиц в минуту.

В одном варианте реализации вирус или терапевтическую конструкцию согласно настоящему описанию (включая состав, содержащий их) вводят еженедельно, например, в неделю 1 дозу вводят в дни 1, 3, 5, а затем вводят одну дозу каждую последующую неделю.

В одном варианте реализации вирус или терапевтическую конструкцию согласно настоящему описанию (включая состав, содержащий их) вводят два раза в неделю или три раза в неделю, например, вводят в неделю 1 в дни 1, 3 и 5 и в неделю 2 или 3 также вводят в дни 1, 3 и 5. Данную схему применения можно повторять столько раз, сколько необходимо.

В одном варианте реализации вирус или терапевтическую конструкцию согласно настоящему описанию (включая состав, содержащий их) вводят ежемесячно.

В одном варианте реализации вирусы, вирусные векторы и конструкции согласно настоящему описанию получают с помощью рекомбинантных методик. Для специалиста должно быть очевидно, что геном "вооруженного" вируса или вирусного вектора можно получить с помощью других технических средств, включая синтез полноразмерного генома или плазмиды, содержащей часть генома. Для специалиста должно быть очевидно, что в случае синтеза генома участок вставки может не содержать нуклеотиды сайтов рестрикции, так как последние представляют собой артефакты после вставки генов с применением способов клонирования.

В одном варианте реализации геном вооруженного вируса или вирусного вектора получен полностью синтетическим путем.

Описание в данной заявке дополнительно распространяется на вирус формулы (I) или его субформулы, который получен или который можно получить путем встраивания трансгена или кассеты трансгенов.

Термин "является", используемый в данной заявке, означает включающий.

В контексте данного описания "включающий" следует истолковывать как "содержащий в себе".

Предполагается, что варианты реализации настоящего изобретения, включающие некоторые свой-

ства/элементы, также распространяются на альтернативные варианты реализации, "состоящие" или "состоящие по существу" из соответствующих элементов/свойств.

Когда это технически возможно, варианты реализации настоящего изобретения можно комбинировать. Технические руководства, такие как патенты и заявки на патент, включены в данную заявку посредством ссылки.

Любые варианты реализации, конкретно и явно перечисленные в данной заявке, могут лежать в основе отказа, либо отдельно, либо в комбинации с одним или более дополнительными вариантами реализации.

Настоящее изобретение дополнительно описано исключительно путем иллюстрирования в следующих примерах.

Примеры

Пример 1. Получение вирусов EnAd, экспрессирующих активирующий Т-клетки антиген CD80 и заякоренный в мембрану одноцепочечный фрагмент Fv антитела к цепи ϵ комплекса CD3 человека (CD3 ϵ).

Плазмиду pEnAd2.4 использовали для получения плазмид pNG-348 путем вставки напрямую кассеты, кодирующей активирующий Т-клетки антиген CD80 человека (SEQ ID NO: 98) и заякоренную в мембрану химерную форму одноцепочечного Fv к CD3 ϵ человека (SEQ ID NO: 4). Кассета pNG-348 содержит: 5' короткую акцепторную последовательность сплайсинга (CAGG); кДНК заякоренного в мембрану ScFv к CD3 ϵ человека; самоотщепляющуюся с высокой эффективностью последовательность пептида P2A (SEQ ID NO: 94); последовательность кДНК CD80 человека и 3' последовательность полиаденилирования (SEQ ID NO: 99). Схематическое изображение встроенной кассеты трансконов показано на фиг. 2С. Конструкцию плазмиды подтверждали с помощью секвенирования ДНК. Получение и определение характеристик вируса.

Плазмиду pNG-348 линеаризовали путем рестрикционного расщепления ферментом AscI с получением генома вируса NG-348 (SEQ ID NO: 100). Вирус NG-348 амплифицировали и очищали согласно способам, приведенным ниже.

Расщепленную ДНК очищали путем экстракции фенолом/хлороформом и преципитировали в течение 16 ч при -20°C в 300 мкл $>95\%$ этанола достаточной для молекулярной биологии чистоты и 10 мкл 3 М ацетата натрия. Преципитированную ДНК осаждали путем центрифугирования при 14000 об/мин в течение 5 мин и промывали в 500 мкл 70% этанола перед повторным центрифугированием при 14000 об/мин в течение 5 мин. Осадок чистой ДНК сушили на воздухе, ресуспендировали в 500 мкл OptiMEM, содержащей 15 мкл реагента для трансфекции липофектамина и инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре. Смесь для трансфекции затем добавляли по каплям во флакон T-25, содержащий клетки 293, выращенные до 70% конфлюентности. После инкубации клеток со смесью для трансфекции в течение 2 ч при 37°C , 5% CO_2 , к клеткам добавляли 4 мл среды для клеток (DMEM с высоким содержанием глюкозы с глутамином, дополненной 2% эмбриональной бычьей сывороткой (ЭБС)) и флаконы инкубировали при 37°C , 5% CO_2 .

Трансфицированные клетки 293 контролировали каждые 24 ч и добавляли в них дополнительную среду каждые 48 - 72 ч. Продукцию вируса контролировали по наблюдаемому значительному цитопатическому действию (ЦПД) в монослое клеток. После обнаружения обширного ЦПД собирали вирус из клеток 293 с помощью трех циклов замораживания-оттаивания. Собранные вирусы использовали для повторного инфицирования клеток 293, чтобы амплифицировать исходные растворы вируса. Жизнеспособность полученного во время амплификации вируса подтверждали по наблюдению значительного ЦПД в монослое клеток. После обнаружения ЦПД собирали вирус из клеток 293 с помощью трех циклов замораживания-оттаивания. Амплифицированный исходный раствор использовали для дополнительной амплификации перед очисткой вируса путем двукратного разделения в градиенте хлорида цезия для получения исходного раствора вируса NG-330.

Пример 2. Получение вирусов EnAd, экспрессирующих активирующий Т-клетки антиген CD80 и заякоренный в мембрану одноцепочечный фрагмент Fv антитела к цепи ϵ комплекса CD3 человека (CD3 ϵ).

Плазмиду pEnAd2.4 использовали для получения плазмид pNG-348A путем вставки напрямую кассеты, кодирующей активирующий Т-клетки антиген CD80 человека (SEQ ID NO: 98) и заякоренную в мембрану химерную форму одноцепочечного Fv к CD3 ϵ человека с С-концевой меткой V5 (SEQ ID NO: 5). Кассета pNG-348 содержит: 5' короткую акцепторную последовательность сплайсинга (CAGG); кДНК заякоренного в мембрану ScFv к CD3 ϵ человека; С-концевую метку V5 (SEQ ID NO: 101); самоотщепляющуюся с высокой эффективностью последовательность пептида P2A (SEQ ID NO: 94); последовательность кДНК CD80 человека и 3' последовательность полиаденилирования (SEQ ID NO: 99). Схематическое изображение кассет трансконов NG-348A показано на фиг. 26А. Конструкцию плазмиды подтверждали с помощью секвенирования ДНК. Получение и определение характеристик вируса.

Плазмиду pNG-348A линеаризовали путем рестрикционного расщепления ферментом AscI с получением генома вируса NG-348A (SEQ ID NO: 102). Вирус NG-348A амплифицировали и очищали в соответствии со способами, подробно описанными в примере 1.

Пример 3. Получение вирусов EnAd, экспрессирующих заякоренный в мембрану одноцепочечный фрагмент Fv антитела к цепи ϵ комплекса CD3 человека (CD3 ϵ).

Плазмиду pEnAd2.4 использовали для получения плазмид pNG-420 и pNG-420A путем вставки напрямую кассет, кодирующих заякоренную в мембрану химерную форму одноцепочечного Fv к CD3 ϵ человека с С-концевой меткой V5 (SEQ ID NO: 5) или без метки V5 (SEQ ID NO: 4). Кассета pNG-420 содержит: 5' короткую акцепторную последовательность сплайсинга (CAGG); кДНК заякоренного в мембрану ScFv к CD3 ϵ человека и 3' последовательность полиаденилирования (SEQ ID NO: 99). Кассета pNG-420A содержит: 5' короткую акцепторную последовательность сплайсинга (CAGG); кДНК заякоренного в мембрану ScFv к CD3 ϵ человека; С-концевую метку V5 (SEQ ID NO: 101) и 3' последовательность полиаденилирования (SEQ ID NO: 99). Схематические изображения кассет трансгенов NG-420 и NG-420A показаны на фиг. 3В и 3С. Конструирование каждой плазмиды подтверждали с помощью секвенирования ДНК.

Получение и определение характеристик вируса.

Плазмиды pNG-420 и pNG-420A линеаризовали путем рестрикционного расщепления ферментом AscI с получением геномов вирусов NG-420 (SEQ ID NO: 103) и NG-420A (SEQ ID NO: 104). Вирусы NG-420 и NG-420A амплифицировали и очищали в соответствии со способами, подробно описанными в примере 1.

Пример 4. Онколитическая активность и инфицирующая способность вирусов NG-347 и NG-348 в клетках карциномы толстого кишечника.

Онколитическая эффективность вируса.

Клетки карциномы толстого кишечника HT-29 высевали в 96-луночные планшеты при плотности клеток, равной $2,5 \times 10^4$ клеток/луночку. Планшеты инкубировали в течение 4 часов, 37°C, 5% CO₂, перед инфицированием клеток вирусными частицами EnAd, NG-347 или NG-348 при плотности инфекции в диапазоне 100-0,39 вирусных частиц на клетку (вч/к). Жизнеспособность клеток HT-29 оценивали, применяя реагент Cell Titre 96 MTS (Promega: G3581) через 72 ч после инфекции. Количественный анализ % выживаемости клеток при каждой плотности инфекции продемонстрировал, что онколитическая эффективность NG-348 была сравнима с таковой для EnAd (фиг. 43). Инфицирующая способность вирусных частиц.

Клетки карциномы толстого кишечника HT-29 высевали в 12-луночные планшеты при плотности клеток, равной 4×10^5 клеток/луночку. Планшеты инкубировали в течение 24 часов, 37°C, 5% CO₂, перед инфицированием клеток вирусными частицами EnAd, NG-347 или NG-348 при плотности инфекции в диапазоне $1,6 \times 10^7$ - 2×10^6 вч/мл. Инфицирование клеток HT-29 детектировали путем окрашивания антителом вирусного белка гексона. Окрашенные клетки подсчитывали путем подсчета вручную 6 полей зрения на луночку, по 6 повторным луночкам для каждого исследуемого разведения. Отношение частиц к инфицирующей способности (Ч:И) рассчитывали для каждого вируса из данного титра вируса и продемонстрировали, что отношения инфицирующей способности NG-348 было сходно с таковым для эталонных контролей EnAd (фиг. 43, таблица).

Пример 5. Экспрессия активирующего Т-клетки антигена CD80 на поверхности клеток из линий клеток карциномы, инфицированных NG-347 и NG-348.

Экспрессию трансгена CD80 (которую оценивали с помощью проточной цитометрии) сравнивали в обработанной NG-348 и EnAd линии клеток карциномы толстого кишечника DLD-1 или линии клеток карциномы легкого A549. Линии клеток карциномы A549 или DLD-1 высевали в 12-луночные планшеты при плотности клеток, равной $7,5 \times 10^5$ клеток/луночку. Планшеты инкубировали в течение 18 ч, 37°C, 5% CO₂, перед инфицированием клеток 10 вирусными частицами на клетку (вч/к) либо EnAd, либо NG-348, или оставляли неинфицированными. Сравнивали экспрессию белка CD80 на поверхности клеток A549 или DLD-1 через 24, 48, 72 или 96 ч после инфицирования. В каждый момент времени клетки собирали и окрашивали в соответствии со способами, подробно описанными ниже.

Для выявления экспрессии CD80 на поверхности клеток, клетки затем инкубировали при 5°C в течение 1 ч с буфером, либо с антителом мыши изотипического контроля, конъюгированным с Cy5, либо с антителом к CD80 человека, конъюгированным с Cy5 (клон 2D10). Все образцы также одновременно окрашивали красителем Zombie Aqua, чтобы отличить жизнеспособные клетки. Образцы промывали трижды 1% БСА/ФБР перед проведением анализа с помощью проточной цитометрии (FACS, Attune) для выявления жизнеспособных клеток и экспрессии белка CD80 на поверхности клеток. В соответствии с результатами экспрессии IFN α , экспрессию CD80 смогли обнаружить только на клетках HT-29, при этом не обнаружили его экспрессию на обеих линиях клеток фибробластов или эпителия бронхов.

Анализировали жизнеспособность клеток и экспрессию белка CD80 на поверхности клеток с помощью проточной цитометрии. Анализ экспрессии CD80 через 72 ч после инфекции клеток A549 показал, что CD80 можно было обнаружить на поверхности >95% обработанных NG-348 клеток (фиг. 4А и 4В). Через 96 ч после инфекции, вирус лизировал большую часть клеток A549, следовательно, анализ методом сортировки клеток с возбуждением флуоресценции (FACS) не проводили. Для клеток DLD-1 экспрессию можно было обнаружить на >50% клеток через 96 ч после обработки NG-348 (фиг. 5А и 5В). Окрашивание не обнаруживали на EnAd или необработанных контролях.

Пример 6. Активация и дегрануляция Т-клеток, опосредованная инфицированными NG-348 линиями клеток карциномы.

Клетки карциномы легкого A549, либо инфицированные вирусными частицами NG-348 или EnAd, либо оставленные неинфицированными, совместно культивировали с Т-клетками, выделенными из МКПК человека, полученных от доноров. Селективность экспрессии кодируемого вирусом NG-348 CD80 оценивали на поверхности как A549, так и Т-клеток с помощью проточной цитометрии. Активацию Т-клеток оценивали путем анализа маркеров активации на поверхности клеток (с помощью проточной цитометрии), экспрессии CD107a на поверхности клеток как маркера дегрануляции (с помощью проточной цитометрии) и секреции стимулирующих цитокинов IL-2 и IFN γ (с помощью ELISA).

Клетки A549 высевали в 12-луночные планшеты при плотности 5×10^5 клеток/луночку. Планшеты инкубировали в течение 18 ч, 37°C, 5% CO $_2$, перед тем как клетки либо инфицировали 10 вирусными частицами на клетку (вч/к) EnAd или NG-348, либо оставляли неинфицированными. Через 48 ч после инфицирования, CD3 $^+$ Т-клетки, выделенные путем негативной селекции из МКПК (MACS), добавляли в монослой клеток A549 при соотношении 8 Т-клеток:1 опухолевую клетку. Совместное культивирование проводили в течение 16 ч, после чего собирали супернатанты клеток для анализа ELISA, а опухолевые клетки и Т-клетки собирали для анализа методом проточной цитометрии.

Культуральные среды, содержащие неприкрепившиеся (неадгерентные) клетки, удаляли из лунок с совместной культурой и центрифугировали (300 \times g). Супернатант аккуратно удаляли, разбавляли 1 к 2 в ФБР с 5% БСА и хранили для анализа ELISA. Монослой прикрепившихся клеток однократно промывали ФБР, а затем отделяли от поверхности, применяя трипсин. Трипсин инактивировали, применяя полную среду, и указанные клетки добавляли в осадки клеток, которые были собраны из культуральных супернатантов. Клетки центрифугировали (300 \times g), супернатант отбрасывали и осадок клеток промывали 200 мкл ФБР. Клетки снова центрифугировали, затем ресуспендировали в 50 мкл буфера для FACS (5% БСА в ФБР), содержащего Live/Dead Aqua (Life tech), в течение 15 мин при комнатной температуре. Клетки однократно промывали буфером для FACS перед окрашиванием панелью конъюгированных напрямую антител: антителом к CD3, конъюгированным с BV605; антителом к CD25, конъюгированным с BV421; антителом к CD107a, конъюгированным с FITC; антителом к Epcam, конъюгированным с PE, или антителом к CD4, конъюгированным с PE; и либо антителом к CD80, конъюгированным с PE/Cy, либо антителом к HLA-DR, конъюгированным с PE/Cy5. Образец клеток из каждого условия совместного культивирования также окрашивали соответствующими антителами изотипического контроля. Все окрашивания проводили в буфере для FACS в общем объеме 50 мкл/луночку в течение 15 мин, 4°C. Клетки затем промывали буфером для FACS (200 мкл) перед ресуспендированием в 200 мкл буфера для FACS и анализом с помощью проточной цитометрии (Attune). Селективная экспрессия CD80.

Аналогично результатам, показанным в примере 14, экспрессию CD80 можно было обнаружить на поверхности >80% инфицированных NG-348 Epcam $^+$ клеток A549, но не инфицированных EnAd или неинфицированных контрольных клеток (фиг. 6). Напротив, не смогли обнаружить экспрессию CD80 на поверхности CD3 $^+$ Т-клеток, что указывало на то, что по меньшей мере при данных условиях эксперимента экспрессия трансгена наблюдается селективно в опухолевых клетках из совместной культуры.

Повышение экспрессии маркеров активации Т-клеток.

В анализе методом проточной цитометрии активацию Т-клеток оценивали по экспрессии маркеров активации Т-клеток CD25 и HLA-DR на живых CD3 $^+$ отдельных клетках. Полученные результаты показали, что как количество Т-клеток, экспрессирующих CD25 (фиг. 7A и 7B), так и средний уровень экспрессии CD25 на поверхности Т-клеток (фиг. 7C) был значительно выше для Т-клеток, культивируемых с инфицированными NG-348 клетками A549, чем с инфицированными EnAd или неинфицированными контролями. В частности, не наблюдали различия в статусе активации Т-клеток при сравнении необработанных контролен с EnAd (26,9 \pm 3,4% и 25,3 \pm 3,5% Т-клеток, экспрессирующих CD25, соответственно), тогда как экспрессия CD25 была повышена на большинстве клеток, совместно культивируемых с NG-348 (83,2 \pm 1,5%). Экспрессию CD25 также анализировали на субпопуляциях CD4 $^+$ и CD8 $^+$ Т-клеток путем установки дискриминационного окна для CD3 $^+$ Т-клеток на основании экспрессии на них CD4. Данные анализы показали, что экспрессия CD25 значительно повышена как на CD4 $^+$, так и на CD4 $^-$ субпопуляциях Т-клеток в обработанных NG-348 совместных культурах по сравнению с EnAd и неинфицированными контролями (фиг. 8).

В противоположность CD25, количество клеток, экспрессирующих HLA-DR, было низким: <5% для всех исследованных условий (фиг. 9A). Причиной этому, вероятно, мог стать ранний момент времени после совместного культивирования, в который проводили анализ методом проточной цитометрии. Тем не менее, наблюдали небольшое, но значимое повышение средней интенсивности флуоресценции окрашивания HLA-DR на клетках CD3 $^+$ HLA-DR $^+$ из обработанных NG-348 совместных культур по сравнению с контролями (фиг. 9B).

Стимуляция дегрануляции Т-клеток.

Анализ экспрессии CD107a на поверхности живых CD3 $^+$ Т-клеток показал значительное увеличение количества Т-клеток, которые дегранулировались, и, следовательно, окрасились CD107a, когда клетки

A549 инфицировали NG-348 ($8,3 \pm 1,7\%$ клеток) по сравнению либо с EnAd ($0,6 \pm 0,2\%$ клеток), либо с необработанными контролями ($0,1 \pm 0,02\%$ клеток) (фиг. 10). Аналогично повышению экспрессии CD25, на обеих субпопуляциях CD4⁺ и CD4⁻ Т-клеток выявили значительно повышенную экспрессию CD107a по сравнению с контролями EnAd или A549 (фиг. 11). Секретция стимулирующих цитокинов IL-2 и IFN γ .

Для обнаружения экспрессии IL-2 или IFN γ супернатанты совместной культуры разбавляли в буфере для анализа 5% БСА/ФБР (в диапазоне от 1:100 до 1:1000) и проводили анализ ELISA, применяя набор "Human IL-2 Ready Set go" (Affymetrix) или набор "Human IFN gamma Ready Set go" (Affymetrix), следуя протоколу производителя.

Концентрации секретированных IL-2 или IFN γ определяли путем интерполяции по стандартным кривым. Экспрессию IL-2 можно было обнаружить только в супернатантах совместных культур с инфицированными NG-348 клетками A549, и нельзя было обнаружить ни в EnAd, ни в необработанных контролях (фиг. 12A). Экспрессию IFN γ также можно было обнаружить на очень высоких уровнях (>300 нг/мл) в супернатантах совместных культур с инфицированными NG-348 клетками A549, которая была значительно выше, чем либо в EnAd, либо необработанных контролях (фиг. 12B).

Пример 7. Активацию CD4 и CD8 Т-клеток могут независимо опосредовать инфицированные NG-348 линии клеток карциномы.

Клетки карциномы легкого A549, инфицированные вирусными частицами NG-348 или EnAd или оставленные неинфицированными, совместно культивировали либо с CD4⁺ Т-клетками, либо с CD8⁺ Т-клетками, выделенными из МКПК человека, полученных от доноров. Активацию Т-клеток оценивали по секретии стимулирующего IFN γ в культуральные супернатанты.

Клетки A549 высевали и инфицировали вирусными частицами NG-348 или EnAd или оставляли неинфицированными, согласно способам, подробно описанным в примере 14. Через 48 ч после инфекции CD4⁺ Т-клетки или CD8⁺ Т-клетки, выделенные путем негативной селекции из МКПК донора, добавляли к моносолю клеток A549 при соотношении 8 Т-клеток на 1 опухолевую клетку. Через 16 ч собирали супернатанты совместной культуры и оценивали в них IFN γ согласно подробно описанным способам. Анализ экспрессии IFN α с помощью ELISA.

В супернатантах линий клеток HT-29 или A549, инфицированных в течение 24, 48 или 72 ч 10 вч/к EnAd или NG-343 или оставленных неинфицированными, анализировали экспрессию секретлируемого IFN α с помощью ELISA.

Культуральные супернатанты удаляли из каждой лунки и центрифугировали в течение 5 мин, 1200 об/мин, чтобы удалить обломки клеток. Супернатанты разбавляли в буфере для анализа 5% БСА/ФБР (1:2, или 1:50, или 1:100) и проводили анализ ELISA, применяя набор "Verikine Human IFN alpha" (Pb1 assay science), следуя протоколу производителя.

Концентрации секретированного IFN α определяли путем интерполяции по стандартным кривым. Экспрессию IFN α , которая повышалась в кондиционированных клетками супернатантах в ходе инфекции, обнаружили в обеих линиях клеток HT-29 и A549.

Для CD4⁺ Т-клеток, экспрессию IFN γ обнаружили только в супернатантах совместных культур с инфицированными NG-348 клетками A549 и не смогли обнаружить ни для EnAd, ни для необработанных контролей (фиг. 13A). Для CD8⁺ Т-клеток, экспрессию IFN γ обнаружили на значительно более высоких уровнях для инфицированных NG-348 клеток A549, чем для EnAd или необработанных контролей (фиг. 13B), демонстрируя, что активность вируса NG-348 в линиях опухолевых клеток может активировать секретцию IFN γ как CD8, так и CD4 клетками.

Пример 8.

Клетки карциномы легкого человека A549 и клетки фибробластов человека MRC5 культивировали с вирусами EnAd, NG-347 или NG-348 (при 10 вч/к), чтобы сравнить репликацию генома вируса, экспрессию гексона вируса и трансгена данными типами клеток. После 72 ч культивирования либо окрашивали клетки для анализа FACS маркеров на их поверхности, либо получали супернатанты и лизаты клеток для анализов репликации генома вируса (количественная ПЦР, кПЦР) или экспрессии мРНК гексона или трансгена (количественная ПЦР с обратной транскрипцией, ОТ-кПЦР).

Репликация генома вируса и экспрессия мРНК гексона для двух несущих трансген вирусов NG-347 и NG-348 были эквивалентны таковым для исходного вируса EnAd (фиг. 14). Для NG-348 (фиг. 15) уровни экспрессии трансгенной мРНК CD80 и ScFv к CD3 человека были высокими для опухолевых клеток A549, при этом для неопухолевых клеток MRC5 наблюдали лишь низкий уровень сигнала. Экспрессию белка CD80 на поверхности клеток, которую оценивали с помощью FACS, обнаружили на большинстве обработанных NG-348 клеток A549, но не смогли обнаружить на клетках MRC5, при этом CD80 не обнаружили ни на оставленных необработанными клетках, ни на обработанных EnAd клетках. Аналогично, экспрессия трансгенной мРНК и белка CD80 после обработки NG-347 была обнаружена только в опухолевых клетках A549, но не в клетках MRC5 (фиг. 16).

Для обработанных EnAd и NG-347 культур клеток, уровни мРНК MIP1 α и IFN α в клеточных лизатах и секретированных белков в супернатантах измеряли с помощью ОТ-кПЦР и специфических ELISA, соответственно. Результаты (фиг. 17) показали селективную экспрессию обоих трансгенов опухолевыми

клетками A549, при этом не смогли обнаружить хемокин MIP-1 α или цитокин IFN α в супернатантах MRC5.

Пример 9.

Селективность/активность вирусов EnAd, NG-347 и NG-348 с Т-клетками человека оценивали путем культивирования изолированных CD3⁺ Т-клеток в течение 3 дней либо с 500 вч/к, либо с 5000 вч/к каждого вируса. Селективность/активность оценивали путем а) анализа методом проточной цитометрии Т-клеток, окрашенных антителами, направленными на CD69, CD4, CD80, CD25 и CD3, б) анализа секреции белков MIP-1 α , IFN α и IFN γ человека с помощью ELISA, с) анализа репликации вируса с помощью кПЦР и д) анализа экспрессии генов с помощью ОТ-кПЦР.

На фиг. 18 показано, что Т-клетки не поддерживали репликацию генома любого из исследуемых вирусов: в анализе ОТ-кПЦР гексона вируса наблюдали лишь фоновые сигналы. Опухолевые клетки A549 поддерживали высокие уровни экспрессии мРНК гексона. В анализах ОТ-кПЦР экспрессии трансгенной мРНК Т-клетками выявили лишь фоновые сигналы (<1 копии/клетку) CD80 для обоих вирусов NG-347 и NG-348, и аналогичное отсутствие значительной экспрессии мРНК scFv к CD3 вирусом NG-348, несмотря на высокий уровень воздействующего вируса (5000 вч/к). Высокие уровни экспрессии обоих трансгенов были обнаружены для обработанных (10 вч/к) опухолевых клеток A549 (фиг. 19 и 20). Экспрессию трансгенной мРНК IFN α и MIP-1 α также селективно обнаружили в обработанных NG-347 (но не EnAd) опухолевых клетках A549 (при 10 вч/к), но не в Т-клетках, обработанных 5000 вч/к (фиг. 21). Кроме того, экспрессию белка CD80 на поверхности клеток обнаружили только с клетками A549, но не с Т-клетками как для NG-347, так и для NG-348 (фиг. 19 и 20). Обработка EnAd не приводила к экспрессии CD80 ни в одном типе клеток, и гибель клеток A549 (которую оценивали по поглощению красителя) была сходно высокой для всех трех вирусов; низкий уровень неспецифической гибели Т-клеток был вызван всеми вирусами вследствие очень высоких уровней вирусных частиц, используемых в данном эксперименте (фиг. 19 и 20). Аналогичные результаты экспрессии мРНК и белка трансгена получали, когда вирусы использовали при 500 вч/к (результаты не представлены).

В отсутствие опухолевых клеток очищенные Т-клетки человека не активировались с повышением экспрессии маркеров активации CD25 или CD69 при культивировании с любым из вирусов.

Отсутствие экспрессии маркеров активации CD25 и CD69 очищенными CD3⁺ Т-клетками человека, обработанными 5000 вч/к различных вирусов.

	Необработанные	EnAd	NG-347	NG-348
CD25⁺ CD4 Т-клетки	30,7	24,6	23,4	23,3
CD69⁺ CD4 Т-клетки	0,1	0,4	0,3	0,7
CD25⁺ CD8 Т-клетки	5,9	4,7	4,1	4,1
CD69⁺ CD8 Т-клетки	0,5	1,0	0,9	1,3

Пример 10.

Эксперимент по селективности вируса, аналогичный таковому, описанному в примере 9, проводили, применяя неразделенные МКПК человека вместо очищенных Т-клеток, включая такую же оценку активности. Аналогично Т-клеткам человека в примере 9, результаты данного исследования в совокупности демонстрируют отсутствие репликации вируса и экспрессии трансгена МКПК человека. На фиг. 12-14 показаны результаты для применения 5000 вч/к EnAd, NG-347 или NG-348, но сходные результаты были получены для применения 500 вч/к (не показано). На фиг. 12 показана репликация генома вируса и экспрессия мРНК гексона и на фиг. 13 и 14 показана экспрессия мРНК трансгена. Фоновые уровни для анализа устанавливали в соответствии с сигналами, полученными в данном анализе при добавлении соответствующего вируса в культуральные среды, а затем обработке таким же способом, как и для образцов клеточного лизата. Не обнаружили экспрессию трансгена CD80 на CD3⁺ Т-клетках или CD40⁺ клетках (главным образом, В-клетках) в данных культурах МКПК с любым из вирусов (не показано).

Опосредованная вирусными частицами NG-347 и NG-348 активация клеток врожденного иммунитета (моноциты, ДК) в культурах МКПК была аналогична таковой для EnAd, что видно на фиг. 15 и 16 по снижению экспрессии CD14 и повышению экспрессии HLA-DR и эндогенного CD80 на поверхности клеток, а также секреции MIP1 α и IFN α (стоит отметить, что несмотря на то, что NG-347 кодирует обе данные молекулы в своем геноме, не наблюдали повышения уровней продукции над таковыми для EnAd и NG-348, которые не кодируют трансгены).

Пример 11.

Данный пример аналогичен по дизайну экспериментам, описанным в примерах 9 и 22 10 в данных исследованиях: МКПК человека или очищенные Т-клетки совместно культивировали с предварительно обработанными (48 ч) вирусом опухолевыми клетками A549 или фибробластами MRC5. Клетки A549 или MRC5 обрабатывали 10 вч/к EnAd, NG-347, NG-348 или оставляли необработанными (НОК) и куль-

тивировали в течение 48 ч, чтобы обеспечить достаточное время для репликации вируса и экспрессии любого трансгена. МКПК или Т-клетки затем добавляли в культуры и оставляли на 24 или 48 ч, чтобы оценить способность обработанных вирусом клеток активировать Т-клетки.

На фиг. 17 представлены результаты репликации генома вируса, показывающие сравнимую репликацию трех указанных вирусов в МКПК или Т-клетках, совместно культивируемых с обоими типами клеток, уровни репликации были высокими для опухолевых клеток А549 и низкими для фибробластов МRC5.

Активация Т-клеток, которую измерили по повышению экспрессии CD25 на поверхности, и деградация CD8 эффекторных Т-клеток, которую измерили по повышению экспрессии CD107a на поверхности клеток, и продукция IFN γ , измеренная по внутриклеточному окрашиванию цитокинов, - все избирательно стимулировали обработанные NG-348 клетки А549 по сравнению с EnAd, при этом стимуляция не опосредовалась совместными культурами МRC.

Анализ методом проточной цитометрии активации CD3⁺ Т-клеток человека в совместных культурах Т-клеток и МКПК с вирусами.

Клетки	Обработка	%CD25 ⁺	%CD8 ⁺ CD107a ⁺	%IFN γ ⁺
А549 + Т-клетки	Необработанные	37,5	0,1	0,1
А549 + Т-клетки	EnAd	38,4	0,1	0,2
А549 + Т-клетки	NG-348	88,2	17,9	12,0
МRC5 + Т-клетки	Необработанные	38,8	0,3	0,4
МRC5 + Т-клетки	EnAd	38,9	0,2	0,4
МRC5 + Т-клетки	NG-348	39,1	0,3	0,3
А549 + МКПК	Необработанные	28,3	н/о	н/о
А549 + МКПК	EnAd	29,4	н/о	н/о
А549 + МКПК	NG-348	73,7	н/о	н/о
МRC5 + МКПК	Необработанные	23,0	н/о	н/о
МRC5 + МКПК	EnAd	23,3	н/о	н/о
МRC5 + МКПК	NG-348	21,7	н/о	н/о

н/о=не определяли.

Секрецию IFN γ в супернатантах совместной культуры также оценивали количественно с помощью ELISA. Результаты (фиг. 28) сходным образом демонстрируют селективную активацию Т-клеток, совместно культивируемых с обработанными NG-348 опухолевыми клетками А549, но не фибробластами МRC5, при этом в анализах использовали либо очищенные Т-клетки, либо МКПК.

Способность NG-347 активировать Т-клетки также оценивали путем измерения уровней CD69 на Т-клетках из совместных культур либо очищенных Т-клеток, либо МКПК с опухолевыми клетками А549 или фибробластами МRC5. В табл. 8 показано, что небольшое увеличение количества положительных по CD69 Т-клеток наблюдали при обработке NG-347 опухолевых клеток А549 по сравнению с EnAd, который сам по себе приводил к увеличению экспрессии данного раннего маркера активации. Данные эффекты не наблюдали в совместных культурах МRC5. На Т-клетках не обнаружили экспрессию CD80 (не показано).

Экспрессия CD69 на Т-клетках из обработанных NG-347 или EnAd совместных культур.

Клетки	Обработка	%CD69+
A549 + Т-клетки	Необработанные	2,1
A549 + Т-клетки	EnAd	18,7
A549 + Т-клетки	NG-348	35,0
MRC5 + Т-клетки	Необработанные	3,8
MRC5 + Т-клетки	EnAd	3,6
MRC5 + Т-клетки	NG-348	4,4
A549 + МКПК	Необработанные	1,2
A549 + МКПК	EnAd	19,1
A549 + МКПК	NG-348	28,7
MRC5 + МКПК	Необработанные	2,6
MRC5 + МКПК	EnAd	2,7
MRC5 + МКПК	NG-348	3,9

В отдельном эксперименте клетки A549, обработанные NG-347 и совместно культивированные с CD3⁺ Т-клетками человека, привели к повышению экспрессии маркера активации CD69 на Т-клетках и секреции IFN γ (см. фиг. 41 и 42).

Пример 12.

CD14⁺ моноцитарные клетки выделяли из МКПК путем деления на покрытых антителом магнитных гранулах и культивировали с IL-4 и GM-CSF человека, чтобы дифференцировать их в дендритные клетки. После 3 дней культивирования клетки обрабатывали EnAd, NG-347 или NG-348 при 5000 вч/к или оставляли необработанными. В качестве положительного контроля активации некоторые клетки стимулировали LPS. Через два дня отбирали супернатанты для анализа цитокинов с помощью ELISA, окрашивали клетки для выявления экспрессии поверхностных маркеров активации и анализировали с помощью проточной цитометрии. В таблице 9 показано, что все вирусы вызывали повышение экспрессии костимулирующих молекул CD80 и CD86, указывая на то, что данный обнаруженный ранее эффект опосредованной частицами активации клеток врожденного иммунитета не изменялся при встраивании трансгена в геномы NG-347 и NG-348. Все вирусы также стимулировали секрецию сходных уровней MIP-1 α и IFN α (фиг. 29).

Опосредованная частицами EnAd, NG-347 и NG-348 активация дендритных клеток человека.

Обработка ДК	%CD80 ⁺	%CD86 ⁺
Необработанные	3,0	10,4
EnAd	81,6	99,3
NG-347	82,1	99,4
NG-348	62,5	99,5
Положительный контроль LPS	97,5	98,5

Пример 13.

В серии экспериментов клетки JurkatDual использовали в совместных культурах с опухолевыми клетками в качестве репортерного анализа активации Т-клеток для оценки функциональности экспрессии трансгена вирусами NG-347, NG-348 и NG-420, при этом EnAd служил в качестве отрицательного контроля. Клетки JurkatDual стабильно экспрессируют два различных репортерных гена: репортерный ген NF κ B, продуцирующий секретрируемую форму люциферазы, которая чувствительна к передаче сигналов через комплекс Т-клеточного рецептора, и репортерный ген чувствительной к IFN α секретрируемой щелочной фосфатазы (SEAP). Клетки A549 предварительно культивировали с вирусами при концентрации 10 вч/к в течение двух дней, затем добавляли клетки JurkatDual для совместного культивирования в

течение ночи (18-24 ч), а затем собирали супернатанты для анализа люциферазы и активности SEAP. На фиг. 43 показано, что инфицированные NG-347 клетки A549 селективно вызывали продукцию SEAP, что согласуется с продукцией ими $IFN\alpha$ (см. фиг. 7), но не стимулировали активность люциферазы. Напротив, NG-348, который экспрессирует связанный с мембраной scFv к CD3 для активации комплекса T-клеточного рецептора, стимулировал люциферазу, но не SEAP.

В другом эксперименте клетки карциномы легкого A549 и клетки карциномы толстого кишечника HCT-116, HT-29 и DLD предварительно культивировали в течение 48 ч с 10^6 вч/к вирусов EnAd, NG-347, NG-348 или NG-420 перед совместным культивированием с клетками JurkatDual в течение ночи, и исследовали уровни люциферазы в супернатантах, чтобы определить вызванный уровень активации. На фигуре 31 показано, что все четыре типа клеток опухоли, культивированные с вирусами NG-348 или NG-420, которые кодируют scFv к CD3 на поверхности клетки, активировали клетки JurkatDual, тогда как EnAd и NG-347 не активировали, при этом уровни люциферазы были сходны с таковыми для неинфицированных контрольных опухолевых клеток (НИК).

В другом эксперименте опухолевые клетки A549 или HT-29 предварительно культивировали с различными количествами NG-348 или NG-420 перед добавлением клеток JurkatDual и измерением секреции ими люциферазы. Результаты, представленные на фиг. 32, показывают, что активация NF κ B в клетках JurkatDual зависит от дозы вируса, используемой для обработки опухолевых клеток.

Пример 14.

Сравнивали фармакокинетику, биораспределение и опосредованную частицами EnAd и NG-348 активность системной индукции цитокинов *in vivo* после в/в введения дозы иммунокомпетентным мышам CD1. Мышам вводили внутривенно дозу 5×10^9 частиц EnAd либо NG-348 и брали у них кровь через 2, 10, 30, 60 и 120 мин после введения дозы. Из цельной крови выделяли ДНК и анализировали в ней уровни генома вируса с помощью кПЦР (фиг. 33). Клиренс обоих вирусов из крови подчинялся сходной кинетике. Аналогично, индукция ответа цитокина MCP-1 (мера опосредованной частицами активации клеток врожденного иммунитета, таких как клетки Купфера в печени) также была сходна для обоих вирусов, как и паттерны биораспределения по тканям (фиг. 33).

Пример 15.

Мышам CB17 SCID имплантировали подкожно клетки HCT116 и вводили путем инъекции внутрь опухоли (в/о) или внутривенно (в/в) вирусы EnAd, NG-347 или NG-348 (5×10^9 вирусных частиц) или контроль, после того как размер опухолей превысил 70 мм^3 . Для мышей, которым вводили дозу в/в, образцы крови брали у трех мышей из каждой группы через 3, 15 и 30 мин после в/в введения дозы, выделяли ДНК и оценивали уровень геномов вируса в крови с помощью кПЦР (анализ фармакокинетики [ФК]). Результаты (фиг. 34) показали, что у NG-347 и NG-348 сходная ФК с EnAd (и друг с другом). Через 6 ч опухоли, печени, легкие и селезенки иссекали из 3 мышей из каждой группы. Из гомогенизированных тканей выделяли ДНК и анализировали уровень геномов вируса с помощью кПЦР (анализ биораспределения). Результаты (фиг. 35A) показали сходное биораспределение по тканям для трех указанных вирусов. Через 7 дней или 14-21 день опухоли иссекали из трех мышей из каждой группы и гомогенизировали для получения лизата опухоли, который использовали для получения как ДНК, так и РНК. Уровень геномов вируса в опухолях в два указанных момента времени измеряли с помощью анализа кПЦР выделенной ДНК. Результаты (фиг. 35B) показали, что опухоли из мышей, которым вводили дозу в/в и в/о, содержали более высокие уровни геномов вируса, чем количество вируса в введенной дозе, что свидетельствовало о репликации вируса в ткани, при этом в/о введение дозы приводило к более высоким уровням геномов, чем в/в в день 7, но оба уровня были аналогично высокими в промежуток времени 14 - 21 день. Все три вируса реплицировались на сходных уровнях.

Аналогично, уровни мРНК гексона вируса в лизатах опухоли, обнаруженные с помощью ОТ-кПЦР, были сопоставимы между EnAd, NG-347 и NG-348 в оба исследованных момента времени (фиг. 36 и 37). Сходные уровни мРНК scFv к CD3 и CD80 были обнаружены в оба момента времени и при обоих путях введения доз при обработке NG-348, при этом после введения дозы EnAd наблюдали лишь фоновые для данного анализа уровни (фиг. 37 и 38). Уровни мРНК MIP-1 α и $IFN\alpha$ также селективно обнаруживали после либо в/о, либо в/в введения дозы NG-347 (фиг. 39).

Уровни белка CD80, кодируемого обоими NG-347 и NG-348, и белка MIP-1 α , кодируемого NG-347, измеряли в лизатах опухоли с помощью специфических ELISA. Результаты на фигуре 40 показывают, что после однократного в/в введения дозы вируса оба белка также можно было селективно обнаружить в экстрактах опухоли. Ни один из белков не был обнаружен в образцах крови из тех же мышей.

Пример 16.

Для того чтобы оценить активность и зависимость опухолевых клеток от вируса NG-348 *in vivo*, различные комбинации МКПК человека (5×10^7 клеток), опухолевых клеток A549 человека (5×10^6) и либо EnAd, либо NG-348 (при концентрации 5×10^9 вч/к) вводили путем инъекции в брюшную полость мышей с иммунодефицитом SCID-beige, при этом вирусы или контроль (солевой раствор) вводили в течение 15 мин после инъекции клеток. Через 3 дня брюшную полость промывали 5 мл солевого раствора и полученные клетки анализировали с помощью анализа методом проточной цитометрии с панелью маркеров

активации Т-клеток (CD25, CD69 и HLA-DR), чтобы оценить уровни активации Т-клеток после установления окон дискриминации для популяции CD3⁺ Т-клеток. Результаты двух отдельных экспериментов (таблица 10) продемонстрировали, что NG-348 избирательно приводит к активации Т-клеток человека *in vivo* зависимым от опухолевых клеток образом.

Активация *in vivo* Т-клеток человека в несущих опухоль А549 мышах вирусом NG-348.

Группа	Вирус	Опухоль	N	%CD25 ⁺	%CD69 ⁺	%DR ⁺	%CD25 ⁺ , CD69 ⁺	%CD25 ⁺ , DR ⁺
Эксперимент 1								
1	EnAd	Солевой раствор	2	1,9 2,3	1,6 3,0	7,7 9,1	0,2 0,5	0,3 0,6
2	EnAd	5x10 ⁶ клеток А549	2	4,2 2,9	6,2 5,5	8,4 8,4	0,8 0,3	1,4 0,4
3	NG-348	Солевой раствор	1	3,4	2,6	9,2	0,5	0,8
4	NG-348	5x10 ⁶ клеток А549	2	35,8, 36,6	50,4 42,2	26,3 19,2	22,4 18,0	16,4 12,2
Эксперимент 2								
1	Солевой раствор	Солевой раствор	1	25,6	37,3	14,8	14,1	7,08
2	EnAd	Солевой раствор	2	6,5 7,3	17,8 18,2	5,50 6,1	3,58 3,46	1,01 1,49
3	NG-348	Солевой раствор	2	10,2 6,5	26,7, 18,3	7,7 6,0	6,73 3,61	2,16 1,44
4	Солевой раствор	5x10 ⁶ клеток А549	2	28,4 22,7	54,4, 51,1	13,3 15,0	22,3 17,5	8,54 7,72
5	EnAd	5x10 ⁶ клеток А549	1	13,2	29,4	5,1	7,84	1,62
6	NG-348	5x10 ⁶ клеток А549	3	34,4 29,6 56,4	58,9, 59,2, 85,0	12,5 9,8 17,0	27,2 23,3 52,7	9,07 7,5 14,2

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способный реплицироваться онколитический аденовирус группы В, выбранный из группы, состоящей из Ad11 и enadenotucirev (EnAd), при этом указанный вирус содержит трансген, расположенный между геном L5 аденовируса и геном E4 аденовируса под контролем эндогенного главного позднего промотора, где указанный трансген кодирует:

антитело или связывающий фрагмент указанного антитела, которые специфичны к белку CD3 комплекса Т-клеточного рецептора (TCR); и

трансмембранный домен или GPI-якорь;

причем указанный вирус кодирует по меньшей мере один дополнительный трансген,

при этом указанный дополнительный трансген кодирует цитокин, выбранный из группы, включающей суперсемейство TNF, суперсемейство TGF бета, семейство IL-1, семейство IL-10, семейство IL-17 и семейство интерферона, и указанный один или более дополнительных трансгенов расположены между областью E4 и белком фибриллы L5 под контролем главного позднего промотора, и

при этом указанное экспрессированное антитело к CD3 или связывающий фрагмент указанного антитела оказывают агонистическое действие и активируют Т-клетки, и

при этом указанное антитело к CD3 или связывающий фрагмент указанного антитела и белок, кодируемый указанным дополнительным трансгеном, независимо экспрессируются заякоренными на поверхности раковой клетки, и

при этом указанный вирус не кодирует белок В7 или его активный фрагмент.

2. Аденовирус согласно п.1, отличающийся тем, что указанный вирус представляет собой Ad11.

3. Аденовирус согласно п.1, отличающийся тем, что указанный вирус представляет собой EnAd.

4. Аденовирус согласно любому из пп.1-3, отличающийся тем, что указанный вирус является компетентным по репликации.

5. Аденовирус согласно любому из пп.1-4, отличающийся тем, что указанный трансмембранный домен выбран из последовательности, представленной в SEQ ID NO: 10-14.

6. Аденовирус согласно любому из пп.1-5, отличающийся тем, что указанное антитело или связывающий фрагмент антитела выбраны из группы, включающей полноразмерное антитело, Fab, модифицированный Fab, Fab', модифицированный Fab', F(ab')₂, Fv, однодоменные антитела, scFv, би-, три- или тетравалентные антитела, бис-scFv, диатела, триатела, тетратела, хуматела, дисульфидно-стабилизированные формы любого из перечисленного и их связывающие эпитоп фрагменты.

7. Аденовирус согласно любому из пп.1-6, отличающийся тем, что указанный связывающий фрагмент антитела представляет собой одноцепочечный Fv.

8. Аденовирус согласно любому из пп.1-7, отличающийся тем, что указанный онколитический вирус кодирует по меньшей мере два дополнительных трансгена.

9. Аденовирус согласно п.8, отличающийся тем, что по меньшей мере один дополнительный трансген кодирует связанный с мембраной белковый лиганд для рецепторов на поверхности иммунной клетки, выбранный из группы, включающей CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, VISTA, B7-H3, B7-H4, HVEM, ILT-2, ILT-3, ILT-4, TIM-3, LAG-3, BTLA, LIGHT или CD160, например CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, CD16, CD25, CD33, CD332, CD127, CD31, CD43, CD44, CD162, CD301a, CD301b и галектин-3, FLT-3, лиганд FLT-3, TLR, лиганды TLR, CCR7, CD1a, CD1c, CD11b, CD11c, CD80, CD83, CD86, CD123, CD172a, CD205, CD207, CD209, CD273, CD281, CD283, CD286, CD289, CD287, CXCR4, лиганд GITR, IFN- α 2, IL-12, IL-23, ILT1, ILT2, ILT3, ILT4, ILT5, ILT7, рецептор TSLP, CD141, CD303, CADM1, CLEC9a, XCR1 и CD304, OX40, лиганд OX40, CD27, CD28, CD30, CD40, лиганд CD40, CD70, CD137, GITR, 4-1BB, ICOS и лиганд ICOS.

10. Аденовирус согласно п.8, отличающийся тем, что второй дополнительный трансген кодирует цитокин.

11. Аденовирус согласно п.10, отличающийся тем, что указанный кодируемый цитокин независимо выбран из суперсемейства TNF-альфа (TNFSF включает TNF-альфа, TNF-C, OX40L, CD154, FasL, LIGHT, TL1A, CD70, Siva, CD153, лиганд 4-1BB, TRAIL, RANKL, TWEAK, APRIL, BAFF, CAMLG, NGF, BDNF, NT-3, NT-4, лиганд GITR, EDA-A, EDA-A2), суперсемейства TGF-бета, семейства IL-1 (т.е. IL-1 и IL-18), семейства IL-2, семейства IL-10, семейства IL-17, семейства интерферона.

12. Аденовирус согласно п.10 или 11, отличающийся тем, что указанный кодируемый цитокин независимо выбран из TNF-альфа, IL-1, IL-8, IL-10, IL-17, интерферона, LIGHT, TL1A, Siva, TRAIL, RANKL, TWEAK, APRIL, NGF, BDNF, NT-3 и EDA-A2.

13. Аденовирус согласно п.10 или 11, отличающийся тем, что указанный кодируемый цитокин независимо выбран из TNF-C, OX40L, CD154, FasL, CD70, CD153, лиганда 4-1BB и EDA-A.

14. Аденовирус согласно любому из п.10 или 11, отличающийся тем, что указанный цитокин независимо выбран из группы, включающей IL-2, IFN-альфа, IFN-бета, IFN-гамма, лиганд Flt3, GM-CSF, IL-15 и IL-12.

15. Аденовирус согласно п.8, отличающийся тем, что по меньшей мере один дополнительный трансген кодирует хемокин.

16. Аденовирус согласно п.15, отличающийся тем, что хемокин независимо выбран из группы, включающей MIP-1-альфа, RANTES, IL-8, CCL5, CCL17, CCL20, CCL22, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL12, CCL2, CCL19 и CCL21.

17. Аденовирус согласно п.16, отличающийся тем, что указанный кодируемый хемокин представляет собой MIP-1-альфа.

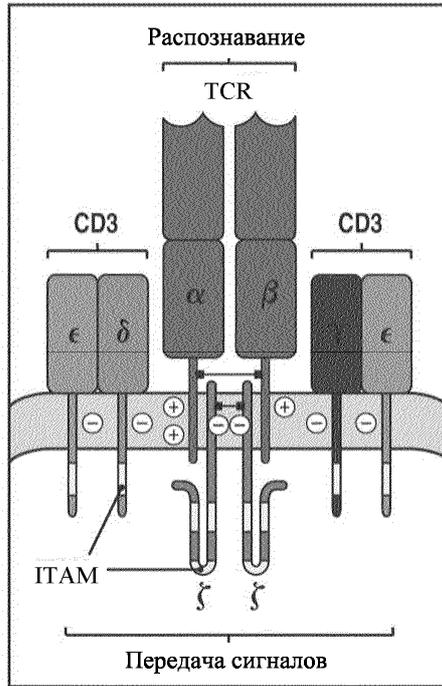
18. Аденовирус согласно п.8, отличающийся тем, что указанный вирус содержит трансгены, кодирующие комбинацию цитокина и хемокина, выбранную из i) MIP-1 α и Flt3 и ii) MIP-1 α и IFN α .

19. Аденовирус согласно любому из пп.1-18, отличающийся тем, что указанное антитело к CD3 или связывающий фрагмент указанного антитела содержит по меньшей мере связывающий домен, содержащий области VH и VL из муромонаба-CD3 (ОКТ3), отеликсизумаба, теплизумаба или визилизумаба.

20. Аденовирус согласно п.19, отличающийся тем, что указанный вирус содержит SEQ ID NO: 117.

21. Аденовирус согласно любому из пп.1-20, отличающийся тем, что указанный вирус кодирует саморасщепляющиеся с высокой эффективностью пептиды 2A различными последовательностями ДНК, чтобы получить множество белков или пептидов путем посттрансляционной модификации кодируемого полипептида.

22. Способ лечения имеющего рак пациента, включающий этап введения терапевтически эффективного количества способного реплицироваться онколитического аденовируса группы В согласно любому из пп.1-21.

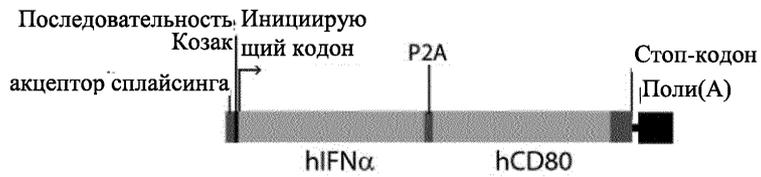


Фигуры 6-9 Immunobiology, 6/e. © Garland Science 2005

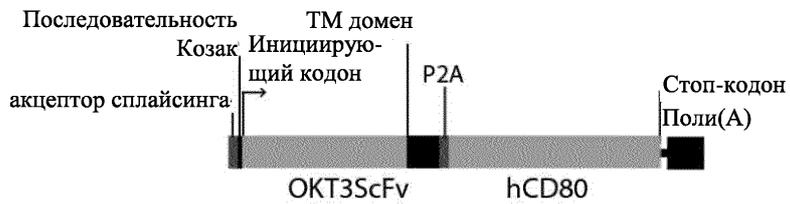
Фиг. 1



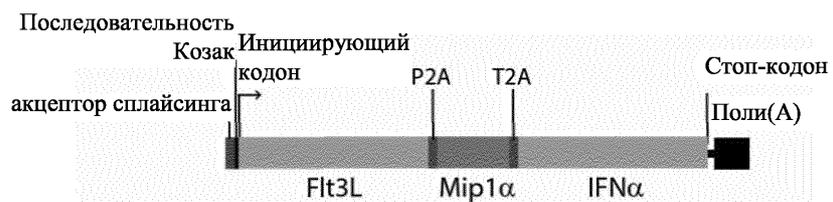
Фиг. 2A



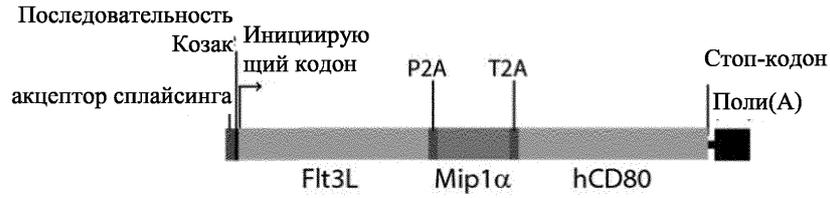
Фиг. 2B



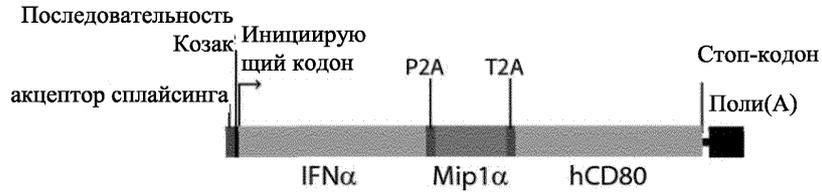
Фиг. 2C



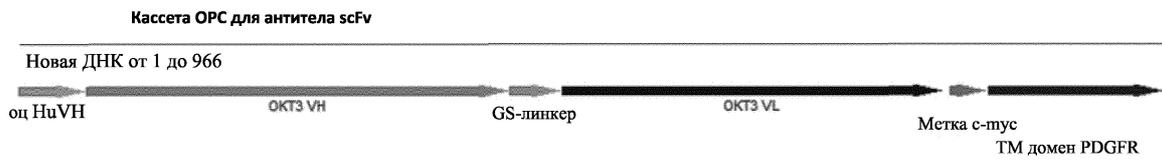
Фиг. 2D



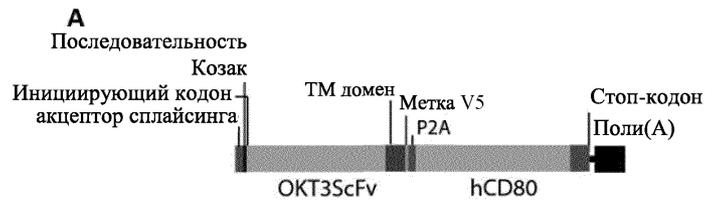
Фиг. 2Е



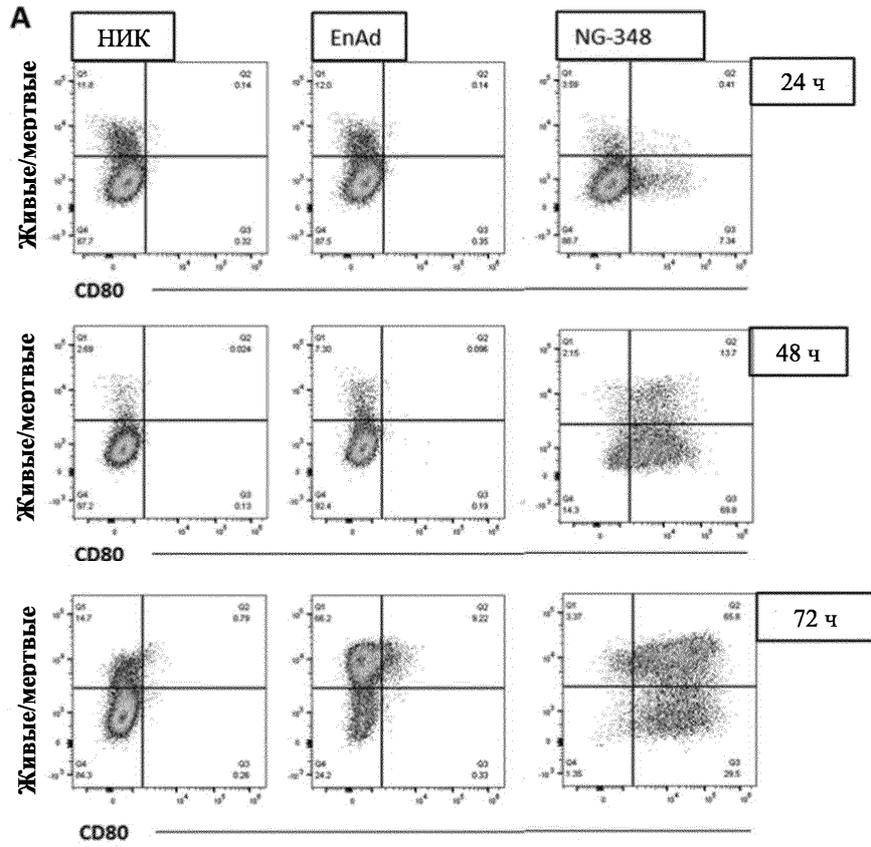
Фиг. 2F



Фиг. 2G

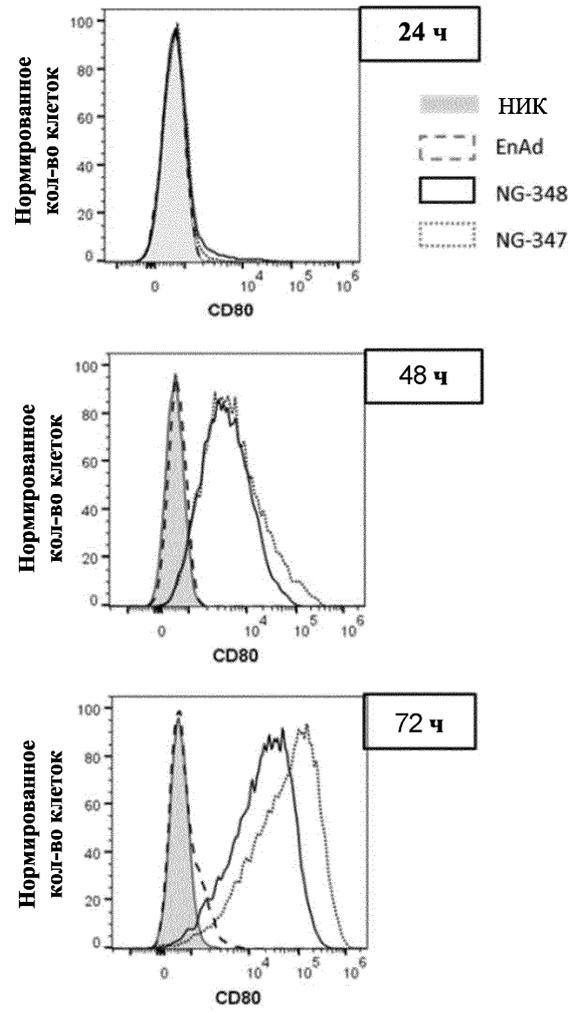


Фиг. 3

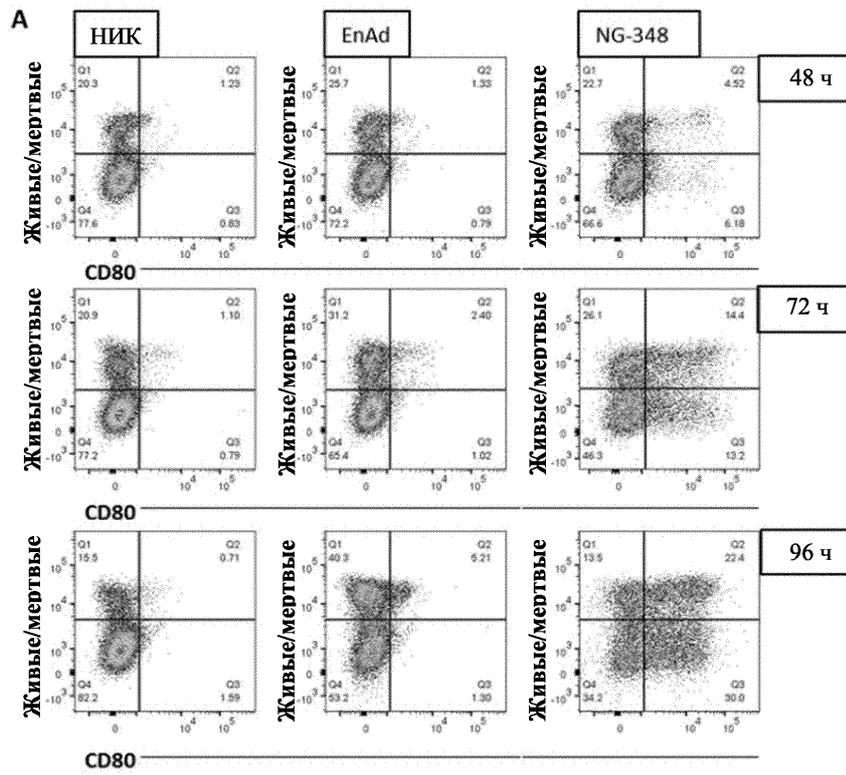


Фиг. 4А

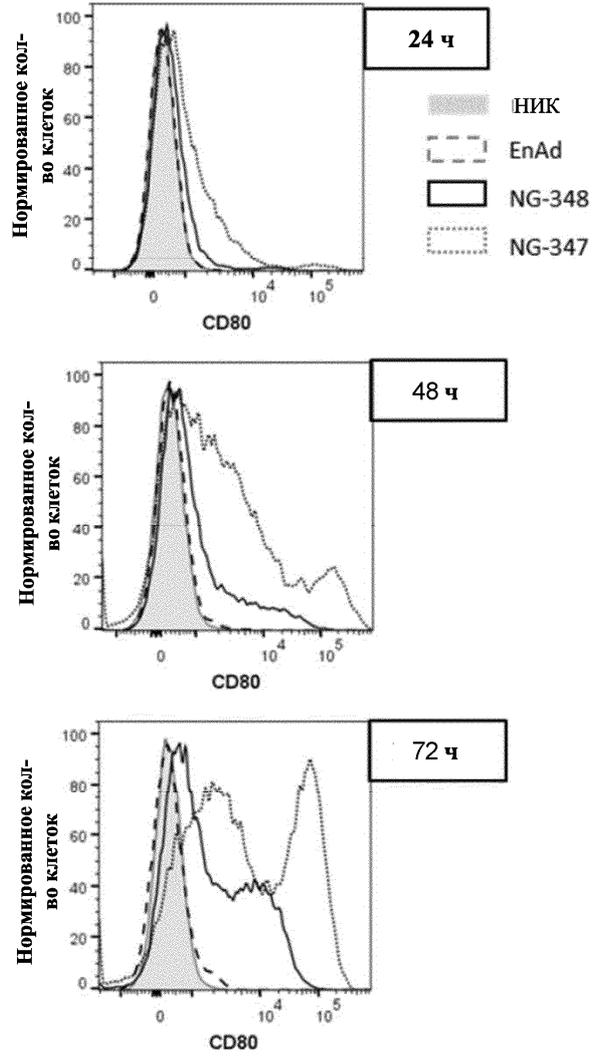
В



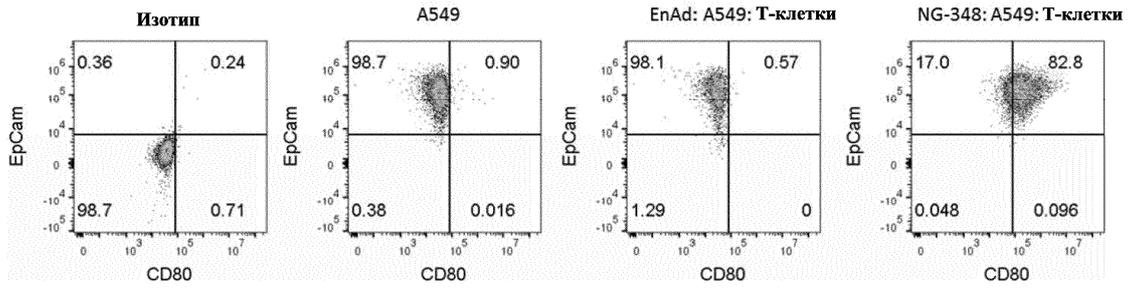
Фиг. 4В



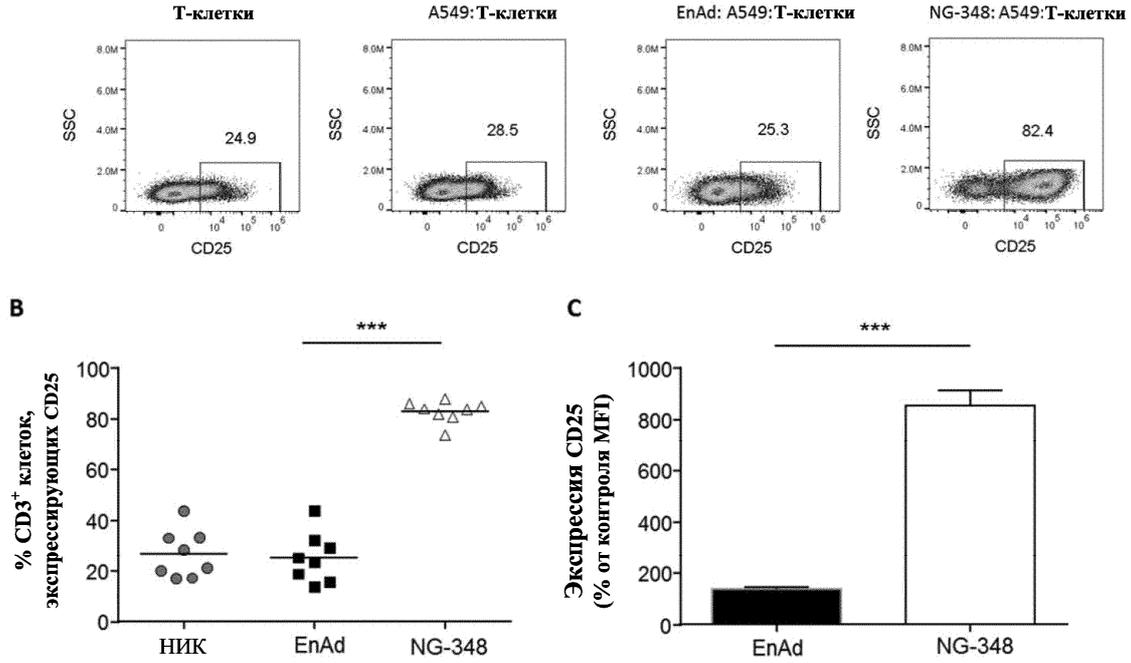
Фиг. 5А



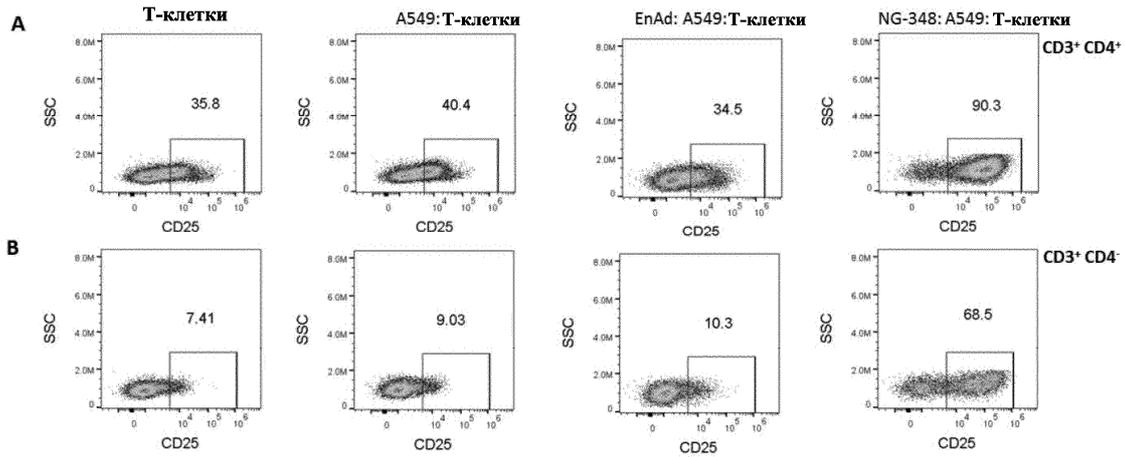
Фиг. 5В



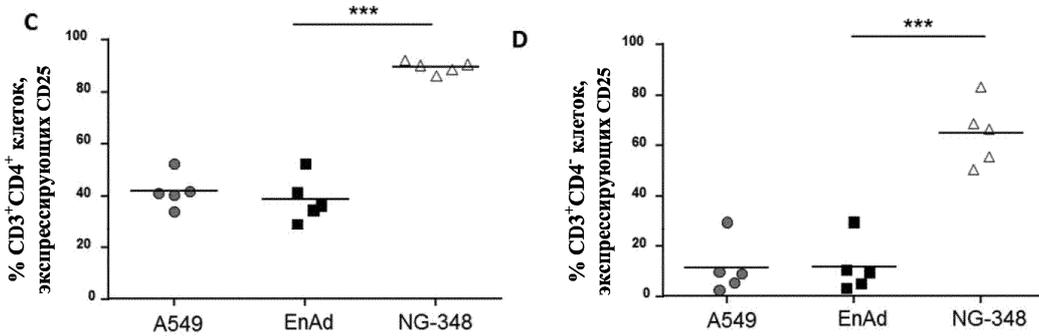
Фиг. 6



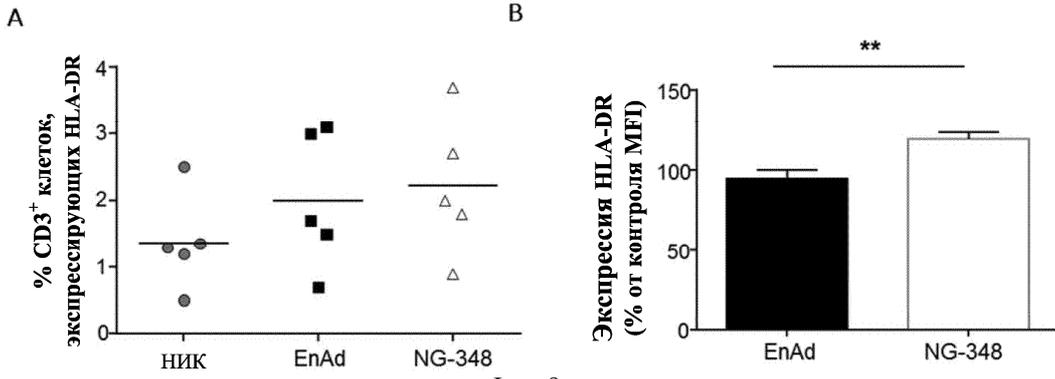
Фиг. 7А



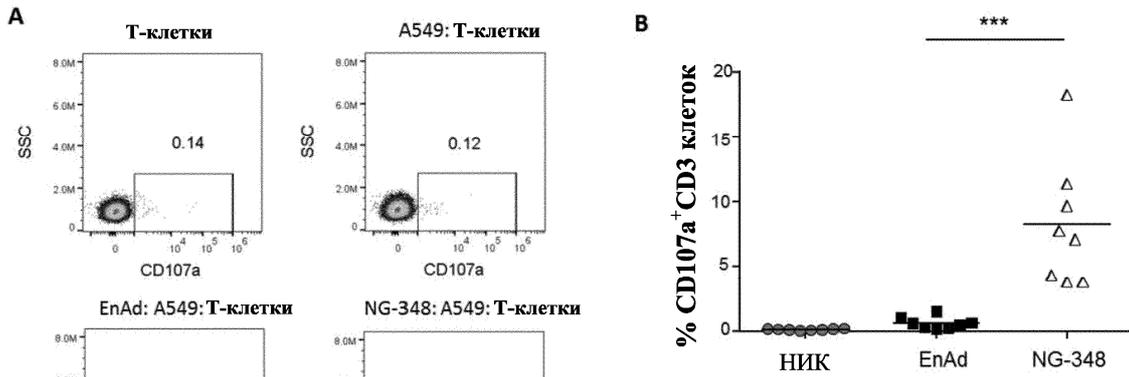
Фиг. 8



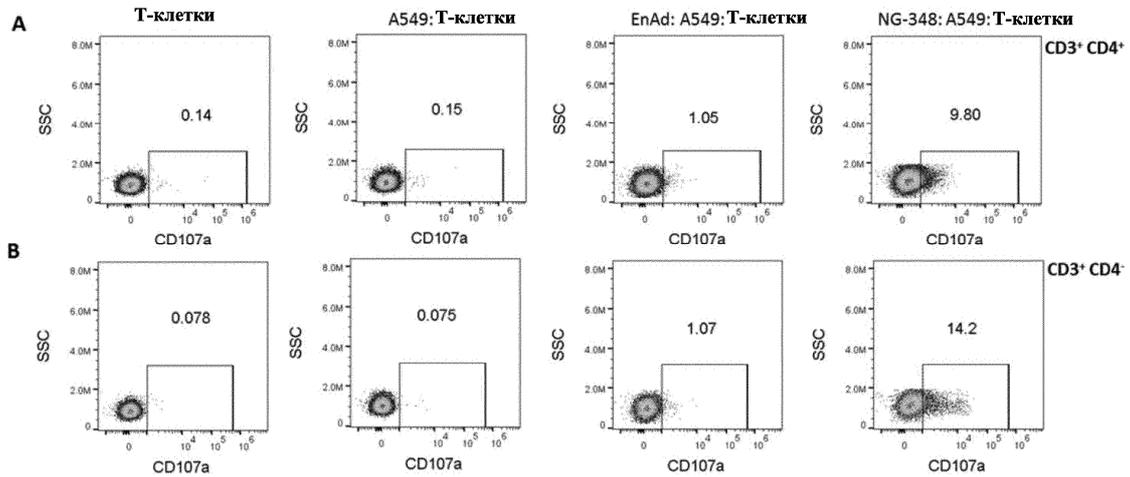
Фиг. 8



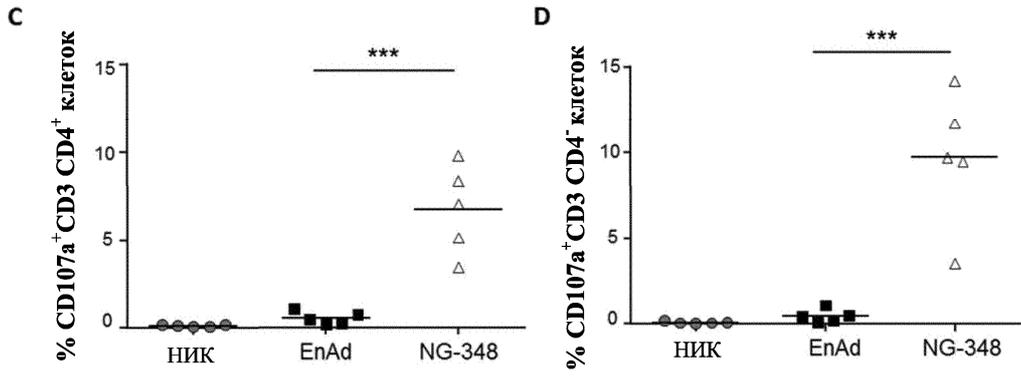
Фиг. 9



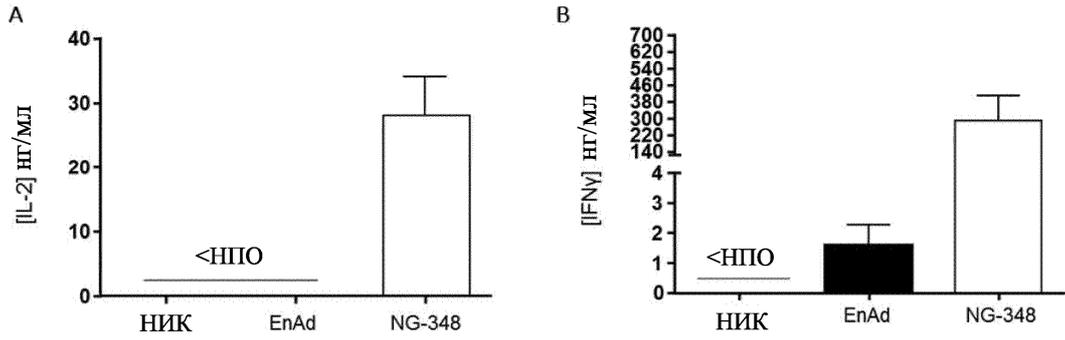
Фиг. 10



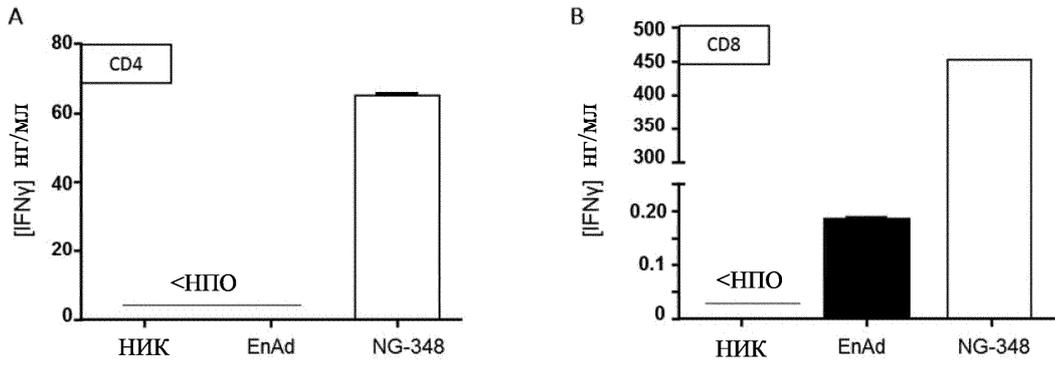
Фиг. 11А, В



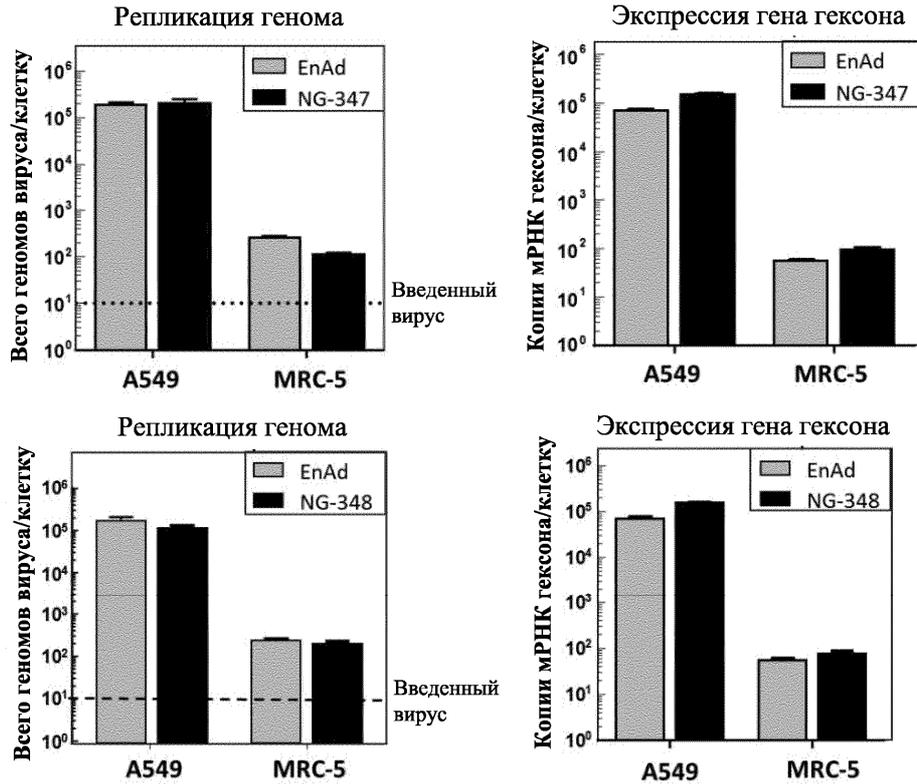
Фиг. 11C, D



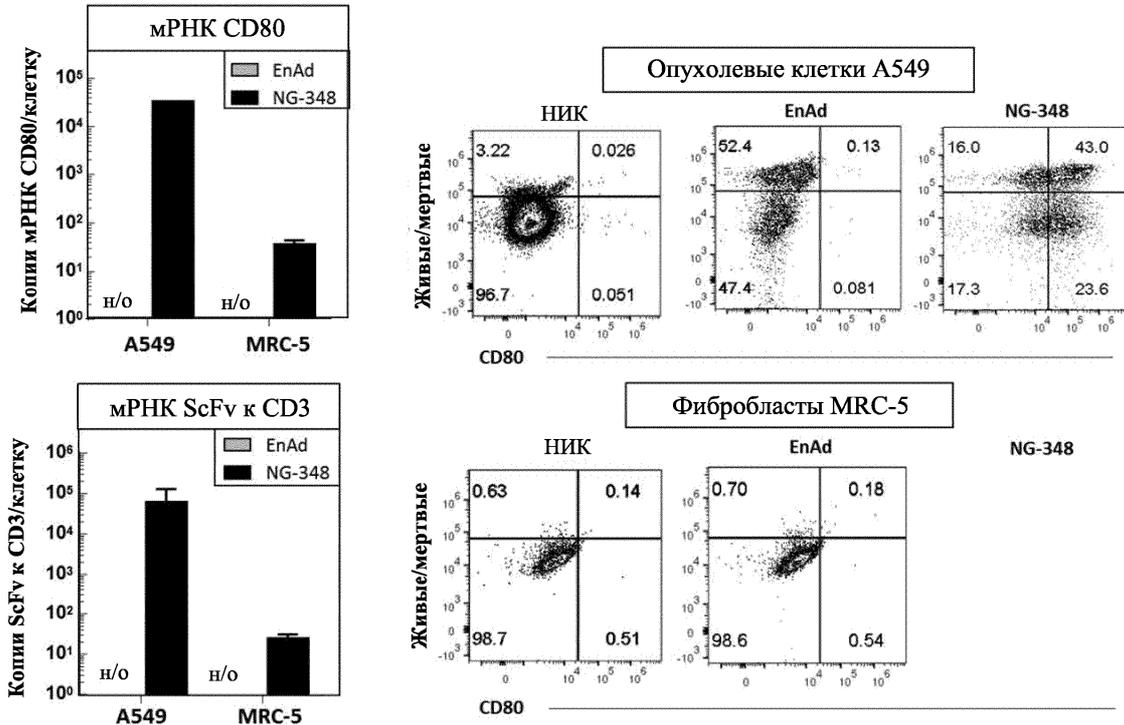
Фиг. 12



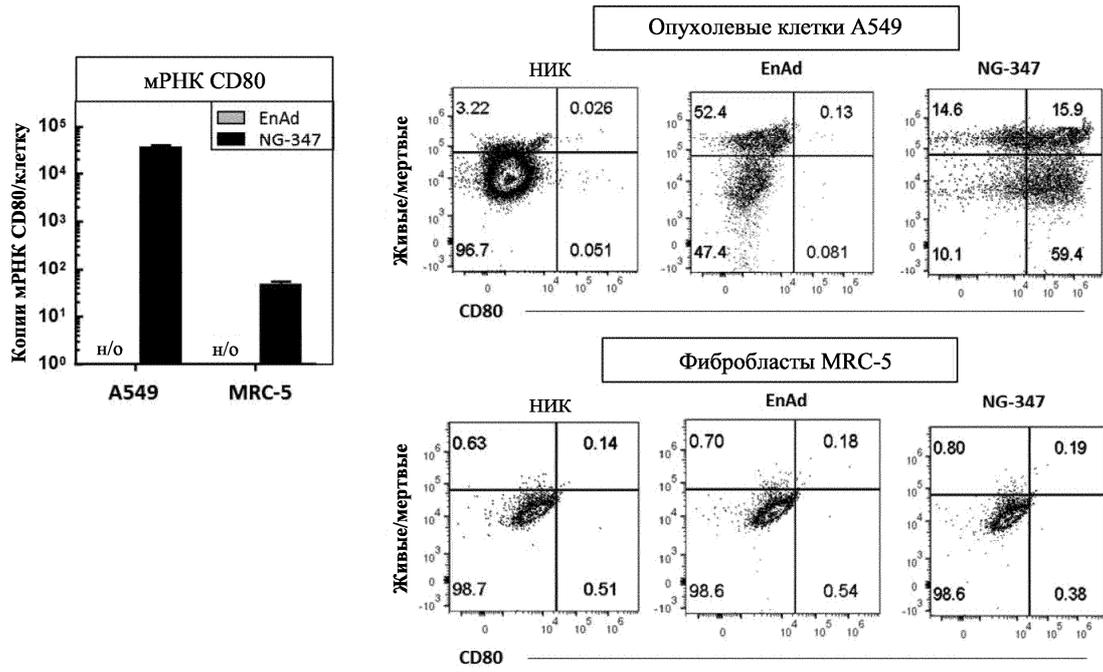
Фиг. 13



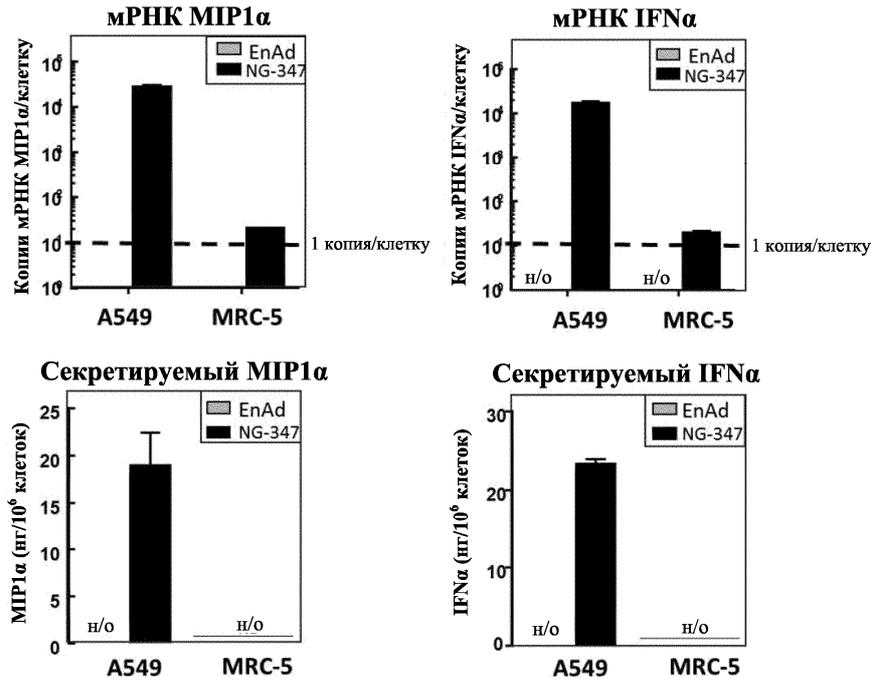
Фиг. 14



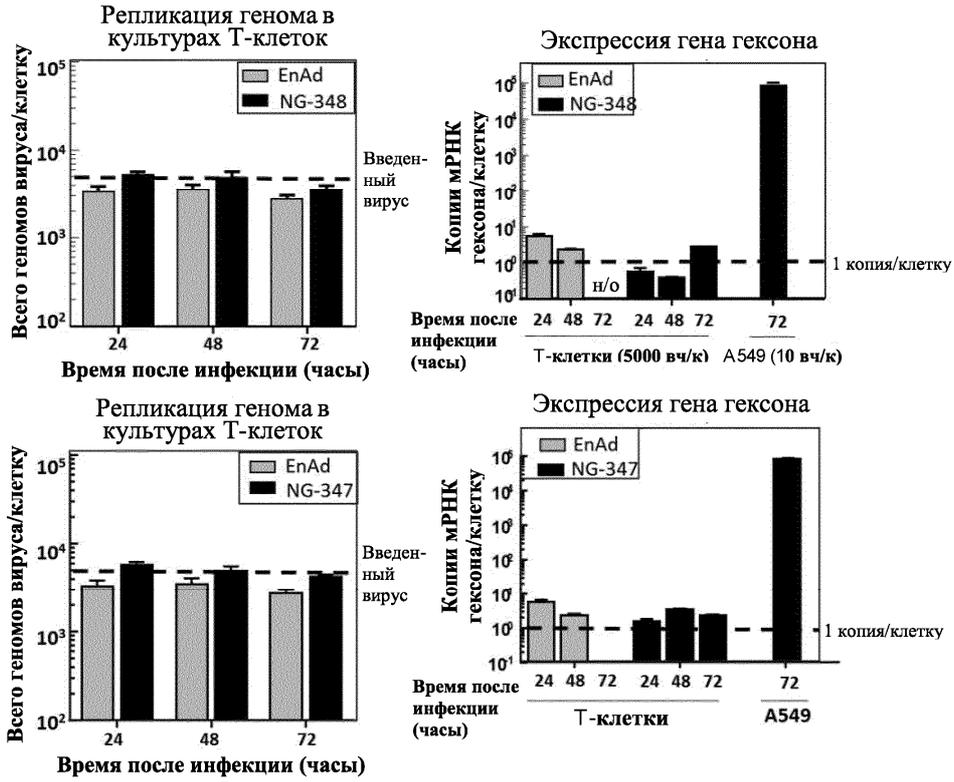
Фиг. 15



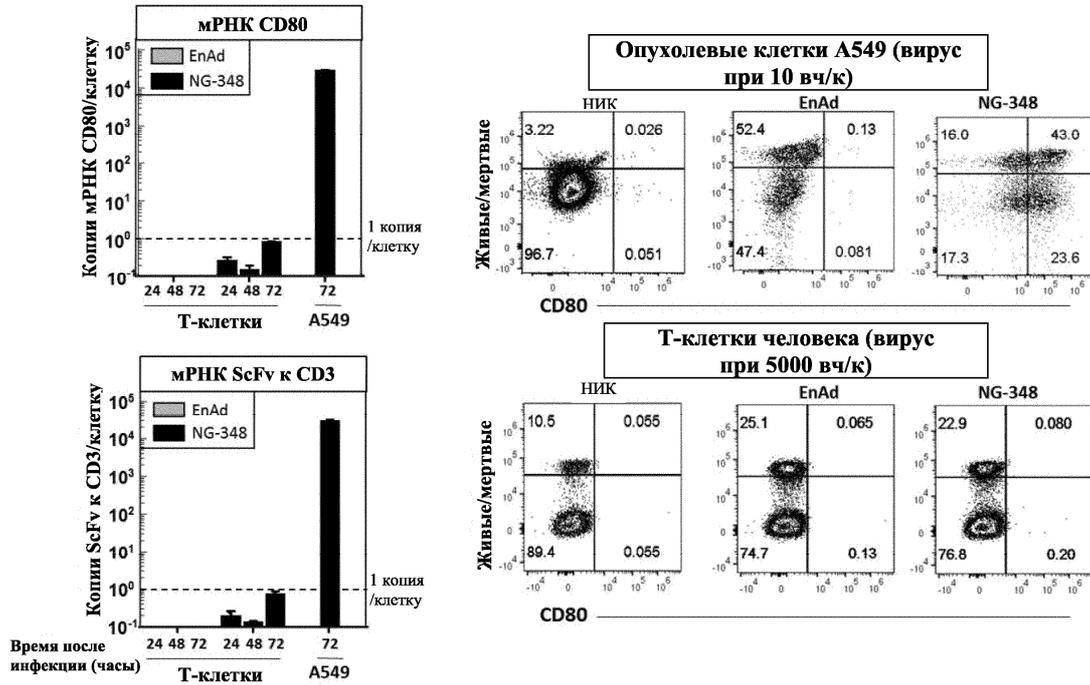
Фиг. 16



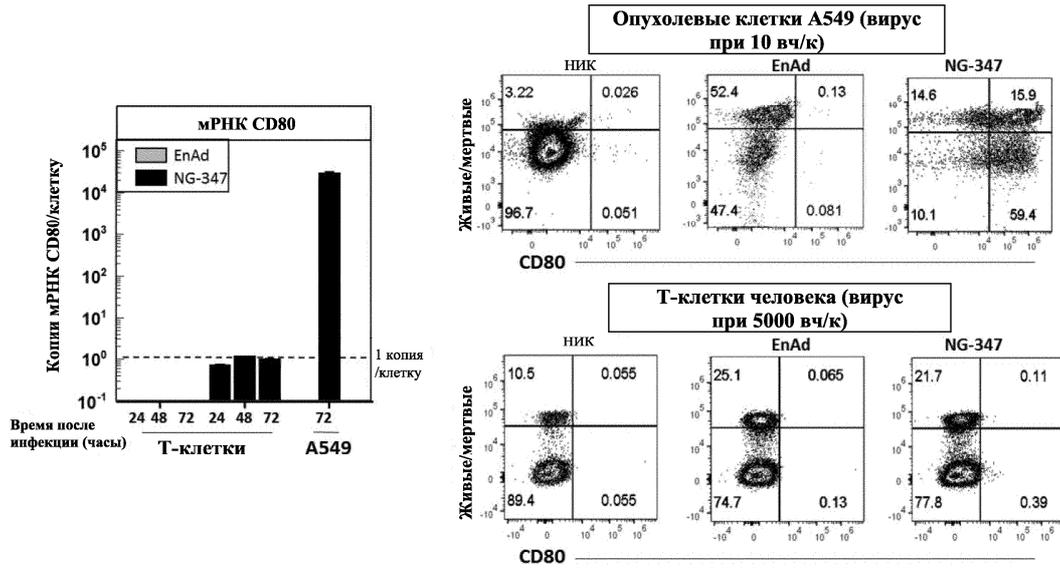
Фиг. 17



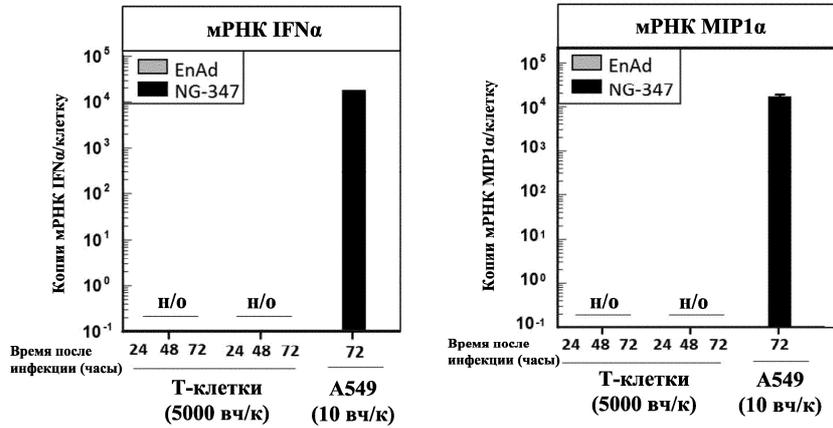
Фиг. 18



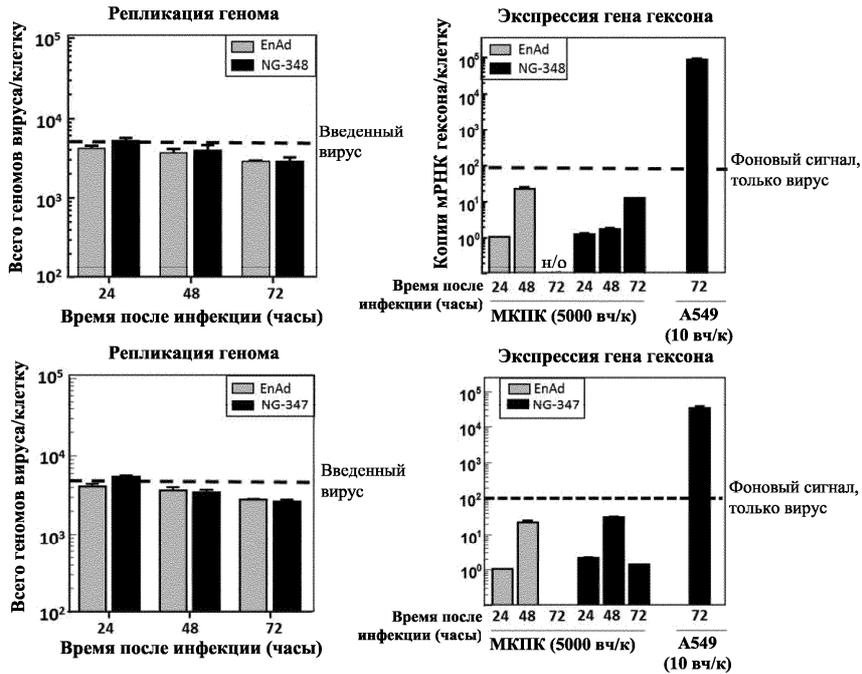
Фиг. 19



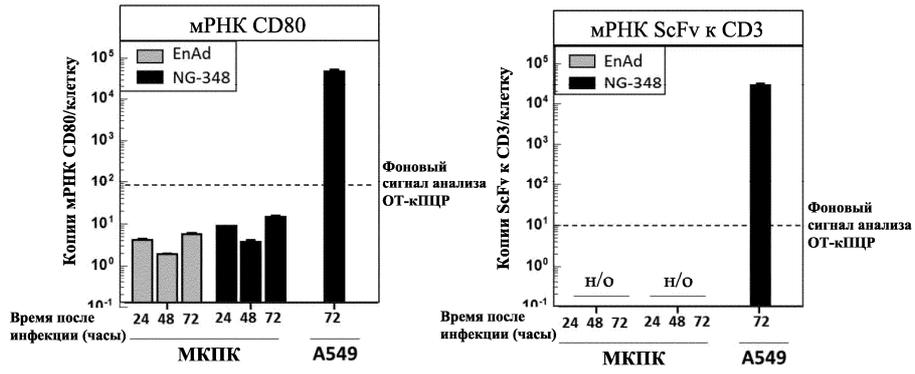
Фиг. 20



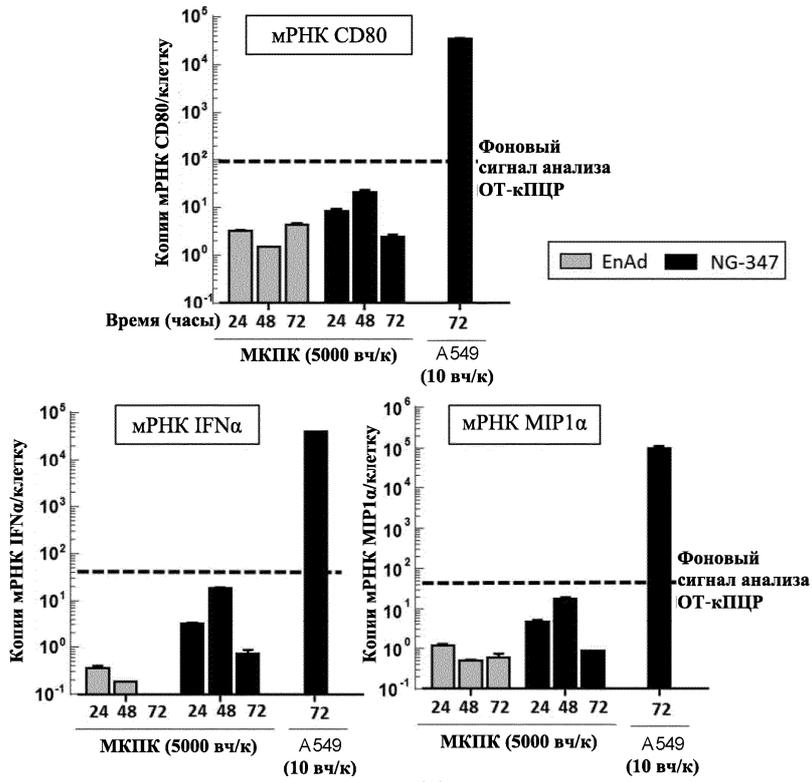
Фиг. 21



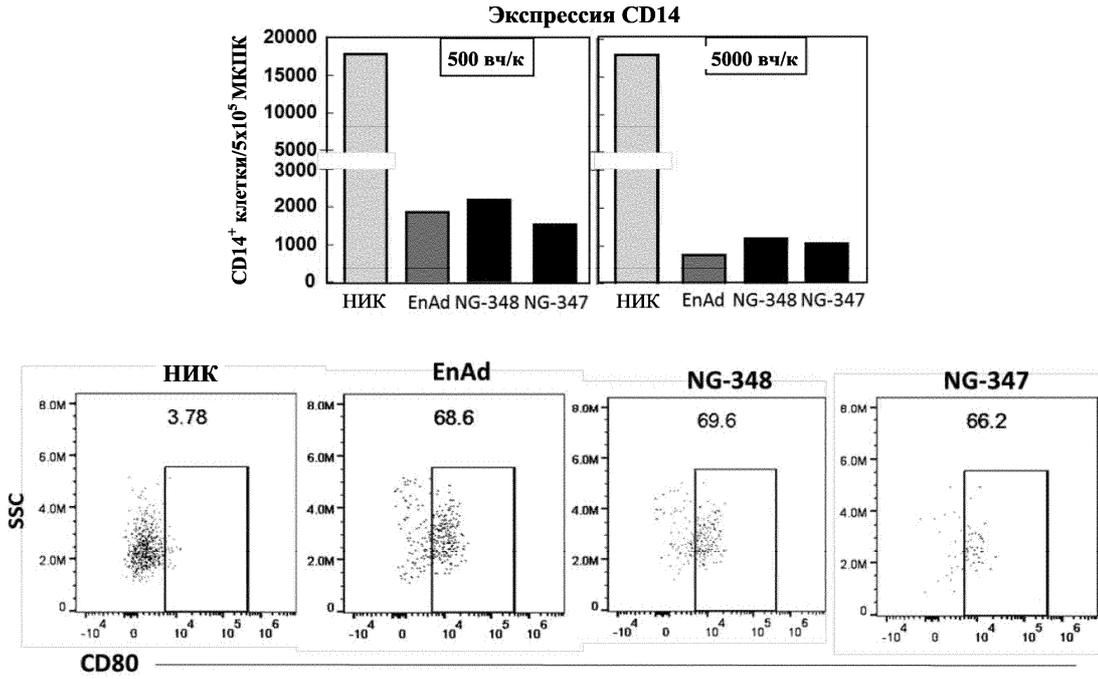
Фиг. 22



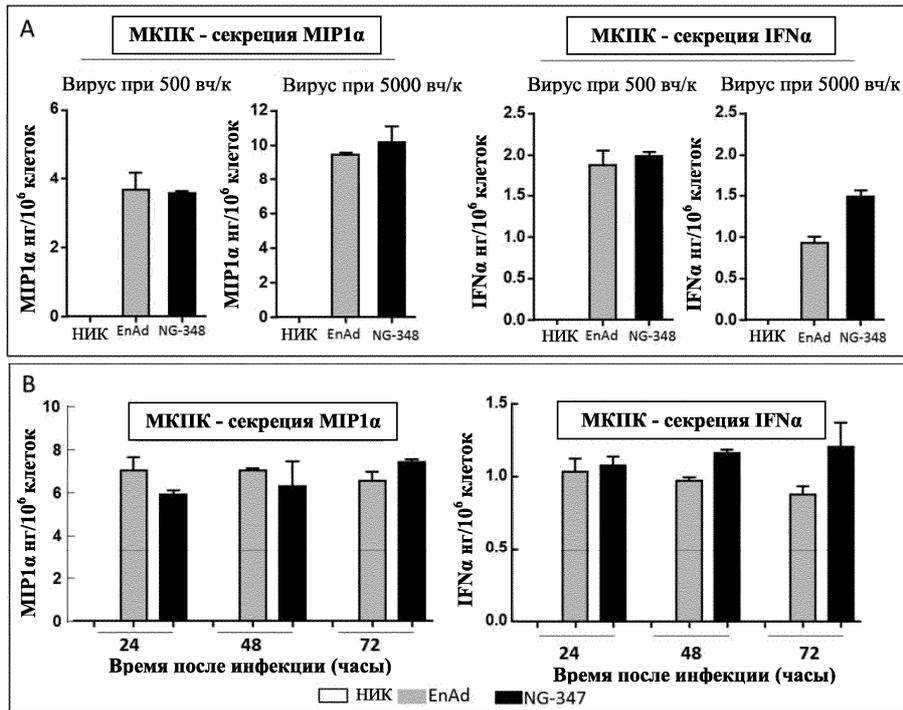
Фиг. 23



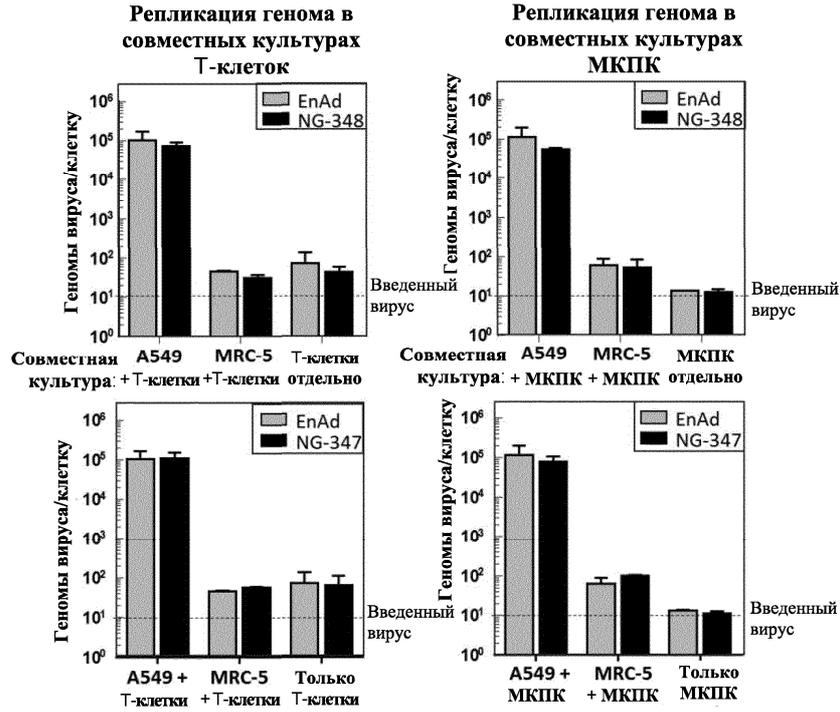
Фиг. 24



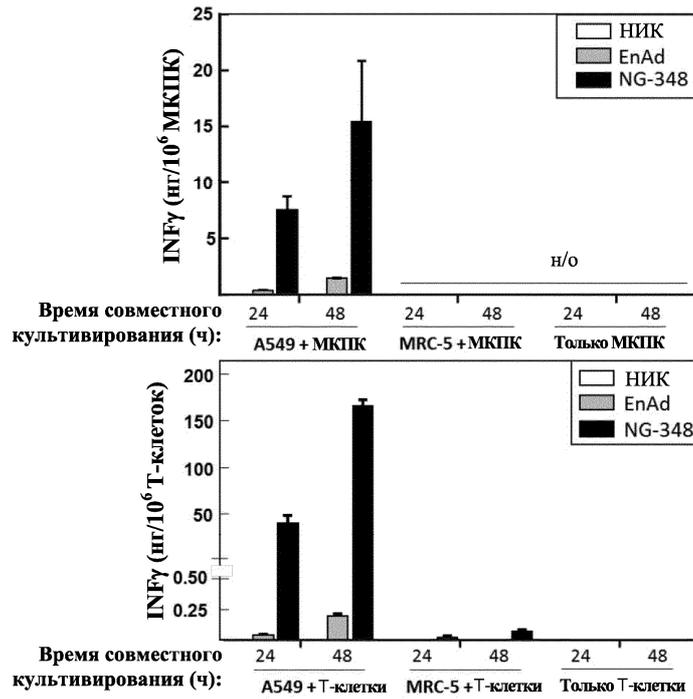
Фиг. 25



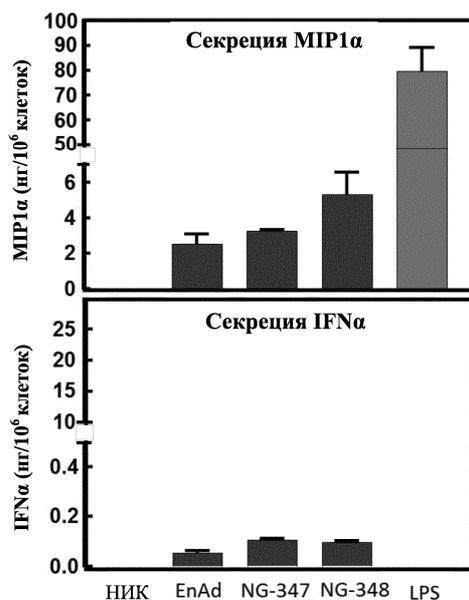
Фиг. 26



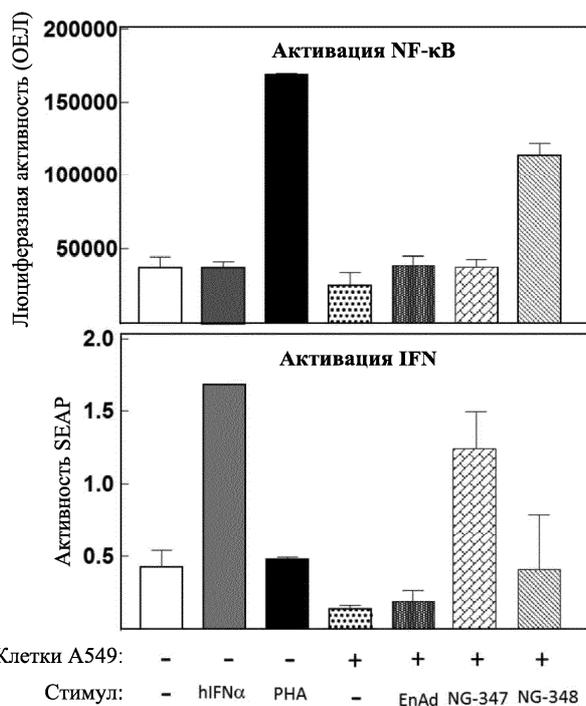
Фиг. 27



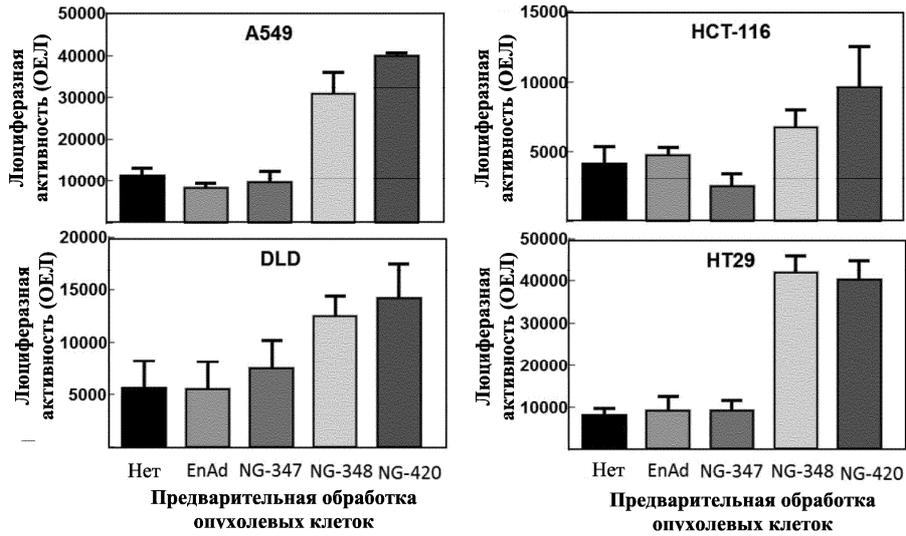
Фиг. 28



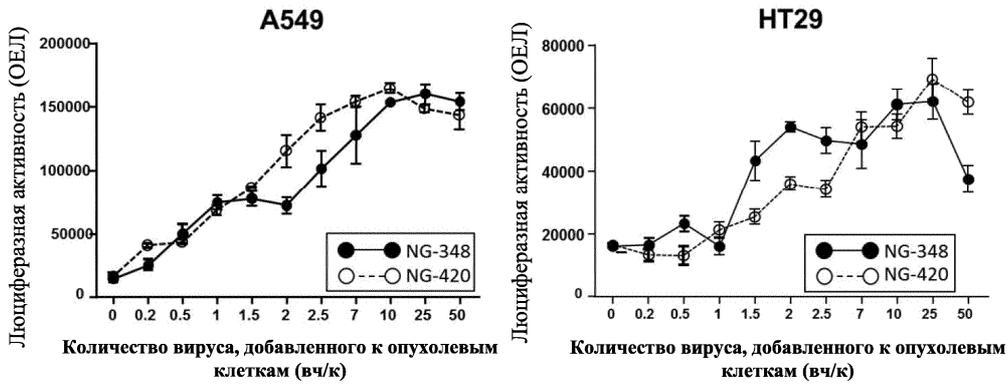
Фиг. 29



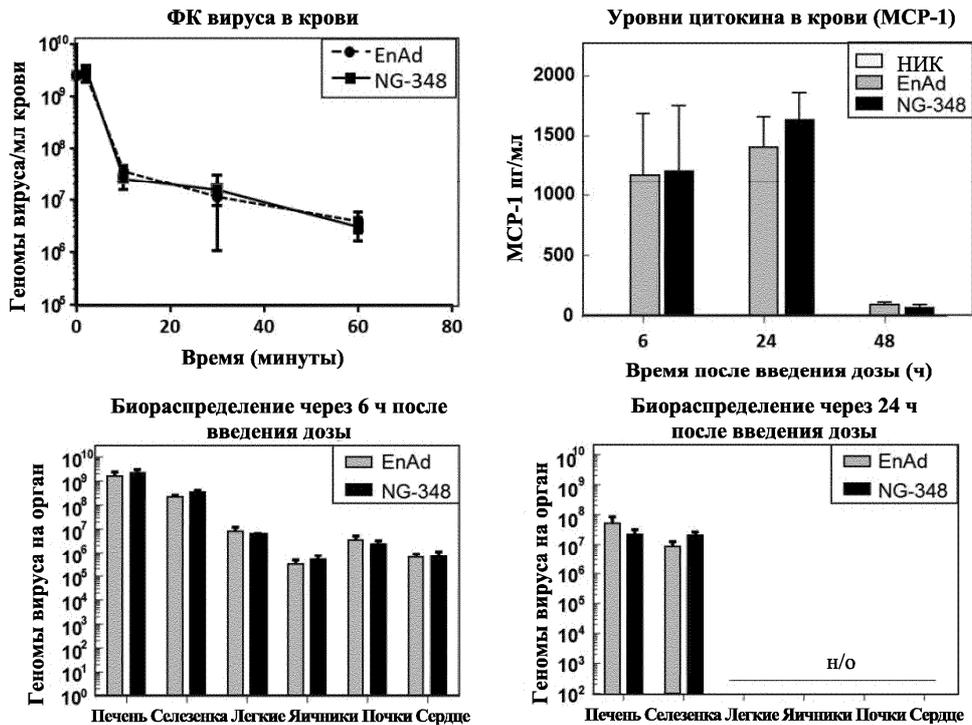
Фиг. 30



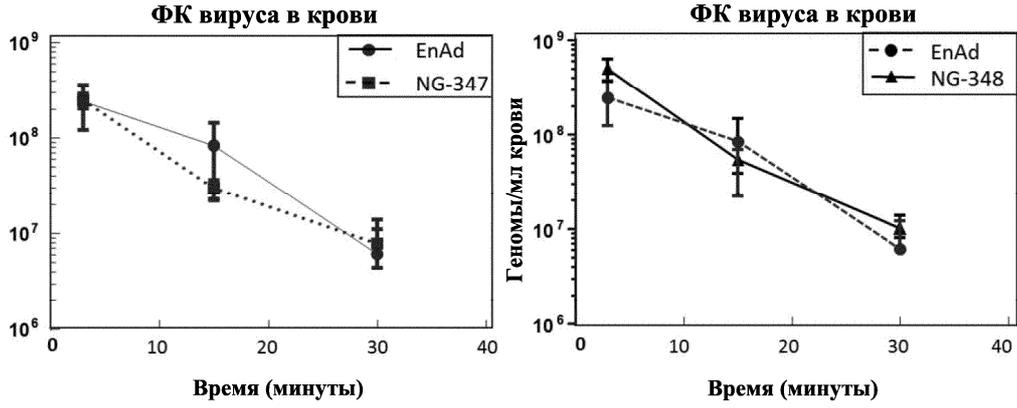
Фиг. 31



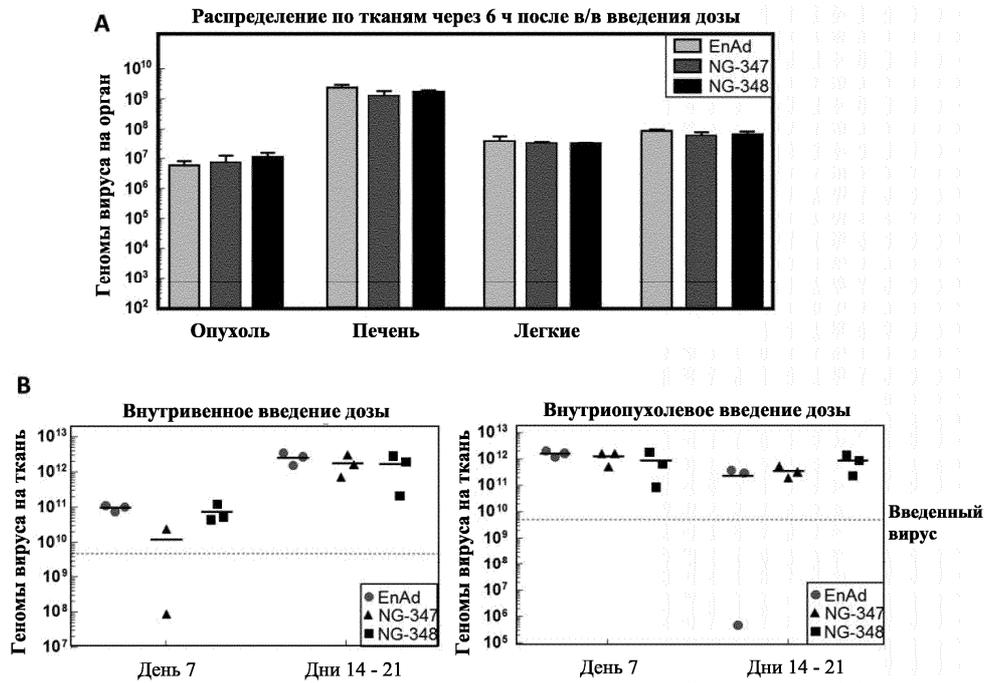
Фиг. 32



Фиг. 33

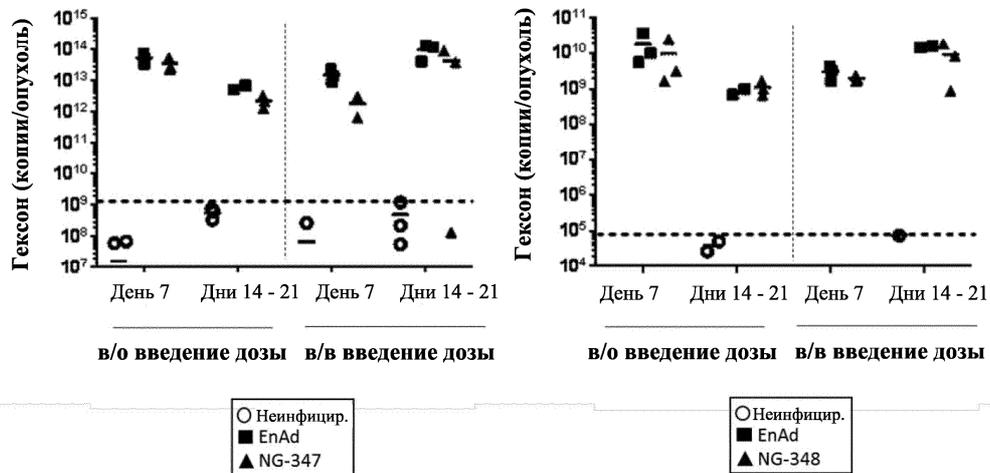


Фиг. 34



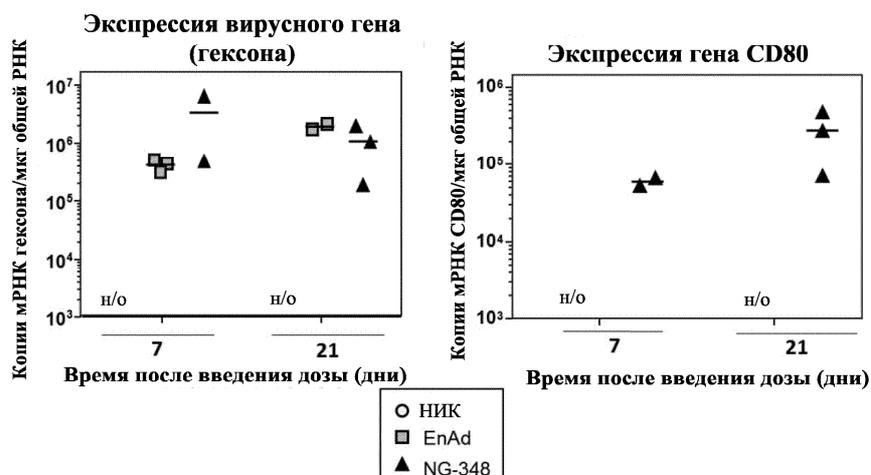
Фиг. 35

Экспрессия мРНК гексона вируса в опухолях НСТ-116



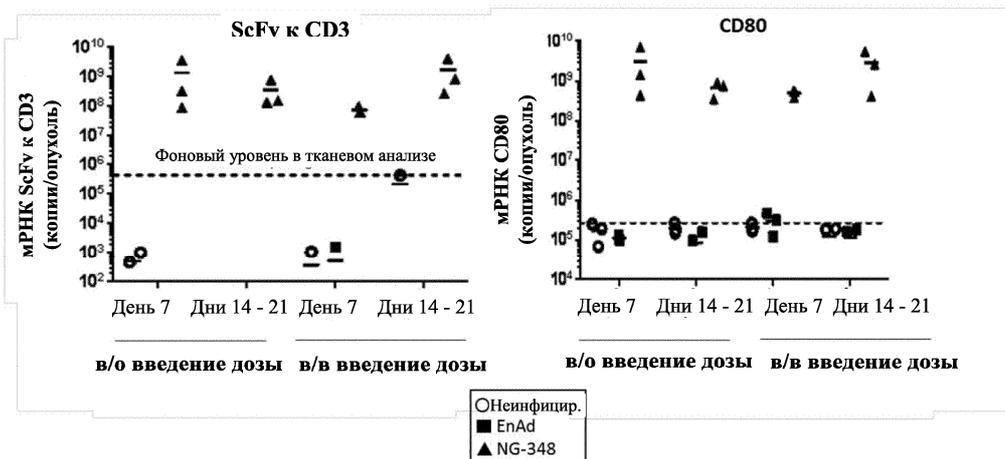
Фиг. 36

Экспрессия мРНК гексона и трансгена CD80 вирусом NG-348 в опухолях НСТ-116



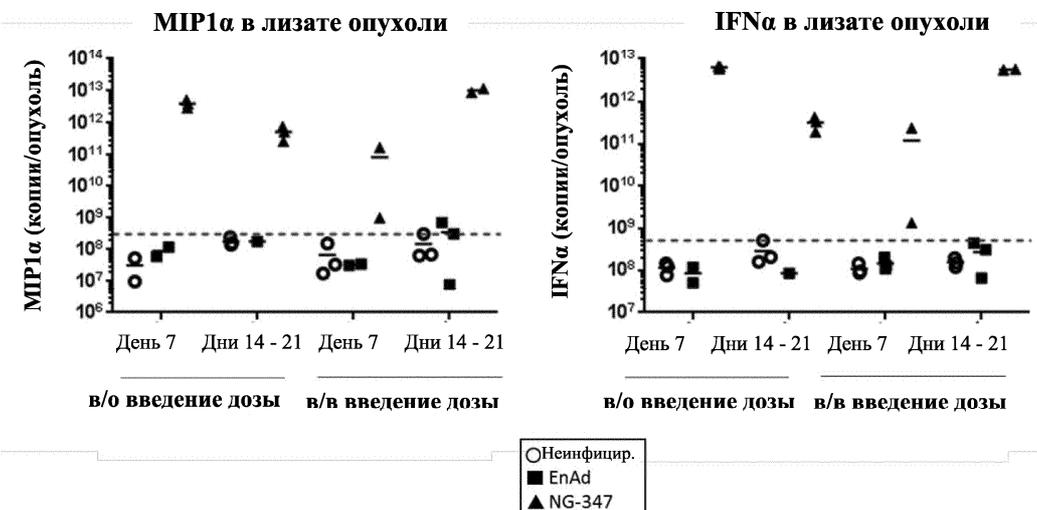
Фиг. 37

Экспрессия мРНК ScFv к CD3 и трансгена CD80 вирусом NG-348 в опухолях НСТ-116



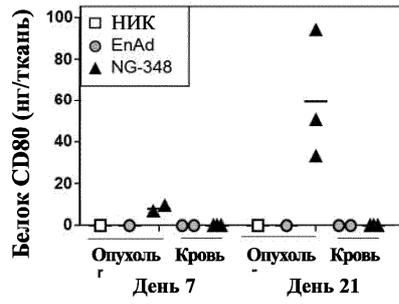
Фиг. 38

Экспрессия мРНК трансгенов MIP1 α и IFN α вирусом NG-347 в опухолях НСТ-116

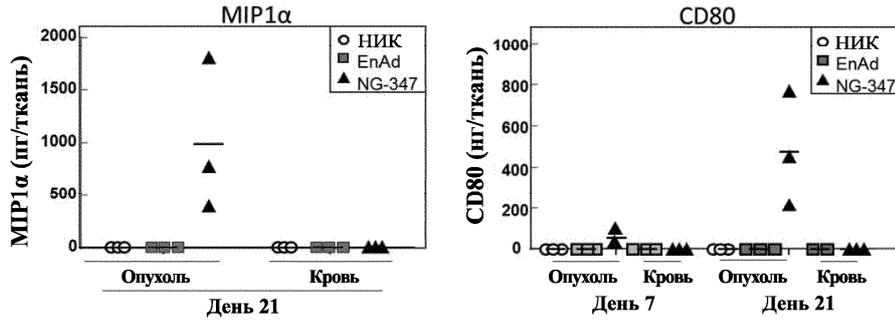


Фиг. 39

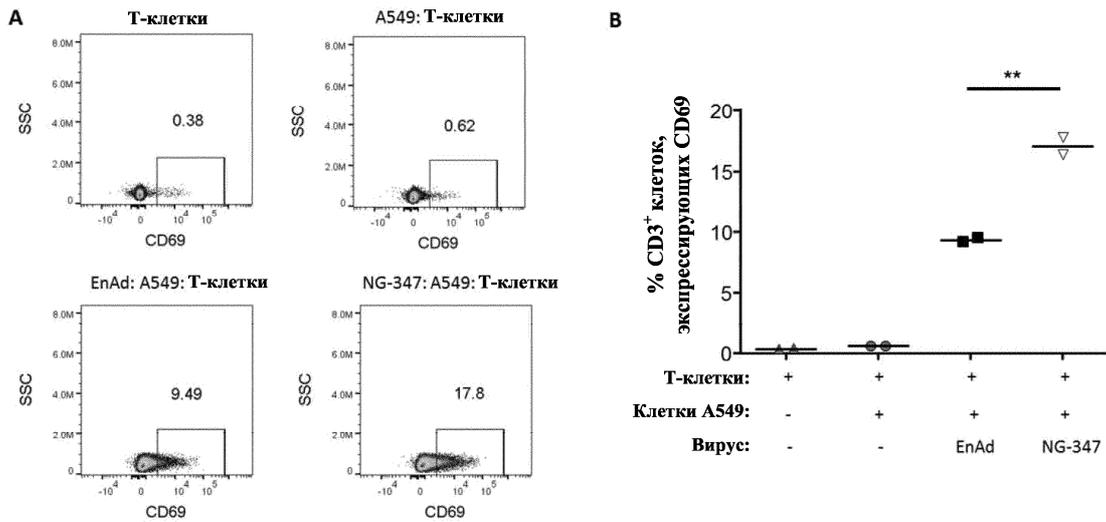
Экспрессия белка CD80 вирусом NG-348 (после однократного в/в введения дозы вируса)



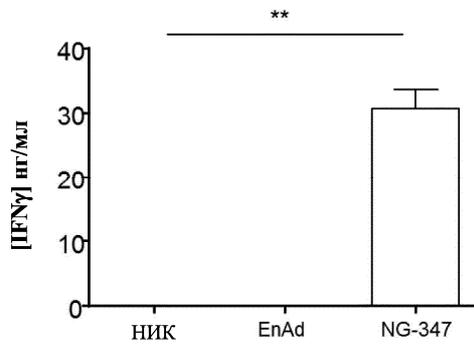
Экспрессия MIP1α и CD80 вирусом NG-347 (после однократного в/в введения дозы вируса)



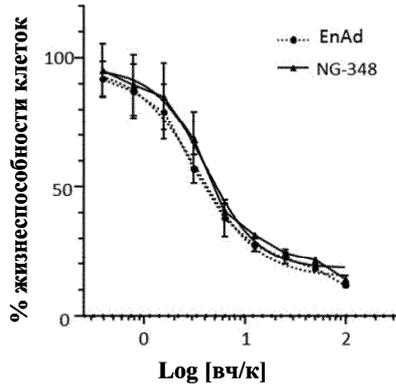
Фиг. 40



Фиг. 41

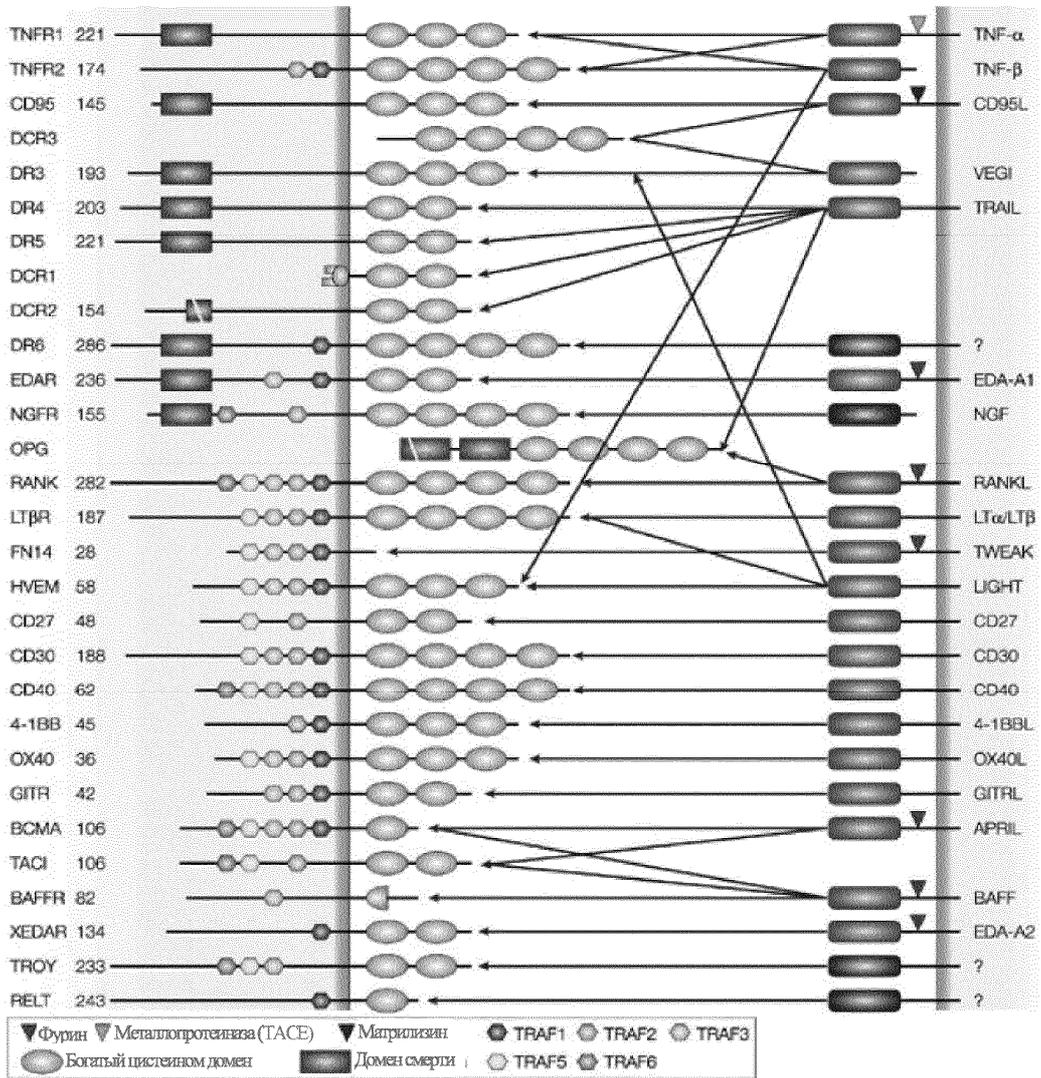


Фиг. 42



ВИРУС	ТИТР (вч/мл)	Инфекционный титр (БОЕ /мл)	Отношение инфицир. способности (Ч:И)
EnAd (Контр. 1)	3e12	7.83e10	38.3
EnAd (Контр. 2)	3e12	9.37e10	32.0
NG-348	6.68e12	3.31e11	20.2

Фиг. 43



Nature Reviews | Immunology

Фиг. 44

SEQ ID NO: 1 VH муромонаба-CD3 (ОКТ3)

QVQLQQSGAELARPGASVKMCKASGYTFTRYTMHWVKQRPQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKAT
LTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS

SEQ ID NO: 2 VL муромонаба-CD3 (ОКТ3)

DIVLTQSPAIMASAPGKVTMTCSASSSVSYMNWYQKSGTSPKRWIYDTSKLAGVPAHFRGSGSGTS
YSLTISGMEAEADAATYYCQWSSNPFTFGSGTKLEINR

SEQ ID NO: 3 Одноцепочечный Fv муромонаба-CD3 (ОКТ3)

QVQLQQSGAELARPGASVKMCKASGYTFTRYTMHWVKQRPQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKAT
LTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGSGGGSDIVL
TQSPAIMASAPGKVTMTCSASSSVSYMNWYQKSGTSPKRWIYDTSKLAGVPAHFRGSGSGTSYSLT
ISGMEAEADAATYYCQWSSNPFTFGSGTKLEINR

SEQ ID NO: 4 Заякоренная в мембрану форма одноцепочечного Fv к CD3 человека

MGWSCIIILFLVATATGVHSQVQLQQSGAELARPGASVKMCKASGYTFTRYTMHWVKQRPQGLEWIGY
INPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS
GGGGSGGGSGGGSDIVLTQSPAIMASAPGKVTMTCSASSSVSYMNWYQKSGTSPKRWIYDTSKLA
SGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEADAATYYCQWSSNPFTFGSGTKLEINRGSEQKLISEEDLNAV
QDTQEVIVVPHSLPFKVVISAILALVVLTIISLIILIMLWQKKPR

SEQ ID NO: 5 Заякоренная в мембрану форма одноцепочечного Fv к CD3 человека с C-концевой меткой V5

MGWSCIIILFLVATATGVHSQVQLQQSGAELARPGASVKMCKASGYTFTRYTMHWVKQRPQGLEWIGY
INPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS
GGGGSGGGSGGGSDIVLTQSPAIMASAPGKVTMTCSASSSVSYMNWYQKSGTSPKRWIYDTSKLA
SGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEADAATYYCQWSSNPFTFGSGTKLEINRGSEQKLISEEDLNAV
QDTQEVIVVPHSLPFKVVISAILALVVLTIISLIILIMLWQKKPRGS| PNPLLGLD метка

выделена жирным шрифтом

SEQ ID NO: 6 Последовательность VH теплизумаба

QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGKLEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFT
ISRDNKNTAFLQMDSLRPEDTGVYFCARYYDDHYCLDYWGQGTPTVTVSS

Фиг. 45

SEQ ID NO: 7 Последовательность VL теплизумаба

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASSSVSYMNWYQQTTPGKAPKRWIYDTSKLAGVPSRFRSGSGSGTD
YFTTISLQPEDIAATYYCQWSSNPFTFGQGTQLQITR

SEQ ID NO: 8 Последовательность тяжелой цепи теплизумаба

QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGKLEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFT
ISRDNKNTAFLQMDSLRPEDTGVYFCARYYDDHYCLDYWGQGTPTVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTS
GGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHNK
PSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 9 Последовательность легкой цепи теплизумаба

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASSSVSYMNWYQQTTPGKAPKRWIYDTSKLAGVPSRFRSGSGSGTD
YFTTISLQPEDIAATYYCQWSSNPFTFGQGTQLQITRTRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFF
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLTKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
FNRGEC

SEQ ID NO: 15 TM домен PDGFR

AVGQDTQEVIVVPHSLPFKVVISAILALVVLTIISLIILIMLWQKKPR

SEQ ID NO: 18 TM домен PDGFR с N-концевой меткой с-мус

gsEQKLISEEDLNAVQDTQEVIVVPHSLPFKVVISAILALVVLTIISLIILIMLWQKKPR

Фиг. 46

SEQ ID NO: 19 Лидерная последовательность VH человека HcVH

MGWSCIILFLVATATGVHS

SEQ ID NO: 21 Геном EnAd

TCTATCTATATAATATACCTTATAGATGGAATGGTGCCAATATGTAAATGAGGTGATTTTAAAAAGTGT
 GGATCGTGTGGTGATTGGCTGTGGGGTTAACGGCTAAAAAGGGGCGGTGCGACCGTGGGAAAAATGACGTT
 TTGTGGGGGTGGAGTTTTTTTGCAGTGTGCGCGGAAAATGTGACGCATAAAAAAGGCTTTTTTCTCACG
 GAACTACTTAGTTTTCCACGGTATTTAACAGGAAATGAGGTAGTTTTGACCGGATGCAAGTGAAAAAT
 GTTGATTTTCGCGCGAAAACTGAATGAGGAAGTGTTTTTCTGAATAATGTGGTATTTATGGCAGGGTGG
 AGTATTTGTTTCAGGGCCAGGTAGACTTTGACCCATTACGTGGAGGTTTCGATTACCGTGTTTTTTACCT
 GAATTTCCGCGTACCGTGTCAAAGTCTTCTGTTTTTACGTAGGTGTCAGCTGATCGCTAGGGTATTTAT
 ACCTCAGGGTTTTGTGTCAAGAGGCCACTCTTGAGTGCCAGCGAGAAGAGTTTTCTCCTCTGCGCCGGCA
 GTTTAATAATAAAAAAATGAGAGATTTGCGATTTCTGCCTCAGGAAATAATCTCTGCTGAGACTGGAAA
 TGAAAATATTGGAGCTTGTGGTGACGCCCCTGATGGGAGACGATCCGGAGCCACCTGTGCAGCTTTTTGA
 GCCTCCTACGCTTCAGGAACTGTATGATTTAGAGGTAGAGGGATCGGAGGATTTAATGAGGAAGCTGT
 AAATGGCTTTTTTACCGATTCTATGCTTTTAGCTGCTAATGAAGGGTTAGAATTAGATCCGCCTTTGGA
 CACTTTTGATACTCCAGGGTAATTTGTGAAAGCGGTACAGGTGTAAGAAAAATACCTGATTTGAGTTC
 CGTGGACTGTGATTTGCACTGCTATGAAGACGGGTTTCTCCGAGTGATGAGGAGGACCATGAAAAGGA
 GCAGTCCATCGAGACTGCAGCGGGTGAGGGAGTGAAGGCTGCCAATGTGGTTTTGAGTTGGATTGCC
 GGAGCTTCTCGACATGGCTGTAAAGTCTTGTGAATTTACAGGAAAAATACTGGAGTAAAGGAACCTGT
 ATGTTGCTTTTTGTATATGAGAACGCACTGCCACTTTATTTACAGTAAGTGTGTTTAAAGTTAAAAATTA
 AAGGAATATGCTGTTTTTTCACATGTATATTGAGTGTGAGTTTTGTGCTTCTTATTATAGGTCCTGTGTC
 TGATGCTGATGAATCACCATCTCCTGATTCTACTACCTCACCTCCTGAGATTCAAGCACCTGTTCTGT
 GGACGTGCGCAAGCCCATTCCTGTGAAGCTTAAGCCTGGGAAACGTCCAGCAGTGGAAAAACTTGAGGA
 CTTGTTACAGGGTGGGGACGGACCTTTGGACTTGAGTACACGAAACGTCCAAGACAATAAGTGTCCCA
 TATCCGTGTTTTACTTAAGGTGACGTCAATATTTGTGTGACAGTGCAATGTAATAAAAAATATGTTAACTG
 TTCCTGTTTTTATGCTTTTTGGGCGGGGACTCAGGTATATAAGTAGAAGCAGACCTGTGTGGTTAG
 CTCATAGGAGCTGGCTTTCATCCATGGAGGTTTGGGCCATTTTGAAGACCTTAGGAAGACTAGGCAAC
 TGTTAGAGAACGCTTCGGACGGAGTCTCCGGTTTTTGGAGATTCTGGTTCGCTAGTGAATTAGCTAGGG
 TAGTTTTTAGGATAAAACAGGACTATAAACAAGAAATTTGAAAAGTTGTTGGTAGATTGCCAGGACTTT
 TTGAAGCTCTTAATTTGGGCCATCAGGTTCACTTTAAAGAAAAAGTTTTATCAGTTTTAGACTTTTTCAA
 CCCCAGGTAGAACTGCTGCTGTGCTGTTCTTACTTTTTATATTAGATAAATGGATCCCGCAGACTC
 ATTTACAGCAGGGGATACGTTTTGGATTTTCATAGCCACAGCATTGTGGAGAACATGGAAGGTTGCGAAGA
 TGAGGACAATCTTAGGTTACTGGCCAGTGCAGCCTTTGGGTGTAGCGGGAATCCTGAGGCATCCACCGG
 TCATGCCAGCGGTTCTGGAGGAGGAACAGCAAGAGGACAACCCGAGAGCCGGCCTGGACCCTCCAGTGG
 AGGAGCGGAGTAGCTGACTTGTCTCCTGAACGCAACGGGTGCTTACTGGATCTACGTCCACTGGACG
 GGATAGGGGCGTTAAGAGGGAGAGGGCCTCTAGTGGTACTGATGCTAGATCTGAGTTGGCTTTAAGTTT
 AATGAGTGCAGAGACTCCTGAAACCATTTGGTGGCATGAGGTTTCAGAAAGAGGGAAGGGATGAGTTTC
 TGTAATGCAGGAGAAATATTCCTGGAACAGGTGAAAACATGTTGGTTGGAGCCTGAGGATGATTGGGA
 GGTGGCCATTAATAATATGCCAAGATAGCTTTGAGGCCTGATAAACAGTATAAGATTACTAGACGGAT
 TAATATCCGGAATGCTTGTACATATCTGGAATGGGGCTGAGGTGGTAATAGATACTCAAGACAAGGC
 AGTTATTAGATGCTGCATGATGGATATGTGGCTGGGGTAGTCGGTATGGAAGCAGTAACTTTTGTAAA
 TGTTAAGTTTAGGGGAGATGGTTATAATGGAATAGTGTTTATGGCCAATACCAAATTTATATGTCATGG
 TTGTAGCTTTTTTGGTTTCAACAATACCTGTGTAGATGCCTGGGGACAGGTTAGTGTACGGGGATGTAG
 TTTCTATGCGTGTGGATTGCCACAGCTGGCAGAACCAAGAGTCAATTTGTCTCTGAAGAAATGCATATT
 TCAAAGATGTAACCTGGGCATTCTGAATGAAGGCGAAGCAAGGGTCCGCCACTGCGCTTCTACAGATAC
 TGGATGTTTTTATTTGATTAAGGGAAATGCCAGCGTAAAGCATAACATGATTTGCGGTGCTTCCGATGA
 GAGCCCTTATCAAATGCTCACTTGTGCTGGTGGCATTGTAATATGCTGGCTACTGTGCATATTTGTTTC

CCATCAACGCAAAAAATGGCCTGTTTTTGTATCACAATGTGATGACGAAGTGTACCATGCATGCAGGTGG
 GCGTAGAGGAATGTTTATGCCTTACCAGTGTAAACATGAATCATGTGAAAGTGTGTTGGAACCAGATGC
 CTTTTCCAGAATGAGCCTAACAGGAATTTTTGACATGAACATGCAAATCTGGAAGATCCTGAGGTATGA
 TGATACGAGATCGAGGTACGCGCATGCGAATGCGGAGGCAAGCATGCCAGGTCCAGCCGGTGTGTGT
 AGATGTGACTGAAGATCTCAGACCCGGATCATTTGGTTATTGCCCGCACTGGAGCAGAGTTCGGATCCAG
 TGGAGAAGAACTGACTAAGGTGAGTATTGGGAAAACCTTTGGGGTGGGATTTTCAGATGGACAGATTGA
 GTAAAAATTTGTTTTTCTGTCTTGCAGCTGTCTAGTGGAAACGCTTCTTTAAGGGGGGAGTCTTC
 AGCCCTTATCTGACAGGGCTCTCCCATCTGGGCAGGAGTTCGTGAGAAATGTTATGGGATCTACTGTG
 GATGGAAGACCCGTCACCCCGCAATTCTTCAACGCTGACCTATGCTACTTTAAGTTCCTCACCTTTG
 GACGCAGCTGCAGCTGCCGCCGCCGCTTCTGTGCCGCTAACACTGTGCTTGGAAATGGGTTACTATGGA
 AGCATCATGGCTAATTCACCTTCTCTAATAACCTTCTACCCTGACTCAGGACAAGTTACTTGTCCCT
 TTGGCCAGCTGGAGGCTTTGACCCCAACGCTCTGGTGAACCTTTCTCAGCAGGTGGTTCGAGTTGCGGTA
 CAAACTGAGTCTGCTGTGCGCACGGCAAAGTCTAAATAAAAAAATCCAGAAATCAATAAATAAACA
 AAGCTTGTGTTGATTAAAAATCAAGTGTTTTTATTTCAATTTTTCGCGCACGGTATGCCCTAGACCACC
 GATCTCTATCATTGAGAACTCGGTGGATTTTTTCCAGGATCCTATAGAGGTGGGATTGAATGTTTAGAT
 ACATGGGCATTAGGCCGCTTTTGGGGTGGAGATAGCTCCATTGAAGGGATTTCATGCTCCGGGGTAGTGT
 TGTAATCACCCAGTCATAACAAGGTGCGAGTGCATGGTGTGCACAATATCTTTTAGAAGTAGGCTGA
 TTGCCACAGATAAGCCCTTGGTGTAGGTGTTTACAAAACCGGTTGAGCTGGGATGGGTGCATTCGGGGTG
 AAATTATGTGCATTTTGGATTGGATTTTTAAGTTGGCAATATTGCCGCCAAGATCCCGTCTTGGGTCA
 TGTTATGAAGGACCACCAAGACGGTGTATCCGGTACATTTAGGAAATTTATCGTGCAGCTTGGATGGAA
 AAGCGTGGAAAAATTTGGAGACACCCTTGTGTCTTCCAGATTTTCCATGCACTCATCCATGATAATAG
 CAATGGGGCCGTGGGCAGCGCGCGGGCAAACAGTTCGGTGGGTCTGACACATCATAGTTATGTTCCCT
 GAGTTAAATCATCATAAGCCATTTAATGAATTTGGGGCCGAGAGTACCAGATTTGGGGTATGAATGTTT
 CTTCCGGGCCCCGGAGCATAGTTCCCTCACAGATTTGCATTTCCCAAGCTTTCAGTTCCGAGGGTGGAA
 TCATGTCCACCTGGGGGGCTATGAAAAACACCTTCTGGGGCGGGGGTGAATTAATGTGATGATAGCA
 AATTTCTGAGCAATTGAGATTTGCCACATCCGGTGGGGCCATAAATGATTCCGATTACGGGTGTCAGGT
 GGTAGTTTAGGGAACGGCAACTGCCGTCTTCTCGAAGCAAGGGGGCCACCCTCGTTCATCATTTCCCTTA
 CATGCATATTTTCCCGCACCAAATCCATTAGGAGGCGCTCTCCTCCTAGTGATAGAAGTCTTGTAGTG
 AGGAAAAGTTTTTCCAGCGTTTTTCCAGCCGTGAGCCATGGGCATTTTGGAGAGAGTTTGCTGCAAAAGTT
 CTAGTCTGTTCCACAGTTCAGTGTGTCTATGGCATCTCGATCCAGCAGACCTCCTCGTTTCGCGG
 GTTTGGACGGCTCCTGGAATAGGGTATGAGACGATGGGCGTCCAGCGCTGCCAGGGTTCGGTCTTCCA
 GGGTCTCAGTGTTCGAGTCAGGTTGTTTTCCGTACAGTGAAGGGGTGTGCGCCTGCTTGGGCGCTTCC
 CAGGTTGCGCTTCCAGATCCTGCTGGTCAAAACTTCTGTGCTTGGCGCCTGTATGTCGGCCAA
 GTAGCAGTTTACCATGAGTTCGTAGTTGAGCGCCTCGGCTGCGTGGCCTTTGGCGCGGAGCTTACCTTT
 GGAAGTTTTCTTGATACCGGGCAGTATAGGCATTTCCAGCGCATAACAATTTGGGCGCAAGGAAAACGGA
 TTCTGGGGAGTATGCATCTGCGCCGCAGGAGGCGCAAACAGTTCACATTCACCAGCCAGGTTAAATC
 CGGTTTCAATGGGGTCAAAAAACAAGTTTTTCCGCCATATTTTTTGTGATGCGTTTTCTTACCTTTGGTCTCCAT
 GAGTTCGTGTCTCGTTGAGTGACAAACAGGCTGTCCGTGTCCCGTAGACTGATTTTACAGGCCTCTT
 CTCCAGTGGAGTGCCTCGGTCTTCTTTCGTACAGGAACTCTGACCCTCTGATACAAAGGCGCGCTCCA
 GGCCAGCACAAAGGAGGCTATGTGGGAGGGTAGCGATCGTTGTCAACCAGGGGGTCCACCTTTTCCAA
 AGTATGCAAACACATGTACCCCTCTTCAACATCCAGGAATGTGATTGGCTTGTAGGTGATTTTACAGTG
 ACCTGGGGTCCCCGCTGGGGGGGTATAAAAGGGGGCGGTTCTTTGCTCTTCTCACTGTCTTCCGGATC
 GCTGTCCAGGAACGTCAGCTGTGGGGTAGGTATTCCTCTCGAAGGCGGGCATGACCTCTGCACTCAG
 GTTGTGAGTTTTCTAAGAACGAGGAGGATTTGATATGACAGTGCCGGTTGAGATGCCTTTTCATGAGGTT
 TTCGTCCATCTGGTCAAAAAACACAATTTTTTTTATTTGTCAGTTTGGTGGCAATGATCCATACAGGGC
 GTTGGATAAAAGTTTGGCAATGGATCGCATGGTTTGGTCTTTTTCTTGTCCGCGCGCTCTTTGGCGGC
 GATGTTGAGTTGGACATACTCGCGTGCCAGGCACTTCCATTCCGGGAAGATAGTTGTTAATTCATCTGG
 CACGATTTCTCACTTGGCCACCCTCGATTATGCAAGGTAATTAATCCACACTGGTGGCCACCTCGCCTCG
 AAGGGGTTTCAATGGTCCAACAGAGCCTACCTCTTTCCTAGAACAGAAAGGGGGAGTGGGTCTAGCAT
 AAGTTCATCGGGAGGGTCTGCATCCATGGTAAAGATTTCCCGAAGTAAATCCTTATCAAAATAGCTGAT
 GGGAGTGGGGTCACTAAGGCCATTTGCCATTTCTGAGCTGCCAGTGCAGCTCATATGGGTTAAGGGG
 ACTGCCCCATGGCATGGGATGGGTGAGTGCAGAGGCATACATGCCACAGATGTCATAGACGTAGATGGG

ATCCTCAAAGATGCCTATGTAGGTTGGATAGCATCGCCCCCTCTGATACTTGTCTGCACATAGTCATA
 TAGTTTCATGTGATGGCGCTAGCAGCCCCGGACCCAAGTTGGTGCATTGGGTTTTTCTGTTCTGTAGAC
 GATCTGGCGAAAAGATGGCGTGAGAATTGGAAGAGATGGTGGTCTTTGAAAAATGTTGAAATGGGCATG
 AGGTAGACCTACAGAGTCTCTGACAAAAGTGGGCATAAGATTCTTGAAGCTTGGTTACCAGTTCGGCGGT
 GACAAGTACGCTTAGGGCGCAGTAGTCAAGTGTCTTGAATGATGTCATAACCTGGTTGGTTTTTCTT
 TTCCCACAGTTCGCGGTGAGAAGGATTTCTTCGCGATCCTTCCAGTACTCTTCTAGCGGAAACCCGTC
 TTTGTCTGCACGGTAAGATCCTAGCATGTAGAAGTATTAAGTGCCTTGTAAAGGCGAGCAGCCCTTCTC
 TACGGGTAGAGAGTATGCTTGTAGCAGCTTTTCGTAGCGAAGCGTGAGTAAGGGCAAAGGTGTCTCTGAC
 CATGACTTTGAGGAATTTGGTATTTGAAGTGCATGTCGTACAGGCTCCCTGTCCCAGAGTTGGAAGTC
 TACCCGTTTCTTGTAGGCGGGGTTGGGCAAAGCGAAAAGTAAACATCATTGAAGAGAATCTTGCCGGCCCT
 GGGCATGAAATTCGAGTGTGCGAAAAGGCTGTGGTACTTCCGCTCGGTTATTGATAACCTGGGCAGC
 TAGGACGATCTCGTCAAACCGTTGATGTTGTGTCCTACGATGTATAATTCTATGAAACGCGGCCTGCC
 TCTGACGTGAGGTAGCTTACTGAGCTCATCAAAGTTAGGCTGTGGGGTCAAGTAAAGGCGTAGTGTTC
 GAGAGCCCATTCGTGCAGGTGAGGATTCGCTTTAAGGAAGGAGGACCAGAGGTTCCACTGCCAGTGTGT
 TTGTAAGTGGTCCCGTACTGACGAAAATGCCCTCCGACTGCCATTTTTTCTGGGGTGGCAATAGAA
 GGTTTTGGGGTCCGCCAGCGATCCACTTGAGTTTTATGGCGAGGTATAGCGGATGTTGACGAG
 CCGCTGGTCTCCAGAGAGTTTCATGACCAGCATGAAGGGGATTAGCTGCTTGCCAAAGGACCCCATCCA
 GGTGTAGGTTTTCCACATCGTAGGTGAGAAAGAGCCTTTCTGTGCGAGGATGAGAGCCAATCGGGAAGAA
 CTGGATCTCTGCCACCAGTTGGAGGAATGGCTGTGATGTGATGGAAGTAGAACTCCCTGCGACGCGC
 CGAGCATTATGCTTGTGCTTGTACAGACGGCCGAGTAGTGCAGCGTTGCACGGGTGTATCTCGTG
 AATGAGTTGTACCTGGCTTCCCTTGTACGAGAAATTCAGTGGGAAGCCGAGGCCGCGGATTGTATCTC
 GTGCTTTACTATGTTGTCTGCATCGGCCGTTCATCTTCTGTCTCGATGGTGGTCACTGACGAGCCC
 TCGCGGGAGGCAAGTCCAGACCTCGGCGGGCAGGGGCGGAGCTCGAGGACGAGAGCGCGCAGGCTGGA
 GCTGTCCAGGGTCTGAGACGCTGCGGACTCAGGTAGTAGGCAGTGTGAGGAGATTAAGTGTGATGAT
 CTTTTGGAGGGCTGCGGGAGGTTCAAGTAGTACTGATCTCAACGGGTCCGTTGGTGAGATGTGAT
 GGCTTGCAGGGTCCGTTGTCCTTGGGCGCTACCACCGTCCCTTGTTTTTTCTTTGGACGGCGGTGG
 CTCTGTTGCTTCTGATGTTTAGAAGCGGTGTGAGGGCGCGCACCGGGCGGCAGGGCGGCTCGGGA
 CCCGGCGCATGGCTGGCAGTGGTACGTGCGCGCCGCGCGCGGGTAGGTTCTGGTACTGCGCCCTGAGA
 AGACTCGCATGCGCGACGACGCGGGCGGTTGACATCCTGGATCTGACGCCTCTGGGTGAAAAGTACCGGC
 CCCGTGAGCTTGAACCTGAAAGAGAGTTCAACAGAATCAATCTCGGTATCGTTGACGGCGGCTTGCCTA
 AGGATTTCTTGCACGTACCAGAGTTGTCTGGTAGGCGATCTCCGCCATGAACTGCTCGATCTCTTCC
 TCTTGAAGATCTCCGCGGCCCGCTCTCTCGACGGTGGCCGCGAGGTGCTTGGAGATGCGCCCAATGAGT
 TGAGAGAATGCATTCATGCCCCCTCGTTCAGACGCGGCTGTAGACCACGGCCCCACGGGATCTCTC
 GCGCGCATGACCACCTGGGCGAGGTTGAGCTCCACGTGGCGGGTGAAGACCGCATAGTTGCATAGGCGC
 TGGAAAAGGTAGTTGAGTGTGGTGGCGATGTGCTCGGTGACGAAGAAATACATGATCCATCGTCTCAGC
 GGCATCTGCTGACATCGCCAGAGCTTCCAAGCGCTCCATGGCTCGTAGAAGTCCACGGCAAATTA
 AAAAAGTGGAGTTTTCGCGCGGACACGGTCAACTCCTCTTCCAGAAGACGGATAAGTTCGGCGATGGTG
 GTGCGCACCTCGCGCTCGAAAGCCCTGGGATTTCTTCCCAATCTCTTCTTCTTCCACTAACATCTCT
 TCCTCTTCAAGTGGGCTGCAGGAGGAGGGGAACGCGCGACCCGGCGGCACGGGCAGACGGTCCG
 ATGAATCTTCAATGACCTCTCCGCGGGCGGCGCATGGTTTTAGTACGGCGCGCCGTTCTCGCGC
 GGTCGCGAGAGTAAAAACACCGCCGCGCATCTCCTTAAAGTGGTACTGGGAGGTTCTCCGTTTGGGAGG
 GAGAGGGCGCTGATTATACATTTTTATTAATTGGCCGTAGGGACTGCACGCAGAGATCTGATCGTGTCA
 AGATCCACGGGATCTGAAAACCTTTTCGACGAAAGCGTCTAACAGTCCAGTCCAAAGGTAGGCTGAGT
 ACGGCTCTTGTGGGCGGGGTTGGTTATGTGTTGGTCTGGGTCTTCTGTTTCTTCTCATCTCGGGAA
 GGTGAGACGATGCTGCTGGTGTGAAATTAAGTAGGCAGTTCTAAGACGGCGGATGGTGGCGAGGAGC
 ACCAGGCTTTTGGTCCGGCTTGTGATACGCGAGGATTGGCCATTCCTCAAGCATTATCCTGACAT
 CTAGCAAGATCTTGTAGTAGTCTTGCATGAGCCGTTCTACGGGCACTTCTTCTCACCCGTTCTGCCA
 TGCATACGTGTGAGTCCAAATCCGCGCATTTGGTGTACCAGTGCCAAGTCAGCTACGACTCTTTCGGCG
 AGGATGGCTTGTGACTTGGGTAAGGGTGGCTTGAAGTCAATCAAAAATCCACAAAGGGTGGTAAGCT
 CCTGTATTAATGGTGAAGCACAGTTGGCCATGACTGACCAGTTAACTGTCTGGTGACCAGGGCGCACG
 AGCTCGGTGTATTTAAGGCGCAATAGGCGGGTGTCAAAGATGTAATCGTTGCAGGTGCGCACCCAGA
 TACTGGTACCCTATAAGAAAATGCGGGCGGTGGTTGGCGGTAGAGAGGCCATCGTTCTGTAGCTGGAGCG

CCAGGGGCGAGGTCTTCCAACATAAGGCGGTGATAGCCGTAGATGTACCTGGACATCCAGGTGATTCCT
 GCGGCGGTAGTAGAAGCCCGAGGAACTCGCGTACGCGGTTCCAAATGTTGCGTAGCGGCATGAAGTAG
 TTCATTGTAGGCACGGTTTGACCAGTGAGGCGCGCAGTCATTGATGCTCTATAGACACGGAGAAAAT
 GAAAGCGTTTACGCGACTCGACTCCGTAGCCTGGAGGAACGTGAACGGGTTGGGTGCGGTTGACCCCGG
 TTCGAGACTTGTACTCGAGCCGGCCGGAGCCGCGGCTAACGTGGTATTGGCACTCCCCTCTCGACCCAG
 CCTACAAAAATCCAGGATACGGAATCGAGTCGTTTTGCTGGTTCGGAATGGCAGGGAAGTGAGTCCTA
 TTTTTTTTTTTGCCGCTCAGATGCATCCCGTGTGCGACAGATGCGCCCCAACAAACAGCCCCCTCG
 CAGCAGCAGCAGCAGCAATCACAAAAGGCTGTCCCTGCAACTACTGCAACTGCCGCCGTGAGCGGTGCG
 GGACAGCCCGCCTATGATCTGGACTTGAAGAGGGCGAAGGACTGGCACGTCTAGGTGCGCCTCACCC
 GAGCGGCATCCGCGAGTTCAACTGAAAAAGATTCTCGCGAGGCGTATGTGCCCAACAGAACCATT
 AGAGACAGAAGCGGCGAGGAGCCGGAGGAGATGCGAGCTTCCCCTTTAACGCGGGTCGTGAGTCGCGT
 CACGGTTTGGACCGAAGACGAGTGTTCGGGACGAGGATTCGAAGTTGATGAAATGACAGGGATCAGT
 CCTGCCAGGGCACACGTGGCTGCAGCCAACCTTGATTCGCTTACGAGCAGACAGTAAAGGAAGAGCGT
 AACTTCCAAAAGTCTTTTTAATAATCATGTGCGAACCTGATTGCCCGCAAGAAGTTACCCCTGGTTTG
 ATGCATTTGTGGGATTTGATGGAAGCTATCATTCAGAACCTACTAGCAAACCTCTGACCGCCAGCTG
 TTTCTGGTGGTGCAACACAGCAGAGACAATGAGGCTTTCAGAGAGGCGCTGCTGAACATCACCGAACCC
 GAGGGGAGATGGTTGTATGATCTTATCAACATTTACAGAGTATCATAGTGCAGGAGCGGAGCCTGGGC
 CTGGCCGAGAAGGTGGCTGCCATCAATTACTCGGTTTTGAGCTTGGGAAAATATTACGCTCGCAAAATC
 TACAAGACTCCATACGTTCCCATAGACAAGGAGGTGAAGATAGATGGGTTTACATGCGCATGACGCTC
 AAGGTCTTGACCCTGAGCGATGATCTTGGGGTGTATCGCAATGACAGAATGCATCGCGCGGTTAGCGCC
 AGCAGGAGGCGCGAGTTAAGCGACAGGGAACCTGATGCACAGTTTGCAAAGAGCTCTGACTGGAGCTGGA
 ACCGAGGGTGAGAATTACTTCGACATGGGAGCTGACTTGCAGTGGCAGCCTAGTGCAGGGCTCTGAGC
 GCCGCGACGGCAGGATGTGAGCTTCCCTTACATAGAAGAGGCGGATGAAGGCGAGGAGGAAGAGGGCGAG
 TACTTGAAGACTGATGGCACAACCCGTGTTTTTGTAGATGGAACAGCAAGCACCGGATCCCGCAAT
 GCGGGCGGCGCTGCAGAGCCAGCCGTCCGGCATTAACTCCTCGGACGATTGGACCCAGGCCATGCAACG
 TATCATGGCGTTGACGACTCGCAACCCCGAAGCCTTAGACAGCAACCCAGGCCAACCGTCTATCGGC
 CATCATGGAAGCTGTAGTGCCTTCCCCTCTAATCCCACTCATGAGAAGGTCCTGGCCATCGTGAACGC
 GTTGGTGGAGAACAAGCTATTCGTCCAGATGAGGCGGACTGGTATAACAACGCTCTCTTAGAACGCGT
 GGCTCGCTACAACAGTAGCAATGTGCAAACCAATTTGGACCGTATGATAACAGATGTACGCGAAGCCGT
 GTCTCAGCGCGAAAGGTTCCAGCGTGTGCAACCTGGGTTGCTGGTGGCGTTAAATGCTTCTTGGAG
 TACTCAGCCTGCTAATGTGCCGCTGGTCAACAGGATTAATACTAACTTTTTAAGTGTCTTGGACTGAT
 GGTATCAGAAGTACCTCAGAGCGAAGTGTATCAGTCCGGTCTGATTACTTCTTTCAGACTAGCAGACA
 GGGCTTGCAGACGGTAAATCTGAGCCAAGCTTTTAAAAACCTTAAAGGTTTGTGGGGAGTGCATGCCCC
 GGTAGGAGAAAGAGCAACCGTGTCTAGCTTGTAACTCCGAACTCCCGCCTATTATTACTGTTGGTAGC
 TCCTTTCACCGACAGCGGTAGCATCGACCCTAATTCCTATTTGGGTTACCTACTAAACCTGTATCGCGA
 AGCCATAGGGCAAAGTCAGGTGGACGAGCAGACCTATCAAGAAATTACCCAAGTCAGTCGCGCTTTGGG
 ACAGGAAGACACTGGCAGTTTGAAGCCACTCTGAACCTCTTGCTTACCAATCGGTCTCAAAGATCCC
 TCCTCAATATGCTCTTACTGCGGAGGAGGAGGATCCTTAGATATGTGCAGCAGAGCGTGGGATTGTT
 TCTGATGCAAGAGGGGGCAACTCCGACTGCAGCACTGGACATGACAGCGCGAAATATGGAGCCAGCAT
 GTATGCCAGTAACCGACCTTTCATTAACAACTGCTGGACTACTTGCACAGAGCTGCCGCTATGAACTC
 TGATTATTTACCAATGCCATCTTAAACCCGCACTGGCTGCCCCACCTGGTTTTCTACACGGGCGAATA
 TGACATGCCCACCTAATGACGGATTTCTGTGGGACGACGTGGACAGCGATGTTTTTTCACCTCTTTC
 TGATCATCGCACGTGGAAAAGGAAGGCGGCGATAGAATGCATTCTTCTGCATCGCTGTCCGGGGTCAT
 GGGTGTACCGCGGCTGAGCCCGAGTCTGCAAGTCCTTTTCCCTAGTCTACCCTTTTCTCTACACAGTGT
 ACGTAGCAGCGAAGTGGGTAGAATAAGTCGCCCCGAGTTTAAATGGGCGAAGAGGAGTATCTAAACGATTC
 CTGCTCAGACCCGGCAAGAGAAAAAATTTCCCAAACATGGAATAGAAAAGTTTGGTGGATAAAATGAG
 TAGATGGAAGACTTATGCTCAGGATCACAGAGACGAGCCTGGGATCATGGGGATTACAAGTAGAGCGAG
 CCGTAGACGCCAGCGCCATGACAGACAGAGGGGCTTGTGTGGGACGATGAGGATTCCGCCGATGATAG
 CAGCGTGTGGACTTGGGTGGGAGAGGAAGGGGCAACCCGTTTGTCTATTTGCGCCCTCGCTTGGGTGG
 TATGTTGTAATAAAAAAATAAAAAAAACTCACCAAGGCCATGGCGACGAGCGTACGTTTCGTTCTTCTT
 TATTATCTGTGTCTAGTATAATGAGGCGAGTCGTGCTAGGCGGAGCGGTGGTGTATCCGGAGGGTCTC
 CTCCTTCGTACGAGAGCGTGTGACGACGACGAGCGGCGGATGCAATCCCCACTGGAGGCTC

CCTTTGTGCCTCCGCGATACCTGGCACCTACGGAGGGCAGAAACAGCATTTCGTTATTCGGAACCTGGCAC
CTCAGTACGATACCACCAGGTTGTATCTGGTGGACAACAAGTCGGCGGACATTGCTTCTCTGAACTATC
AGAATGACCACAGCAACTTCTTGACCACGGTGGTGCAAAAACAATGACTTTACCCCTACGGGAAGCCAGCA
CCCAGACCATTAACCTTTGATGAACGATCGCGGTGGGGCGGTGAGCTAAAGACCATCATGCATACTAACA
TGCCAAACGTGAACGAGTATATGTTTAGTAACAAGTTCAAAGCGCGTGTGATGGTGTCCAGAAAACCTC
CCGACGGTGTGCAGTTGGGGATACTTATGATCACAAGCAGGATATTTTGAAATATGAGTGGTTCGAGT
TTACTTTGCCAGAAGGCAACTTTTCAGTTACTATGACTATTGATTTGATGAACAATGCCATCATAGATA
ATTACTTGAAAAGTGGGTAGACAGAATGGAGTGTGAAAAGTACATTGGTGTAAAGTTCGACACCAGGA
ACTTCAAGCTGGGATGGGATCCCGAAACCAAGTGTGATGCCTGGAGTGTATACGTATGAAGCCTTCC
ATCCTGACATGTCTTACTGCCTGGCTGCGGAGTGGATTTTACCAGAGAGTCGTTTGAGCAACCTTCTTG
GTATCAGAAAAAACAGCCATTTCAAGAGGGTTTTAAGATTTTGTATGAAGATTTAGAAGTGGTAATA
TTCCGGCCCTCTTGGATGTAGATGCCTATGAGAACAGTAAGAAAGAACAACAAAAGCCAAAATAGAAGCTG
CTACAGCTGCTGCAGAAGCTAAGGCAACATAGTTGCCAGCGACTCTACAAGGGTTGCTAACGCTGGAG
AGGTGAGAGGAGACAATTTTGCGCCAACACCTGTTCCGACTGCAGAATCATTATTGGCCGATGTGTCTG
AAGGAACGGACGTGAAACTCACTATTCAACCTGTAGAAAAAGATAGTAAGAATAGAAGCTATAATGTGT
TGGAAGACAAAATCAACACAGCCTATCGCAGTTGGTATCTTTTCGTACAATTATGGCGATCCCGAAAAAG
GAGTGCCTTCCGACATTGCTCACCACCTCAGATGTCACCTGCGGAGCAGAGCAGGTCTACTGGTTCGC
TTCCAGACATGATGAAGGATCCTGTCACTTTCCGCTCCACTAGACAAGTCAGTAACCTACCCTGTGGTGG
GTGCAGAGCTTATGCCGCTTTCTCAAGAGCTTCTACAACGAACAAGCTGTGTACTCCAGCAGCTCC
GCCAGTCCACCTCGCTTACGCACGTCTTCAACCGCTTTCCTGAGAACCAGATTTTAATCCGTCCGCCGG
CGCCACCATTACCACCGTCAGTGAAAACGTTCCCTGCTCTCACAGATCACGGGACCCTGCCGTTGCGCA
GCAGTATCCGGGAGTCCAACGTGTGACCCTTACTGACGCCAGACGCCGCACCTGTCCCTACGTGTACA
AGGCATGGGCATAGTCGCACCGCGCGTCTTTCAAGCCGCACTTTCTAAAAAATAAATAATGTCCAT
TCTTATCTCGCCAGTAATAACACCGGTTGGGGTCTGCGCGCTCCAAGCAAGATGTACGGAGCCGCACG
CAAACGTTTACCCAACATCCTGTCCGTGTTCGCGGACATTTTCGCGCTCCATGGGGCGCCCTCAAGGG
CCGCACTCGGTTTGAACCACCGTCGATGATGTAATCGATCAGGTGGTGGCCGACGCCGTAATATATAC
TCCTACTGCGCCTACATCTACTGTGGATGCAGTTATTGACAGTGTAGTGGCTGACGCTCGCAACTATGC
TCGACGTAAAGAGCCGGCGAAGGCGCATTGCCAGACGCCACCGAGCTACCCTGCCATGCGAGCCGCAAG
AGCTCTGTACGAAGAGCTAGACGCGTGGGGCGAAGAGCCATGCTTAGGGCGGCCAGACGTGCAGCTTC
GGGCGCCAGCGCCGGCAGGTCCCGCAGGCAAGCAGCCGCTGTGCGAGCGGCGACTATTGCCGACATGGC
CCAATCGCGAAGAGGCAATGTATACTGGGTGCGTGACGCTGCCACCGGTCAACGTGTACCCGTGCGCAC
CCGTCCCCCTCGCACTTAGAAGATACTGAGCAGTCTCCGATGTTGTGTCCCAGCGGCGAGGATGTCCAA
GCGCAAATACAAGGAAGAAATGCTGCAGGTTATCGCACCTGAAGTCTACGGCCAACCGTTGAAGGATGA
AAAAAACCCCGCAAAATCAAGCGGGTTAAAAAGGACAAAAAGAAGAGGAAGATGGCGATGATGGGCT
GGCGGAGTTTGTGCGCGAGTTTGGCCACGGCGACGCGTGCAATGGCGTGGGCGCAAAGTTCGACATGT
GTTGAGACCTGGAACCTCGGTGGTCTTTACACCGGCGAGCGTTCAAGCGCTACTTTTAAGCGTTCCTA
TGATGAGGTGTACGGGGATGATGATATTCTTGAGCAGCGGCTGACCGATTAGGCGAGTTTGTCTTATGG
CAAGCGTAGTAGAATAACTTCCAAGGATGAGACAGTGTGATACCCCTGGATCATGGAAATCCCACCC
TAGTCTTAAACCGGTCACTTTGCAGCAAGTGTACCCTGTAACCTCCGCAACAGGTGTTAAACCGCAAGG
TGAAGATTTGTATCCCCTATGCAACTGATGGTACCCAAACGCCAGAAGTTGGAGGACGTTTGGAGAA
AGTAAAAGTGGATCCAGATATTCAACCTGAGGTTAAAGTGAAGACCCATTAAGCAGGTAGCGCCTGGTCT
GGGGGTACAACTGTAGACATTAAGATTCCCACTGAAAGTATGGAAGTGCAAACTGAACCCGCAAAAGCC
TACTGCCACCTCCACTGAAGTGCAACCGGATCCATGGATGCCCATGCCTATTACAACCTGACGCCGCCGG
TCCCACTCGAAGATCCCGACGAAAGTACGGTCCAGCAAGTCTGTTGATGCCCAATTATGTTGTACACCC
ATCTATTATTCCTACTCCTGGTTACCAGGCACCTCGTACTATCGCAGCCGAAACAGTACCTCCCGCCG
TCGCCGCAAGACACCTGCAAAATCGCAGTCGTGCGCGTAGACGCACAAGCAAACCGACTCCCGGCGCCCT
GGTGCAGCAAGTGTACCGCAATGGTAGTGCAGAACCTTTGACACTGCCGCGTGCAGGTTACCATCCGAG
TATCATCACTTAATCAATGTTGCCGCTGCCCTTGCAGATATGGCCCTCACTTGTGCGCTTCGCGTTC
CCATCACTGGTTACCAGGAAGAACTCGCGCCGTAGAAAGGGATGTTGGGACGCGGAATGCGACGCT
ACAGGCGACGGCGTGTATCCGCAAGCAATGCGGGGTGGTTTTTTACCAGCCTTAATCCAATTATCG
CTGCTGCAATTGGCGCGATACCAGGCATAGCTTCCGTGGCGGTTTCAGGCCTCGCAACGACATTGACATT
GAAAAAACCTATAAATAAAAAAATAAATAACAATGGACTCTGACACTCCTGGTCTGTGACTATGT

TTTCTTAGAGATGGAAGACATCAATTTTTTCATCCTTGGCTCCGCGACACGGCACGAAGCCGTACATGGG
 CACCTGGAGCGACATCGGCACGAGCCAACCTGAACGGGGGCGCCTTCAATTGGAGCAGTATCTGGAGCGG
 GCTTAAAAATTTTGGCTCAACCATAAAAAACATACGGGAACAAAAGCTTGAACAGCAGTACAGGACAGGC
 GCTTAGAAATAAACTTAAAGACCAGAACTTCCAACAAAAAGTAGTCGATGGGATAGCTTCCGGCATCAA
 TGGAGTGGTAGATTTGGCTAACCAGGCTGTGCAGAAAAAGATAAACAGTCGTTTGGACCCGCCGCCAGC
 AACCCAGGTGAAATGCAAGTGGAGGAAGAAATTCCTCCGCCAGAAAAACGAGGCGACAAGCGTCCGCG
 TCCCATTGGAAAGAGACGCTGGTACGCGCGTAGATGAACCGCTTCTTATGAGGAAGCAACGAAGCT
 TGGAAATGCCACCCTAGACCCGATAGCCCAATGGCCACCGGGGTGATGAAACCTTCTCAGTTGCATCG
 ACCCGTACCTTGGATTTGCCCCCTCCCCCTGCTGCTACTGCTGTACCCGCTTCTAAGCCTGTCGCTGC
 CCCGAAACAGTCGCCGTAGCCAGGTACGTCGCCGGGGCGCTCCTCGTCCAAATGCGCAGTGGCAAAA
 TACTCTGAACAGCATCGTGGGTCTAGGCGTGCAAAGTGTAAAACGCCGTCGCTGCTTTTTAATTAATAT
 GGAGTAGCGCTTAACTTGCCATCTGTGTATATGTGTATTACACGCCGTACAGCAGCAGAGGAAAAA
 AGGAAGAGGTCGTGCGTCGACGCTGAGTTACTTTCAAGATGGCCACCCCATCGATGCTGCCCAATGGG
 CATACATGCACATCGCCGGACAGGATGCTTCGGAGTACCTGAGTCCGGGTCTGGTGCAGTTCGCCCGCG
 CCACAGACACCTACTTCAATCTGGGAAATAAGTTTAGAAATCCCACCGTAGCGCCGACCCACGATGTGA
 CCACCGACCGTAGCCAGCGGCTCATGTTGCGCTTCTGTCGCCGTTGACCGGGAGGACAATACATACTCTT
 ACAAAGTGCGGTACACCCTGGCCGTGGGCGACAACAGAGTGCTGGATATGGCCAGCAGCTTCTTTGACA
 TTAGGGGTGTGTTGGACAGAGGTCCCAGTTTCAAACCCCTATTCTGGTACGGCTTACAACCTCCCTGGCTC
 CTAAGGCGCTCCAAATACATCTCAGTGGATTGCAGAAGGTGTAAAAATACAACCTGGTGGGAACACG
 TAACAGAAAGGAAACCAATACTACTACTTACACTTTTGGCAATGCTCCTGTAAAAGCTGAAGCTGAAA
 TTACAAAAAAGGACTCCCAGTAGGTTTGAAGTTTTCAGATGAAGAAAGTAAACCGATTTATGCTGATA
 AAACATATCAGCCAGAACCTCAGCTGGGAGATGAAACTTGGACTGACCTTGATGGAAAAACCGAAAAGT
 ATGGAGGCAGGGCTCTCAAACCCGATACTAAGATGAAACCATGCTACGGGTCTTTGCCAAACCTACTA
 ATGTGAAAGGCGGTACGGCAAAACAAAAACAACGGAGCAGCCAAATCAGAAAGTCGAATATGATATCG
 ACATGGAGTTTTTTGATGCGGCATCGCAGAAAACAACTTAAGTCTAAAATTGTCATGTATGCAGAAA
 ATGTAAATTTGGAACTCCAGACACTCATGTAGTGTACAAACCTGGAACAGAAGACACAAGTCCGAAG
 CTAATTTGGGACAACAATCTATGCCAACAGACCCAACTACATTGGCTTCAGAGATAACTTTATGGAC
 TTATGTACTATAACAGTACTGGTAACATGGGGGTGCTGGCTGGTCAAGCGTCTCAGTTAAATGCAGTGG
 TTGACTTGCAGGACAGAAACACAGAACTTTCTTACCAACTCTTGCTTGAAGTCTCTGGGCGACAGAACCA
 GATACTTTAGCATGTGGAATCAGGCTGTGGACAGTTATGATCCTGATGTACGTGTTATTGAAAAATCATG
 GTGTGGAAGATGAACTTCCCAACTACTGTTTTCCACTGGACGGCATAGGTGTTCCAACAACCGTTACA
 AATCAATAGTTCCAAATGGAGACAATGCGCCTAATTTGAAGGAACCTGAAGTAAATGGAACAAGTGA
 TCGGACAGGGTAATTTGTTTGCATGGAAATTAACCTTCAAGCCAATCTATGGCGAAGTTTCTTTATT
 CCAATGTGGCTCTATATCTCCCAGACTCGTACAAAATACACCCCGTCCAATGCTACTCTTCCAGAAAAACA
 AAAACACCTACGACTACATGAACGGGCGGGTGGTCCGCCATCTCTAGTAGACACCTATGTGAACATTTG
 GTGCCAGGTGGTCTCTGGATGCCATGGACAATGTCAACCCATTTCAACCACCACCGTAACGCTGGCTTG
 GTTACCAGTCCATGCTTCTGGGTAACGGACGTTATGTGCCTTTCCACATACAAGTGCCTCAAAAATTTCT
 TCGCTGTTAAAAACCTGCTGCTTCTCCCAGGCTCCTACACTTATGAGTGGAACTTTAGGAAGGATGTGA
 ACATGGTCTACAGAGTTCCTCGGTAACGACCTGCGGGTAGATGGCGCCAGCATCAGTTTCCAGAGCA
 TCAACCTCTATGCTACTTTTTTCCCATGGCTCACAACACCGCTTCCACCTTGAAGCCATGCTGCGGA
 ATGACACCAATGATCAGTCATTCAACGACTACCTATCTGCAGCTAACATGCTCTACCCCATTTCTGCCA
 ATGCAACCAATATTTCCATTTCCATTCCTTCTCGCAACTGGGCGGCTTTCAGAGGCTGGTCAATTTACCA
 GACTGAAAACCAAAGAACTCCCTCTTTGGGGTCTGGATTTGACCCCTACTTTGTCTATTCTGGTTCTA
 TTCCCTACCTGGATGGTACCTTCTACCTGAACCACACTTTTAAGAAGGTTTCCATCATGTTTGAAGTCT
 CAGTGAAGTGGCCTGGAAATGACAGGTTACTATCTCCTAACGAATTTGAAATAAAGCGCACTGTGGATG
 GCGAAGGCTACAACGTAGCCCAATGCAACATGACCAAGACTGGTCTTGGTACAGATGCTCGCCAACCT
 ACAACATCGGCTATCAGGGCTTCTACATTCAGAGGATACAAAGATCGCATGTATTCTTTTTCAGAA
 ACTTCCAGCCCATGAGCAGGCAAGTGGTTGATGAGTCAATTACAAGACTTCAAGGCCGTCGCCATAC
 CCTACCAACACAACAACCTCTGGCTTTGTGGTTACATGGCTCCGACCATGCGCCAAGGTCAACCCATC
 CCGTAACTATCCCTATCCACTCATTGGAACAACCTGCCGTAAATAGTGTACGCAGAAAAAGTTCTTGT
 GTGACAGAACCATGTGGCGCATAACGTTCTCGAGCAACTTCATGTCTATGGGGCCCTTACAGACTTGG
 GACAGAATATGCTCTATGCCAACTCAGCTCATGCTCTGGACATGACCTTTGAGGTGGATCCCATGGATG

AGCCCACCCCTGCTTTATCTTCTCTTTCGAAGTTTTTCGACGTGGTCAGAGTGCATCAGCCACACCGCGGCA
 TCATCGAGGCAGTCTACCTGCGTACACCGTTCTCGGCCGGTAACGCTACCACGTAAGAAGCTTCTTGCT
 TCTTGCAAATAGCAGCTGCAACCATGGCTGCGGATCCAAAACGGCTCCAGCGAGCAAGAGCTCAGAG
 CCATTGTCCAAGACCTGGGTTGCGGACCCATTTTTTTGGGAACCTACGATAAGCGCTTCCCGGGGTTC
 TGGCCCCCGATAAGCTCGCTGTGCCATTGTAAATACGGCCGGACGTGAGACGGGGGGAGAGCACTGGT
 TGGCTTTCGGTTGGAACCCACGTTCTAACACCTGCTACCTTTTTGATCCTTTTGGATTCTCGGATGATC
 GTCTCAAACAGATTTACCAGTTTGAATATGAGGGTCTCCTGCGCCGACGCTCTTGCTACCAAGGACC
 GCTGTATTACGCTGAAAAAATCTACCCAGACCGTGCAGGGTCCCCGTTCTGCCGCTGCGGACTTTTTCT
 GCTGCATGTTCCCTCACGCCTTTGTGCACTGGCTGACCGTCCCATGGACGGAACCCACCATGAAAT
 TGCTAACTGGAGTGCCAAACAACATGCTTCAATCTCTTAAAGTCCAGCCACCCTGTGTGACAATCAAA
 AAGCACTCTACCATTTTTCTTAATACCCATTGCGCTTATTTTTCGCTCCCATCGTACACACATCGAAAGGG
 CCACTGCGTTTCGACCGTATGGATGTTCAATAATGACTCATGTAAACAACGTGTTCAATAAACATCACTT
 TATTTTTTTTACATGTATCAAGGCTCTGCATTACTTATTTATTTACAAGTCGAATGGGTCTGACGAGAA
 TCAGAATGACCCGACGGCAGTGATACGTTGCGGAACTGATACTTGGGTTGCCACTTGAATTCGGGAATC
 ACCAACTTGGGAACCGGTATATCGGGCAGGATGTCACCTCCACAGCTTTCTGGTCAGCTGCAAAGCTCCA
 AGCAGGTCAGGAGCCGAAATCTTGAAATCACAATTAGGACCAGTGCTTTGAGCGCGAGAGTTGCGGTAC
 ACCGGATTGCAGCACTGAAACACCATCAGCGACGGATGTCTCACGCTTGCCAGCACGGTGGGATCTGCA
 ATCATGCCACATCCAGATCTTCAGCATTGGCAATGCTGAACGGGGTCATCTTGCAGGCTCGCTACCC
 ATGGCGGGCACCAATTAGGCTTGTGGTTGCAATCGCAGTGCAGGGGGATCAGTATCATCTTGGCCTGA
 TCCTGTCTGATTCCTGGATACACGGCTCTCATGAAAGCATCATATTGCTTGAAAGCCTGCTGGGCTTTA
 CTACCCCTCGGTATAAAACATCCCGCAGGACCTGCTCGAAAACCTGGTTAGCTGCACAGCCGGCATCATTC
 ACACAGCAGCGGGCGTATTGTTAGCTATTTGCACCACACTTCTGCCCCAGCGGTTTTGGGTGATTTTG
 GTTCGCTCGGGATCTCCTTTAAGGCTCGTTGTCCGTCTCGCTGGCCACATCCATCTCGATAATCTGC
 TCCTTCTGAATCATAATATTGCCATGCAGGCACCTCAGCTTGCCCTCATAATCATTGCAGCCATGAGGC
 CACAACGCACAGCCTGTACATTTCCAATTATGGTGGGCGATCTGAGAAAAAGAATGTATCATTCCCTGC
 AGAAATCTTCCCATCATCGTGCTCAGTGTCTTGTGACTAGTGAAAGTTAACTGGATGCCTCGGTGCTCC
 TCGTTTACGTACTGGTGACAGATGCGCTTGTATTGTTCTGTTGCTCAGGCATTAGTTTAAAAGAGGTT
 CTAAGTTCGTTATCCAGCCTGTACTTCTCCATCAGCAGACACATCACTTCCATGCCTTTCTCCCAAGCA
 GACACCAGGGGCAAGCTAATCGGATTCTTAACAGTGCAGGCAGCAGCTCCTTTAGCCAGAGGGTCATCT
 TTAGCGATCTTCTCAATGCTTCTTTTGGCATCCTTCTCAACGATGCGCACGGGCGGGTAGCTGAAACCC
 ACTGCTACAAGTTGCGCCTCTTCTCTTCTTCTTCCGTGCTTACTGATGTCTTGCATGGGGATATGT
 TTGGTCTTCCCTGGCTTCTTTTTGGGGGGTATCGGAGGAGGAGGACTGTGCTCCGTTCCGGAGACAGG
 GAGGATGTGACGTTTCGCTCACCATTACCAACTGACTGTGCGGTAGAAGAACCTGACCCACACGGCGA
 CAGGTGTTTCTCTCGGGGGCAGAGGTGGAGGCGATTCGGAAGGGCTGCGGTCGACTTAACTGATTTCTCG
 TGAAGTTCGAGAACCCCTTCCGCGTTCCGGGGTGTGCTCCCTGTGGCGGTCGCTTAACTGATTTCTCG
 CGGCTGGCCATTGTGTTCTCCTAGGCAGAGAAACAACAGACATGGAAACTCAGCCATTGCTGTCAACAT
 CGCCACGAGTGCCATCACATCTCGTCCTCAGCGACAGGAAAAGGAGCAGAGCTTAAGCATTCCACCGC
 CCAGTCTGCCACCACCTCTACCCTAGAAGATAAGGAGGTCGACGCATCTCATGACATGCAGAATAAAA
 AAGCGAAAGAGTCTGAGACAGACATCGAGCAAGACCCGGGCTATGTGACACCGGTGGAACACGAGGAAG
 AGTTGAAACGCTTTCTAGAGAGAGAGGATGAAAACGCCAAAACAACGAGCAGATAACTATCACCAAG
 ATGCTGGAATAAGGGATCAGAACACCGACTACCTCATAGGGCTTGACGGGGAAGACGCGCTCCTTAAAC
 ATCTAGCAAGACAGTCGCTCATAGTCAAGGATGCATTATGGACAGAACTGAAGTGCCCATCAGTGTGG
 AAGAGCTCAGCCGCGCTACGAGCTTAACTCTTTTACCTCGTACTCCCCCAAACGTCAGCCAAACG
 GCACCTGCGAGCCAAATCCTCGCTTAACTTTTTATCCAGCTTTTGTGTGCCAGAAGTACTGGCTACCT
 ATCACATCTTTTTTAAAAATCAAAAAATTCAGTCTCCTGCCGCGCTAATCGCACCCGCGCCGATGCC
 TACTCAATCTGGGACCTGGTTCACGCTTACCTGATATAGCTTCCCTTGAAGAGGTTCCAAAGATCTTCG
 AGGGTCTGGGCAATAATGAGACTCGGGCCGCAATGCTCTGCAAAAAGGAGAAAATGGCATGGATGAGC
 ATCACAGCCTTCTGGTGAATTTGGAAGGCGATAATGCCAGACTCGCAGTACTCAAGCGAAGCATCGAGG
 TCACACACTTCGCATATCCCGCTGTCAACCTGCCCCATAAGTCATGACGGCGGTCATGGACCAGTTAC
 TCATTAAGCGCGCAAGTCCCCTTTTCAAGACATGCATGACCCAGATGCCTGTGATGAGGGTAAACCAG
 TGGTCAGTGATGAGCAGCTAACCCGATGGCTGGGCACCGACTCTCCAGGGATTTGGAAGAGCGTCGCA
 AGCTTATGATGGCCGTGGTGTGGTTACCGTAGAACTAGAGTGTCTCCGACGTTTTCTTTACCATTACG

AAACCTTGCACAACTCGAAGAGAATCTGCACTACACTTTTAGACACGGCTTTGTGCGGCAGGCATGCA
AGATATCTAACGTGGAACCTACCAACCTGGTTTCCATACATGGGTATTCTGCATGAGAAATCGCCTAGGAC
AAAGCGTGCTGCACAGCACCTGAAGGGGGAAGCCCGCGTGATTACATCCGCGATTGTGTCTATCTGT
ACCTGTGCCACACGTGGCAAACCGGCATGGGTGTATGGCAGCAATGTTTAGAAGAACAAGAACTTGAAG
AGCTTGACAAGCTCTTACAGAAATCTCTAAGGTTCTGTGGACAGGGTTCGACGAGCGCACCGTTCGCTT
CCGACCTGGCAGACCTCATCTTCCAGAGCGTCTCAGGGTACTTTGCGAAACGGATTGCCTGACTTTA
TGAGCCAGAGCATGCTTAACAATTTTCGCTCTTCACTCCTGGAACGCTCCGGTATCCTGCCGCCACCT
GCTGCGCACTGCCCTCCGACTTTGTGCCCTCACCTACCGGAGTGCCCCCGCGCTATGGAGTCACT
GCTACCTGTTCCGTCTGGCCAACCTATCTCTCTACCCTCGGATGTGATCGAGGATGTGAGCGGAGACG
GCTTGTGGAGTGTCACTGCCGCTGCAATCTGTGCACGCCCCACCGGTCCCTAGCTTGC AACCCCCAGT
TGATGAGCGAAACCCAGATAAATAGGCACCTTTGAATTGCAAGGCCCCAGCAGCCAAGGCATGGGTCTT
CTCCTGGGCAAAGTTTAAAACTGACCCCGGGACTGTGGACCTCCGCTACTTGCGCAAGTTTGTCCGG
AAGATTACCACCCCTATGAAATCAAGTCTATGAGGACCAATCACAGCCTCCAAAGGCCGAACTTTCCGG
CCTGCGTCATCACCCAGGGGGCAATTTGGCCCAATTGCAAGCCATCCAAAAATCCCGCCAAAGATTTT
TACTGAAAAAGGTAAGGGGGTCTACCTTGACCCCGAGCCGGCGAGGAACTCAACACAAGGTTCCCTC
AGGATGTCCCAACGACGAGAAAACAAGAAGTTGAAGTGCAGCCGCGCCCCCAGAAGATATGGAGGAA
GATTGGGACAGTCAGGCAGAGGAGGCGGAGGAGGACAGTCTGGAGGACAGTCTGGAGGAAGACAGTTT
GAGGAGGAAAACGAGGAGGCAGAGGAGGTGGAAGAAGTAACCGCCGACAAACAGTTATCCTCGGCTGCG
GAGACAAGCAACAGCGCTACCATCTCCGCTCCGAGTCGAGGAACCCGGCGGCTCCAGCAGTAGATGG
GACGAGACCGGACGCTTCCCGAACCAACCAGCGCTTCCAAGACCGGTAAGAAGGATCGGCAGGGATAC
AAGTCTGGCGGGGCATAAGAATGCCATCATCTCTGCTTGCATGAGTGCGGGGCAACATATCCTTC
ACGCGGCGCTACTTGTATTTCCACCATGGGGTGAACCTTCCGCGCAATGTTTTGCATTACTACCGTCA
CTCCACAGCCCCACTATAGCCAGCAAATCCCGCGAGTCTCGACAGATAAAGACAGCGCGCGGACCTC
CAACAGAAAACCCAGCAGCGGCAGTTAGAAAATACACAACAAGTGCAGCAACAGGAGGATTAAGATTA
AGCCAACGAGCCAGCGCAAACCCGAGAGTTAAGAAATCGGATCTTTCCAACCCTGTATGCCATCTTCCA
GCAGAGTCGGGGTCAAGAGCAGGAACTGAAAATAAAAAACCGATCTCTGCGTTCGCTCACCAGAAAGTTG
TTTGTATCACAAAGAGCGAAGATCAACTTCAGCGCACTCTCGAGGACGCCGAGGCTCTCTTCAACAAGTA
CTGCGCGCTGACTCTTAAAGAGTAGGCAGCGACCGCGCTTATTCAAAAAAGCGGGGAATTACATCATCC
TCGACATGAGTAAAGAAATTTCCACGCCTTACATGTGGAGTTATCAACCCCAATGGGATTTGGCGGCG
GCGCTTCCAGGACTACTCCACCCGCATGAATTGGCTCAGCGCCGGGCTTCTATGATTTCTCGAGTTA
ATGATATACGCGCTACCGAAACCAATACTTTTGAACAGTCAGCTCTTACCACCACGCCCCGCCAAC
ACCTTAATCCAGAAATTTGGCCCGCGCCCTAGTGTACCAGGAAAGTCCCGCTCCACCACTGTATTAC
TTCTCGAGACGCCAGGCCGAAGTCCAAATGACTAATGCAGGTGCAGTTAGCTGGCGCTCCACCC
TATGTCGTACAGGCCTCGGCATAATATAAAAGCCTGATGATCAGAGGCCGAGGTATCCAGCTCAACG
ACGATCGGTGAGCTCTCCGCTTGGCTACGACCAGCAGGAATCTTTAGATTGCCGGCTCGGGGAGAT
CTTCTTACCCCTCGTCAGGCTGTTCTGACTTTGGAAAGTTCGTCTTCCGAACCCCGCTCGGGCGGAA
TCGGGACCGTTCAATTTGTGGAGGAGTTTACTCCCTGTGCTACTTCAACCCCTTCTCCGGATCTCCTG
GGCATTACCCGACGAGTTTATACCGAACTTCGACGCATTAGCGAGTCAGTGGACGGCTACGATTGAT
GTCTGGTGACGCGGCTGAGCTATCTCGGCTGCGACATCTAGACCCTGCCGCGCTTTTCGCTGCTTTGC
CCGGAACTCATTTGAGTTCATCTACTTTCGAACCTCCCAAGGATCACCTCAAGGTCCGGCCACGGAGT
GCGGATTTCTATCGAAGGCCAAAATAGACTCTCGCCTGCAACGAATTTTCTCCAGCGGCCGTGCTGAT
CGAGCGAGACCAGGAAAACACCACGGTTTCCATCTACTGCATTTGTAATCACCCCGGATTGCATGAAAG
CCTTTGCTGTCTTATGTGACTGAGTTTAAATAAAACTGAATTAAGACTCTCTACGGACTGCCGCTTC
TTCAACCCGGATTTTACAACCAGAAGAACGAACTTTTCTGTGCTCCAGGACTCTGTAACTTCACTT
TTCTACTCACAACTAGAAGCTCAACGACTACACCGCTTTTCCAGAAGCATTTTCCCTACTAATACTA
CTTTCAAACCGGAGGTGAGCTCCAAGGTCTTCTACAGAAAACCCCTTGGGTGGAAGCGGGCCTTGTAG
TGCTAGGAATTTTGCGGGTGGGCTTGTGATTATCTTTGCTACCTATACACACCTTGTTCACCTTTCT
TAGTGGTGTGTGGTATTGGTTTAAAAAATGGGGCCATACTAGTCTTGCTTGTTTTACTTTGCTTTT
GGAACCGGTTCTGCCAATTACGATCCATGTCTAGACTTCGACCCAGAAAACCTGCACACTTACTTTTGC
ACCCGACACAAGCCGATCTGTGGAGTTCATCGCTCTCTTACGAACCTTGGCCCCAACGACAAAATTT
TACCTGCATGGTGGGAATCAACCCCATAGTTATCACCCAGCAAAGTGGAGATACTAAGGTTGCATTCA
CTGCTCCTGCGATTCCATCGAGTGCACCTACACCTGCTGAAGACCTATGCGGCCTAAGAGACCTGCT

ACCAATGAATTAAAAAATGATTAATAAAAAAATCACTTACTTGAAATCAGCAATAAGGTCTCTGTTGAAA
 TTTTCTCCCAGCAGCACCTCACTTCCCTCTTCCCAACTCTGGTATTCTAAACCCCGTTCCAGCGGCATAC
 TTTCTCCATACTTTAAAGGGGATGTCAAATTTTAGCTCCTCTCCTGTACCCACAATCTTCATGTCTTTC
 TCCCAGATGACCAAGAGAGTCCGGCTCAGTGACTCTTCAACCCTGTCTACCCCTATGAAGATGAAA
 CACCTCCCAACACCCCTTTATAAACCCAGGGTTTATTCCCCAAATGGCTTCACACAAAGCCCAACGG
 AGTTCCTACTTTAAAATGTTTAAACCCACTAACACCACAGGCGGATCTCTACAGCTAAAAGTGGGAGG
 GGGACTTACAGTGGATGACACCAACGGTTTTTTGAAAGAAAACATAAGTGCCACCACACCCTCGTTAA
 GACTGGTCACTCTATAGGTTTACCCTAGGAGCCGGATTGGGAACGAATGAAAAATAAATTTGTATCAA
 ATTAGGACAAGGACTTACATTCAATTCAAACAACATTTGCATTGATGACAATATTAACACCTTATGGAC
 AGGAGTCAACCCACCAGCAACTGTCAAATCATGAACTCCAGTGAATCTAATGATTGCAAATTAAT
 TCTAACACTAGTTAAAACGGAGCACTAGTCACTGCATTTGTTTATGTTATAGGAGTATCTAACAAATTT
 TAATATGCTAACTACACACAGAAATATAAATTTTACTGCAGAGCTGTTTTTCGATTCTACTGGTAATTT
 ACTAACTAGACTCTCATCCCTCAAAACTCCACTTAATCATAAATCAGGACAAAACATGGCTACTGGTGC
 CATTACTAATGCTAAAGGTTTCATGCCAGCAGACTGCCTATCCTTTCAATGATAATTCTAGAGAAAA
 AGAAAACACATTTACGGAACTTGTTACTACACAGCTAGTGATCGCACTGCTTTTCCCATTGACATATC
 TGTCTATGCTTAAACCGAAGAGCAATAAATGACGAGACATCATATTGTATTCGTATAAATTGGTCTGGAA
 CACAGGAGATGCCCCAGAGGTGCAAACTCTGTACAAACCTTAGTCACCTCCCCATTTACCTTTTACTA
 CATCAGAGAAGACGACTGACAAAATAAAGTTTAACTTGTTTATTTGAAAATCAATTCACAAAATCCGAGT
 AGTTATTTTGCCTCCCCCTTCCCATTTAACAGAATACACCAATCTCTCCCCACGCACAGCTTTAAACAT
 TTGGATACCATTAGATATAGACATGGTTTTAGATTCCACATTCCAAACAGTTTCAGAGCGAGCCAATCT
 GGGGTCACTAGATATAAAAATCCATCGGGATAGTCTTTTAAAGCGCTTTCACAGTCCAATGCTGCGG
 ATGCGACTCCGGAGTCTGGATCAGGTCATCTGGAAAGAACGATGGGAATCATAATCCGAAAACCGGT
 ATCGGACGATTGTGTCTCATCAAACCCACAAGCAGCCGCTGTCTGCGTCCGCTCCGACTGCATGTTT
 ATGGGATCAGGGTCCACAGTGTCTGAAGCATGATTTTAAATAGCCCTTAACTCAACTTTCTGGTGGCA
 TGCCGCGCAGCAACGCATTCTGATTTCACTCAAATCTTTGCAGTAGGTACAACACATTATTACAATATTG
 TTTAATAAACCCATAATTTAAAGCGCTCCAGCCAAAACCTCATATCTGATATAATCGCCCCCTGCATGACCA
 TCATAACAAAGTTTAAATATAAATTAATGACGTTCCCTCAAAAACACACTACCCACATACATGATCTCT
 TTTGGCATGTGCATATTAACAATCTGTCTGTACCATGGACAACGTTGGTTAATCATGCAACCCCAATATA
 ACCTTCCGGAACACACTGCCAACACCGCTCCCCAGCCATGCATTGAAGTGAACCCCTGCTGATTACAA
 TGACAATGAAGAACCCAATCTCTCGACCGTGAATCACTTGAGAATGAAAAATATCTATAGTGGCACAA
 CATAGACATAAATGCATGCATCTTCTCATAATTTTAACTCCTCAGGATTTAGAAAACATATCCAGGGA
 ATAGGAAGCTCTTGCAAGACAGTAAAGCTGGCAGAACAAGGAAGACCACGAACACAACCTTACACTATGC
 ATAGTCATAGTATCACAATCTGGCAACAGCGGGTGGTCTTCAGTCATAGAAGCTCGGGTTTCATTTTCC
 TCACAACGTGGTAACTGGGCTCTGGTGTAAAGGGTGTGTCTGGCGCATGATGTCGAGCGTGGCGCAAC
 CTTGTCATAATGGAGTTGCTTCCCTGACATTTCTCGTATTTTGTATAGCAAAAACCGGGCCCTGGCAGAACA
 CACTCTTCTTCCGCTTCTATCCTGCCGCTTAGCGTGTTCGCTGTGATAGTTCAAGTACAACCACACTCT
 TAAGTTGGTCAAAGAATGCTGGCTTCAGTTGTAATCAAACTCCATCGCATCTAATCGTTCTGAGGAA
 ATCATCCAAGCAATGCAACTGGATTGTGTTTCAAGCAGGAGAGGAGAGGGAAGAGACGGAAGAACCATG
 TTAATTTTATTTCCAAACGATCTCGCAGTACTTCAAATTTGATAGTCGCGCAGATGGCATCTCGCCCC
 CACTGTGTTGGTGAAAAAGCACAGCTAGATCAAAAAGAAATGCGATTTTCAAGGTGCTCAACGGTGGCTT
 CCAGCAAAAGCCTCCACGCGCATCCAAGAACAAGAAATACAAAAGAAGGAGCATTCTTAACTCCT
 CAATCATCATATTACATTCCTGCACCATTCCCAGATAATTTTTCAGCTTTCCAGCCTTGAATTATTCGTG
 TCAGTTCTTGTGGTAAATCCAATCCACACATTACAAAACAGGTCCCGGAGGGCGCCCTCCACCACCATTC
 TTAACACACCCTCATAATGACAAAATATCTTGCCTGTGTACCTGTAGCGAATTGAGAATGGCAAC
 ATCAATTGACATGCCCTTGGCTCTAAGTTCTTCTTTAAGTTCTAGTTGTAAAAACTCTCTCATATTATC
 ACCAAACTGCTTAGCCAGAAGCCCCCGGGAACAAGAGCAGGGGACGCTACAGTGCAGTACAAGCGCAG
 ACCTCCCCAATTGGCTCCAGCAAAAACAAGATTGGAATAAGCATATTGGGAACCGCCAGTAATATCATC
 GAAGTTGCTGGAATATAATCAGGCAGAGTTTCTTGTAAAAATTTGAATAAAAAGAAAAATTTGCCAAAA
 AACATTCAAAACCTCTGGGATGCAAAATGCAATAGGTTACCGCGCTGCGCTCCAACATTTGTTAGTTTTGA
 ATTAGTCTGCAAAAATAAAAAAACAAGCGTCATATCATAGTAGCCTGACGAACAGATGGATAAAT
 CAGTCTTTCCATCACAAGACAAGCCACAGGGTCTCCAGCTCGACCCCTCGTAAAACCTGTATCATGATT
 AACCAACAGCACCGAAAGTTCCCTCGCGGTGACCAAGCATGAATAAATTTCTTGATGAAGCATAAATCCAGA
 CATGTTAGCATCAGTTAACGAGAAAAAACAAGCAACATAGCCTTTGGGTATAAATTTATGCTTAAATCGTAA
 GTATAGCAAAGCCACCCCTCGCGGATACAAAGTAAAAGGCACAGGAGAATAAAAAATATAATTTATTTCT
 CTGCTGCTGTTCAAGCAACGTCGCCCCCGGTCCCTCTAAATACACATACAAAACCTCATCAGCCATGGC
 TTACCAGACAAAGTACAGCGGGCACACAAAGCACAAGCTCTAAAGTGAATCTCCAACCTCTCCACAATA
 TATATATACACAAGCCCTAAACTGACGTAATGGGAGTAAAGTGTAAAAATCCCGCCAAACCCCAACACA
 CACCCCGAAACTGCGTCAACAGGGAAAAGTACAGTTTCACTTCCGCAATCCCAACAGGGCGTAATTCCT
 CTTTCTCACGGTACGTGATATCCCACTAACTTGAACGTCATTTTCCCACGGTGCACCCGCCCTTTTA
 GCCGTTAAACCCACAGCCAAATCACCACACGATCCACACTTTTTAAAATCACCTCATTTACATATTTGGCA
 CCAATCCATCTATAAGGTATATATATAGATAGA

Фиг. 47

SEQ ID NO: 87 ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ДНК, СООТВЕТСТВУЮЩАЯ ОБЛАСТИ E2B ГЕНОМА ENAD (BP 10355-5068)

CTATGGCATCTCGATCCAGCAGACCTCCTCGTTTTCGCGGGTTTTGGACGGCTCCTGGAATAGGGTATGAG
ACGATGGGCGTCCAGCGCTGCCAGGGTTCGGTCTTCCAGGGTCTCAGTGTTCGAGTCAGGGTTGTTTC
CGTCACAGTGAAGGGGTGTGCGCCTGCTTGGGCGCTTGCAGGGTGCCTTCAGACTCATCCTGCTGGT
CGAAAACTTCTGTGCTTGGCGCCCTGTATGTGCGCCAAGTAGCAGTTTTACCATGAGTTCGTAGTTGAG
CGCCTCGGCTGCGTGGCCTTTGGCGCGGAGCTTACCTTTGGAAGTTTTCTTGCATACCGGGCAGTATAG
GCATTCAGCGCATACAACCTTGGGCGCAAGGAAAACGGATTCTGGGGAGTATGCATCTGCGCCGCAGGA
GGCGCAACAGTTTTACATTCACCAGCCAGGTTAAATCCGGTTCATTGGGGTCAAAAACAAGTTTTCC
GCCATATTTTTTGATGCGTTTTCTTACCTTGGTCTCCATGAGTTCGTGTCTCGTTGAGTGACAAACAG
GCTGTCCGTGTCCCCGTAGACTGATTTTACAGCCCTCTTCTCCAGTGGAGTGCCTCGGTCTTCTTCGTA
CAGGAACTCTGACCACTCTGATACAAAGGCGCGCTCCAGGCCAGCACAAAGGAGGCTATGTGGGAGGG
GTAGCGATCGTTGTCAACCAGGGGGTCCACCTTTTCCAAAGTATGCAAACACATGTCACCCCTCTTCAAC
ATCCAGGAATGTGATTGGCTTGTAGGTGATTTACGCTGACCTGGGGTCCCCGTGGGGGGGTATAAAA
GGGGGCGGTTCTTTGCTCTTCTCACTGTCTTCCGGATCGCTGTCCAGGAACGTCAGCTGTTGGGGTAG
GTATTCCTCTCGAAGGCGGGCATGACCTCTGCACTCAGGTTGTGAGTTTCTAAGAACGAGGAGGATTT
GATATTGACAGTGCCGGTTGAGATGCCTTTCATGAGGTTTTCTGTCATCTGGTCAGAAAACACAATTTT
TTTATTGTCAAGTTTGGTGGCAAATGATCCATACAGGGCGTTGGATAAAAAGTTTGGCAATGGATCGCAT
GGTTTGGTCTTTTCTTGTCCGCGCGCTCTTTGGCGGGCATGTTGAGTTGGACATACTCGCGTGCCAG
GCACTTCCATTCGGGGAAGATAGTTGTTAATTCATCTGGCACGATTCTCACTTGCCACCCTCGATTATG
CAAGGTAATTAATCCACACTGGTGGCCACCTCGCCTCGAAGGGGTTTCATTGGTCCAACAGAGCCTACC
TCCTTTCTAGAACAGAAAGGGGAAGTGGGTCTAGCATAAGTTTCATCGGGAGGGTCTGCATCCATGGT
AAAGATTCCCAGAAAGTAAATCCTTATCAAATAGCTGATGGGAGTGGGGTTCATTAAGGCCATTTGCCA
TTCTCGAGCTGCCAGTGCAGCTCATATGGGTTAAGGGGACTGCCCATGGCATGGGATGGGTGAGTGC
AGAGGCATACATGCCACAGATGTCATAGACGTAGATGGGATCCTCAAAGATGCCTATGTAGGTTGGATA
GCATCGCCCCCTCTGATACTTGTCTGCACATAGTCATATAGTTTCATGTGATGGCGTAGCAGCCCCGG
ACCAAGTTGGTGCATTGGGTTTTTCTGTCTGTAGACGATCTGGCGAAAGATGGCGTGAGAATTGGA
AGAGATGGTGGGTCTTTGAAAATGTTGAAATGGGCATGAGGTAGACCTACAGAGTCTCTGACAAAGTG
GGCATAAGATTCTTGAAGCTTGGTTACCAGTTCGGCGGTGACAAGTACGTCTAGGGCGCAGTAGTCAAG
TGTTCTTGAATGATGTCATAACCTGGTTGGTTTTTCTTTTCCACAGTTCGCGGTTGAGAAGGTATTC
TTCGCGATCCTTCCAGTACTCTTCTAGCGGAAACCCGTCTTTGTCTGCACGGTAAGATCCTAGCATGTA
GAACTGATTAACCTGCCTTGTAAAGGCAGCAGCCCTTCTCTACGGGTAGAGAGTATGCTTGAGCAGCTTT
TCGTAGCGAAGCGTGAGTAAGGGCAAAGGTGTCTCTGACCATGACTTTGAGGAATTGGTATTTGAAGTC
GATGTCGTACAGGCTCCCTGTCCCAGAGTTGGAAGTCTACCCGTTTCTTGTAGGCGGGGTTGGGCAA
AGCGAAAGTAACATCATTGAAGAGAATCTTGCCGGCCCTGGGCATGAAATTGCGAGTGATGCGAAAAGG
CTGTGGTACTTCCGCTCGGTTATTGATAACCTGGGCAGCTAGGACGATCTCGTCCGAAACCGTTGATGTT
GTGTCTACGATGTATAATTTCTATGAAACGCGGCGTGCCTCTGACGTGAGGTAGCTTACTGAGCTCATC
AAAGGTTAGGTCTGTGGGGTCAGATAAGGCGTAGTGTTCGAGAGCCCATTCGTGCAGGTGAGGATTCGC

TTTAAGGAAGGAGGACCAGAGGTCCACTGCCAGTGCTGTTTGTAACTGGTCCC GG TACTGACGAAAATG
 CCGTCCGACTGCCATTTTTTCTGGGGTGACGCAATAGAAGGTTTGGGGTCTGCCGCCAGCGATCCCA
 CTTGAGTTTTATGGCGAGGTCATAGGCGATGTTGACGAGCCGCTGGTCTCCAGAGAGTTTCATGACCAG
 CATGAAGGGGATTAGCTGCTTGCCAAAGGACCCATCCAGGTGTAGGTTTCCACATCGTAGGTGAGAAA
 GAGCCTTCTGTGCGAGGATGAGAGCCAATCGGGAAGAACTGGATCTCCTGCCACCAGTTGGAGGAATG
 GCTGTTGATGTGATGGAAGTAGAACTCCCTGCGACGCGCCGAGCATTCATGCTTGTGCTTGTACAGACG
 GCCGCAGTAGTCGCAGCGTTGCACGGGTGTATCTCGTGAATGAGTTGTACCTGGCTTCCCTTGACGAG
 AAATTTTCAGTGGGAAGCCGAGGCTGGCGATTGTATCTCGTGTCTTACTATGTTGTCTGCATCGGCCTG
 TTCATCTTCTGTCTCGATGGTGGTCATGCTGACGAGCCCTCGCGGGAGGCAAGTCCAGACCTCGGC GCG
 GCAGGGGCGGAGCTCGAGGACGAGAGCGCGCAGGCTGGAGCTGTCCAGGGTCTGAGACGCTGCGGACT
 CAGGTTAGTAGGCAGTGTGAGGAGATTAAC TTGCATGATCTTTTGGAGGGCGTGGGGAGGTT CAGATA
 GTACTTGATCTCAACGGGTCCGTTGGTGGAGATGTGATGGCTTGCAGGGTCCGTTGCCCTTGGGCGC
 TACCACCGTGCCCTGTTTTTTCATTTTGGACGGCGGTGGCTCTGTTGCTTCTTGCATGTTTAGAAGCGG
 TGTCGAGGGGCGCACCCGGGCGGCAGGGGCGGCTCGGGACCCGGCGGCATGGCTGGCAGTGGTACGTCG
 GCGCCGCGCGGGGTAGGTTCTGGTACTGCGCCCTGAGAAGACTCGCATGCGCGACGACGCGGGCGGTTG
 ACATCCTGGATCTGACGCCTCTGGGTGAAAGCTACCGGCCCGTGAGCTTGAACCTGAAAGAGAGTTCA
 ACAGAATCAATCTCGGTATCGTTGACGGCGGCTTGCCTAAGGATTTCTTGCACGTCACCAGAGTTGTCC
 TGGTAGGCGATCTCCGCCATGAACTGCTCGATCTCTTCTCTTGAAGATCTCCGCGGCCCGCTCTCTCG
 ACGGTGGCCGCGAGGTCGTTGGAGATGCGCCCAATGAGTTGAGAGAATGCATTCATGCCCGCCTCGTTC
 CAGACGCGGCTGTAGACCACGGCCCCACGGGATCTCTCGCGCGCATGACCACCTGGGCGAGGTTGAGC
 TCCACGTGGCGGGTGAAGACCGCATAGTTGCATAGGCGCTGAAAAGGTAGTTGAGTGTGGTGGCGATG
 TGCTCGGTGACGAAGAAATACATGATCCATCGTCTCAGCGGCATCTCGCTGACATCGCCCAGAGCTTCC
 AAGCGCTCCATGGCCTCGTAGAAGTCCACGGCAAAAATTA AAAA ACTGGGAGTTTCGCGCGGACACGGTC
 AACTCCTCTTCCAGAAGACGGATAAGTTCGGCATGGTGGTGGCGACCTCGCGCTCGAAAGCCCCCTGGG
 ATTTCTTCTCAATCTCTTCTTCTTCCACTAACATCTCTTCTCTTTCAGGTGGGGCTGCAGGAGGAGGG
 GGAACGCGGCGACGCCGGCGGCACGGGCAGACGGTTCGATGAATCTTCAATGACCTCTCCGCGGCGG
 CGGCGCATGGTTTCAGTGACGGCGCGGCCGTCTCGCGCGGTGCGCAGAGTAAAAACACCGCCGCGCATC
 TCCTTAAAGTGGTACTGGGAGGTTCTCCGTTTGGGAGGGAGAGGGCGCTGATTATACATTTTATTAAT
 TGGCCCGTAGGGACTGCACGCAGAGATCTGATCGTGTCAAGATCCACGGGATCTGAAAACCTTTCGACG
 AAAGCGTCTAACAGTACAGTCAAGGTAGGCTGAGTACGGCTTCTTGTGGGCGGGGTTGTTATGT
 GTTCGGTCTGGGTCTTCTGTTTCTTCTTTCATCTCGGGAAGGTGAGACGATGCTGCTGGTGATGAAATTA
 AAGTAGGCAGTTCTAAGACGGCGGATGGTGGCAGGAGCACCAGGCTTTGGGTCCGGCTTGTGGATA
 CGCAGGCGATTGGCCATTTCCCAAGCATTATCTGACATCTAGCAAGATCTTTGTAGTAGTCTTGCATG
 AGCCGTTCTACGGGCACCTTCTTCTCACCCGTTCTGCCATGCATACGTGTGAGTCCAAATCCGCGCAT
 GGTTGTACCAGTGCCAAAGTACGCTACGACTCTTTCGGCGAGGATGGCTTGCTGTACTTGGGTAAGGGTG
 GCTTGAAGTCAATAAATCCACAAAGCGGTGGTAAGCTCTGTATTAATGGTGTAAAGCACAGTTGGCC
 ATGACTGACCAGTTAACTGTCTGGTGACCAGGGCGCACGAGCTCGGTGATTTAAGGCGCGAATAGGCG
 CGGGTGTCAAAGATGTAATCGTTGCAGGTGCGCACAGATACTGGTACCCTATAAGAAAATGCGGCGGT
 GGTTGGCGGTAGAGAGGCCATCGTCTGTAGCTGGAGCGCCAGGGGCGAGGCTTCCAACATAAGGCGG
 TGATAGCCGTAGATGTACCTGGACATCCAGGTGATTCCTGCGGCGGTAGTAGAAGCCCCGAGGAAACTCG
 CGTACGCGGTTCCAAATGTTGCGTAGCGGCATGAAGTAGTTCAT

SEQ ID NO: 88 НЕКОДИРУЮЩАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ, ПОДХОДЯЩАЯ ДЛЯ ВКЛЮЧЕНИЯ В ВХ

AAAATGATTAATAAAAAATCACTTACTTGAATCAGCAATAAGGTCTCTGTTGAAATTTTCTCCCAGCA
 GCACCTCACTTCCCTCTTCCCAACTCTGGTATTCTAAACCCCGTTCAGCGGCATACTTTCTCCATACTT
 TAAAGGGGATGTCAAATTTTAGCTCCTCTCCTGTACCCACAATCTTCATGTCTTTCTTCCAG

SEQ ID NO: 89 НЕКОДИРУЮЩАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ, ПОДХОДЯЩАЯ ДЛЯ ВКЛЮЧЕНИЯ В ВУ

CAAATAAAGTTTAACTTGTATTGAAAATCAA

SEQ ID NO: 90 ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ АКЦЕПТОРА СПЛАЙСИНГА

TTTCTCTCTT CAGG

SEQ ID NO: 91 ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ АКЦЕПТОРА СПЛАЙСИНГА

TGСТААТСТТ ССТТТСТСТС ТТCAGG

Фиг. 48

SEQ ID NO: 93 Внутренний участок посадки рибосомы (IRES)

CGTTACTGGCCGAAGCCGCTTGGAATAAGGCCGGTGTGCGTTTGTCTATATGTTATTTCCACCATATT
 GCCGTCTTTTGGCAATGTGAGGGCCCGGAAACCTGGCCCTGTCTTCTTGACGAGCATTCCTAGGGGTCT
 TTCCCCTCTCGCCAAAAGGAATGCAAGGTCTGTTGAATGTCGTGAAGGAAGCAGTTCCTCTGGAAGCTTC
 TTGAAGACAAACAACGTCTGTAGCGACCCCTTTCAGGCAGCGGAACCCCCACCTGGCGACAGGTGCCT
 CTGCGGCCAAAAGCCACGTGTATAAGATACACCTGCAAAGGCGGCACAACCCACAGTGCCACGTTGTGAG
 TTGGATAGTTGTGGAAAAGAGTCAAATGGCTCCCCTCAAGCGTATTCAACAAGGGGCTGAAGGATGCCCCA
 GAAGGTACCCCATTTGTATGGGATCTGATCTGGGGCCTCGGTGCACATGCTTTTCATGTGTTTAGTTCGAG
 GTTAAAAACGTCTAGGCCCCCCGAACCACGGGGACGTGGTTTTCTTTGAAAAACACGATGATAATA

SEQ ID NO: 94 Последовательность самоотщепляющегося с высокой эффективностью пептида P2A

GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP

SEQ ID NO: 95 Последовательность самоотщепляющегося с высокой эффективностью пептида F2A

GSGEGRGSLTTCGDVEENPGP

SEQ ID NO: 96 Последовательность самоотщепляющегося с высокой эффективностью пептида E2A

GSGQCTNYALLKLAGDVESNPGP

SEQ ID NO: 97 Последовательность самоотщепляющегося с высокой эффективностью пептида T2A

GSGVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP

SEQ ID NO: 98 Последовательность аминокислот CD80 человека

MGHTRRQGTSPSKCPYLNFFQLLVLAGLSHFCSGVIHVTKEVKEVATLSCGHNVSVEELAQTRIYWQKE
 KKMVLTMMSGDMNIWPEYKNRTIFDI TNNLSIVILALRPSDEGTYESVVLKYEKDAFKREHLAEVTLVS
 KADFPTPSISDFEIP TSNIRRIICSTSGGFPEPHLSWLENGEELNAINTTVSQDPETELYAVSSKLDEN
 MTTNHSFMCLIKYGHLRVNQTFNWNTTKQEHFPDNLPSWAITLISVNGIFVICCLTYCFAPRCRERRR
 NERLRRESVRPV

SEQ ID NO: 99 Последовательность полиаденилирования (последовательность позднего поли(A) SV40)

CAGACATGATAAGATACATTGATGAGTTTGGACAAAACCACAAC TAGAATGCAGTGAAAAAATGCTTTA
 TTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATATAAGCTGCAATAAACAAGTTAACAACA
 ACAATTGCATTCATTTTATGTTTCAGGTTTCAGGGGGAGGTGTGGGAGGTTTTTTT

Фиг. 49

SEQ ID NO: 100 Последовательность генома вируса NG-348, содержащая геном EnAd с кассетой трансгенов, которая кодирует заякоренную в мембрану химерную форму одноцепочечного Fv к CD3ε человека и активирующий T-лимфоциты антиген CD80, встроенный в область Вγ. Указанная кассета трансгенов содержит 5' SSA, последовательность кДНК заякоренного в

мембрану антитела к CD3_ε, пептид P2A, последовательность кДНК CD80 человека и 3' последовательность поли(А)

ТСТАТСТАТААТААТАССТТАТАГАТГГААТGGTGCCAАТАТGТАААТGAGGTGATTTTAAAAAGTGT
 GGATCGTGTGGTГАТТGGCTGTGGGGTTAACGGCTAAAAGGGGCGGTGCGACCGTGGGAAAATGACGTT
 TTGTGGGGGTGGAGTTTTTTTTGCAAGTTGTGCGGGAAATGTGACGCATAAAAAAGGCTTTTTTCTCACG
 GAACTACTTAGTTTTCCACGGTATTTAACAGGAAATGAGGTAGTTTTGACCGGATGCAAGTGAAAATT
 GTTGAТТТTCGCGCGAAAАСТGAATGAGGAAGTGTТТТТCTGAATAATGTGGTATTTATGGCAGGGTGG
 AGTATTTGTTСAGGGCCAGGTAGACTTTGACCCATTACGTGGAGGTTTCGATTACCGTGTТТТТTACCT
 GAATTTCCGCGTACCCTGTCAAAGTCTTCTGTТТТТTACGTAGGTGTCAGCTGATCGCTAGGGTATTTAT
 ACCTCAGGGTTTTGTGTCAAGAGGCCACTTTGAGTGCCAGCGAGAAGAGTTTTCTCCTCTGCGCCGGCA
 GTTТААТААТАААААААТGAGAGATTTGCGATTTCTGCCTCAGGAAATAATCTCTGCTGAGACTGGAAA
 TGAAATATTTGGAGCTTGTGGTGCACGCCTGATGGGAGACGATCCGGAGCCACCTGTGCAGCTTTTTGA
 GCCTCCTACGCTTСAGGAACTGTATGATTTAGAGGTAGAGGGATCGGAGGATTCТААТGAGGAAGCTGT
 AAATGGCTTTTTTACCГАТТCTATGCTTTTAGCTGCTAATGAAGGGTTAGAAТTAGATCCGCCTTTGGA
 CACTTTTGATACTCCAGGGGTAATTTGGAAAAGCGGTACAGGTGTAAGAAAATACCTGATTTGAGTTC
 CGTGGACTGTGATTTGCACTGCTATGAAGACGGGTTTTCTCCGAGTGAТGAGGAGGACCATGAAAAGGA
 GCAGTCCATGCAGACTGCAGCGGGTGAAGGAGTGAAGGCTGCCAATGTTGGTTTTСAGTTGGATTGCC
 GGAGCTTCTGGACATGGCTGTAAGTCTTGTGAATTTСACAGGAAAАТАCTGGAGTAAAGGAACTGTT
 ATGTTСGCTTTGTТАТАТGAGAACGCACTGCCACTTTATTTACAGTAAGTGTGTTТАAGTTAAAATTTA
 AAGGAATATGCTGTТТТТCACATGTATATGAGTGTGAGTTTTGTGCTTCTTATТАAGGTCCTGTGTC
 TGATGCTGATGAATCACCATCTCCTGATTTCTACTACCTCACCTCCTGAGATTCАAGCACCTGTTCTGT
 GGACGTGCGCAAGCCCATTCTGTGAAGCTТАAGCCTGGGAAACGTCCAGCAGTGGAAAАCTTGAGGA
 CTGTTACAGGGTGGGGACGGACCTTTGGACTTGAGTACACGGAACGTCCAAGACAATAAGTGTTCАA
 ТАТCCGTGTTTACTТАAGGTGACGTCAATATTTGTGTGACAGTGCAATGТААТАААААТАТGTTAAGT
 TTCACTGGTTTTTATTGCTTTTTGGGCGGGACTCAGGTATATAAGTAGAAGCAGACTGTGTGGTTAG
 CTCATAGGAGCTGGCTTTTATCCATGGAGTTTTGGCCATTTTGGAAAGACCTTAGGAAGACTAGGCAAC
 TGTTAGAGAACGCTTCGGACGGAGTCTCCGGTTTTTGGAGATTCTGGTTCGCTAGTGAATTAGCTAGGG
 TAGTTTTTAGGATAAAAACAGGACTATAAACAAAGATTTGAAAAGTTGTTGGTAGATTGCCCAGGACTTT
 TTGAAGCTCTТААТТТGGGCCATCAGGTTCACTTTAAAGAAAAGTTTTATCAGTTTTAGACTTTTTCAA
 CCCCAGGTAGAACTGCTGCTGCTGTGGCTTTTTCTACTTTTTATATTAGATAAAATGGATCCCGCAGACTC
 ATTTСAGCAGGGGATACGTTTTGGATTTСATAGCCACAGCATTGTGGAGAACATGGAAAGTTСGCAAGA
 TGAGGACAATCTTAGGTTACTGGCCAGTGCAGCCTTTGGGTGTAGCGGGAATCCTGAGGCATCCACCGG
 TCATGCCAGCGGTTCTGGAGGAGGAACAGCAAGAGGACAACCCGAGAGCCGGCCTGGACCCTCCAGTGG
 AGGAGGCGGAGTAGCTGACTTGTCTCCTGAACTGCAACGGGTGCTTACTGGATCTACGTCCACTGGACG
 GGATAGGGGCGTTAAGAGGGAGAGGGCCTCTAGTGGTACTGATGCTAGATCTGAGTTGGCTTTAAGTTT
 AATGAGTСGСAGACGCTCCTGAAACCATTTGGTGGCATGAGGTTСAGAAAGAGGGAAGGGATGAAGTTTC
 TGТАТТGCAGGAGAAATATTCACTGGAACAGGTGAAAACATGTTGGTTGGAGCCTGAGGATGATTGGGA
 GGTGGCCATТАААААТТАТGCCAAGATAGCTTTGAGGCCTGATAAACAGTATAAGATTACTAGACGGAT
 ТААТАТCCGGAATGCTTGTТАСАТАТCTGAAATGGGGCTGAGGTGGTAATAGATACTCAAGACAAGGC
 AGTTATTAGATGCTGCATGATGGATATGTGGCCTGGGGTAGTCGGTATGGAAGCAGTAACTTTTTGTAAA
 TGTTAAGTTTTAGGGGAGATGGTTATAATGGAATAGTGTТТАТGGCCAATACCAAACCTATATTGCATGG
 TTGTAGCTTTTTTGGTTTTCAACAATACCTGTGTAGATGCCTGGGGACAGGTTAGTGTACGGGGATGTAG
 TTTCTATGCGTGTТGGATTGCCACAGCTGGCAGAACCAAGAGTCAATTTGTCTCTGAAGAAATGCATATT
 TCAAAGATGТААССТGGGCATTCTGAATGAAGGCGAAGCAAGGGTCCGCCACTGCGCTTCTACAGATAC
 TGGATGTTTTATTTTTGATTAAGGGAATGCCAGCGTAAAGCATAACATGATTTGCGGTGCTTCCGATGA
 GAGGCCTTATCAAATGCTCACTTGTGCTGGTGGGCATTGТААТАТGCTGGCTACTGTGCATATTTGTTTC
 CCATCAACGCAAAAААТGGCCTGTTTTGATCACAATGTGATGACGAAGTGTACCATGCATGCAGGTGG
 GCGTAGAGGAATGTTTTATGCCTTACCAGTGTAAСATGAATCATGTGAAAGTGTGTTGGAACCAGATGC
 CTTTTCCAGAATGAGCCTAACAGGAATTTTTGACATGAACATGCAAATCTGGAAGATCCTGAGGTATGA
 TGATACGAGATCGAGGGTACGCGCATGCGAATGCGGAGGCAAGCATGCCAGGTTCCAGCCGGTGTGTGT
 AGATGTGACTGAAGATCTCAGACCGGATCATTTGGTTATTGCCCGCACTGGAGCAGAGTTCGGATCCAG
 TGGAGAAGAACTGACTAAGGTGAGTATTTGGGAAAАCTTTGGGGTGGGATTTTСAGATGGACAGATTGA

GTAAAAATTTGTTTTTCTGTCTTGCAGCTGTGATGAGTGGAAACGCTTCTTTTAAGGGGGAGTCTTC
 AGCCCTTATCTGACAGGGCGTCTCCCATCCTGGGCAGGAGTTGTCGAGAATGTTATGGGATCTACTGTG
 GATGGAAGACCCGTCACCCGCCAATTCTTCAACGCTGACCTATGCTACTTTAAGTCTTACCTTTG
 GACGCAGCTGCAGCTGCCGCCGCGCTTCTGTTGCCGCTAACACTGTGCTTGAATGGGTACTATGGA
 AGCATCATGGCTAATCCACTTCTCTAATAACCCCTTCTACCCTGACTCAGGACAAGTACTTGTCTT
 TTGGCCCGAGTGGAGGCTTTGACCCAAAGTCTGGGTGAACTTTCTCAGCAGGTGGTGCAGTTGCGAGTA
 CAAACTGAGTCTGCTGTCGGCACGGCAAAGTCTAAATAAAAAAATCCAGAATCAATGAATAAATAAAC
 AAGCTTGTGTTGATTTAAAATCAAGTGTTTTTTATTTCAATTTTTCGCGCACGGTATGCCCTAGACCACC
 GATCTCTATCATGAGAACTCGGTGGATTTTTTCCAGGATCCTATAGAGGTGGGATGAAATGTTTAGAT
 ACATGGGCATTAGGCCGCTTTTGGGGTGGAGATAGCTCCATTGAAGGGATTTCATGCTCCGGGGTAGTGT
 TGTAATCACCCAGTCATAACAAGGTCGAGTGCATGGTGTGACAAATATCTTTTAGAAGTAGGCTGA
 TTGCCACAGATAAGCCCTTGGTGTAGGTGTTTACAAAACCGGTTGAGCTGGGATGGGTGCATTCCGGGTG
 AAATTATGTGCATTTTGGATTGGATTTTTAAGTTGGCAATATTGCCGCCAAGATCCCGTCTTGGGTTC
 TGTTATGAAGGACCACCAAGACGGTGTATCCGGTACATTTAGGAAATTTATCGTGCAGCTTGGATGGAA
 AAGCGTGGAAAAATTTGGAGACACCCTTGTGTCTCCAAGATTTTCCATGCACTCATCCATGATAATAG
 CAATGGGGCCGTGGGCAGCGCGCGGGCAAACACGTTCCGTGGGTCTGACACATCATAGTTATGTTCTT
 GAGTTAAATCATCATAAGCCATTTTAAATGAATTTGGGGCGGAGAGTACCAGATTGGGGTATGAATGTTT
 CTTCCGGGCCCCGGAGCATAAGTTCCCTCACAGATTTGCATTTCCCAAGCTTTTCCAGTTCGAGGGTGGAA
 TCATGTCCACCTGGGGGGCTATGAAAAACACCGTTTCTGGGGCGGGGGTATTAAATGTTGATGATAGCA
 AATTTCTGAGCAATTGAGATTTGCCACATCCGGTGGGGCCATAAATGATTCCGATTACGGGTTGCAGGT
 GGTAGTTTAGGGAACGGCAACTGCCGTCTTCTCGAAGCAAGGGGGCCACCTCGTTCATCATTTCCCTTA
 CATGCATATTTTCCCGCACCAAAATCCATTAGGAGGCGCTCTCCTCCTAGTGATAGAAGTCTTTGTAGTG
 AGGAAAAGTTTTTCCAGCGGTTTTCCAGACCGTCCAGCCATGGGCATTTTTGGAGAGAGTTTGGTGCAAAAGTT
 CTAGTCTGTTCCACAGTTCAGTGATGTGTTCTATGGCATCTCGATCCAGCAGACCTCCTCGTTTTCCGG
 GTTTGGACGGCTCCTGGAATAGGGTATGAGACGATGGGCGTCCAGCGCTGCCAGGGTTCGGTCTTCCCA
 GGGTCTCAGTGTTCGAGTCCAGGGTGTGTTCCGTCACAGTGAAGGGGTGTGCGCCTGCTTGGGCGCTTGC
 CAGGGTGCCTTCCAGACTCATCCTGCTGGTCCGAAACTTCTGTGCTTGGCGCCCTGTATGTCGGCCAA
 GTAGCAGTTTACCATGAGTTCGTAGTTGAGCGCCTCGGCTGCGTGGCCTTTGGCGCGGAGCTTACCTTT
 GGAAGTTTTCTTGCATACCGGCAGTATAGGCATTTCCAGCGCATAACAATTTGGCGCAAGGAAAACGGA
 TTCTGGGGAGTATGCATCTGCGCCGAGGAGGCGCAAACAGTTTCCACATTTCCACAGCCAGGTTAAATC
 CAGTTTCCATTGGGGTCAAAAACAAGTTTTTCCGCCATATTTTTGATGCGTTTTCTTACCTTTGGTCTCCAT
 GAGTTCGTCTCCTGTTGAGTGACAAACAGGCTGTCCGTGTCCCGTAGACTGATTTTACAGGCCTCTT
 CTCCAGTGGAGTGCCTCGGTCTTCTTCTGACAGGAACCTTGACCACCTCTGATACAAAGGCGCGCTCCA
 GGCCAGCACAAAAGGAGGCTATGTGGGAGGGGTAGCGATCGTTGTCAACCAGGGGGTCCACCTTTTCCAA
 AGTATGCAAACACATGTCACCCTCTTCAACATCCAGGAATGTGATTGGCTTGTAGGTGATTTTACAGTG
 ACCTGGGGTCCCGCTGGGGGGGTATAAAAGGGGGCGGTTCTTTGCTCTTCCCTCAGTCTTCCGGATC
 GCTGTCCAGGAACGTCAGCTGTTGGGGTAGGTATTCCTCTCGAAGGCGGGCATGACCTCTGCACTCAG
 GTTGTGAGTTTCTAAGAACGAGGAGGATTTGATATTGACAGTGCCGGTTGAGATGCCCTTTCATGAGGTT
 TTCGTCCATCTGGTCAGAAAACACAATTTTTTTTATTTGTCAGTTTGGTGGCAAATGATCCATACAGGGC
 GTTGGATAAAAAGTTTGGCAATGGATCGCATGGTTTGGTCTTTTCTTGTCCGCGCGCTCTTTGGCGGC
 GATGTTGAGTTGGACATACTCGCGTGCCAGGCACTTCCATTCGGGGAAGATAGTTGTTAATTCATCTGG
 CACGATTTCTACTTGCCACCCTCGATTATGCAAGGTAATAAATCCACACTGGTGGCCACCTCGCTCG
 AAGGGGTTTCAATGGTCCAACAGAGCCTACCTCCTTCTTCTAGAACAGAAAGGGGGAAAGTGGGTCTAGCAT
 AAGTTTCATCGGGAGGTTCTGCATCCATGGTAAAGATTTCCCGGAAGTAAATCCTTATCAAAAATAGCTGAT
 GGGAGTGGGGTCACTAAGGCCATTTGCCATTTCTCGAGCTGCCAGTGCAGCGCTCATATGGGTTAAGGGG
 ACTGCCCCATGGCATGGGATGGGTGAGTGCAGAGGCATACATGCCACAGATGTCATAGACGTAGATGGG
 ATCCTCAAAGATGCCTATGTAGGTTGGATAGCATCGCCCCCTCTGATACCTGCTCGCACATAGTCATA
 TAGTTTATGTGATGGCGTAGCAGCCCCGGACCAAGTTGGTGGCATTGGGTTTTTCTGTTCTGTAGAC
 GATCTGGCGAAAAGATGGCGTGAGAATTGGAAGAGATGGTGGGTCTTTGAAAAATGTTGAAATGGGCATG
 AGGTAGACCTACAGAGTCTCTGACAAAGTGGGCATAAGATTCTTGAAGCTTGGTTACCAGTTCGGCGGT
 GACAAGTACGCTAGGGCGCAGTAGTCAAGTGTCTTGAATGATGTCATAACCTGGTTGGTTTTTCTT
 TTCCACAGTTCGCGGTTGAGAAGGATTTCTTCCGCGATCCTTCCAGTACTCTTCTAGCGGAAACCCGTC

TTTGTCTGCACGGTAAGATCCTAGCATGTAGAACTGATTAAGTGCCTTGTAAAGGGCAGCAGCCCTTCTC
 TACGGGTAGAGAGTATGCTTGTAGCAGCTTTTCGTAGCGAAGCGTGAGTAAGGGCAAAGGTGTCTCTGAC
 CATGACTTTGAGGAATTGGTATTTGAAGTCGATGTCGTCACAGGCTCCCTGTCCCAGAGTTGGAAGTC
 TACCCGTTTCTGTAGGGGGGTTGGCAAAGCGAAAAGTAAACATCATTGAAGAGAATCTTGCCGGCCCT
 GGGCATGAAATTCGAGGTGATGCGAAAAGGCTGTGGTACTTCCGCTCGGTTATTGATAACCTGGGCAGC
 TAGGACGATCTCGTCGAAACCGTTGATGTTGTGTCCTACGATGTATAATTCTATGAAACGCGGCGTGCC
 TCTGACGTGAGGTAGCTTACTGAGCTCATCAAAGTTAGGCTGTGGGGTCAGATAAGGCGTAGTGTTCC
 GAGAGCCCATTCGTGCAGGTGAGGATTCGCTTTAAGGAAGGAGGACCAGAGGTCCACTGCCAGTGCTGT
 TTGTAAGTGGTCCCGGTACTGACGAAAATGCCGTCCGACTGCCATTTTTTCTGGGGTGACGAATAGAA
 GGTTTGGGGTCCCTGCCGCCAGCGATCCACTTGAGTTTATGGCGAGGTCATAGGCGATGTGACGAG
 CCGCTGGTCTCCAGAGAGTTTCATGACCAGCATGAAGGGGATTAGCTGCTTGCCAAAGGACCCCATCCA
 GGTGTAGGTTTCCACATCGTAGGTGAGAAAGAGCCTTTCGTGCGAGGATGAGAGCCAATCGGGAAGAA
 CTGGATCTCTGCCACCAGTTGGAGGAATGGCTGTGATGTGATGGAAGTAGAACTCCCTGCGACGCGC
 CGAGCATTTCATGCTTGTGCTTGTACAGACGGCCGAGTAGTCGCGAGCGTTGCACGGGTTGTATCTCGTG
 AATGAGTTGTACCTGGCTTCCCTTGACGAGAAAATTCAGTGGGAAGCCGAGGCCGTCGCGATTGTATCTC
 GTGCTTTACTATGTTGTCTGCATCGGCCGTGTTTCATCTTCTGTCTCGATGGTGGTTCATGCTGACGAGCCC
 TCGCGGGAGGCAAGTCCAGACCTCGGCGCGGCGAGGGCGGAGCTCGAGGACGAGAGCGCGCAGGCTGGA
 GCTGTCCAGGGTCTGAGACGCTGCGGACTCAGGTTAGTAGGCAGTGTGAGGAGATTAACCTGCATGAT
 CTTTTGGAGGGCGTGGGGAGGTTCCAGATAGTACTTGATCTCAACGGGTCCGTTGGTGGAGATGTGAT
 GGCTTGCAGGGTCCGTGTCCCTTGGGCGCTACCACCGTCCCTTGTTTTTTCAATTTTGGACGGCGGTGG
 CTCTGTTGCTTCTTGCATGTTTAGAAGCGGTGTGAGGGCGCGCACCGGGCGGCAGGGGCGGCTCGGGA
 CCCGGCGCATGGCTGGCAGTGGTACGTGCGCGCCGCGCGGGGTAGGTTCTGGTACTGCGCCCTGAGA
 AGACTCGCATGCGCGACGACGCGGGCGTTGACATCCTGGATCTGACGCCTCTGGGTGAAAGCTACCGGC
 CCCGTGAGCTTGAACCTGAAAGAGAGTTCAACAGAATCAATCTCGGTATCGTTGACGGCGGCTTGCCTA
 AGGATTTCTTGCACGTCAACAGAGTTGTCTGGTAGGCGATCTCCGCCATGAACCTGCTCGATCTCTTCC
 TCTTGAAGATCTCCGCGGCCCGCTCTCTCGACGGTGGCCGCGAGGTCGTTGGAGATGCGCCCAATGAGT
 TGAGAGAAATGCATTCATGCCCGCTCGTTCAGACGCGGCTGTAGACCACGGCCCCACGGGATCTCTC
 GCGCGCATGACCACCTGGGCGAGGTTGAGCTCCACGTGGCGGGTGAAGACCGCATAGTTGCATAGGCGC
 TGAAAAGGTAGTTGAGTGTGGTGGCGATGTGCTCGGTGACGAAGAAATACATGATCCATCGTCTCAGC
 GGCATCTCGCTGACATCGCCAGAGCTTCCAAGCGCTCCATGGCCTCGTAGAAGTCCACGGCAAAATTA
 AAAAATGGGAGTTTCGCGCGGACACGGTCAACTCCTCTTCCAGAAGACGGATAAGTTCCGGCGATGGTG
 GTGCGCACCTCGCGCTCGAAAGCCCTGGGATTTCTTCTCAATCTCTTCTTCTTCCACTAACATCTCT
 TCCTCTCAGGTGGGGCTGCAGGAGGAGGGGGAACCGCGGACGCCGGCGGCGCACGGGCGAGCGGTCG
 ATGAATCTTTCAATGACCTCTCCGCGGCGGCGCGCATGGTTTTCAGTGACGGCGGCGGCTCTCGCGC
 GGTCGCGAGTAAAAACACCGCCGCGCATCTCCTTAAAGTGGTACTGGGAGGTTCTCCGTTTGGGAGG
 GAGAGGGCGCTGATTATACATTTTATTAATTGGCCGTAGGGACTGCACGCAGAGATCTGATCGTGCA
 AGATCCACGGGATCTGAAAACCTTTTCAGCGAAAGCGTCAACCAGTACAGTACACAAGGTAGGCTGAGT
 ACGGCTTCTTGTGGGCGGGGGTGGTTATGTGTTCCGCTCGGGTCTTCTGTTTCTTCTTCTCATCTCGGGA
 GGTGAGACGATGCTGCTGGTGTGAAATTAAGTAGGCAGTTCTAAGACGGCGGATGGTGGCGAGGAGC
 ACCAGGTCTTTGGGTCCGGCTTGTGATACGCAGGCGATTGGCCATTCCCCAAGCATTATCCTGACAT
 CTAGCAAGATCTTTGTAGTAGTCTTGATGAGCCGTTCTACGGGCACTTCTTCTCACCCGTCTTGCCA
 TGCATACGTGTGAGTCCAAATCCGCGCATTTGGTTGTACCAGTGCCAAGTCAGCTACGACTCTTTGCGC
 AGGATGGCTTGTGACTTGGGTAAGGGTGGCTTGAAAGTCATCAAATCCACAAAGCGGTGGTAAGCT
 CCTGTATTAATGGTGTAAAGCACAGTTGGCCATGACTGACCAGTTAACTGTCTGGTACCAGGGCGCACG
 AGCTCGGTGATTTAAGGCGCGAATAGGCGGGGTGTCAAAGATGTAATCGTTGCAGGTGCGCACAGGA
 TACTGGTACCCTATAAGAAAATGCGGCGGTGGTTGGCGGTAGAGAGGCCATCGTTCTGTAGCTGGAGCG
 CCAGGGGCGAGGCTTCCAACATAAGGCGGTGATAGCCGTAGATGTACCTGGACATCCAGGTGATTCCT
 GCGGCGGTAGTAGAAGCCCGAGGAACTCGCGTACGCGGTTCCAAATGTTGCGTAGCGGCATGAAGTAG
 TTCATTGTAGGCACGGTTTACCAGTGGGCGCGCAGTCATTGATGCTCTATAGACACGGAGAAAAT
 GAAAGCGTTCAGCGACTCGACTCCGTAGCCTGGAGGAACGTGAACGGGTTGGGTGCGGTTGATACCCGG
 TTCGAGACTTGTACTCGAGCCGGCCGAGCCGCGGCTAACGTGGTATTGGCACTCCCGTCTCGACCCAG
 CCTACAAAAATCCAGGATACGGAATCGAGTCGTTTTGCTGGTTTCCGAATGGCAGGGAAGTGAGTCTTA

TTTTTTTTTTTTGCCGCTCAGATGCATCCCCTGCTGCGACAGATGCGCCCCAACACAGCCCCCTCG
CAGCAGCAGCAGCAGCAATCACAAAAGGCTGTCCCTGCAACTACTGCAACTGCCGCCGTGAGCGGTGCG
GGACAGCCCGCTATGATCTGGACTTGGAAAGAGGGCGAAGGACTGGCACGTCTAGGTGCGCCTTACCC
GAGCGGCATCCGCGAGTTCAACTGAAAAAGATTCTCGCGAGGGCGTATGTGCCCAACAGAACCTATTT
AGAGACAGAAGCGGGCAGGAGCCGGAGGAGATGCGAGCTTCCCCTTTAACGCGGGTCTGAGCTGCGT
CACGGTTTGGACCGAAGACGAGTGTTCGGGGACGAGGATTCGAAGTTGATGAAATGACAGGGATCAGT
CCTGCCAGGGCACACGTGGCTGCAGCCAACCTTGTATCGGCTTACGAGCAGACAGTAAAGGAAGAGCGT
AACTTCCAAAAGTCTTTAATAATCATGTGCGAACCCTGATTGCCCCGAAGAAGTTACCCTTGGTTTG
ATGCATTTGTGGGATTTGATGGAAGCTATCATTGAGAACCCTACTAGCAAACCTGACCGCCAGCTG
TTCTGGTGGTGCAACACAGCAGAGACAATGAGGCTTTCAGAGAGGGCGCTGCTGAACATCACCGAACCC
GAGGGGAGATGGTTGTATGATCTTATCAACATTCACAGAGTATCATAGTGCAGGAGCGGAGCCTGGGC
CTGGCCGAGAAGGTGGCTGCCATCAATTACTCGGTTTTGAGCTTGGGAAAATATTACGCTCGCAAAATC
TACAAGACTCCATACGTTCCCATAGACAAGGAGGTGAAGATAGATGGGTTCTACATGCGCATGACGCTC
AAGGTCTTGACCCTGAGCGATGATCTTGGGGTGTATCGCAATGACAGAATGCATCGCGCGGTTAGCGCC
AGCAGGAGGCGCGAGTTAAGCGACAGGGAACGATGCACAGTTTGCAAAAGAGCTCTGACTGGAGCTGGA
ACCGAGGGTGAGAATTACTTCGACATGGGAGCTGACTTGCAGTGGCAGCCTAGTCGCAGGGCTCTGAGC
GCCGCGACGGCAGGATGTGAGCTTCCCTTACATAGAAGAGCGGATGAAGGCGAGGAGGAAGAGGGCGAG
TACTTGGAAAGACTGATGGCACAACCCGTGTTTTTGTCTAGATGGAACAGCAAGCACCGGATCCCGCAAT
GCGGGCGGGCGCTGCAGAGCCAGCCGTCCGGCATTAACCTCCTCGGACGATTGGACCCAGGCCATGCAACG
TATCATGGCGTTGACGACTCGCAACCCCGAAGCCTTTAGACAGCAACCCAGGCCAACCGTCTATCGGC
CATCATGGAAGCTGTAGTGCCTTCCCCTCTAATCCCCTCATGAGAAGGTCCTGGCCATCGTGAACGC
GTTGGTGGAGAACAAGCTATTCGTCCAGATGAGGCCGACTGGTATAACAACGCTCTCTTAGAACGCGT
GGCTCGCTACAACAGTAGCAATGTGCAAACCAATTTGGACCGTATGATAACAGATGTACGCGAAGCCGT
GTCTCAGCGCGAAAGGTTCCAGCGTGTGCCAACCTGGGTTGCTGGTGGCGTTAAATGCTTTCTTGGAG
TACTCAGCCTGCTAATGTGCCGCTGGTCAACAGGATTAATACTAACTTTTTAAGTGTCTTGGAGCTGAT
GGTATCAGAAGTACCTCAGAGCGAAGTGTATCAGTCCGGTCTGATTACTTCTTTTCAGACTAGCAGACA
GGGCTTGCAGACGGTAAATCTGAGCCAAGCTTTTTAAAAACCTTAAAGGTTTGTGGGGAGTGCATGCCCC
GGTAGGAGAAAGAGCAACCGTGTCTAGCTTGTAACTCCGAACTCCCGCCTATTATTACTGTGGTAGC
TCCTTTACCCGACAGCGGTAGCATCGACCGTAATTCCTATTTGGGTTACCTACTAAACCTGTATCGCGA
AGCCATAGGGCAAAGTCAGGTGGACGAGCAGACCTATCAAGAAATTACCCAAGTCAGTCGCGCTTTGGG
ACAGGAAGACACTGGCAGTTTGGAAAGCCACTCTGAACTTCTTCTTACCAATCGGTCTCAAAGATCCC
TCCTCAATATGCTCTTACTGCGGAGGAGGAGGATCCTTAGATATGTGCAGCAGAGCGTGGGATTGTT
TCTGATGCAAGAGGGGGCAACTCCGACTGCAGCACTGGACATGACAGCGCGAAATATGGAGCCCAGCAT
GTATGCCAGTAACCGACCTTTCATTAACAACTGCTGGACTACTTGCACAGAGCTGCCGCTATGAACTC
TGATTATTTACCAATGCCATCTTAAACCCGCACTGGCTGCCCCACCTGGTTTTCTACACGGGCGAATA
TGACATGCCCCGACCCTAATGACGGATTTCTGTGGGACGACGTGGACAGCGATGTTTTTTCACCTCTTTC
TGATCATCGCACGTGGAAAAAGGAAGGCGGCGATAGAATGCATTCTTCTGCATCGCTGTCCGGGGTCCAT
GGGTGCTACCGCGGCTGAGCCCCGAGTCTGCAAGTCTTTTCCCTAGTCTACCCTTTTCTCTACACAGTGT
ACGTAGCAGCGAAGTGGGTAGAATAAGTCGCCCGAGTTTAAATGGGCGAAGAGGAGTATCTAAACGATTC
CTTGCTCAGACCCGGCAAGAGAAAAAATTTCCCAACAATGGAATAGAAAGTTTGGTGGATAAAAATGAG
TAGATGGAAGACTTATGCTCAGGATCACAGAGACGAGCCTGGGATCATGGGGATTACAAGTAGAGCGAG
CCGTAGACGCCAGCGCCATGACAGACAGAGGGGTCTTGTGTGGGACGATGAGGATTCCGCCGATGATAG
CAGCGTGTGGACTTGGGTGGGAGAGGAAGGGGCAACCCGTTTGTCTATTTGCGCCCTCGCTTGGGTGG
TATGTTGTAAAAAATAAAAAAATCAACCAAGGCCATGGCGACGAGCGTACGTTCTGTTCTTCTTCTT
TATTATCTGTGTCTAGTATAATGAGGCGAGTCTGTGCTAGCGGAGCGGTGGTGTATCCGGAGGGTCTC
CTCCTTCTGACGAGAGCGTGTATGCAGCAGCAGCAGGCGACGGCGGTGATGCAATCCCCACTGGAGGCTC
CCTTTGTGCTCCGCGATACCTGGCACCTACGGAGGGCAGAAACAGCATTTCGTTATTCGGAACCTGGCAC
CTCAGTACGATACCACAGGTTGTATCTGGTGGACAACAAGTCGGCGGACATTGCTTCTCTGAACTATC
AGAATGACCACAGCAACTTCTTGACCACGGTGGTGCAAAAACAATGACTTTACCCCTACGGAAGCCAGCA
CCCAGACCATTAACCTTTGATGAACGATCGCGGTGGGGCGGTGAGCTAAAGACCATCATGCATACTAACA
TGCCAAACGTGAACGAGTATATGTTTAGTAACAAGTTCAAAGCGCGTGTGATGGTGTCCAGAAAACCTC
CCGACGGTGTGAGTTGGGGATACTTATGATCACAAAGCAGGATATTTTGAATATGAGTGGTTCGAGT

TTACTTTGCCAGAAGGCAACTTTTTTCAGTTACTATGACTATTGATTTGATGAACAATGCCATCATAGATA
 ATTACTTGAAAAGTGGGTAGACAGAATGGAGTGCCTTAAAAGTACATTGGTGTAAAGTTCGACACCAGGA
 ACTTCAAGCTGGGATGGGATCCCGAAACCAAGTTGATCATGCCTGGAGTGTATACGTATGAAGCCTTCC
 ATCCTGACATTGTCTTACTGCCTGGCTGCGGAGTGGATTTTACCGAGAGTCTGTTTGGCAACCTTCTTG
 GTATCAGAAAAAACAGCCATTTCAAGAGGGTTTTAAGATTTTGTATGAAGATTTAGAAGGTGGTAATA
 TTCCGGCCCTCTTGATGTAGATGCCTATGAGAACAGTAAGAAAGAACAAGCCAAAATAGAAGCTG
 CTACAGCTGCTGCAGAAGCTAAGGCAAACATAGTTGCCAGCGACTCTACAAGGGTGTACGCTGGAG
 AGGTCAGAGGAGACAATTTTGCGCCAACACCTGTTCCGACTGCAGAATCATTATTGGCCGATGTGTCTG
 AAGGAACGGACGTGAAACTCACTATTCAACCTGTAGAAAAAGATAGTAAGAATAGAAGCTATAATGTGT
 TGGAAACAAAATCAACACAGCCTATCGCAGTTGGTATCTTTTCGTACAATTATGGCGATCCCGAAAAAG
 GAGTGCCTTCCCTGGACATTGCTCACCACCTCAGATGTCACCTGCGGAGCAGAGCAGGTCTACTGGTCCG
 TTCCAGACATGATGAAGGATCCTGTCACCTTTCCGCTCCACTAGACAAGTCAGTAACCTACCCTGTGGTGG
 GTGCAGAGCTTATGCCCGTCTTCTCAAAGAGCTTCTACAACGAACAAGCTGTGTAACCTCCAGCAGCTCC
 GCCAGTCCACCTCGCTTACGCACGTCTTCAACCGCTTCCCTGAGAACCAGATTTTAATCCGTCCGCCGG
 CGCCACCATTACCACCGTCAAGTGAACCGTCTTCTGCTCTCACAGATCACGGGACCCTGCCGTTGCACA
 GCAGTATCCGGGGAGTCCAACGTGTGACCGTTACTGACGCCAGACGCCGCACCTGTCCCTACGTGTACA
 AGGCACTGGGCATAGTCGCACCGCGCGTCTTTTCAAGCCGCACTTTCTAAAAAATAAATAATGTCCAT
 TCTTATCTCGCCAGTAATAACACCGGTTGGGGTCTGCGCGCTCCAAGCAAGATGTACGGAGGCGCACG
 CAAACGTTCTACCCAACATCCTGTCCGTGTTCGCGGACATTTTTCGCGCTCCATGGGGCGCCCAAGGG
 CCGCACTCGCGTTTGAACACCGTTCGATGATGTAATCGATCAGGTGGTTGCCGACGCCGTAATTTATAC
 TCCTACTGCGCTACATCTACTGTGGATGCAGTTATTGACAGTGTAGTGGCTGACGCTCGCAACTATGC
 TCGACGTAAGAGCCGGCGAAGGCGCATTTGCCAGACGCCACCGAGCTACCACTGCCATGCGAGCCGCAAG
 AGCTCTGTACGAAGAGCTAGACCGGTGGGGCGAAGAGCCATGCTTAGGGCGGCCAGACGTGCAGCTTC
 GGGCGCAGCGCCGGCAGGTCCCGCAGGCAAGCAGCCGCTGTGCGAGCGGCGACTATTGCCGACATGGC
 CCAATCGCGAAGAGGCAATGTATACTGGGTGCGTACGCTGCCACCGGTCAACGTGTACCCGTGCGCAC
 CCGTCCCCCTCGCACTTAGAAGATACTGAGCAGTCTCCGATGTTGTGTCCAGCGGCGAGGATGTCCAA
 GCGCAAATACAAGGAAGAAATGCTGCAGGTTATCGCACCTGAAGTCTACGGCCAACCGTTGAAGGATGA
 AAAAAACCCCGCAAAATCAAGCGGGTTAAAAAGGACAAAAAGAAGAGGAAGATGGCGATGATGGGCT
 GGCGGAGTTTGTGCGCGAGTTTGGCCACGGCGACGCGTGAATGGCGTGGGCGCAAAGTTCGACATGT
 GTTGAGACCTGGAACCTTCGGTGGTCTTTACACCCGGCGAGCGTTCAAGCGCTACTTTTAAGCGTTCCCTA
 TGATGAGGTGTACGGGGATGATGATATTTCTTGAGCAGCGGCTGACCGATTAGGCGAGTTTGTCTATGG
 CAAGCGTAGTAGAATAACTTCCAAGGATGAGACAGTGTGCATACCCCTGGATCATGGAATCCCACCCC
 TAGTCTTAAACCGGTCACTTTGCGAGCAAGTGTACCCGTAACCTCCGCGAACAGGTGTTAAACGCGAAGG
 TGAAGATTTGTATCCCCTATGCAACTGATGGTACCCAAACGCCAGAAAGTTGGAGGACGTTTGGAGAA
 AGTAAAAGTGGATCCAGATATTTCAACCTGAGGTTAAAAGTGAACCCATTAAGCAGGTAGCGCCTGGTCT
 GGGGGTACAACTGTAGACATTAAGATTTCCACTGAAAGTATGGAAGTGCAACTGAACCCGCAAGCC
 TACTGCCACCTCCACTGAAAGTGCAACCGATCCATGGATGCCATGCCTATTACAACCTGACGCCGCCGG
 TCCCCTCGAAGATCCCGACGAAAGTACGGTCCAGCAAGTCTGTTGATGCCCAATTATGTTGTACACC
 ATCTATTTCTACTCCTGGTTACCGAGGCACTCGCTACTATCGCAGCCGAAACAGTACCTCCCGCCG
 TCGCCGCAAGACACCTGCAAATCGCAGTCTCGCCGTAGACGCACAAGCAAACCGACTCCCGGCCCCCT
 GGTGCGCAAGTGTACCGCAATGGTAGTGCAGAACCTTTGACACTGCCGCGTGCAGCTTACCATCCGAG
 TATCATCACTTAATCAATGTTGCCGCTGCCCTTTCAGATATGGCCCTCACTTGTGCGCTTCCGCTTC
 CCATCACTGGTTACCGAGGAAGAACTCGCGCCGTAGAAGAGGGATGTTGGGACGCGGAATGCGACGCT
 ACAGGCGAGCGCTGCTATCCGCAAGCAATTGCGGGGTGGTTTTTTTACCAGCCTTAATTTCAATTTATCG
 CTGCTGCAATTGGCGCGATACCAGGCATAGTTCCTGGCGGTTTCCAGGCCTCGCAACGACATGACATTT
 GGAAAAAACGTATAAATAAAAAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAA
 TTTCTTAGAGATGGAAGACATCAATTTTTTCATCCTTGCCCTCCGCGACACGGCACGAAGCCGTACATGGG
 CACCTGGAGCGACATCGGCACGAGCCAACCTGAACGGGGCGCCTTCAATTGGAGCAGTATCTGGAGCGG
 GCTTAAAAATTTTGGCTCAACCATAAAAAACATACGGGAACAAAGCTTGGAACAGCAGTACAGGACAGGC
 GCTTAGAAATAAACTTAAAGACCAGAACTTCCAACAAAAAGTAGTCGATGGGATAGCTTCCGGCATCAA
 TGGAGTGGTAGATTTGGCTAACCAGGCTGTGCAGAAAAAGATAAACAGTCGTTTGGACCCGCCGCCAGC
 AACCCAGGTGAAATGCAAGTGGAGGAAGAAATTCCTCCGCCAGAAAAACGAGGCGACAAGCGTCCGCG

TCCCGATTTGGAAGAGACGCTGGTACGCGCGTAGATGAACCGCTTCTTATGAGGAAGCAACGAAGCT
 TGGAAATGCCACCACCTAGACCGATAGCCCCAATGGCCACCGGGGTGATGAAACCTTCTCAGTTGCATCG
 ACCCGTCACCTTGGATTTGCCCCCTCCCCCTGCTGCTACTGCTGTACCCGCTTCTAAGCCTGTCGCTGC
 CCCGAAACCAGTCGCCGTAGCCAGGTCACGTCCCGGGGGCGCTCCTCGTCCAAATGCGCACTGGCAAAA
 TACTCTGAACAGCATCGTGGGTCTAGGCGTGCAAAGTGTAAAACGCCGTCGCTGCTTTTAATTAATAT
 GGAGTAGCGCTTAACTTGCCTATCTGTGTATATGTGTATTACACGCCGTCACAGCAGCAGAGGAAAAA
 AGGAAGAGGTCGTGCGTCGACGCTGAGTTACTTTCAAGATGGCCACCCCATCGATGCTGCCCAATGGG
 CATACATGCACATCGCCGGACAGGATGCTTCGGAGTACCTGAGTCCGGGTCTGGTGCAGTTCCGCCGCG
 CCACAGACACCTACTTCAATCTGGGAAATAAGTTTAGAAATCCCACCGTAGCGCCGACCACGATGTGA
 CCACCGACCGTAGCCAGCGGCTCATGTTGCGCTTCGTGCCGTTGACCGGGAGGACAATACATACTCTT
 ACAAAGTCCGGTACACCCTGGCCGTGGGCGACAACAGAGTGTGGATATGGCCAGCACGTTCTTTGACA
 TTAGGGGTGTGTTGGACAGAGGTTCCAGTTTCAAACCTATTCTGGTACGGCTTACAACCTCCCTGGCTC
 CTAAGGCGCTCCAAATACATCTCAGTGGATTGCAGAAGGTGTAAAAAATACAACCTGGTGGGAACACC
 TAACAGAAGAGGAAACCAATACTACTACTTACACTTTTGGCAATGCTCCTGTAAAAGCTGAAGCTGAAA
 TTACAAAAGAAGGACTCCAGTAGGTTTGGAAAGTTTTCAGATGAAGAAAGTAAACCGATTTATGCTGATA
 AAACATATCAGCCAGAACCTCAGCTGGGAGATGAAACTTGGACTGACCTTGATGGAAAAACCGAAAAGT
 ATGGAGGCAGGGCTCTCAAACCCGATACTAAGATGAAACCATGCTACGGGTCTTTTGCCAAACCTACTA
 ATGTGAAAGGCGGTGAGGCAAAAACAAAAACAACGGAGCAGCCAAATCAGAAAGTCGAATATGATATCG
 ACATGGAGTTTTTTGATGCGGCATCGCAGAAAACAACTTAAGTCTAAAATTTGTCATGTATGCAGAAA
 ATGTAAATTTGGAACTCCAGACACTCATGTAGTGTACAAAACCTGGAACAGAAGACACAAGTTCCGGAAG
 CTAATTTGGGACAACAATCTATGCCAACAGACCCAACTACATTGGCTTCAGAGATAACTTTTATGGAC
 TTATGTACTATAACAGTACTGGTAACATGGGGGTGCTGGCTGGTCAAGCGTCTCAGTTAAATGCAGTGG
 TTGACTTGCAGGACAGAAACACAGAACTTCTTACCAACTCTTGCTTGACTCTCTGGGCGACAGAACCA
 GATACTTTAGCATGTGGAATCAGGCTGTGGACAGTTATGATCCTGATGTACGTGTTATGAAAAATCATG
 GTGTGGAAGATGAACTTCCAACTACTGTTTTCCACTGGACGGCATAGGTGTTCCAACAACCAGTTACA
 AATCAATAGTTCCAAATGGAGACAATGCGCCTAATGGAAGGAACCTGAAGTAAATGGAACAAGTGAGA
 TCGGACAGGGTAATTTGTTTGCATGGAAATTAACCTCAAGCCAATCTATGGCGAAGTTTCTTTAT
 CCAATGTGGCTCTATATCTCCAGACTCGTACAAAACACCCCGTCCAATGTCACTCTTCCAGAAAACA
 AAAACACCTACGACTACATGAACGGGCGGGTGGTCCCGCATCTCTAGTAGACACCTATGTGAACATTG
 GTGCCAGGTGGTCTCTGGATGCCATGGACAATGTCAACCCATTCAACCACCACCGTAACGCTGGCTTGC
 GTTACCAGTCCATGCTTCTGGGTAACGGACGTTATGTGCCTTTCACATACAAGTGCCTCAAAAATCTC
 TCGTGTAAAAACCTGCTGCTTCTCCAGGCTCCTACACTTATGAGTGGAACTTTAGGAAGGATGTGA
 ACATGGTTCTACAGAGTTCCTCGGTAACGACCTGCGGGTAGATGGCGCCAGCATCAGTTTCACGAGCA
 TCAACCTCTATGCTACTTTTTTCCCATGGCTCACAACACCGCTTCCACCCTTGAAGCCATGCTGCGGA
 ATGACACCAATGATCAGTCATTCAACGACTACCTATCTGCAGCTAACATGCTCTACCCCATTCCTGCCA
 ATGCAACCAATATTTCCATTTCCATTCCTTCTCGCAACTGGGCGGCTTTTCAGAGGCTGGTCAATTTACA
 GACTGAAAACCAAAGAAACTCCCTCTTTGGGGTCTGGATTTGACCCCTACTTTGTCTATTTCTGGTTCTA
 TTCCCTACCTGGATGGTACCTTCTACCTGAACCACACTTTTAAGAAGGTTTCCATCATGTTTACTCTT
 CAGTGAGCTGGCCTGGAAATGACAGGTTACTATCTCCTAACGAATTTGAAATAAAGCGCACTGTGGATG
 GCGAAGGTTACAACGTAGCCCAATGCAACATGACCAAGACTGGTTCTTGGTACAGATGCTCGCCAACT
 ACAACATCGGCTATCAGGGCTTCTACATTCAGAAGGATACAAAGATCGCATGTATTCATTTTTTCAGAA
 ACTTCCAGCCATGAGCAGGCAGGTGGTTGATGAGGTCAATTACAAAGACTTCAAGGCCGTGCCATAC
 CCTACCAACACAACAACCTCTGGCTTTGTGGTTACATGGCTCCGACCATGCGCCAAGGTCAACCCTATC
 CCGCTAACTATCCCTATCCACTCATTGGAACAACCTGCCGTAAATAGTGTTACGCAGAAAAAGTTCTTGT
 GTGACAGAACCATGTGGCGCATACCGTTCTCGAGCAACTTCATGTCTATGGGGGCCCTTACAGACTTGG
 GACAGAATATGCTCTATGCCAACTCAGCTCATGCTCTGGACATGACCTTTGAGGTGGATCCCATGGATG
 AGCCACCCCTGCTTTATCTTCTCTTTCGAAGTTTTCGACGTGGTTCAGAGTGCATCAGCCACACCGCGGCA
 TCATCGAGGCAGTCTACCTGCGTACACCGTTCTCGGCCGTAACGCTACCACGTAAGAAGCTTCTTGT
 TCTTGCAAATAGCAGCTGCAACCATGGCCTGCGGATCCCAAAACGGCTCCAGCGAGCAAGAGCTCAGAG
 CCATGTCCAAGACCTGGGTTGCGGACCCATTTTTTTGGGAACCTACGATAAGCGCTTCCGGGGTTCA
 TGGCCCCGATAAGCTCGCCTGTGCCATTGTAAATACGGCCGGACGTGAGACGGGGGGAGAGCACTGGT
 TGGCTTTCGGTTGGAACCCACGTTCTAACACCTGCTACCTTTTTGATCCTTTTGGATTCTCGGATGATC

GTCTCAAACAGATTTACCAGTTTGAATATGAGGGTCTCCTGCGCCGACGCGCTCTTGCTACCAAGGACC
GCTGTATTACGCTGGAAAAATCTACCCAGACCGTGCAGGGTCCCCGTTCTGCCGCCTGCGGACTTTTCT
GCTGCATGTTCTTACGCCTTTGTGCACTGGCCTGACCGTCCCATGGACGGAAACCCACCATGAAAT
TGCTAACTGGAGTGCCAAACAACATGCTTCATTCTCTAAAGTCCAGCCCACCCTGTGTGACAAATCAAA
AAGCACTCTACCATTTTCTTAATACCCATTCGCCTTATTTTCGCTCCCATCGTACACACATCGAAAGGG
CCACTGCGTTCGACCGTATGGATGTTCAATAATGACTCATGTAACAACGTGTTCAATAAACATCACTT
TATTTTTTTACATGTATCAAGGCTCTGCATTACTTATTTATTTACAAGTCGAATGGGTTCTGACGAGAA
TCAGAAATGACCCGACGAGTATACGTTGCGGAACTGATACTTGGGTTGCCACTTGAATTCGGGAATC
ACCAACTTGGGAACCGGTATATCGGGCAGGATGTCATCCACAGCTTTCTGGTCAGCTGCAAAGCTCCA
AGCAGGTGAGGACCGGAAATCTTGAAATCACAATTAGGACCAGTGCTTTGAGCGCGAGAGTTGCGGTAC
ACCGGATTCGAGCACTGAAACACCATCAGCGACGGATGTCTCACGCTTGCCAGCACGGTGGGATCTGCA
ATCATGCCACATCCAGATCTTCAGCATTGGCAATGCTGAACGGGGTCATCTTGACGGTCTGCCATACC
ATGGCGGGCACCAATTAGGCTTGTGGTTGCAATCGCAGTGCAGGGGGATCAGTATCATCTTGCCCTGA
TCCTGTCTGATTCTGGATACACGGCTCTCATGAAAGCATCATATTGCTTGAAAGCCTGCTGGGCTTTA
CTACCCTCGGTATAAAAACATCCCGCAGGACCTGCTCGAAAACCTGGTTAGCTGCACAGCCGGCATCATTC
ACACAGCAGCGGGCGTCAATTGTTAGCTATTTGCACCACACTTCTGCCCCAGCGTTTTTGGGTGATTTTG
GTTTCGCTCGGGATTCTCCTTTAAGGCTCGTTGTCCGTTCTCGCTGGCCACATCCATCTCGATAATCTGC
TCCTTCTGAATCATAATATTGCCATGCAGGCACCTCAGCTTGCCCTCATAATCATTGCAGCCATGAGGC
CACAACGCACAGCCTGTACATTTCCAATTATGGTGGGCGATCTGAGAAAAAGAATGTATCATTCCTTGC
AGAAATCTTCCATCATCGTGTCTAGTGTCTTGTGACTAGTGAAAGTTAACTGGATGCCTCGGTGCTCC
TCGTTTACGTACTGGTGACAGATGCGCTTGTATTGTTCTGTGTTGCTCAGGCATTAGTTTTAAAGAGGTT
CTAAGTTCGTATCCAGCCTGTACTTCTCCATCAGCAGACACATCACTTCCATGCCTTTCTCCAAGCA
GACACCAGGGCAAGCTAATCGGATTCTTAACAGTGCAGGCAGCAGCTCCTTTAGCCAGAGGGTCACTC
TTAGCGATCTTCTCAATGCTTCTTTTGGCATCCTTCTCAACGATGCGCACGGGCGGGTAGCTGAAACC
ACTGCTACAAGTTGCGCCTCTTCTCTTTCTTCTCGTGTCTTACTGATGTCTTGCATGGGGATATGT
TTGGTCTTCTTGGCTTCTTTTTGGGGGGTATCGGAGGAGGAGACTGTCTCGCTCCGTTCCGGAGACAGG
GAGGATTTGTACGTTTTGCTCACCATTAACACTGACTGTCCGTAGAAGAACCTGACCCACACGGCGA
CAGGTGTTCTTCTTCCGGGGCAGAGGTGGAGGCGAATGCGAAGGGCTGCGGTCCGACCTGGAAGGCGGA
TGACTGGCAGAACCCTTCCGCGTTCGGGGGTGTGCTCCCTGTGGCGGTGCTTAACTGATTTCCCTTCG
CGGCTGGCCATTGTGTTCTCCTAGGCAGAGAAAACAACAGACATGGAAACTCAGCCATTGCTGTCAACAT
CGCCACGAGTGCCATCACATCTCGTCCTCAGCGACGAGGAAAAGGAGCAGAGCTTAAGCATTCACCCGC
CCAGTCTGCCACCACCTCTACCCTAGAAGATAAGGAGGTGACGCATCTCATGACATGCAGAAATAAAA
AAGCGAAAAGAGTCTGAGACAGACATCGAGCAAGACCCGGGCTATGTGACACCGGTGGAACACGAGGAA
AGTTGAAACGCTTTCTAGAGAGAGAGGATGAAAACGCCAAAACAACGAGCAGATAACTATCACCAAG
ATGCTGGAATAGGGATCAGAACACCGACTACCTCATAGGGCTTGACGGGGAAGACGCGCTCCTTAAAC
ATCTAGCAAGACAGTGCCTCATAGTCAAGGATGCATTATGGACAGAAGTGAAGTCCCATCAGTGTGG
AAGAGCTCAGCCGCGCCTACGAGCTTAACCTCTTTTACCTCGTACTCCCCCAAACGTCAGCCAAACG
GCACCTGCGAGCCAAATCCTCGCTTAACTTTTATCCAGCTTTTGTGTGCCAGAAGTACTGGCTACCT
ATCACATCTTTTTTAAAAATCAAAAAATTCAGTCTCCTGCCGCGTAATCGCACCCGCGCCGATGCC
TACTCAATCTGGGACCTGGTTCACGCTTACCTGATATAGCTTCTTGGAAAGAGGTTCCAAAGATCTTCG
AGGGTCTGGGCAATAATGAGACTCGGGCCGCAAAATGCTCTGCAAAAAGGAGAAAATGGCATGGATGAGC
ATCACAGCGTCTGTTGGAATTGGAAGGCGATAATGCCAGACTCGCAGTACTCAAGCGAAGCATCGAGG
TCACACACTTCGCATATCCCGCTGTCAACCTGCCCCTAAAGTCATGACGGCGGTGATGGACCAGTTAC
TCATTAAGCGCGCAAGTCCCCTTTTCAAGAAGACATGCATGACCCAGATGCCTGTGATGAGGGTAAACAG
TGGTCAGTGATGAGCAGCTAACCCGATGGCTGGGCACCGACTCTCCAGGGATTTGGAAGAGCGTCCGA
AGCTTATGATGGCCGTGGTGTGTTACCGTAGAACTAGAGTGTCTCCGACGTTTTCTTTACCATTTCAG
AAACCTTGCGCAAACTCGAAGAGAATCTGCACTACACTTTTAGACACGGCTTTGTGCGGCAGGCATGCA
AGATATCTAACGTGGAACCTACCAACCTGGTTTCCATACATGGGTATTTCTGCATGAGAATCGCCTAGGAC
AAAGCGTGTGTCACAGCACCTGAAGGGGGAAGCCCGCCGCTGATTACATCCGCGATTGTGTCTATCTGT
ACCTGTGCCACACGTGGCAAACCGGCATGGGTGTATGGCAGCAATGTTTGAAGAACAGAACCTGAAAAG
AGCTTGACAAGCTCTTACAGAAATCTCTTAAGGTTCTGTGGACAGGGTTCGACGAGCGCACCGCTCGCTT
CCGACCTGGCAGACCTCATCTTCCAGAGCGTCTCAGGGTACTTTGCGAAACGGATTGCCCTGACTTTA

TGAGCCAGAGCATGCTTAAACAATTTTCGCTCTTTCATCCTGGAACGCTCCGGTATCCTGCCCGCCACCT
 GCTGCGCACTGCCCTCCGACTTTGTGCCTCTCACCTACC GCGAGTGCCCCCGCCGCTATGGAGTCACT
 GCTACCTGTTCCGTCTGGCCAACTATCTCTCTACC ACTCGGATGTGATCGAGGATGTGAGCGGAGACG
 GCTTGTGGAGTGTCACTGCCGCTGCAATCTGTGCACGCCCCACCGGTCCCTAGCTTGCAACCCCCAGT
 TGATGAGCGAAAACCCAGATAATAGGCACCTTTGAATTGCAAGGCCCCAGCAGCCAAGGCGATGGGTCTT
 CTCTGGGCAAAGTTTAAAACCTGACCCCGGGACTGTGGACCTCCGCTACTTGCGCAAGTTTGTCTCCGG
 AAGATTACCACCCCTATGAAATCAAGTCTATGAGGACCAATCACAGCCTCCAAGGCCGAACTTTCGG
 CCTGCGTCATCACCCAGGGGCAATTCTGGCCCAATTGCAAGCCATCCAAAAATCCCGCCAAGAATTC
 TACTGAAAAAGGGTAAGGGGGTCTACCTTGACCCCGAGCCGCGAGGAACTCAACACAAGTTCCCTC
 AGGATGTCCCAACGACGAGAAAAACAAGAAGTTGAAGTGCAGCCGCCGCCCCAGAAGATATGGAGGAA
 GATTGGGACAGTCAGGCAGAGGAGGCGGAGGAGGACAGTCTGGAGGACAGTCTGGAGGAAGACAGTTTG
 GAGGAGGAAAACGAGGAGGCAGAGGAGGTGGAAGAAGTAACCGCCGACAAACAGTTATCCTCGGCTGCG
 GAGACAAGCAACAGCGCTACCATCTCCGCTCCGAGTGCAGGAAACCCGGCGGCTCCAGCAGTAGATGG
 GACGAGACCCGGACGCTTCCCGAACCACACCAGCGCTTCCAAGACCGGTAAAGAAGGATCGGCAGGGATAC
 AAGTCTGGCGGGGCATAAGAATGCCATCATCTCTCTGCTTGCATGAGTGCGGGGCAACATATCCTTC
 ACGCGGCGCTACTTGTATTTCCACCATGGGGTGA ACTTTCCGCGCAATGTTTTGCATTACTACCGTCA
 CTCCACAGCCCTACTATAGCCAGCAAATCCCGGCAGTCTCGACAGATAAAGACAGCGCGGCGACCTC
 CAACAGAAAACAGCAGCGGCAGTTAGAAAATACACAACAAGTGCAGCAACAGGAGGATTAAGATTA
 AGCCAACGAGCCAGCGCAAACCCGAGAGTTAAGAAATCGGATCTTTCCAACCCTGTATGCCATCTTCCA
 GCAGAGTCGGGTCAAGAGCAGGAACTGAAAATAAAAAACCGATCTCTGCGTTCGCTCACCAGAAGTTG
 TTTGTATCACAAGAGCGAAGATCAACTTCAGCGCACTCTCGAGGACGCCGAGGCTCTCTTCAACAAGTA
 CTGCGCGCTGACTCTTAAAGAGTAGGCAGCGACCGCGCTTATTCAAAAAAGGCGGGAATTACATCATCC
 TCGACATGAGTAAAGAAATTTCCACGCTTACATGTGGAGTTATCAACCCCAAATGGGATTGGCGGCAG
 GCGCTCCAGGACTACTCCACCCGCATGAATTGGCTCAGCGCCGGGCTTCTATGATTTCTCGAGTTA
 ATGATATACGCGCTACC GAAACCAAATACTTTTTGGAACAGTCAGCTCTTACCACCACGCCCGCCAAC
 ACCTTAATCCCAGAAATTTGGCCCGCCGCTTAGTGTACCAGGAAAGTCCCGCTCCACCCTGTATTAC
 TTCCCTCGAGACGCCAGGCCGAAGTCCAAATGACTAATGCAGGTGCAGGTTAGCTGGCGCTCCACCC
 TATGTCGTACAGGCCTCGGCATAATATAAAACGCCTGATGATCAGAGGCCGAGGTATCCAGCTCAACG
 ACGAGTCCGGT GAGCTCTCCGCTTGGTCTACGACCAGACGGAATCTTTTCAGATTGCCGGCTGCGGGAGAT
 CTTCCTTCACCCCTCGTCAGGCTGTTCTGACTTTGGAAAAGTTGCTCTTCGCAACCCCGCTCGGGCGGAA
 TCGGGACCGTTCAATTTGTGGAGGAGTTTACTCCCTCTGTCTACTTCAACCCCTTCTCCGGATCTCCTG
 GGCATTACCCGGACGAGTTCATACCGA ACTTCGACGCGATTAGCGAGTCAGTGGACGGCTACGATTGAT
 GTCTGGTGACCGGCTGAGCTATCTCGGCTGCGACATCTAGACC ACTGCCGCGCTTTTCGCTGCTTTGC
 CCGGAACTCATTGAGTTTCTACTTTCGA ACTCCCCAAGGATCACCTCAAGTCCGGCCACGGAGT
 GCGGATTTCTATCGAAGGCAAAATAGACTCTCGCTGCAACGAATTTTCTCCAGCGGCCGTGCTGAT
 CGAGCGAGACCAGGGAAACACCACGGTTTCCATCTACTGCATTTGTAATCACCCGGATTGCATGAAAG
 CCTTTGCTGTCTTATGTGACTGAGTTTAATAAAAACTGAATTAAGACTCTCTACGGACTGCCGCTTC
 TTCAACCCGGATTTTACAACCAAGAAGCAAACTTTTCCTGTCGTCCAGGACTCTGTTAACTTCACTT
 TTTTCAAAACCGGAGGTGAGCTCCAAGGCTTCTTACAGAAAACCTTTGGGTGGAAGCGGCCCTGTAG
 TGCTAGGAATCTTTCGCGGTGGGCTTGTGATTATCTTTGCTACCTATAACACACTTGTTCACTTTCT
 TAGTGGTGTGTTGATTTGGTTTAAAAAATGGGGCCATACTAGTCTTGCTTGTGTTTTACTTTGCTTTT
 GGAACCGGTTCTGCCAATTACGATCCATGTCTAGACTTCGACCCAGAAAACCTGCACACTTACTTTTGC
 ACCCGACACAAGCCGCATCTGTGGAGTTCATCGCTCTCTTACGA ACTTGCCCCCAACGACAAAAATT
 TACCTGCATGGTGGGAATCAACCCCATAGTTATCACCCAGCAAAGTGGAGATACTAAGGGTTGCATTCA
 CTGCTCCTGCGATTCCATCGAGTGCACCTACACCTGCTGAAGACCCTATGCGGCCAAGAGACCTGCT
 ACCAATGAATTA AAAAATGATTAATAAAAAATCACTTACTTGAAATCAGCAATAAGGTCTCTGTGAAA
 TTTTCTCCAGCAGCACCTCACTTCCCTCTTCCCAACTCTGGTATTCTAAACCCCGTTACAGCGCATA
 TTTCTCCATACTTTAAAGGGGATGTCAAATTTTAGCTCCTCTCCTGTACCCACAATCTTCATGTCTTTC
 TTCCAGATGACCAAGAGAGTCCGGCTCAGTACTCTTCAACCCCTGTCTACCCCTATGAAGATGAAAG
 CACCTCCCAACACCCCTTTATAAACCCAGGGTTTATTTCCCAAATGGCTTCACACAAAGCCCAACGG
 AGTTCTTACTTTAAAATGTTTAAACCCACTAACACCACAGGCGGATCTCTACAGCTAAAAGTGGGAGG

GGGACTTACAGTGGATGACACCAACGGTTTTTTTGAAGAAAAACATAAGTGCCACCACACCCTCGTTAA
GACTGGTCACTCTATAGGTTTACCCTAGGAGCCGGATTGGGAACGAATGAAAATAAACTTTGTATCAA
ATTAGGACAAGGACTTACATTCAATTCAAACAACATTTGCATTGATGACAATATTAACACCTTATGGAC
AGGAGTCAACCCACCGAAGCCAACGTCAAATCATGAACTCCAGTGAATCTAATGATTGCAAATTAAT
TCTAACACTAGTTAAAACCTGGAGCACTAGTCACTGCATTTGTTTATGTTATAGGAGTATCTAACAAATTT
TAATATGCTAACTACACACAGAAATATAAAATTTACTGCAGAGCTGTTTTTCGATTCTACTGGTAATTT
ACTAACTAGACTCTCATCCCTCAAACCTCCACTTAATCATAAATCAGGACAAAACATGGCTACTGGTGC
CATTACTAATGCTAAAGGTTTCATGCCCAGCACGACTGCCTATCCTTTCAATGATAAATCTAGAGAAAA
AGAAAACACTACATTTACGGAACCTGTTACTACACAGCTAGTGATCGCACTGCTTTTCCCATTGACATATC
TGTCATGCTTAACCGAAGAGCAATAAATGACGAGACATCATATTGTATTTCGTATAACTTGGTCTGGAA
CACAGGAGATGCCCCAGAGGTGCAAACCTCTGCTACAACCTAGTCACCTCCCCATTTACCTTTTACTA
CATCAGAGAAGACGACTGACAAATAAAGTTTGCATCGCCAGGCCACCATGGGATGGAGCTGTATCAT
CCTCTTCTTGGTGAACAGCTACAGGTGCCACTCCAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAECT
GGCAAGACTGGGGCCTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTTACTAGGTACAGAT
GCATGGGTAAAACAGAGGCCCTGGACAGGCTGGAATGGATTGGATACATTAATCCTAGCCGTGGTTA
TACTAATTACAATCAGAAGTTCAAGGACAAGGCCACATGACTACAGACAAAATCCTCCAGCACAGCCTA
CATGCAACTGAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGATATTATGATGATCA
TTACTGCCTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCCTCTCACAGTCTCCTCAGGTGGCGGTGGCTCGGGCGG
TGGTGGATCTGGTGGCGGGCGGATCTGATATCGTGCCTCAGTCTCCAGCAATCATGTCTGCATCTCC
AGGGGAGAAGGTCACCATGACCTGCAGTGCCAGCTCAAGTGTAAAGTTACATGAACTGGTACCAGCAGAA
GTCAGGCACCTCCCCAAAAGATGGATTTATGACACATCCAAACTGGCTTCTGGAGTCCCTGCTCACTT
CAGGGGCACTGGGTCTGGGACCTCTTACTCTCTCACAATCAGCGGCATGGAGGCTGAAGATGCTGCCAC
TTATTACTGCCAGCAGTGGAGTAGTAACCCATTCACGTTTCGGCTCGGGGACAAAAGTTGGAAATAAACCG
GGGATCCGAACAAAACACTCATCTCAGAAGAGGATCTGAATGCTGTGGGCCAGGACACGCAGGAGGTCAT
CGTGGTGCCACACTCCTTGCCCTTTAAGGTGGTGGTGATCTCAGCCATCCTGGCCCTGGTGGTGTCTCAC
CATCATCTCCCTTATCATCCTCATCATGCTTTGGCAGAAAGCCACGTGGAAGCGGAGCTACTAECTT
CAGCCTGCTGAAGCAGGCTGGAGACGTGGAGGAGAACCCTGGACCTGGCCACACACGGAGGCAGGGAAC
ATCACCATCCAAGTGTCCATACCTCAATTTCTTTCAGCTCTTGGTGTGGCTGGTCTTTCTCACTTCTG
TTCAGGTGTTATCCACGTGACCAAGGAAGTGAAGAAAGTGGCAACGCTGTCTGTGGTCCACAATGTTTC
TGTTGAAGAGCTGGCACAAACTCGCATCTACTGGCAAAAAGGAGAAGAAAATGGTGTGACTATGATGTC
TGGGGACATGAATATATGGCCCAGTACAAGAACCAGGACCATCTTTGATATCATAATAACCTCTCCAT
TGTGATCCTGGCTCTGCGCCCATCTGACGAGGGCACATACGAGTGTGTTGTTCTGAAGTATGAAAAAGA
CGCTTTCAAGCGGGAACACCTGGCTGAAGTACGTTATCAGTCAAAGCTGACTTCCCTACACCTAGTAT
ATCTGACTTTGAAATTCACACTTCTAATATTAGAAGGATAAATTTGCTCAACCTCTGGAGGTTTTCCAGA
GCCTCACCTCTCCTGGTTGGAAAATGGAGAAGAATTAATGCCATCAACACAACAGTTTTCCCAAGATCC
TGAAACTGAGCTCTATGCTGTTAGCAGCAAACCTGGATTTCAATATGACAACCAACCACAGCTTCATGTG
TCTCATCAAGTATGGACATTTAAGAGTGAATCAGACCTTCAACTGGAATACAACCAAGCAAGAGCATTT
TCCTGATAACCTGCTCCCATCCTGGGCCATTACCTTAATCTCAGTAAATGGAATTTTTGTGATATGCTG
CCTGACCTACTGCTTTGCCCAAGATGCAGAGAGAGAAGGAGGAATGAGAGATTGAGAAGGGAAAGTGT
ACGCCCTGTATAAGCTAGCTTGACTGACTGAGATACAGCTACCTTCAGCTCACAGACATGATAAGATA
CATTGATGAGTTTGGACAAACCACAACCTAGAATGCAGTGAAAAAATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGA
TGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTCATTCAATTT
TATGTTTCAGGTTTCAGGGGAGGTGTGGGAGGTTTTTTAAAGCAAGTAAAACCTCTACAAATGTGGTAG
TCGTGAGCTATCCTGCAGGAACCTGTTTATTTGAAAATCAATTCACAAAATCCGAGTAGTTATTTTGGC
TCCCCCTTCCCATTTAACAGAATACACCAATCTCTCCCACGCACAGCTTTAAACATTTGGATACCATT
AGATATAGACATGGTTTTAGATTCCACATTCCAAACAGTTTCAGAGCGAGCCAATCTGGGGTCACTGAT
AGATAAAAATCCATCGGGATAGTCTTTTTAAAGCGCTTTCACAGTCCAACCTGCTGCGGATGCGACTCCGG
AGTCTGGATCACGGTCATCTGGAAGAAGAACGATGGGAATCATAATCCGAAAACGGTATCGGACGATTG
TGCTCATCAAACCCACAAGCAGCCGCTGTCTGCTGCTCCGTGCGACTGCTGTTTATGGGATCAGGG
TCCACAGTGTCTGAAGCATGATTTTTAATAGCCCTTAACATCAACTTTCTGGTGCATGCGCGCAGCAA
CGCATTCTGATTTCACTCAAATCTTTGCAGTAGGTACAACACATTTATTAACAATTTGTTAATAAACCA
TAATTAAGCGCTCCAGCCAAAACCTCATATCTGATATAATCGCCCTGCATGACCATCATACCAAAGT

AGTATTTGTTTCAGGGCCAGGTAGACTTTGACCCATTACGTGGAGGTTTCGATTACCGTGTTTTTTACCT
 GAATTTCCGCGTACCGTGTCAAAGTCTTCTGTTTTTACGTAGGTGTCAGCTGATCGCTAGGGTATTTAT
 ACCTCAGGGTTTTGTGTCAAGAGGCCACTCTTGAGTGCCAGCGAGAAGAGTTTTCTCCTCTGCGCCGGCA
 GTTTAATAATAAAAAAATGAGAGATTTGCGATTTCTGCCCTCAGGAAATAATCTCTGCTGAGACTGGAAA
 TGAATATTTGGAGCTTGTGGTGCACGCCCTGATGGGAGACGATCCGGAGCCACCTGTGCAGCTTTTTGA
 GCCTCTACGCTTCAGGAAGTGTATGATTTAGAGGTAGAGGGATCGGAGGATCTAATGAGGAAGCTGT
 AAATGGCTTTTTTACCGATTCTATGCTTTTAGCTGCTAATGAAGGGTTAGAATTAGATCCGCCTTTTGA
 CACTTTGATACTCCAGGGGTAATTGTGGAAAGCGGTACAGGTGTAAGAAAATTACCTGATTTGAGTTC
 CGTGGACTGTGATTTGCACTGCTATGAAGACGGGTTTCCCTCCGAGTGATGAGGAGGACCATGAAAAGGA
 GCAGTCCATGCAGACTGCAGCGGGTGAGGGAGTGAAGGCTGCCAATGTTGGTTTTTCAGTTGGATTGCC
 GGAGCTTCCCTGGACATGGCTGTAAGTCTTGTGAATTTACAGGAAAAATACTGGAGTAAAGGAAGCTGTT
 ATGTTGCTTTGTTATATGAGAACGCACTGCCACTTTATTTACAGTAAGTGTGTTTTAAGTTAAAAATTA
 AAGGAATATGCTGTTTTTTCATGTTATATTGAGTGTGAGTTTTGTGCTTCTTATTATAGGTCCTGTGTC
 TGATGCTGATGAATCACCATCTCCTGATTCTACTACCTCACCTCCTGAGATTCAAGCACCTGTTCCCTGT
 GGACGTGCGCAAGCCCATTCCTGTGAAGCTTAAGCCTGGGAAAACGTCCAGCAGTGGAAAAACTTGAGGA
 CTTGTTACAGGGTGGGACGGACCTTTGGACTTGAGTACACGGAAACGTCCAAGACAATAAGTGTCCA
 TATCCGTGTTTACTTAAGGTGACGTCAATATTTGTGTGACAGTGCAATGTAATAAAAAATATGTTAACTG
 TTCCTGTTTTTATTGCTTTTTGGGCGGGGACTCAGGTATATAAGTAGAAGCAGACCTGTGTGGTTAG
 CTCATAGGAGCTGGCTTTTCATCCATGGAGGTTTTGGGCCATTTTGAAGACCTTAGGAAGACTAGGCAAC
 TGTTAGAGAACGCTTCGGACGGAGTCTCCGGTTTTTGGAGATTCTGGTTCGCTAGTGAATTAGCTAGGG
 TAGTTTTTAGGATAAAAACAGGACTATAAACAAGAAATTTGAAAAGTTGTTGGTAGATTGCCCAGGACTTT
 TTGAAGCTCTAATTTGGGCCATCAGGTTCACTTTAAAGAAAAGTTTTATCAGTTTTAGACTTTTCAA
 CCCCAGGTAGAAGTCTGCTGCTGTGGCTTTTCTACTTTTATATTAGATAAATGGATCCCGCAGACTC
 ATTTACAGAGGGGATACGTTTTGGATTTTCATAGCCACAGCATTGTGGAGAACATGGAAGGTTGCAAGA
 TGAGGACAATCTTAGGTTACTGGCCAGTGCAGCCTTTGGGTGTAGCGGGAATCCTGAGGCATCCACCGG
 TCATGCCAGCGGTTCTGGAGGAGGAACAGCAAGAGGACAACCCGAGAGCCGGCCTGGACCCTCCAGTGG
 AGGAGCGGAGTAGCTGACTTGTCTCCTGAACGCAACGGGTGCTTACTGGATCTACGTCCACTGGACG
 GGATAGGGCGTTAAGAGGGAGAGGGCATCTAGTGGTACTGATGCTAGATCTGAGTTGGCTTTAAGTTT
 AATGAGTCGCAGACGCTCTGAAACCATTTGGTGGCATGAGGTTGAGAAAGAGGGAAGGGATGAAGTTT
 TGTATTTGCAGGAGAAATATTCCTGGAACAGGTGAAAACATGTTGGTTGGAGCCTGAGGATGATTGGGA
 GGTGGCCATTAATAAATATGCAAGATAGCTTTGAGGCCGTGATAAACAGTATAAGATTACTAGACGGAT
 TAATATCCGGAATGCTTGTACATATCTGGAATGGGGCTGAGGTGGTAATAGATACTCAAGACAAGGC
 AGTTATTAGATGCTGCATGATGGATATGTGGCTGGGGTAGTCGGTATGGAAGCAGTAACTTTTGTAAA
 TGTTAAGTTTAGGGGAGATGGTTATAATGGAATAGTGTTTATGGCCAATACCAAACCTTATATTGCATGG
 TTGTAGCTTTTTTGGTTTTCAACAATACCTGTGTAGATGCCTGGGGACAGGTTAGTGTACGGGGATGAG
 TTTCTATGCGTGTGGATTGCCACAGCTGGCAGAACCAAGAGTCAATGTCTCTGAAGAAATGCATATT
 TCAAAGATGTAACCTGGGCATTCTGAATGAAGCGAAGCAAGGGTCCGCCACTGCGCTTCTACAGATAC
 TGGATGTTTTATTTGATTAAGGGAATGCCAGCGTAAAGCATAACATGATTTGCGGTGCTTCCGATGA
 GAGGCTTATCAAATGCTCATTGTGCTGGTGGCATGTAAATATGCTGGCTACTGTGCATATTGTTTC
 CCATCAACGCAAAAAATGGCCTGTTTTGATCACAATGTGATGACGAAGTGTACCATGCATGCAGGTGG
 GCGTAGAGGAATGTTTTATGCCTTACCAGTGAACATGAATCATGTGAAAGTGTGTTGGAACCAAGATGC
 CTTTTCCAGAATGAGCCTAACAGGAATTTTTGACATGAACATGCAAATCTGGAAGATCCTGAGGTATGA
 TGATACGAGATCGAGGGTACGCGCATGCGAATGCGGAGGCAAGCATGCCAGGTTCCAGCCGGTGTGTGT
 AGATGTGACTGAAGATCTCAGACCGGATCATTTGGTTATTGCCCGCACTGGAGCAGAGTTCCGATCCAG
 TGGAGAAGAACTGACTAAGGTGAGTATTGGGAAAACCTTTGGGGTGGGATTTTCAGATGGACAGATTGA
 GTAAAAATTTGTTTTTCTGTCTTGCAGCTGTCATGAGTGGAAACGCTTCTTTTTAAGGGGGAGTCTTC
 AGCCCTTATCTGACAGGGCGTCTCCATCCTGGGCAGGAGTTTCGTGAGAATGTTATGGGATCTACTGTG
 GATGGAAGACCCGTCCAACCCGCCAATCTTCAACGCTGACCTATGCTACTTTAAGTTCTTCACCTTTG
 GACGCGAGTGCAGCTGCCGCCGCCGCTTCTGTTGCCGCTAACACTGTGCTTGGAAATGGGTTACTATGGA
 AGCATCATGGCTAATTCCTTCTAATAACCTTCTACCCTGACTCAGGACAAGTTACTTGTCTTT
 TTGGCCAGCTGGAGGCTTTGACCCAACGCTCTGGGTGAACTTTCTCAGCAGGTGGTGCAGTTGCGAGTA
 CAACTGAGTCTGCTGTGGCACGGCAAAGTCTAAATAAAAAAATCCAGAATCAATGAATAAATAAAC

AAGCTTGTGTTGATTTAAAATCAAGTGTTTTTATTTTCATTTTTTCGCGCACGGTATGCCCTAGACCACC
 GATCTCTATCATTGAGAACTCGGTGGATTTTTTCCAGGATCCTATAGAGGTGGGATTGAATGTTTAGAT
 ACATGGGCATTAGGCCGTCTTTGGGGTGGAGATAGCTCCATTGAAGGGATTTCATGCTCCGGGGTAGTGT
 TGTAATCACCAGTCATAACAAGGTCGCAGTGCATGGTGTGCACAATATCTTTTAGAAGTAGGCTGA
 TTGCCACAGATAAGCCCTTGGTGTAGGTGTTTACAAACCAGGTTGAGCTGGGATGGGTGCATTCGGGGTG
 AAATATGTGCATTTTGGATTGGATTTTTAAGTTGGCAATATTGCCGCCAAGATCCCCTCTGGGGTTCA
 TGTATGAAGGACCACCAAGACGGTGTATCCGGTACATTTAGGAAATTTATCGTGCAGCTTGGATGGAA
 AAGCGTGGAAAAATTTGGAGACACCCCTGTGTCCCTCCAAGATTTTCCATGCACATCATCCATGATAATAG
 CAATGGGGCCGTGGGCAGCGGGCGGGCAAACAGTTCGGTGGGTCTGACACATCATAGTTATGTTCCCT
 GAGTTAAATCATCATAAGCCATTTTAAATGAATTTGGGGCGGAGAGTACCAGATTGGGGTATGAATGTTT
 CTCGGGCCCCGGAGCATAGTTCCCTCACAGATTTGCATTTCCCAAGCTTTCAGTTCGGAGGGTGGAA
 TCATGTCCACCTGGGGGGCTATGAAAAACACCGTTTCTGGGGCGGGGGTATTAAATGTGATGATAGCA
 AATTTCTGAGCAATTGAGATTTGCCACATCCGGTGGGGCCATAAATGATTCCGATTACGGGTTGCAGGT
 GGTAGTTTAGGGAACGGCAACTGCCGTCTTCTCGAAGCAAGGGGGCCACCTCGTTCATCATTTCCCTTA
 CATGCATATTTTTCCCGCACCAAATCCATTAGGAGCGCTCTCCTCCTAGTGATAGAAGTTCTTGTAGTG
 AGGAAAAGTTTTTTCAGCGTTTTTCAGACCGTTCAGCCATGGGCATTTTGGAGAGAGTTTTGCTGCAAAAGTT
 CTAGTCTGTTCCACAGTTCAGTGATGTGTTCTATGGCATCTCGATCCAGCAGACCTCCTCGTTTTCGCGG
 GTTTGGACGGCTCCTGGAATAGGGTATGAGACGATGGGCGTCCAGCGCTGCCAGGGTTCGGTCTTCCA
 GGGTCTCAGTGTTCGAGTCAGGGTGTTCCTCGTACAGTGAAGGGGTGTGCGCCTGCTTGGGCGCTTGC
 CAGGGTGCCTTCAGACTCATCCTGCTGGTCCGAAAACCTTCTGTGCTTGGGCGCCCTGTATGTCGGCCAA
 GTAGCAGTTTACCATGAGTTCGTAGTTGAGCGCCTCGGCTGCGTGGCCTTTGGCGCGGAGCTTACCTTT
 GGAAGTTTTCTTGCATACCGGGCAGTATAGGCATTTTCAGCGCATAACAACCTTGGGCGCAAGGAAAACGGA
 TTCTGGGAGTATGCATCTGCGCCGAGGAGGCGCAAACAGTTTACATTCACCAGCCAGGTTAAATC
 CGGTTTCATTGGGGTCAAAAACAAGTTTTCCGCCATATTTTTGATGCGTTTTCTTACCTTTGGTCTCCAT
 GAGTTCGTGTCTCGTTGAGTGACAAACAGGCTGTCCGTGTCCCCGTAGACTGATTTTACAGGCCTCTT
 CTCAGTGGAGTGCCTCGGTCTTCTTCGTACAGGAACTCTGACCCTCTGATACAAAGGCGCGGTCCA
 GGCCAGCACAAAGGAGGCTATGTGGGAGGGGTAGCGATCGTTGTCAACCAGGGGGTCCACCTTTTCCAA
 AGTATGCAAAACACATGTCACCCTCTTCAACATCCAGGAATGTGATTGGCTTGTAGGTGTATTTACAGTG
 ACCTGGGGTCCCCGCTGGGGGGGTATAAAAGGGGGCGGTTCTTTGCTCTTCCCTCACTGTCTTCCGGATC
 GCTGTCCAGGAACGTGAGCTGTTGGGGTAGGTAATCCCTCTCGAAGGCGGGCATGACCTCTGCACTCAG
 GTTGTGTCAGTTTCTAAGAACGAGGAGGATTTGATATTGACAGTGCCGGTTGAGATGCCTTTTCATGAGGTT
 TTCGTCCATCTGGTCAGAAAACACAATTTTTTTATTTGTCAGTTTTGGTGGCAAATGATCCATACAGGGC
 GTTGGATAAAAAGTTTTGGCAATGGATCGCATGGTTTTGGTTCTTTTCCCTTGTCCGCGCGCTCTTTGGCGGC
 GATGTTGAGTTGGACATACTCGCGTCCAGGCACTTCCATTCGGGGGAAGATAGTTGTTAATTCATCTGG
 CACGATTTCACTTGGCACCCCTCGATTATGCAAGGTAATTAATCCACACTGGTGGCCACCTCGCCTCG
 AAGGGGTTTCATTGGTCCAACAGAGCCTACCTCCTTTCCTAGAACAGAAAGGGGGAAAGTGGGTCTAGCAT
 AAGTTCATCGGGAGGGTCTGCATCCATGGTAAAGATTCCCGGAAGTAAATCCTTATCAAAATAGCTGAT
 GGGAGTGGGGTTCATCTAAGGCCATTTGCCATTTCTCGAGCTGCCAGTGCAGCGCTCATATGGGTTAAGGGG
 ACTGCCCCATGGCATGGGATGGGTGAGTGCAGAGGCATACATGCCACAGATGTATAGACGTAGATGGG
 ATCTCAAAGATGCCTATGTAGGTTGGATAGCATCGCCCCCTCTGATACTTGCTCGCACATAGTCATA
 TAGTTTCATGTGATGGCGCTAGCAGCCCCGGACCAAGTTGGTGCAGTTGGGTTTTCTGTCTCTGAGAC
 GATCTGGCGAAAGATGGCGTGAGAAATGGAAGAGATGGTGGGCTTTTGA AAAATGTTGAAATGGGCATG
 AGGTAGACCTACAGAGTCTCTGACAAAGTGGGCATAAGATTCTTGAAGCTTGGTTACCAGTTCGGCGGT
 GACAAGTACGCTTAGGGCGCAGTAGTCAAGTGTCTTGAATGATGTATAACCTGGTTGGTTTTTTCTT
 TTCCACAGTTTCGCGGTTGAGAAGGTATTTCTTCGCGATCCTTCCAGTACTTCTTAGCGGAAACCCGTC
 TTGTCTGCACGGTAAGATCCTAGCATGTAGAATTACTGCCTTGTAAAGGGCAGCAGCCCTTCTC
 TACGGGTAGAGAGTATGCTTGAAGCAGTTTTCTGATGAGCAAGCGTGAGTAAGGGCAAAGGTGTCTCTGAC
 CATGACTTTGAGGAATTTGGTATTTGAAGTCGATGTGTCACAGGCTCCCTGTTCCAGAGTTGGAAGTC
 TACCCGTTTTCTTGTAGGCGGGGTTGGGCAAAGCGAAAGTAACATCATTGAAGAGAATCTTGGCGGCCCT
 GGGCATGAAATTGCGAGTGTGCGAAAAGGCTGTGGTACTTCCGCTCGGTTATTGATAACCTGGGCAGC
 TAGGACGATCTCGTGCAAAACCGTTGATGTTGTGTCCTACGATGTATAATTTCTATGAAACGCGGCGTCC
 TCTGACGTGAGGTAGCTTACTGAGCTCATCAAAGGTTAGGTCTGTGGGGTCAAGATAAGGCGTAGTGTTT

GAGAGCCCATTCGTGCAGGTGAGGATTCGCTTTAAGGAAGGAGGACCAGAGGTCCACTGCCAGTGCTGT
 TTGTAACGGTCCCCTACTGACGAAAATGCCGTCCGACTGCCATTTTTCTGGGGTGACGCAATAGAA
 GGTTTGGGGTCCCTGCCGCCAGCGATCCCACCTTGAATTTATGGCGAGGTCATAGGCGATGTTGACGAG
 CCGCTGGTCTCCAGAGAGTTTTCATGACCAGCATGAAGGGGATTAGCTGCTTGCCAAAGGACCCCATCCA
 GGTGTAGGTTTCCACATCGTAGGTGAGAAAGAGCCTTCTGTGCGAGGATGAGAGCCAATCGGGAAGAA
 CTGGATCTCCTGCCACCAGTTGGAGGAATGGCTGTGATGTGATGGAAGTAGAACTCCCTGCGACGCGC
 CGAGCATTCATGCTTGTGCTTGTACAGACGCGCCAGTAGTCGACGCGTTGCACGGGTTGATCTCGTG
 AATGAGTTGTACCTGGCTTCCCTTGACGAGAAAATTCAGTGGGAAGCCGAGGCCTGGCGATTGTATCTC
 GTGCTTTACTATGTTGTCTGCATCGGCCTGTTCACTTCTGTCTCGATGGTGGTCATGCTGACGAGCCC
 TCGCGGGAGGCAAGTCCAGACCTCGGCGCGGCAGGGCGGAGCTCGAGGACGAGAGCGCGCAGGCTGGA
 GCTGTCCAGGTCCTGAGACGCTGCGGACTCAGGTTAGTAGGCAGTGTGAGGAGATTAACCTGCATGAT
 CTTTTGGAGGGCGTGCGGGAGGTTTCAAGTAGTACTTGATCTCAACGGGTCCGTTGGTGGAGATGTCGAT
 GGCTTGCAGGGTTCCGTGTCCCTTGGGCGCTACCACCGTGCCCTTGTTTTTTCATTTTGGACGGCGGTGG
 CTCTGTTGCTTCTTGCATGTTTGAAGCGGTGTGAGGGCGCGCACCGGGCGGCAGGGGCGGCTCGGGA
 CCGGCGGCATGGCTGGCAGTGGTACGTGCGCGCCGCGCGCGGGTAGGTTCTGGTACTGCGCCCTGAGA
 AGACTCGCATGCGCGACGACGCGCGGTTGACATCCTGGATCTGACGCTCTGGGTGAAAGTACCAGGC
 CCCGTGAGCTTGAACCTGAAAGAGAGTTCAACAGAATCAATCTCGGTATCGTTGACGGCGGCTTGCCTA
 AGGATTTCTTGCACGTACCAGAGTTGTCTGGTAGGCGATCTCCGCCATGAACTGCTCGATCTCTTCC
 TCTTGAAGATCTCCGCGGCCCGCTCTCTCGACGGTGGCCGCGAGGTCGTTGGAGATGCGCCCAATGAGT
 TGAGAGAAATGCATTCATGCCCGCCTCGTTCCAGACGCGGCTGTAGACCACGGCCCCACGGGATCTCTC
 GCGCGCATGACCACCTGGGCGAGGTTGAGCTCCACGTGGCGGTTGAAGACCGCATAGTTGCATAGGCGC
 TGGAAAAGGTAGTTGAGTGTGGTGGCGATGTGCTCGTGACGAAGAAATACATGATCCATCGTCTCAGC
 GGCATCTCGTGACATCGCCAGAGCTTCCAAGCGTCCATGGCCTCGTAGAAGTCCACGGCAAAATTA
 AAAAATGGGAGTTTCGCGCGGACACGGTCAACTCCTCTTCCAGAAGACGGATAAGTTCGGCGATGGTG
 GTGCGCACCTCGCGCTCGAAAGCCCTGGGATTTCTTCTCAATCTCTTCTTCTTCCACTAACATCTCT
 TCCTCTCAGGTGGGGCTGCAGGAGGAGGGGGAACGCGGGGACGCCGGCGGCGCACGGGCAGACGGTCCG
 ATGAATCTTCAATGACCTCTCCGCGGCGGCGGCGCATGGTTCAGTGACGGCGCGGCGGCTTCTCGCGC
 GGTCGCAGAGTAAAAACACCGCCGCGCATCTCCTTAAAGTGGTGAAGTGGGAGGTTCTCCGTTTGGGAGG
 GAGAGGGCGCTGATTATACATTTTATTAATTGGCCGTAGGGACTGCACGCAGAGATCTGATCGTGTCA
 AGATCCACGGGATCTGAAAACCTTTCGACGAAAGCGTCTAACAGTCAAGTCAAGGATAGGCTGAGT
 ACGGCTTCTTGTGGGCGGGGGTGGTTATGTGTTGCTGGTCTGGGCTTCTGTTTCTTCTCATCTCGGGAA
 GGTGAGACGATGCTGCTGGTGTGAAATTAAGTAGGCAGTCTAAGACGGCGGATGGTGGCGAGGAGC
 ACCAGGCTTTCGGGTCGGCTTGTGGATACGACGGCGATTGGCCATCCCCAAGCATTATCCTGACAT
 CTAGCAAGATCTTTGTAGTAGTCTTGCATGAGCCGTTCTACGGGCACTTCTTCTCACCCGTTCTGCCA
 TGCATACGTGTGAGTCCAAATCCGCGCATGGTGTACCAAGTCCAAAGTACGCTACGCTTCTTCCGCG
 AGGATGGCTTGTACTTGGGTAAGGGTGGCTTGAAGTCAATCAAAATCCACAAAGCGGTGTTAAGCT
 CCTGTATTAATGGTGTAAAGCACAGTTGGCCATGACTGACCAGTAACTGTCTGGTACCAGGGCGCACG
 AGCTCGGTGTATTTAAGGCGCAATAGGCGGGTGTCAAAGATGTAATCGTTGCAGGTGCGCACCCAGA
 TACTGGTACCCTATAAGAAAATGCGGCGGTTGGTGGCGGTAGAGAGGCCATCGTTCTGTAGCTGGAGCG
 CCAGGGGCGAGGTTCTTCAACATAAGGCGGTGATAGCCGTAGATGTACCTGGACATCCAGGTGATTCTT
 GCGGCGGTAGTAGAAGCCGAGGAACTCGCGTACGCGGTTCCAAATGTTGCGTAGCGGCATGAAGTAG
 TTCATTGTAGGCACGGTTTACCAGTGGGCGCGCAGTCATTGATGCTCTATAGACACGGAGAAAAT
 GAAAGCCTCAGCGACTCGACTCCGTAGCCTGGAGGAACGTGAACGGGTTGGGTGCGGGTGTACCCCGG
 TTCGAGACTTGTACTCGAGCCGGCCGGAGCCGCGGCTAACGTGGTATTGGCACTCCCGTCTCGACCCAG
 CCTACAAAAATCCAGGATACGGAATCGAGTCGTTTGTGGTTCGGAATGGCAGGGAAGTGAGTCCTA
 TTTTTTTTTTTTGGCGCTCAGATGCATCCCGTGTGCGACAGATGCGCCCCAACAAACAGCCCCCTCG
 CAGCAGCAGCAGCAATCACAAAAGGCTGTCCCTGCAACTACTGCAACTGCCCGCGTGGAGCGGTGCG
 GGACAGCCCGCTATGATCTGGACTTGGAAAGAGGGCGAAGGACTGGCACGTCTAGGTGCGCTTACCC
 GAGCGGCATCCGCGAGTTCAACTGAAAAAGATTCTCGCGAGGCGTATGTGCCCAACAGAACCTATTT
 AGAGACAGAAGCGGCGAGGAGCCGGAGGAGATGCGAGCTTCCCGCTTTAACGCGGGTCTGAGCTGCGT
 CACGGTTTGGACCGAAGACGAGTGTGCGGGACGAGGATTCGAAGTTGATGAAATGACAGGGATCAGT
 CCTGCCAGGGCACAGTGGCTGCAGCCAACCTTGTATCGGCTTACGAGCAGACAGTAAAGGAAGAGCGT

AACTTCCAAAAGTCTTTTAATAATCATGTGCGAACCCCTGATTGCCCGCGAAGAAGTTACCCCTGGTTTG
 ATGCATTTGTGGGATTTGATGGAAGCTATCATTGAAACCCCTACTAGCAAACCTCTGACCGCCAGCTG
 TTTCTGGTGGTGCAACACAGCAGAGACAATGAGGCTTTCAGAGAGGGCGCTGCTGAACATCACCGAACCC
 GAGGGGAGATGGTGTATGATCTTATCAACATTTCTACAGAGTATCATAGTGCAGGAGCGGAGCCTGGGC
 CTGGCCGAGAAGGTGGCTGCCATCAATTACTCGGTTTTGAGCTTGGGAAAATATTACGCTCGCAAAATC
 TACAAGACTCCATACGTTCCCATAGACAAGGAGGTGAAGATAGATGGGTTCTACATGCGCATGACGCTC
 AAGGCTTGACCCCTGAGCGATGATCTTGGGGTGATCGCAATGACAGAATGCATCGCGCGGTTAGCGCC
 AGCAGGAGGCGGAGTTAAGCGACAGGGAACGTGATGCACAGTTTGCAAAGAGCTCTGACTGGAGCTGGA
 ACCGAGGGTGAGAATTACTTCGACATGGGAGCTGACTTGCAGTGGCAGCCTAGTCGCAGGGCTCTGAGC
 GCCGCGACGGCAGGATGTGAGCTTCCTTACATAGAAGAGGCGGATGAAGGCAGGAGGAAGAGGGCGAG
 TACTTGGAAAGACTGATGGCACAACCCGTGTTTTTTTCTAGATGGAACAGCAAGCACCGGATCCCGCAAT
 GCGGGCGGCGCTGCAGAGCCAGCCGTCCGGCATTAACTCCTCGGACGATTGGACCCAGGCCATGCAACG
 TATCATGGCGTTGACGACTCGCAACCCCGAAGCCTTTAGACAGCAACCCAGGCCAACCGTCTATCGGC
 CATCATGGAAGCTGTAGTGCCTTCCCGCTCTAATCCCCTCATGAGAAGGTCCTGGCCATCGTGAACGC
 GTTGGTGGAGAACAAAGCTATTCGTCCAGATGAGGCCGACTGGTATACAACGCTCTCTTAGAACGCGT
 GGCTCGCTACAACAGTAGCAATGTGCAAACCAATTTGGACCGTATGATAACAGATGTACGCGAAGCCGT
 GTCTCAGCGCAAAGGTTCCAGCGTGTGCCAACCTGGGTTGCTGGTGGCGTTAAATGCTTTCTTGAG
 TACTCAGCCTGCTAATGTGCCGCGTGGTCAACAGGATATACTAACTTTTTAAGTGTCTTGAGACTGAT
 GGTATCAGAAGTACCTCAGAGCGAAGTGTATCAGTCCGGTCTGATTACTTCTTTCAGACTAGCAGACA
 GGGCTTGCAGACGGTAAATCTGAGCCAAGCTTTTAAAAACCTTAAAGGTTTGTGGGGAGTGCATGCCCC
 GGTAGGAGAAAAGACAACCGTGTCTAGCTTGTAACTCCGAACTCCCGCCTATTATTACTGTTGGTAGC
 TCCTTTCACCGACAGCGGTAGCATCGACCGTAAATCCTATTTGGGTTACCTACTAAACCTGTATCGCGA
 AGCCATAGGGCAAAGTCAGGTGGACGAGCAGACCTATCAAGAAATTACCCAAGTCAGTCGCCTTTGGG
 ACAGGAAGACACTGGCAGTTTTGGAAGCCACTCTGAACTTCTTGCTTACCAATCGGTCTCAAAAGATCCC
 TCCTCAATATGCTCTTACTGCGGAGGAGGAGAGGATCCTTAGATATGTGCAGCAGAGCGTGGGATTTGTT
 TCTGATGCAAGAGGGGGCAACTCCGACTGCAGCACTGGACATGACAGCGCGAAATATGGAGCCCAGCAT
 GTATGCCAGTAACCGACCTTTCATTAACAACTGCTGGACTACTTGCACAGAGCTGCCGCTATGAACTC
 TGATTATTTACCAATGCCATCTTAAACCCGCACTGGCTGCCCCACCTGGTTTCTACACGGGCGAATA
 TGACATGCCCCGACCCTAATGACGGATTTCTGTGGGACGACGTGGACAGCGATGTTTTTTCACCTCTTTC
 TGATCATCGCACGTGGAAAAAGGAAGGCGGGGATAGAATGCATTCTTCTGCATCGCTGTCGGGGTGCAT
 GGGTGTACCGCGGCTGAGCCCCGAGTCTGCAAGTCTTTTCTAGTCTACCCTTTTCTCTACACAGTGT
 ACGTAGCAGCGAAGTGGGTAGAATAAGTCCCGAGTTAATGGGCGAAGAGGAGTATCTAAACGATTC
 CTTGCTCAGACCGGCAAGAGAAAAAAATTTCCCAAACAATGGAATAGAAAGTTTGGTGGATAAAATGAG
 TAGATGGAAGACTATGCTCAGGATCACAGAGCAGCCTGGGATCATGGGGATTACAAGTAGAGCGAG
 CCGTAGACGCCAGCCATGACAGACAGAGGGGTCTTGTGTGGGACGATGAGGATTCGGCCGATGATAG
 CAGCGTGTGGACTTGGGTGGGAGAGGAAGGGCAACCCGTTTCTCATTTGCGCCCTCGCTTGGGTGG
 TATGTTGTAAAAAAAATAAAAAAAAACCTACCAAGCCATGGCGACGAGCGTACGTTCTGTTCTTCTT
 TATTATCTGTGTCTAGTATAATGAGGCGAGTCTGCTAGGCGGAGCGGTGGTGTATCCGGAGGGTCCCTC
 CTCCTTCTGACGAGAGCGTGTATGCAGCAGCAGCAGGCGACGCGGCTGATGCAATCCCCACTGGAGGCTC
 CCTTTGTGCTCCGCGATACCTGGCACCTACGGAGGGCAGAAAACAGCATTCTGTTATTCGGAACCTGGCAC
 CTCAGTACGATACCACAGGTTGTATCTGGTGGACAACAAGTCGGCGGACATTGCTTCTCTGAACTATC
 AGAATGACCACAGCAACTTCTTGACCACGGTGGTGCAAAACAATGACTTTACCCCTACGGAAGCCAGCA
 CCCAGACCATTAACCTTTGATGAACGATCGCGGTGGGGCGGTGAGCTAAAGACCATCATGCATACTAACA
 TGCCAAACGTGAACGAGTATATGTTTAGTAAACAAGTTCAAAGCGCGTGTGATGGTGTCCAGAAAACCTC
 CCGACGGTGTGCAAGTGGGGATACTTATGATCACAAGCAGGATATTTTGAATATGAGTGGTTCGAGT
 TTACTTTGCCAGAAGGCAACTTTTCAGTTACTATGACTATTGATTTGATGAACAATGCCATCATAGATA
 ATTACTTGAAAGTGGGTAGACAGAATGGAGTGTGAAAGTGCATTTGGTGTAAAGTTCGACACCAGGA
 ACTTCAAGCTGGGATGGGATCCCGAAACCAAGTTGATCATGCCTGGAGTGTATACGTATGAAGCCTTCC
 ATCCTGACATGTCTTACTGCCTGGCTGCGGAGTGGATTTTACCGAGAGTCTTTGAGCAACCTTCTTG
 GTATCAGAAAAAACAGCCATTTCAAGAGGGTTTTAAGATTTTGTATGAAGATTTAGAAGGTGGTAATA
 TTCCGGCCCTCTTGGATGTAGATGCCTATGAGAACAGTAAGAAAGAACAAGCCAAAATAGAAGCTG
 CTACAGCTGCTGCAGAAGCTAAGGCAACATAGTTGCCAGCGACTCTACAAGGGTGTCTAACGCTGGAG

AGGTCAGAGGAGACAATTTTGGCCAACACCTGTTCCGACTGCAGAATCATTATTGGCCGATGTGTCTG
 AAGGAACGGACGTGAAACTCACTATTTCAACCTGTAGAAAAAGATAGTAAGAATAGAAGCTATAATGTGT
 TGGAAGACAAAATCAACACAGCCTATCGCAGTTGGTATCTTTTCGTACAATTATGGCGATCCCCAAAAAG
 GAGTGCCTTCTGGACATTGCTCACCACCTCAGATGTCACCTGCGGAGCAGAGCAGGTCTACTGGTTCGC
 TTCCAGACATGATGAAGGATCCTGTCACTTTCCGCTCCACTAGACAAGTCAGTAACCTACCCTGTGGTGG
 GTGCAGAGCTTATGCCCCGTCTTCTCAAAGAGCTTCTACAACGAACAAGCTGTGTACTCCCAGCAGCTCC
 GCCAGTCCACCTCGCTTACGCACGTCTCAACCGCTTTTCCTGAGAACCAGATTTTAAATCCGTCGCCGG
 CGCCACCATTACCACCGTCAGTGAAAACGTTTCTGCTCTCACAGATCACGGGACCCTGCCGTTGCGCA
 GCAGTATCCGGGAGTCCAACGTGTGACCGTTACTGACGCCAGACGCCGCACCTGTCCCTACGTGTACA
 AGGCACTGGGCATAGTCGCACCGCGCGTCTTTCAAGCCGACTTTCTAAAAAATAAATAATGTCCAT
 TCTTATCTCGCCAGTAATAACACCGGTTGGGGTCTGCGCGCTCCAAGCAAGATGTACGGAGGCGCACG
 CAAACGTTCTACCCAACATCCTGTCCGTTGTCGCGGACATTTTCGCGCTCCATGGGGCGCCCTCAAGGG
 CCGCACTCGCGTTGCAACCACCGTCGATGATGTAATCGATCAGGTGGTTGCCGACGCCCGTAATTTATAC
 TCCTACTGCGCTACATCTACTGTGGATGCAGTTATTGACAGTGTAGTGGCTGACGCTCGCAACTATGC
 TCGACGTAAGAGCCGGCGAAGGCGCATTTGCCAGACGCCACCGAGCTACCACTGCCATGCGAGCCGCAAG
 AGCTCTGCTACGAAGAGCTAGACGCGTGGGGCGAAGAGCCATGCTTAGGGCGGCCAGACGTGCAGCTTC
 GGGCGCCAGCGCCGGCAGGTCCCGCAGGCAAGCAGCCGCTGTCGCAGCGGCGACTATTGCCGACATGGC
 CCAATCGCGAAGAGGCAATGTATACTGGGTGCGTGACGCTGCCACCGGTCAACGTGTACCCGTFGCGCAC
 CCGTCCCCCTCGCACTTAGAAGATACTGAGCAGTCTCCGATGTTGTGTCCCAGCGGCCGAGGATGTCCAA
 GCGCAAATACAAGGAAGAAATGCTGCAGGTTATCGCACCTGAAGTCTACGGCCAACCGTTGAAGGATGA
 AAAAAACCCCGCAAATCAAGCGGGTAAAAAGGACAAAAAGAAGAGGAAGATGGCGATGATGGGCT
 GCGGAGTTTGTGCGCGAGTTTGGCCACGGCGACGCGTGCAATGGCGTGGGCGCAAAGTTTCGACATGT
 GTTGAGACCTGGAACCTTCGGTGGTCTTTACACCCGGCGAGCGTTCAAGCGCTACTTTTAAAGCTTCTTA
 TGATGAGGTGTACGGGGATGATGATATCTTTGAGCAGGCGGCTGACCGATTAGGCGAGTTTGTATATGG
 CAAGCGTAGTAGAATAACTTCCAAGGATGAGACAGTGTGATACCCCTTGATCATGGAATCCCACCCC
 TAGTCTTAAACCGGTCACTTTGCAGCAAGTGTACCCGTAACCTCCGCGAACAGGTGTTAAACGCGAAGG
 TGAAGATTTGTATCCCCTATGCAACTGATGGTACCCAAACGCCAGAAGTTGGAGGACGTTTTGGAGAA
 AGTAAAAGTGGATCCAGATATTTCAACCTGAGGTTAAAGTGAAGCCATTAAGCAGGTAGCGCTGGTCT
 GGGGTACAAACTGTAGACATTAAGATTTCCACTGAAAGTATGGAAGTGCAAAGTGAACCCGCAAAGCC
 TACTGCCACCTCCACTGAAGTGCAAACGGATCCATGGATGCCCATGCCTATTACAACCTGACGCCGCCGG
 TCCCACTCGAAGATCCCGACGAAAGTACGGTCCAGCAAGTCTGTTGATGCCCAATTATGTTGTACACCC
 ATCTATTTATCTACTCCTGGTTACCGAGGCACTCGCTACTATCGCAGCCGAAACAGTACCTCCCGCCG
 TCGCCGCAAAGACACCTGCAAATCGCAGTCTGCGCCGTAGACGCACAAGCAAACCGACTCCCAGGCGCCCT
 GGTGCGGCAAGTGTACCGCAATGGTAGTGCGGAACCTTTGACACTGCCGCGTGCAGCTTACCATCCGAG
 TATCATCACTTAATCAATGTTGCCGCTGCCTCCTTGACAGATATGGCCCTCACTTGTGCGCTTCGCGTTC
 CCATCACTGGTTACCGAGGAAGAACTCGCGCCGTAGAAAGAGGGATGTTGGGACGCGGAATGCGACGCT
 ACAGGCGACGGCGTGTATCCGCAAGCAATTCGCGGGTGGTTTTTTACCAGCCTTAATCCAATTTATCG
 CTGCTGCAATTTGGCGCGATACCAGGCATAGCTTCCGTGGCGGTTTCAGGCCTCGCAACGACATTGACAT
 GGAAAAACCGTATAAATAAAAAAATAAATAACAATGGACTCTGACACTCCTGGTCTGTGACTATGT
 TTTCTTAGAGATGGAAGACATCAATTTTTTATCCTTGGCTCCGCGACACGGCACGAAGCCGTACATGGG
 CACTGGAGCGACATCGGCACGAGCCAACCTGAACGGGGGCGCCTTCAATTTGGAGCAGTATCTGGAGCGG
 GCTTAAAAATTTTGGCTCAACCATAAAAAACATACGGGAACAAAGCTTGAACAGCAGTACAGGACAGGC
 GCTTAGAAATAAACTTAAAGACCAGAACTTCCAACAAAAAGTAGTCGATGGGATAGCTTCCGGCATCAA
 TGGAGTGGTAGATTTGGCTAACCAGGCTGTGCAGAAAAAGATAAACAGTCGTTTGGACCCGCCGCGCAGC
 AACCCAGGTGAAATGCAAGTGGAGGAAGAAATTCCTCCGCCAGAAAAACGAGGCGACAAGCGTCCGCG
 TCCCGATTTGGAAGAGACGCTGGTGACGCGCTAGATGAACCGCTTCTTATGAGGAAGCAACGAAGCT
 TGGAATGCCACCACTAGACCGATAGCCCAATGGCCACCGGGGTGATGAAACCTTCTCAGTTGCATCG
 ACCCGTCACTTTGGATTTGCCCCCTCCCCCTGCTGCTACTGCTGTACCCGCTTCTAAGCCTGTGCTGC
 CCCGAAACAGTCGCCGTAGCCAGGTCACGTCGCCGGGGCGCTCCTCGTCCAAATGCGCACTGGCAAAA
 TACTCTGAACAGCATCGTGGGTCTAGGCGTGCAAAGTGTAAAACGCCGTCGCTGCTTTTTAATTAATAT
 GGAGTAGCGCTTAACTTGCTATCTGTGTATATGTGTCATTACACGCCGTCACAGCAGCAGAGGAAAA
 AGGAAGAGGTGCTGCGTCGACGCTGAGTTACTTTCAAGATGGCCACCCCATCGATGCTGCCCAATGGG

CATA CATGCACATCGCCGGACAGGATGCTTCGGAGTACCTGAGTCCGGGTCTGGTGCAGTTCGCCCCGCG
 CCACAGACACCTACTTCAATCTGGGAAATAAGTTTAGAAATCCCACCGTAGCGCCGACCCACGATGTGA
 CCACCGACCGTAGCCAGCGGCTCATGTTGCGCTTCGTGCCCGTTGACCGGGAGGACAATACATACTCTT
 ACAAAGTGCGGTACACCCTGGCCGTGGGCGACAACAGAGTGTGGATATGGCCAGCAGCTTCTTTGACA
 TTAGGGGTGTGTTGGACAGAGGTCCAGTTTCAAACCCATTCTGGTACGGCTTACAACCTCCCTGGCTC
 CTAAAGGCGCTCCAAATACATCTCAGTGGATTGCAGAAGGTGTAAAAAATACAACCTGGTGAGGAACACG
 TAACAGAAGAGGAAACCAATACTACTACTTACACTTTTGGCAATGCTCCTGTAAAAGCTGAAGCTGAAA
 TTACAAAAGAAGGACTCCAGTAGGTTTGGAAAGTTTCAGATGAAGAAAAGTAAACCGATTATGTGATA
 AAACATATCAGCCAGAACCTCAGCTGGGAGATGAAACTTGGACTGACCTTGATGGAAAAACCGAAAAGT
 ATGGAGGCAGGGCTCTCAAACCCGATACTAAGATGAAACCATGCTACGGGTCTTTGCCAAACCTACTA
 ATGTGAAAGGCGGTGAGGCAAAAACAAAAACAACGGAGCAGCCAAATCAGAAAGTCGAATATGATATCG
 ACATGGAGTTTTTTTGTATGCGGCATCGCAGAAAAACAACCTTAAAGTCTAAAATTGTCATGTATGCAGAAA
 ATGTAAATTTGGAAACTCCAGACACTCATGTAGTGTACAAAACCTGGAACAGAAGACACAAGTTCGGAAG
 CTAAATTTGGGACAACAATCTATGCCAACAGACCCAACTACATTGGCTTCAGAGATAACTTTTATTGGAC
 TTATGTACTATAACAGTACTGGTAACATGGGGGTGCTGGCTGGTCAAGCGTCTCAGTTAAATGCAGTGG
 TTGACTTGCAGGACAGAAACACAGAACCTTCTTACCAACTCTTGCTTGACTCTCTGGGCGACAGAACCA
 GATACTTTAGCATGTGGAATCAGGCTGTGGACAGTTATGATCCTGATGTACGTGTTATTGAAAAATCATG
 GTGTGGAAGATGAACTTCCCAACTACTGTTTTCCACTGGACGGCATAGGTGTTCCAACAACCGATTACA
 AATCAATAGTTCCAAATGGAGACAATGCGCCTAATTTGGAAGGAACCTGAAGTAAATGGAACAAGTGAGA
 TCGGACAGGGTAATTTGTTTGGCATGGAAATTAACCTTCAAGCCAATCTATGGCGAAGTTTCTTTATT
 CCAATGTGGCTCTATATCTCCCAGACTCGTACAAAACACCCCGTCCAATGTCACCTTCCAGAAAAACA
 AAAACACCTACGACTACATGAACGGGCGGGTGGTCCGCCATCTCTAGTAGACACCTATGTGAACATTG
 GTGCCAGGTGGTCTCTGGATGCCATGGACAATGTCAACCCATTCAACCACCACCGTAACGCTGGCTTGC
 GTTACCAGTCCATGCTTCTGGGTAACGGACGTTATGTGCCTTTCCACATACAAGTGCCTCAAAAAATCT
 TCGCTGTTAAAAACCTGCTGCTTCTCCCAGGCTCTACACTTATGAGTGGAACTTTAGGAAGGATGTGA
 ACATGGTTCTACAGAGTTCCTCGGTAACGACCTGCGGGTAGATGGCGCCAGCATCAGTTTCACGAGCA
 TCAACCTCTATGCTACTTTTTTCCCATGGCTCACAACACCGCTTCCACCCTTGAAGCCATGCTGCGGA
 ATGACACCAATGATCAGTCATTCAACGACTACCTATCTGCAGCTAACATGCTCTACCCCATTCCTGCCA
 ATGCAACCAATATTTCCATTTCCATTCCTTCTCGCAACTGGGCGGCTTTTCAGAGGCTGGTCAATTTACCA
 GACTGAAAACCAAAGAAACTCCCTCTTTGGGGTCTGGATTTGACCCCTACTTTGTCTATTTCTGGTTCTA
 TTCCCTACCTGGATGGTACCTTCTACCTGAACCACTTTTAAGAAGGTTTCCATCATGTTTGGACTCTT
 CAGTGAGCTGGCCTGGAAATGACAGGTTACTATCTCCTAACGAATTTGAAATAAAGCGCACTGTGGATG
 GCGAAGGCTACAACGTAGCCCAATGCAACATGACCAAAAGACTGGTTCTTGGTACAGATGCTCGCCAACT
 ACAACATCGGCTATCAGGGCTTCTACATTCAGAAAGGATACAAAGATCGCATGTATTCAATTTTTCAGAA
 ACTTCCAGCCATGAGCAGGCAGGTGGTTGATGAGGTCAATTACAAAGACTTCAAGGCCGTGCGCCATAC
 CCTACCAACACAACAACCTCTGGCTTTGTGGGTTACATGGCTCCGACCATGCGCCAAGGTCAACCCATC
 CCGCTAACTATCCCTATCCACTCATTGGAACAACCTGCCGTAATAAGTGTACGCAGAAAAAGTCTTGT
 GTGACAGAACCATGTGGCGCATACCGTTCTCGAGCAACTTCATGTCTATGGGGGCCCTTACAGACTTGG
 GACAGAAATGCTCTATGCCAACTCAGCTCATGCTCTGGACATGACCTTTGAGGTGGATCCCATGGATG
 AGCCACCCCTGCTTTATCTTCTCTTTCGAAGTTTTCGACGTGGTTCAGAGTGCATCAGCCACACCGCGCA
 TCATCGAGGCAGTCTACCTGCGTACACCGTTCTCGGCCGTAACGCTACCACGTAAGAAGCTTCTTCTGCT
 TCTTGCAAATAGCAGCTGCAACCATGGCCTGCGGATCCCCAAAACGGCTCCAGCGAGCAAGAGCTCAGAG
 CCATGTCCAAGACCTGGGTTGCGGACCCATTTTTTTGGGAACCTACGATAAGCGCTTCCCGGGGTTCA
 TGGCCCCCGATAAGCTCGCCTGTGCCATTGTAATAACGGCCGGACGTGAGACGGGGGGAGAGCACTGGT
 TGGCTTTTCGGTTGGAACCCACGTTCTAACACCTGCTACCTTTTTTGATCCTTTTGGATTCTCGGATGATC
 GTCTCAAAACAGATTTACCAGTTTGAATATGAGGGTCTCCTGCGCCGACGCGCTCTTGCTACCAAGGACC
 GCTGTATTACGCTGGAAAAATCTACCCAGACCGTGCAGGGTCCCCGTCTGCGCCTGCGGACTTTTCT
 GCTGCATGTTCTTACGCCTTTGTGCACCTGGCCTGACCGTCCCATGGACGGAAACCCCAACATGAAAT
 TGCTAACTGGAGTGCCAAACAACATGCTTCAATCTCCTAAAGTCCAGCCACCCTGTGTGACAATCAAAA
 AAGCACTTACCATTTTCTTAATACCCATTCGCCTTATTTTTGCTCCCATCGTACACACATCGAAAGGG
 CCACTGCGTTTCGACCGTATGGATGTTCAATAATGACTCATGTAAACAACGTGTTCAATAAACATCACTT
 TATTTTTTTACATGTATCAAGGCTCTGCATTACTTATTTATTTACAAGTCGAATGGGTTCTGACGAGAA

TCAGAAATGACCCGCAGGCAGTGATACGTTGCGGAACTGATACTTGGGTTGCCACTTGAATTCGGGAATC
 ACCAACTTGGGAACCGGTATATCGGGCAGGATGTCACCTCCACAGCTTTCTGGTCAGCTGCAAAGCTCCA
 AGCAGGTCAGGAGCCGAAATCTTAAAATCACAATTAGGACCAGTGCTTTGAGCGCGAGAGTTGCGGTAC
 ACCGGATTGCAGCACTGAAACACCATCAGCGACGGATGTCTCACGCTTGCCAGCACGGTGGGATCTGCA
 ATCATGCCACATCCAGATCTTCAGCATTGGCAATGCTGAAACGGGGTCATCTTGACAGTCTGCCTACCC
 ATGGCGGGCACCAATTAGGCTTGTGGTTGCAATCGCAGTGCAGGGGGATCAGTATCATCTTGGCCTGA
 TCCTGTCTGATTCTGGATACACGGCTCTCATGAAAGCATCATATTGCTTAAAAGCCTGCTGGGCTTTA
 CTACCCCTCGGTATAAAAACATCCCGCAGGACCTGCTCGAAAACCTGGTTAGCTGCACAGCCGGCATCATTC
 ACACAGCAGCGGGCGTCAATTGTTAGCTATTTGCACCACACTTCTGCCCCAGCGGTTTTGGGTGATTTTG
 GTTCGCTCGGGATTCTCCTTTAAGGCTCGTTGCTCCGTCTCCTGCTGGCCACATCCATCTCGATAATCTGC
 TCCTTCTGAATCATAAATATTGCCATGCAGGCACCTCAGCTTGCCTCATAATCATTGCAGCCATGAGGC
 CACAACGCACAGCCTGTACATTTCCCAATTATGGTGGCGATCTGAGAAAAAGAATGTATCATTTCCCTGC
 AGAAATCTTCCCATCATCGTGCTCAGTGTCTTGTGACTAGTGAAAGTTAACTGGATGCCTCGGTGCTCC
 TCGTTTACGTACTGGTGACAGATGCGCTTGTATGTTGCTGTTGCTCAGGCATTAGTTTTAAAAGAGGTT
 CTAAGTTTGGTTATCCAGCCTGTACTTCTCCATCAGCAGACACATCACTTCCATGCCTTTCTCCCAAGCA
 GACACCAGGGGCAAGCTAATCGGATTCTTAAACAGTGCAGGCAGCAGCTCCTTTAGCCAGAGGGTCACTCT
 TTAGCGATCTTCTCAATGCTTCTTTTGGCATCCTTCTCAACGATGCGCACGGGCGGGTAGCTGAAACCC
 ACTGCTACAAGTTGCGCCTCTTCTCTTTCTTCTCCTGCTGCTTACTGATGTCTTGCATGGGGATATGT
 TTGGTCTTCTTGGCTTCTTTTTGGGGGGTATCGGAGGAGGAGACTGTCGCTCCGTTCCGGAGACAGG
 GAGGATTGTGACGTTTTGCTCACCATTACCAACTGACTGTCGGTAGAAGAACCTGACCCACACGGCGA
 CAGGTGTTTTCTTTCGGGGGAGAGGTGGAGGCATTGCGAAGGGCTGCGGTCCGACCTGGAAGGCGGA
 TGACTGGCAGAACCCTTCCGCGTTCCGGGGTGTGCTCCCTGTGGCGGTGCTTAACTGATTTCTTCCG
 CGGCTGGCCATTGTGTTCTCCTAGGCAGAGAAAACAACAGACATGGAAACTCAGCCATTGCTGTCAACAT
 CGCCACGAGTGCCATCACATCTCGTCTCAGCGACGAGGAAAAGGAGCAGAGCTTAAAGCATTTCCACCGC
 CCAGTCTGCCACCACCTTACCCTAGAAGATAAGGAGGTCGACGCATCTCATGACATGCAGAATAAAA
 AAGCGAAAGAGTCTGAGACAGACATCGAGCAAGACCCGGGCTATGTGACACCGGTGGAACACGAGGAAG
 AGTTGAAACGCTTTCTAGAGAGAGAGGATGAAAACGCCCCAAAACAACGAGCAGATAACTATACCAAG
 ATGCTGAAATAGGGATCAGAACACCGACTACCTCATAGGGCTTGACGGGGAAGACGCGCTCCTTAAAC
 ATCTAGCAAGACAGTGCCTCATAGTCAAGGATGCATTATTGGACAGAAGTGAAGTGCCCATCAGTGTGG
 AAGAGCTCAGCCGCGCCTACGAGCTTAACTCTTTTACCTCGTACTCCCCCAAACGTCAGCCAAACG
 GCACCTGCGAGCCAAATCCTCGCTTAAACTTTTATCCAGCTTTTGTGTGCCAGAAGTACTGGCTACCT
 ATCACATCTTTTTTAAAAATCAAAAAATTCAGTCTCCTGCCGCGCTAATCGCACCCGCGCCGATGCC
 TACTCAATCTGGGACCTGGTTACGCTTACCTGATATAGCTTCCCTTGAAGAGGTTCCAAAGATCTTCG
 AGGGTCTGGGCAATAATGAGACTCGGGCCGCAATGCTCTGCAAAAAGGGAGAAAATGGCATGGATGAGC
 ATCACAGCGTCTGGTGGAAATGGAAGGCATAATGCCAGACTCGCAGTACTCAAGCGAAGCATCGAGG
 TCACACACTTCGCATATCCCCTGTCAACCTGCCCCCTAAAAGTCATGACGGCGGTGATGGACCAGTTAC
 TCATTAAGCGCGCAAGTCCCCTTTCAGAAGACATGCATGACCCAGATGCCTGTGATGAGGGTAAACCAG
 TGGTCAGTGATGAGCAGCTAACCAGATGGCTGGGCACCGACTCTCCCAGGGATTTGGAAGAGCGTCGCA
 AGCTTATGATGGCCGTGGTGTGGTTACCGTAGAAGTACTAGAGTGTCTCCGACGTTTCTTTACCGATTAG
 AAACCTTGCAGCAACTCGAAGAGAAATCGCACTACACTTTTAGACACGGCTTTGTGCGGCAGGCATGCA
 AGATATCTAACGTGGAACCTACCAACCTGGTTTCTACATGGGTATTCTGCATGAGAATCGCCTAGGAC
 AAAGCGTGTGCACAGCACCTGAAGGGGGAAGCCCGCGTATTACATCCGCGATTGTGTCTATCTGT
 ACCTGTGCCACACGTGGCAAACCGGCATGGGTGATGGCAGCAATGTTTGAAGAACAAGAACTTGAAG
 AGCTTGACAAGCTCTTACAGAAATCTTTAAGGTTCTGTGGACAGGGTTGACGAGCGCACCCGTCGCTT
 CCGACCTGGCAGACCTCATCTTCCAGAGCGTCTCAGGGTTACTTTGCGAAACGGATTGCCTGACTTTA
 TGAGCCAGAGCATGCTTAAACAATTTTTCGCTTTTCACTCCTTGAACGCTCCGGTATCTTGCCTGCCACCT
 GTGCGCACTGCCCTCCGACTTTGTGCCCTCTCACCTACCGGATGTGATCGAGGATGTGAGCGGAGACG
 GCTTACCTGTTCCGCTCTGGCCAACATCTCTCTTACCCTCGGATGTGATCGAGGATGTGAGCGGAGACG
 GCTTGTGAGAGTGTCACTGCCGCTGCAATCTGTGCACGCCCCACCGGTCCTTAGCTTGAACCCCCAGT
 TGATGAGCGAAACCCAGATAATAGGCACCTTTGAATTGCAAGGCCCCAGCAGCCAAGGCGATGGGTCTT
 CTCTGGGCAAGTTTTAAAACCTGACCCCGGGACTGTGGACCTCCGCTACTTGCAGCAAGTTTGTCTCCGG
 AAGATTACCACCCCTATGAAATCAAGTCTATGAGGACCAATCACAGCCTCCAAAGGCCGAACTTTCCGG

CCTGCGTCATCACCCAGGGGGCAATTCTGGCCCAATTGCAAGCCATCCAAAAATCCCGCCAAGAATTTTC
 TACTGAAAAAGGGTAAGGGGGTCTACCTTGACCCCGAGCCGGCGAGGAACTCAACACAAGGTTCCCTC
 AGGATGTCCCAACGACGAGAAAAACAAGAAGTTGAAGGTGACGCCGCCGCCAGAAATATGGAGGAA
 GATTGGGACAGTCAAGCAGAGGAGGGCGGAGGAGGACAGTCTGGAGGACAGTCTGGAGGAAGACAGTTTG
 GAGGAGGAAAAACGAGGAGGCAGAGGAGGTGGAAGAAGTAACCGCCGACAAACAGTTATCCTCGGCTGCG
 GAGACAAGCAACAGCGCTACCATCTCCGCTCCGAGTGCAGGAAACCCGGCGGGCTCCCAGCAGTAGATGG
 GACGAGACCCGGACGCTTCCCGAACCAACAGCGCTTCCAAGACCCGGTAAGAAGGATCGGCAGGGATAC
 AAGTCTGGCGGGGGCATAAGAATGCCATCATCTCCTGCTTGCATGAGTGGGGGGCAACATATCCTTC
 ACGCGGGCTACTTGTATTTCCACCATGGGGTGAACCTTCCGCGCAATGTTTTGCATTACTACCGTCCAC
 CTCCACAGCCCCTACTATAGCCAGCAAATCCCGGCAGTCTCGACAGATAAAGACAGCGGGCGGCACCTC
 CAACAGAAAACAGCAGCGGCAGTTAGAAAAATACACAACAAGTGCAGCAACAGGAGGATTAAGATTAC
 AGCCAACGAGCCAGCGCAACCCGAGAGTTAAGAAATCGGATCTTTCCAACCCGTATGCCATCTTCCA
 GCAGAGTCGGGGTCAAGAGCAGGAACGAAAAATAAAAAACCGATCTCTGCGTTCGCTCACCAGAAGTTG
 TTTGTATCACAAAGAGCGAAGATCAACTTCAGCGCACTCTCGAGGACGCCGAGGCTCTCTTCAACAAGTA
 CTGCGCGCTGACTCTTAAAGAGTAGGCAGCGACCCGCTTATTCAAAAAAGCGGGAATTACATCATCC
 TCGACATGAGTAAAGAAATTTCCACGCCTTACATGTGGAGTTATCAACCCCAAATGGGATTGGCGGCAG
 GCGCCTCCCAGGACTACTCCACCCGCATGAATTGGCTCAGCGCCGGGCTTCTATGATTTCTCGAGTTA
 ATGATATACGCGCCTACCGAAACCAAATACTTTTGGAACAGTCAGCTCTTACCACCACGCCCCGCCAAC
 ACCTTAATCCCAGAAATTTGGCCCGCCGCCCTAGTGTACCAGGAAAGTCCCGCTCCCACCACTGTATTAC
 TTCTCGAGACGCCAGGCCGAAGTCCAAATGACTAATGCAGGTGCGCAGTTAGCTGGCGGCTCCACCC
 TATGTGCTCACAGGCCTCGGCATAATATAAAACGCCTGATGATCAGAGGCCGAGGTATCCAGCTCAACG
 ACGAGTCGGTGAGCTCTCCGCTTGGTCTACGACCAGACGGAATCTTTCAGATTGCCGGCTGCGGGAGAT
 CTTCTTACCCTCGTCAAGGCTGTTCTGACTTTGGAAAAGTTCGTCTTCGCAACCCCGCTCGGGCGGAA
 TCGGGACCGTTCAATTTGTGGAGGAGTTTACTCCCTCTGTCTACTTCAACCCCTTCTCCGGATCTCCTG
 GGCATTACCCGGACGAGTTCATACCGAACTTCGACGCGATTAGCGAGTCAGTGGACGGCTACGATTGAT
 GTCTGGTGACGCGGCTGAGCTATCTCGGCTGCGACATCTAGACCACTGCGCGGCTTTCGCTGCTTTGC
 CCGGGAACCTATTGAGTTCATCTACTTCCAACCCCAAGGATCACCTCAAGGTCCGGCCACGGAGT
 GCGGATTTCTATCGAAGGCAAAATAGACTCTCGCTGCAACGAATTTTCTCCCAGCGGCCCGTGTGAT
 CGAGCGAGACCAGGGAAACACCACGGTTTCCATCTACTGCATTTGTAATCACCCCGGATTGCATGAAAG
 CCTTTGCTGTCTTATGTACTGAGTTTAAATAAAAACTGAATTAAGACTCTCCTACGGACTGCCGCTTC
 TTCAACCCGGATTTTACAACCAGAAGAACGAACTTTTCTGTGCTCCAGGACTCTGTAACTTCACCT
 TTCTACTCACAACTAGAAGCTCAACGACTACACCGCTTTTCAGAAGCATTTCCTACTAATACTA
 CTTTCAAAACCGGAGGTGAGCTCCAAGGTCTTCTACAGAAAACCCCTGGGTGGAAGCGGGCTTGTAG
 TGCTAGGAATTTTGCGGGTGGGCTTGTGATTATCTTTGCTACCTATACACACCTTGTCTTCACTTTCT
 TAGTGGTGTGTTGTTGTTGTTTAAAAATGGGGCCATACTAGTCTTGCTTGTTTTACTTTTGCCTTTT
 GGAACCGGGTCTGCCAATTACGATCCATGTCTAGACTTCGACCCAGAAAACCTGCACACTTACTTTTGC
 ACCCGACACAAGCCGCATCTGTGGAGTTCATCGCCTCTCTTACGAACCTGGCCCCAACGACAAAAAT
 TACCTGCATGGTGGGAATCAACCCCATAGTTATCACCCAGCAAAGTGGAGATACTAAGGGTTGCATTCA
 CTGCTCCTGCGATTCCATCGAGTGCACCTACACCTGCTGAAGACCTATGCGGCCTAAGAGACCTGCT
 ACCAATGAATTAAAAAATGATTAATAAAAAATCACTTACTTGAAATCAGCAATAAGGTCTCTGTTGAAA
 TTTTCTCCCAGCAGCACCTCACTTCCCTCTTCCAACCTCTGGTATTCTAAACCCCGTTACAGCGGCATAC
 TTTCTCCATACTTTAAAGGGGATGTCAAATTTTAGCTCCTCTCCTGTACCCACAATCTTCATGTCTTTC
 TTCCAGATGACCAAGAGAGTCCGGCTCAGTGACTCCTTCAACCCGTGCTACCCCTATGAAGATGAAAG
 CACCTCCCAACACCCCTTTATAAACCCAGGGTTTATTTCCCAAAATGGCTTTCACACAAAGCCCAACGG
 AGTTCCTACTTTAAATGTTTAAACCCACTAACCAACACAGGCGGATCTCTACAGCTAAAAGTGGGAGG
 GGGACTTACAGTGGATGACACCAACGGTTTTTTGAAAAGAAAACATAAGTGCCACCACACCACTCGTTAA
 GACTGGTCACTCTATAGGTTTACCCTAGGAGCCGGATTGGGAACGAATGAAAATAAACTTTGTATCAA
 ATTAGGACAAGGACTTACATTCAATTCAAACAACATTTGCATTGATGACAATATTAACACCTTATGGAC
 AGGAGTCAACCCACCGAAGCCAACGTCAAATCATGAACTCCAGTGAATCTAATGATTGCAAATTAAT
 TCTAACACTAGTTAAAACCTGGAGCACTAGTCACTGCATTTGTTTATGTTATAGGAGTATCTAACAATTT
 TAATATGCTAACTACACACAGAAATATAAATTTTACTGCAGAGCTGTTTTTCGATTCTACTGGTAATTT
 ACTAACTAGACTCTCATCCCTCAAACCTCACTTAATCATAAATCAGGACAAAACATGGCTACTGGTGC

CATTACTAATGCTAAAGGTTTCATGCCCAGCACGACTGCCTATCCTTTCAATGATAATTCTAGAGAAAA
 AGAAAACTACATTTACGGAACCTGTTACTACACAGCTAGTGATCGCACTGCTTTTCCCATTGACATATC
 TGTCATGCTTAACCGAAGAGCAATAAATGACGAGACATCATATTGTATTTCGTATAACTTGGTCCTGGAA
 CACAGGAGATGCCCCAGAGGTGCAAACCTCTGCTACAACCTAGTCACCTCCCCATTTACCTTTTACTA
 CATCAGAGAAGACGACTGACAAATAAAGTTTGCGATCGCCAGGCCACCATGGGATGGAGCTGTATCAT
 CCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTCCACTCCCAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAAC
 GGCAAGACCTGGGGCCTCAGTGAAGATGTCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTTACTAGGTACACGAT
 GCACTGGGTAAAACAGAGGCCCTGGACAGGGTCTGGAATGGATTGGATACATTAATCCTAGCCGTGGTTA
 TACTAATTACAATCAGAAGTTC AAGGACAAGGCCACATTTACTACAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTA
 CATGCAACTGAGCAGCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGATATTATGATGATCA
 TTACTGCCTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCCTCAGCAGTCTCCTCAGGTGGCGGTGGCTCGGGCGG
 TGGTGGATCTGGTGGCGGGCGGATCTGATATCGTGCATCAGTCTCCAGCAATCATGTCTGCATCTCC
 AGGGGAGAAGGTCACCATGACCTGCAGTCCAGTCAAGTGTAAAGTTACATGAACTGGTACCAGCAGAA
 GTCAGGCACCTCCCCAAAAGATGGATTTATGACACATCCAAACTGGCTTCTGGAGTCCCTGCTCACTT
 CAGGGGCAGTGGGTCTGGGACCTCTTACTCTCTACAATCAGCGGCATGGAGGCTGAAGATGCTGCCAC
 TTATTACTGCCAGCAGTGGAGTAGTAACCCATTACGTTTCGGCTCGGGGACAAAGTTGGAATAAACCG
 GGGATCCGAACAAAACTCATCTCAGAAGAGGATCTGAATGCTGTGGCCAGGACACGCAGGAGGTCAT
 CGTGGTGCCACACTCCTTGCCCTTTAAGGTGGTGGTATCTCAGCCATCCTGGCCCTGGTGGTGCTCAC
 CATCATCTCCCTTATCATCCTCATCATGCTTTGGCAGAAAGCCACGTGGTTCAATCCCTAACCTCT
 CCTCGGTCTCGATGGAAGCGGAGCTACTAATTCAGCCTGCTGAAGCAGGCTGGAGACGTGGAGGAGAA
 CCCTGGACCTGGCCACACACGGAGGCAGGGAACATCACCATCCAAGTGTCCATACCTCAATTTCTTTCA
 GCTCTTGGTGCTGGCTGGTCTTTCTCACTTCTGTTCAAGTGTATCCACGTGACCAAGGAAGTGAAGA
 AGTGGCAACGCTGTCTGTGGTCACAATGTTTCTGTTGAAGAGCTGGCACAAACTCGCATCTACTGGCA
 AAAGGAGAAGAAAATGGTGTGACTATGATGTCTGGGGACATGAATATATGGCCCCGAGTACAAGAACCG
 GACCATCTTTGATATCACTAATAACCTCTCCATTGTGATCCTGGCTCTGCGCCCATCTGACGAGGGCAC
 ATACGAGTGTGTTGTTCTGAAGTATGAAAAAGACGCTTTCAAGCGGGAACACCTGGCTGAAGTACGTT
 ATCAGTCAAAGCTGACTTCCCTACACCTAGTATATCTGACTTTGAAATTCCAACTTCTAATATTAGAAG
 GATAATTTGCTCAACCTCTGGAGGTTTTCCAGAGCCTCACCTCTCCTGGTTGGAAAATGGAGAAGAATT
 AAATGCCATCAACACAACAGTTTTCCCAAGATCCTGAAACTGAGCTCTATGCTGTTAGCAGCAAACCTGGA
 TTTCAATATGACAACCAACCACAGCTTCATGTGTCTCATCAAGTATGGACATTTAAGAGTGAATCAGAC
 CTTCAACTGGAATACAACCAAGCAAGAGCATTTCCTGATAACCTGCTCCCATCCTGGGCCATTACCTT
 AATCTCAGTAAATGGAATTTTTGTGATATGCTGCTGACCTACTGCTTTGCCCAAGATGCAGAGAGAG
 AAGGAGGAATGAGAGATTGAGAAGGGAAAGTGTACGCCCTGTATAAGCTAGCTTGACTGACTGAGTAC
 AGCGTACCTTCAGCTCACAGACATGATAAGATACATTTGATGAGTTTGGACAAACCACAACCTAGAATGCA
 GTGAAAAAATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTATAAGCTGCAA
 TAAACAAGTTAACAACAACAATTCATTTATGTTTCAGGTTTCAGGGGAGGTGTGGGAGGTTTTT
 TTAAAGCAAGTAAAACCTCTACAAATGTGGTAGTCTGTCAGCTATCCTGCAGGAACTTGTTTTATTTGAAA
 ATCAATTCACAAAATCCGAGTAGTTATTTTGCCTCCCCCTTCCCATTAAACAGAATACACCAATCTCTC
 CCCACGCACAGCTTTAAACATTTGGATACCATTAGATATAGACATGGTTTTAGATTCCACATTCCAAAC
 AGTTTCAGAGCGAGCCAATCTGGGGTCAGTGATAGATAAAAAATCCATCGGGATAGTCTTTTAAAGCGCT
 TTCACAGTCCAACCTGCTGCGGATGCGACTCCGGAGTCTGGATCACGGTCATCTGGAAGAAGAACGATGG
 GAATCATAATCCGAAAACGGTATCGGACGATTGTGTCTCATCAAACCCACAAGCAGCCGCTGTCTGCGT
 CGCTCCGTGCGACTGCTGTTTTATGGGATCAGGGTCCACAGTGTCTGAAAGCATGATTTTAAATAGCCCTT
 AACATCAACTTTCTGGTGCATGCGCGCAGCAACGCATTTCTGATTTCACTCAAATCTTTGCAGTAGGTA
 CAACACATTTATACAATATTGTTTAAATAAACCAATAATTAATAAGCGCTCCAGCCAAAACCTCATATCTGAT
 ATAATCGCCCCTGCATGACCATCATACCAAAGTTTAAATAAAATTAATGACGTTCCCTCAAAAACACA
 CTACCCACATACATGATCTCTTTTGGCATGTGCATATTAACAATCTGTCTGTACCATGGACAACGTTGG
 TTAATCATGCAACCCAATATAACCTTCGGGAACCACACTGCCAACACCGCTCCCCAGCCATGCATTTGA
 AGTGAACCCTGCTGATTACAATGACAATGAAGAACCCAATTTCTCTCGACCGTGAATCACTTGAGAATGA
 AAAATATCTATAGTGGCACAACATAGACATAAATGCATGCATCTTCTCATAATTTTAACTCCTCAGGA
 TTTAGAAACATATCCCAGGGAATAGGAAGCTCTTGCAAGACAGTAAAGCTGGCAGAACAAGGAAGACCA
 CGAACACAACCTTACACTATGCATAGTCATAGTATCACAATCTGGCAACAGCGGGTGGTCTTCAGTCATA

GAAGCTCGGGTTTCATTTTCCTCACAACGTGGTAACTGGGCTCTGGTGTAAAGGGTGATGTCTGGCGCAT
 GATGTCGAGCGTGGCGCAACCTTGTCTATAATGGAGTTGCTTCCTGACATTCTCGTATTTTGTATAGCA
 AAACGCGGCCCTGGCAGAACACACTCTTCTTCGCTTCTATCCTGCCGCTTAGCGTGTCCGTGTGATA
 GTTCAAGTACAACCACACTCTTAAGTTGGTCAAAAAGAAATGCTGGCTTCAGTTGTAATCAAAACTCCATC
 GCATCTAATCGTCTGAGGAAATCATCCAAGCAATGCAACTGGATTGTGTTTCAAGCAGGAGAGGAGAG
 GGAAGAGACGGAAGAACCATGTTAATTTTTATTCCAAAAGCATCTCGCAGTACTTCAAATGTAGATCGC
 GCAGATGGCATCTCTCGCCCCACTGTGTTGGTGAAAAGACACAGCTAGATCAAAAAGAAATGCGATTTT
 CAAGGTGCTCAACGGTGGCTTCCAGCAAAGCCTCCACGCGCACATCCAAGAACAAGAAATACCAAAAAG
 AAGGAGCATTTTCTAACTCCTCAATCATCATATACATTCTGCACCATTCCCAGATAATTTTCAGCTT
 TCCAGCCTTGAATTATTCGTGTGAGTTCTTGTGGTAAATCCAATCCACACATTACAAAACGGTCCC
 GGA
 GGGCGCCCTCCACCACCATTCTTAAACACACCCCTCATAATGACAAAATATCTTGTCTCTGTGTACCTG
 TAGCGAATTGAGAATGGCAACATCAATTGACATGCCCTTGGCTCTAAGTTCTTCTTTAAGTTCTAGTTG
 TAAAACTCTCTCATATTTATCACCAACTGCTTAGCCAGAAGCCCCCGGGAACAAGAGCAGGGGACGC
 TACAGTGCAGTACAAGCGCAGACCTCCCCAATTGGCTCCAGCAAAAACAAGATTGGAATAAGCATATTG
 GGAACCGCCAGTAATATCATCGAAGTTGCTGGAATAATAATCAGGCAGAGTTTCTTGTAAAAATGAAAT
 AAAAGAAAAATTTGCCAAAAAACATTCAAACCTCTGGGATGCAAAATGCAATAGGTTACCGCGCTGCG
 CTCCAACATTTGTAGTTTTGAATTAGTCTGCAAAAATAAAAAACAAGCGTCATATCATAGTAGC
 CTGACGAACAGATGGATAAATCAGTCTTCCATCACAAGACAAGCCACAGGGTCTCCAGCTCGACCCTC
 GTAAAACCTGTCATCATGATTAACAACAGCACCAGAAAGTTCTCGCGGTGACCAGCATGAATAATTTCT
 TGATGAAGCATACAATCCAGACATGTTAGCATCAGTTAACGAGAAAAACAGCCAACATAGCCTTTGGG
 TATAATTATGCTTAATCGTAAGTATAGCAAAGCCACCCCTCGCGGATACAAAGTAAAAGGCACAGGAGA
 AAAAAAATAAATTAATTTCTCTGCTGCTGTTCAGGCAACGTCGCCCCCGGTCCCTCTAAATACACATA
 CAAAGCCTCATCAGCCATGGCTTACCAGACAAAGTACAGCGGGCACACAAAGCACAAGCTCTAAAGTGA
 CTCTCCAACCTCTCCACAATATATATATACACAAGCCCTAAACTGACGTAATGGGAGTAAAGTGTAAAA
 AATCCCGCCAAAACCCAAACACACACCCCGAAACTGCGTCAACAGGGAAAAGTACAGTTTCACTTCCGCAA
 TCCCAACAGGCGTAACTTCTCTTTCTCACGGTACGTGATATCCCCTAACTTGCACCGTCATTTTCCC
 ACGGTCGCACCGCCCTTTTAGCCGTTAACCCACAGCCAATCACCACACGATCCACACTTTTAAAAAT
 CACCTCATTTACATATTGGCACCATTCCATCTATAAGGTATATATATAGATAGA

Фиг. 51

SEQ ID NO: 103 Последовательность генома вируса NG-420, содержащая геном EnAd с кассетой трансенов, которая кодирует заякоренную в мембрану химерную форму одноцепочечного Fv к CD3ε человека, встроенную в область V_γ. Указанная кассета трансенов содержит 5' SSA, последовательность кДНК заякоренного в мембрану антитела к CD3ε и 3' последовательность поли(A)

TCTATCTATATAATATACCTTATAGATGGAATGGTGCCAATATGTAAATGAGGTGATTTTAAAAAGTGT
 GGATCGTGTGGTGATTGGCTGTGGGGTTAACGGCTAAAAGGGGCGGTGCGACCGTGGGAAAATGACGTT
 TTGTGGGGTGGAGTTTTTTTGAAGTTGTCGCGGGAATGTGACGCATAAAAAAGGCTTTTTTCTCACG
 GAACTACTTAGTTTTCCACGGTATTTAACAGGAAATGAGGTAGTTTTGACCGGATGCAAGTGAAAATT
 GTTGATTTTCGCGGAAAACTGAATGAGGAAGTGTTTTTCTGAATAATGTGGTATTTATGGCAGGGTGG
 AGTATTTGTTACAGGGCCAGGTAGACTTTGACCCATTACGTGGAGGTTTTCGATTACCGTGTTTTTTACCT
 GAATTTCCGCGTACCGTGTCAAAGTCTTCTGTTTTTACGTAGGTGTCAGCTGATCGCTAGGGTATTTAT
 ACCTCAGGGTTTGTGTCAAAGAGGCCACTCTGAGTGCCAGCGAGAAGAGTTTTCTCTCTGCGCCGGCA
 GTTTAATAATAAAAAAATGAGAGATTTGCGATTTCTGCCTCAGGAAATAATCTCTGCTGAGACTGGAAA
 TGAAATATTGGAGCTTGTGGTGCACGCCCTGATGGGAGACGATCCGGAGCCACCTGTGCAGCTTTTTTGA
 GCCTCCTACGCTTTCAGGAACTGTATGATTTAGAGGTAGAGGGATCGGAGGATTCATAATGAGGAAGCTGT
 AAATGGCTTTTTTACCAGATTCTATGCTTTTAGCTGCTAATGAAGGGTTAGAATTAGATCCGCCTTTGGA
 CACTTTTGATACTCCAGGGGTAATTGTGGAAAGCGGTACAGGTGTAAGAAAAATTACCTGATTTGAGTTC
 CGTGGACTGTGATTTGCACTGCTATGAAGACGGTTTCTCCGAGTGATGAGGAGGACCATGAAAAGGA
 GCAGTCCATGCAGACTGCAGCGGGTGAAGGAGTGAAGGCTGCCAATGTTGGTTTTTCAGTTGGATTGCC

GGAGCTTCCTGGACATGGCTGTAAGTCTTGTGAATTTACAGGAAAAATACTGGAGTAAAGGAACTGTT
ATGTTTCGCTTTGTTATATGAGAACGCACTGCCACTTTATTTACAGTAAAGTGTGTTTAAAGTTAAAATTTA
AAGGAATATGCTGTTTTTTCACATGTATATTGAGTGTGAGTTTTGTGCTTCTTATTATAGGTCCTGTGTC
TGATGCTGATGAATCACCATCTCCTGATTCTACTACCTCACCTCCTGAGATTCAAGCACCTGTTCCCTGT
GGACGTGCGCAAGCCCATTCCCTGTGAAGCTTAAGCCTGGGAAACGTCCAGCAGTGGAAAAACCTTGAGGA
CTTGTTACAGGGTGGGGACGGACCTTTGGACTTGAGTACACGGAAACGTCCAAGACAATAAGTGTTC
TATCCGTGTTTACTTAAGGTGACGTCAATATTTGTGTGACAGTGAATGTAATAAAAAATATGTTAACTG
TTCCTGTTTTTTATTGCTTTTTGGGCGGGACTCAGGTATATAAGTAGAAGCAGACCTGTGTGGTTAG
CTCATAGGAGCTGGCTTTTCATCCATGGAGGTTTGGGCCATTTTGGAAACCTTAGGAAGACTAGGCAAC
TGTTAGAGAACGCTTCGGACGGAGTCTCCGGTTTTTGGAGATTCTGGTTCGCTAGTGAATTAGCTAGGG
TAGTTTTTAGGATAAAAACAGGACTATAAACAAGAAATTTGAAAAGTTGTTGGTAGATTGCCCAGGACTTT
TTGAAGCTCTTAATTTGGGCCATCAGGTTTCACTTTAAAGAAAAAGTTTTATCAGTTTTAGACTTTTTCAA
CCCCAGGTAGAACTGCTGCTGCTGTGGCTTTTTCTTACTTTTATATTAGATAAATGGATCCCGCAGACTC
ATTTTCAGCAGGGGATACGTTTTGGATTTTCATAGCCACAGCATTGTGGAGAACATGGAAGGTTCCGCAAGA
TGAGGACAATCTTAGGTTACTGGCCAGTGCAGCCTTTGGGTGTAGCGGGAATCCTGAGGCATCCACCGG
TCATGCCAGCGGTTCTGGAGGAGGAACAGCAAGAGGACAACCCGAGAGCCGGCCTGGACCCTCCAGTGG
AGGAGGCGGAGTAGCTGACTTGTCTCCTGAACGCAACGGGTGCTTACTGGATCTACGTCCACTGGACG
GGATAGGGCGTTAAGAGGGAGAGGGCATCTAGTGGTACTGATGCTAGATCTGAGTTGGCTTTAAGTTT
AATGAGTCGACAGACGTCCTGAAACCATTTGGTGGCATGAGGTTGAGAAAGAGGGGAAGGGATGAAGTTT
TGATTGCAGGAGAAATATCACTGGAACAGGTGAAAACATGTTGGTTGGAGCCTGAGGATGATTGGGA
GGTGGCCATTAATAATGATGCAAGATAGCTTTGAGGCCGATAAACAGTATAAGATTACTAGACGGAT
TAATATCCGGAATGCTTGTACATATCTGGAATGGGGCTGAGGTGGTAATAGATACTCAAGACAAGGC
AGTTATTAGATGCTGCATGATGGATATGTGGCTGGGGTAGTCGGTATGGAAGCAGTAACTTTGTAAA
TGTTAAGTTTAGGGGAGATGGTTATAATGGAATAGTGTATTGGCCAATACCAAATTTATATTGCATGG
TTGTAGCTTTTTTGGTTTTCAACAATACCTGTGTAGATGCCTGGGGACAGGTTAGTGTACGGGGATGTAG
TTTCTATGCGTGTGGATTGCCACAGCTGGCAGAACCAAGAGTCAATTTGTCTCTGAAGAAATGCATATT
TCAAAGATGTAACCTGGGCATTCTGAATGAAGCGAAGCAAGGGTCCGCCACTGCGCTTCTACAGATAC
TGGATGTTTTATTTTGATTAAGGGAATGCCAGCGTAAAGCATAACATGATTTGCGGTGCTTCCGATGA
GAGGCCATTATCAAATGCTCACTTGTGCTGGTGGCCATTGTAATATGCTGGCTACTGTGCATATTGTTTC
CCATCAACGCAAAAAATGGCCTGTTTTTGTATCACAATGTGATGACGAAGTGTACCATGCATGCAGGTGG
GCGTAGAGGAATGTTTATGCCTTACCAGTGAACATGAATCATGTGAAAGTGTGTTGGAACCAGATGC
CTTTCCAGAATGAGCCTAACAGGAATTTTTGACATGAACATGCAAATCTGGAAGATCCTGAGGTATGA
TGATACGAGATCGAGGGTACGCGCATGCCAATGCGGAGGCAAGCATGCCAGGTTCCAGCCGGTGTGTGT
AGATGTGACTGAAGATCTCAGACCGGATCATTGGTTATTGCCCGCACTGGAGCAGAGTTCGGATCCAG
TGGAGAAGAACTGACTAAGGTGAGTATTGGGAAAACCTTTGGGGTGGGATTTTCAGATGGACAGATTGA
GTAAAAATTTGTTTTTCTGTCTTGCAGCTGTCATGAGTGGAAACGCTTCTTTTAAAGGGGGAGTCTTC
AGCCCTTATCTGACAGGGCGTCTCCCATCTGGGCAGGAGTTCGTGAGAATGTTATGGGATCTACTGTG
GATGGAAGACCCGTCACCCCGCAATTTCTCAACGCTGACCTATGCTACTTTAAGTTCTTCACCTTTG
GACGCAGCTGCAGCTGCCGCCGCCGCTTCTGTTGCCGCTAACACTGTGCTTGGAAATGGGTTACTATGGA
AGCATCATGGCTAATTCACCTTCTCTAATAACCCCTTCTACCCTGACTCAGGACAAGTTACTTGTCTTT
TTGGCCAGCTGGAGGCTTTGACCCAACGCTCTGGGTGAACCTTTCTCAGCAGGTGGTCAGTTGCGAGTA
CAAATGAGTCTGCTGTGCGCACGGCAAAGTCTAAATAAAAAAATCCAGAATCAATGAATAAATAAAC
AAGCTTGTGTTGATTTAAAATCAAGTGTTTTTTATTTCATTTTTCGCGCACGGTATGCCCTAGACCACC
GATCTCTATCATTGAGAACTCGGTGGATTTTTTCCAGGATCCTATAGAGGTGGGATTGAATGTTTAGAT
ACATGGGCATTAGGCCGTCTTTGGGGTGGAGATAGCTCCATTGAAGGGATTGATGCTCCGGGGTAGTGT
TGTAATCACCCAGTCATAACAAGGTCGAGTGCATGGTGTGCACAATATCTTTTAGAAGTAGGCTGA
TTGCCACAGATAAGCCCTTGGTGTAGGTGTTTACAAACCGGTTGAGCTGGGATGGGTGCATTCGGGGTG
AAATTATGTGCATTTTGGATTGGATTTTTAAGTTGGCAATATTGCCGCCAAGATCCCGTCTTGGGTTCA
TGTTATGAAGGACCACCAAGACGGTGTATCCGGTACATTTAGGAAATTTATCGTGCAGCTTGGATGGAA

AAGCGTGGAAAAATTTGGAGACACCCTTGTGTCTCCAAGATTTTCCATGCACTCATCCATGATAATAG
CAATGGGGCCGTGGGCAGCGGCGGGCAAACACGTTCCGTGGGTCTGACACATCATAGTTATGTTCCCT
GAGTTAAATCATCATAAGCCATTTTAAATGAATTTGGGGCGGAGAGTACCAGATTGGGGTATGAATGTTT
CTTCGGGGCCCCGGAGCATAGTTCCCTCACAGATTTGCATTTCCCAAGCTTTCAGTTCGGAGGGTGGAA
TCATGTCCACCTGGGGGGCTATGAAAAACACCGTTTCTGGGGCGGGGGTGAATTAATTGTGATGATAGCA
AATTTCTGAGCAATTGAGATTTGCCACATCCGGTGGGGCCATAAATGATTCCGATTACGGGTTGCAGGT
GGTAGTTTAGGGAACGGCAACTGCCGTCTTCTCGAAGCAAGGGGGCCACCTCGTTCATCATTTCCCTTA
CATGCATATTTTCCCACCAAATCCATTAGGAGGCGCTCTCCTCCTAGTGATAGAAGTCTTGTAGTG
AGGAAAAGTTTTTACAGCGTTTTTACAGCCGTGAGCCATGGGCATTTTGGAGAGAGTTTGTGCAAAAGTT
CTAGTCTGTTCCACAGTTCAGTGATGTGTTCTATGGCATCTCGATCCAGCAGACCTCCTCGTTTCGCGG
GTTTGGACGGCTCCTGGAATAGGGTATGAGACGATGGGCGTCCAGCGCTGCCAGGGTTCGGTCTTCCA
GGGTCTCAGTGTTCGAGTCAGGGTTGTTTCCGTACAGTGAAGGGGTGTGCGCCTGCTTGGCGCTTGC
CAGGGTGCCTTCAGACTCATCCTGCTGGTCAAAAACCTTCTGTGCTTGGCGCCTGTATGTCGGCCAA
GTAGCAGTTTACCATGAGTTCGTAGTTGAGCGCCTCGGCTGCGTGGCCTTTGGCGCGGAGCTTACCTTT
GGAAGTTTTCTTGCATACCGGGCAGTATAGGCATTTTACAGCGATAACAACCTTGGGCGCAAGGAAAACGGA
TTCTGGGGAGTATGCATCTGCGCCGAGGAGGCGCAAACAGTTTACATTCCACCAGCCAGGTTAAATC
CGTTTCATGGGGTCAAAAACAAGTTTTCCGCCATATTTTTGATGCGTTTTCTTACCTTTGGTCTCCAT
GAGTTCGTGTCTCGTTGAGTGACAAACAGGCTGTCCGTGTCCCCGTAGACTGATTTTACAGGCCTCTT
CTCCAGTGGAGTGCCTCGGTCTTCTTCTGACAGGAACTCTGACCCTCTGATACAAAGGCGCGCTCCA
GGCCAGCACAAAGGAGGCTATGTGGGAGGGGTAGCGATCGTTGTCAACCAGGGGGTCCACCTTTTCCAA
AGTATGCAACACATGTCACCCTCTTCAACATCCAGGAATGTGATTGGCTTGTAGGTGTATTTACAGTG
ACCTGGGGTCCCCGCTGGGGGGGTATAAAGGGGGCGGTTCTTTGCTCTTCCCTACTGTCTTCCGGATC
GCTGTCCAGGAACGTCAGCTGTTGGGGTAGGTATTCCTCTCGAAGGCGGGCATGACCTCTGCACTCAG
GTTGTGAGTTTTCTAAGAACGAGGAGGATTTGATATGACAGTGCCGGTTGAGATGCCTTTCATGAGGTT
TTCGTCCATCTGGTCAGAAAACACAATTTTTTTTTATGTCAAGTTTTGGTGGCAAATGATCCATACAGGGC
GTTGGATAAAAAGTTTGGCAATGGATCGCATGGTTTTGGTCTTTTTCTTGTCCGCGCGCTCTTTGGCGGC
GATGTTGAGTTGGACATACTCGCGTGCCAGGCACTTCCATTCGGGGAAGATAGTTGTTAATTCATCTGG
CACGATTCCTACTTGCCACCCTCGATTATGCAAGGTAATTAATCCACACTGGTGGCCACCTCGCCTCG
AAGGGGTTCAATGGTCCAACAGAGCCTACCTCCTTTCTTAGAACAGAAAGGGGGAAAGTGGGTCTAGCAT
AAGTTCATCGGGAGGGTCTGCATCCATGGTAAAGATTTCCCGAAGTAAATCCTTATCAAAATAGCTGAT
GGGAGTGGGGTCATCTAAGGCCATTTGCCATTTCTCGAGCTGCCAGTGCAGCTCATATGGGTAAAGGG
ACTGCCCCATGGCATGGGATGGGTGAGTGCAGAGGCATACATGCCACAGATGTCATAGACGTAGATGGG
ATCCTCAAAGATGCCTATGTAGGTTGGATAGCATCGCCCCCTCTGATACTTGTCTGCACATAGTCATA
TAGTTTCATGTGATGGCGCTAGCAGCCCCGGACCAAGTTGGTGCAGATTGGGTTTTTCTGTTCTGTAGAC
GATCTGGCGAAAAGATGGCGTGAGAATTGGAAGAGATGGTGGGTCTTTGAAAAATGTTGAAATGGGCATG
AGGTAGACCTACAGAGTCTCTGACAAAGTGGGCATAAGATTTCTTGAAGCTTGGTTACCAGTTCGGCGGT
GACAAGTACGTCTAGGGCGCAGTAGTCAAGTGTCTTGAATGATGTCATAACCTGGTTGGTTTTTCTT
TTCCCACAGTTCGCGGTTGAGAAGGTATTTCTCGCGATCCTTCCAGTACTCTTCTAGCGGAAACCCGTC
TTTGTCTGCACGGTAAGATCCTAGCATGTAGAAGTATTAAGTGCCTTGTAAAGGGCAGCAGCCCTTCTC
TACGGGTAGAGAGTATGCTTGGAGCAGTTTTCTGATGCGAAGCGTGAGTAAGGGCAAAGGTGTCTCTGAC
CATGACTTTGAGGAATTTGGTATTTGAAGTCGATGTGTCACAGGCTCCCTGTTCCAGAGTTGGAAGTC
TACCCGTTTTCTTGTAGGCGGGGTTGGGCAAAGCGAAAGTAAACATCATTGAAGAGAATCTTGGCCGCCCT
GGGCATGAAATGCGAGTGATGCGAAAAGGCTGTGGTACTTCCGCTCGGTTATTGATAACCTGGGCAGC
TAGGACGATCTCGTCGAAACCGTTGATGTTGTGTCCTACGATGTATAATTCATGAAACGCGCGTGC
TCTGACGTGAGGTAGCTTACTGAGCTCATCAAAGTTAGGTCTGTGGGGTCAAGATAAGGCGTAGTGTT
GAGAGCCATTCGTGCAGGTGAGGATTCGTTTTAAGGAAGGAGGACCAGAGGTCCACTGCCAGTGTGT
TTGTAAGTGGTCCCGTACTGACGAAAATGCCGTCCGACTGCCATTTTTTCTGGGGTACGCAATAGAA
GGTTTTGGGGTCTTCCCAGCGATCCCACTTGAAGTTTATGGCGAGGTATAGGCGATGTTGACGAG
CCGCTGGTCTCCAGAGAGTTTCATGACCAGCATGAAGGGGATAGCTGCTTGCCAAAGGACCCCATCCA

GGTGTAGGTTTCCACATCGTAGGTGAGAAAGAGCCTTCTGTGCGAGGATGAGAGCCAATCGGGAAGAA
CTGGATCTCCTGCCACCAGTTGGAGGAATGGCTGTTGATGTGATGGAAGTAGAACTCCCTGCGACGCGC
CGAGCATTTCATGCTTGTGCTTGTACAGACGGCCGAGTAGTCGACGCGTTGCACGGGTTGTATCTCGTG
AATGAGTTGTACCTGGCTTCCCTTGACGAGAAAATTCAGTGGGAAGCCGAGGCCTGGCGATTGTATCTC
GTGCTTTACTATGTTGTCTGCATCGGCCTGTTCACTCTCTGTCTCGATGGTGGTTCATGCTGACGAGCCC
TCGCGGGAGGCAAGTCCAGACCTCGGCGCGCAGGGGCGGAGCTCGAGGACGAGAGCGCGCAGGCTGGA
GCTGTCCAGGTTCTGAGACGCTGCGGACTCAGGTTAGTAGGCAGTGTGAGGAGATTAACCTGTCATGAT
CTTTTGGAGGGCTGCGGGAGGTTAGATAGTACTTGTCTCAACGGGTCGGTTGGTGGAGATGTCGAT
GGCTTGCAGGTTCCGTGTCCCTTGGGCGCTACCACCGTCCCTTGTTTTTTCATTTTGGACGGCGGTGG
CTCTGTTGCTTCTTGCATGTTTAGAAGCGGTGTGAGGGCGCGCACCGGGCGGCAGGGGCGGCTCGGGA
CCCGGCGCATGGCTGGCAGTGGTACGTGCGCGCCGCGCGCGGGTAGGTTCTGGTACTGCGCCCTGAGA
AGACTCGCATGCGGACGACGCGGGCGGTTGACATCTGGATCTGACGCCTCTGGGTGAAAGCTACCGGC
CCCGTGAGCTGAACTGAAAGAGAGTTCACAGAATCAATCTCGGTATCGTTGACGGCGGCTTGCCCTA
AGGATTTCTTGCACGTACCAGAGTTGTCTGGTAGGCGATCTCCGCCATGAACTGCTCGATCTCTTCC
TCTTGAAGATCTCCGCGGCCCGCTCTCTCGACGGTGGCCGCGAGGTCGTTGGAGATGCGCCCAATGAGT
TGAGAGAATGCATTCATGCCCGCTCGTCCAGACGCGGCTGTAGACCACGGCCCCACGGGATCTCTC
GCGCGCATGACCACCTGGGCGAGGTTGAGCTCCACGTGGCGGGTGAAGACCGCATAGTTGCATAGGCGC
TGAAAAGGTAGTTGAGTGTGGTGGCGATGTGCTCGGTGACGAAGAAATACATGATCCATCGTCTCAGC
GGCATCTCGTGACATCGCCAGAGCTTCCAAGCGCTCCATGGCCTCGTAGAAGTCCACGGCAAAATTA
AAAACTGGGAGTTTCGCGCGGACACGGTCAACTCCTCTTCCAGAAGACGGATAAGTTCGGCGATGGTG
GTGCGCACCTCGCGCTCGAAAGCCCTGGGATTTCTTCTCAATCTCTTCTTCTTCCACTAACATCTCT
TCCTCTCAGGTGGGGCTGCAGGAGGAGGGGAACGCGGCGACCCGGCGGCGCACGGGCAGACGGTCCG
ATGAATCTTTCAATGACCTCTCCGCGGCGGCGGCATGGTTTTAGTACGGCGCGGCGGCTTCTCGCGC
GGTCGACAGTAAAAACACCGCCGCGCATCTCCTTAAAGTGGTACTGGGAGGTTCTCCGTTTGGGAGG
GAGAGGGCGTGATTATACATTTTTATTAATTGGCCGTAGGGACTGCACGCAGAGATCTGATCGTGCA
AGATCCACGGGATCTGAAAACCTTTCGACGAAAGCGTCTAACAGTACAGTACAAAGGTAGGCTGAGT
ACGGCTTCTTGTGGGCGGGGTTGGTTATGTGTTGGTCTGGGCTTCTGTTTCTTCTTCTCATCTCGGAA
GGTGAGACGATGCTGCTGGTATGAAATTAAGTAGGCAGTTCTAAGACGGCGGATGGTGGCGAGGAGC
ACCAGGCTTTTGGGTCGGCTTGTGGATACGAGGCGATTGGCCATCCCCAAGCATATCCTGACAT
CTAGCAAGATCTTTGTAGTAGTCTTGCATGAGCCGTTCTACGGGCACTTCTTCTCACCCTTCTGCCA
TGCATACGTGTGAGTCCAAATCCGCGCATTTGGTTGTACCAGTGCCAAGTCAGCTACGACTCTTTCGGCG
AGGATGGCTTGTGACTTGGGTAAGGGTGGCTTGAAGTCAATCAAAATCCACAAAGCGGTGGTAAGCT
CCTGTATTAATGGTGTAAACACAGTTGGCCATGACTGACCAGTAACTGTCTGGTGACCAGGGCGCACG
AGCTCGGTGTATTTAAGGCGCGAATAGGCGCGGGTGTCAAAGATGTAATCGTTGCAGGTGCGCACAGA
TACTGGTACCCTATAAGAAAATGCGGCGGTGGTTGGCGGTAGAGAGGCCATCGTTCGTAGCTGGAGCG
CCAGGGGCGAGGTCTTCCAACATAAGGCGGTGATAGCCGTAGATGTACCTGGACATCCAGGTGATTCCT
GCGGCGGTAGTAGAAGCCCGAGGAACTCGCGTACGCGGTTCCAAATGTTGCGTAGCGGCATGAAGTAG
TTCATTGTAGGCACGGTTGACCAGTGAGGCGCGCAGTCATTGATGCTCTATAGACACGGAGAAAAT
GAAAGCGTTCAGCGACTCGACTCCGTAGCCTGGAGGAACGTGAACGGGTTGGGTGCGGTTGATCCCCGG
TTCGAGACTTGTACTCGAGCCGGCCGGAGCCGCGGCTAACGTGGTATTGGCACTCCCGTCTCGACCCAG
CCTACAAAAATCCAGGATACGGAATCGAGTCGTTTTGCTGGTTTTCCGAATGGCAGGGAAGTGAGTCCTA
TTTTTTTTTTTTTGGCGCTCAGATGCATCCCCTGCTGCGACAGATGCGCCCCAACAAACAGCCCCCTCG
CAGCAGCAGCAGCAATCACAAAAGGCTGTCCCTGCAACTACTGCAACTGCCGCCGTGAGCGGTGCG
GGACAGCCCGCTATGATCTGGACTTGAAGAGGGCGAAGGACTGGCACGCTTAGGTGCGCCTTACCC
GAGCGGCATCCGCGAGTTCAACTGAAAAAGATTCGCGAGGCGTATGTGCCCAACAGAACCTATTT
AGAGACAGAAGCGCGAGGAGCCGGAGGAGATGCGAGCTTCCCGCTTTAACGCGGGTCTGAGCTGCGT
CACGGTTTGGACCGAAGACGAGTGTTCGGGACGAGGATTCGAAGTTGATGAAATGACAGGATCAGT
CCTGCCAGGGCACAGTGGCTGCAGCCAACCTTGTATCGGCTTACGAGCAGACAGTAAAGGAAGAGCGT
AACTTCCAAAAGTCTTTAATAATCATGTGCGAACCTGATTGCCCGGAAGAAGTTACCCTTGGTTG

ATGCATTTGTGGGATTTGATGGAAGCTATCATTTCAGAACCCTACTAGCAAACCTCTGACCGCCCAGCTG
TTTCTGGTGGTGCAACACAGCAGAGACAATGAGGCTTTCAGAGAGGCGCTGCTGAACATCACCGAACCC
GAGGGGAGATGGTTGTATGATCTTATCAACATTCTACAGAGTATCATAGTGCAGGAGCGGAGCCTGGGC
CTGGCCGAGAAGGTGGCTGCCATCAATTACTCGGTTTTGAGCTTGGGAAAATATTACGCTCGCAAAATC
TACAAGACTCCATACGTTCCCATAGACAAGGAGGTGAAGATAGATGGGTTCTACATGCGCATGACGCTC
AAGGCTTTGACCCTGAGCGATGATCTTGGGGTGTATCGCAATGACAGAATGCATCGCGCGGTTAGCGCC
AGCAGGAGGCGCGAGTTAAGCGACAGGGAACCTGATGCACAGTTTGCAAAGAGCTCTGACTGGAGCTGGA
ACCGAGGGTGAAGATTACTTCGACATGGGAGCTGACTTGCAGTGGCAGCCTAGTCGCAGGCTCTGAGC
GCCGCGACGGCAGGATGTGAGCTTCCCTTACATAGAAGAGCGGATGAAGGCGAGGAGGAAGAGGGCGAG
TACTTGAAGACTGATGGCACAACCCGTGTTTTTTGCTAGATGGAACAGCAAGCACCGGATCCC GCAAT
GCGGGCGGCGCTGCAGAGCCAGCCGTCCGGCATTAACTCCTCGGACGATTGGACCCAGGCCATGCAACG
TATCATGGCGTTGACGACTCGCAACCCCGAAGCCTTTAGACAGCAACCCAGGCCAACCGTCTATCGGC
CATCATGGAAGCTGTAGTGCCTTCCCCTCTAATCCACTCATGAGAAGGTCCTGGCCATCGTGAACGC
GTTGGTGGAGAACAAGCTATTTCGTCCAGATGAGGCCGACTGGTATACAACGCTCTCTTAGAACGCGT
GGCTCGCTACAACAGTAGCAATGTGCAAACCAATTTGGACCGTATGATAACAGATGTACGCGAAGCCGT
GTCTCAGCGCGAAAGGTTCCAGCGTGTGCCAACCTGGGTTGCTGGTGGCGTTAAATGCTTTCTTGAG
TACTCAGCCTGCTAATGTGCCGCGTGGTCAACAGGATATACTAACTTTTTAAGTGCCTTGAGACTGAT
GGTATCAGAAGTACCTCAGAGCGAAGTGTATCAGTCCGGTCTGATTACTTCTTTCAGACTAGCAGACA
GGGCTTGCAGACGGTAAATCTGAGCCAAGCTTTTTAAAAACCTTAAAGGTTTTGTGGGGAGTGCATGCCCC
GGTAGGAGAAAGAGCAACCGTGTCTAGCTTGTAACTCCGAACTCCCGCCTATTATTACTGTTGGTAGC
TCCTTTCACCGACAGCGGTAGCATCGACCCTAATTCCTATTTGGGTTACCTACTAAACCTGTATCGCGA
AGCCATAGGGCAAAGTCAGGTGGACGAGCAGACCTATCAAGAAATTACCCAAGTCAGTCGCGCTTTGGG
ACAGGAAGACACTGGCAGTTTGAAGCCACTCTGAACTTCTTGCTTACCAATCGGTCTCAAAGATCCC
TCCTCAATATGCTCTTACTGCGGAGGAGGAGAGGATCCTTAGATATGTGCAGCAGAGCGTGGGATTGTT
TCTGATGCAAGAGGGGGCAACTCCGACTGCAGCACTGGACATGACAGCGCGAAATATGGAGCCCAGCAT
GTATGCCAGTAACCGACCTTTCATTAACAACTGCTGGACTACTTGCACAGAGCTGCCGCTATGAACTC
TGATATTTACCAATGCCATCTTAAACCCGCACTGGCTGCCCCACCTGGTTTTCTACACGGGCGAATA
TGACATGCCCCACCTAATGACGGATTTCTGTGGGACGACGTGGACAGCGATGTTTTTTCACCTCTTTC
TGATCATCGCACGTGGAAAAGGAAGGCGGCGATAGAATGCATTCTTCTGCATCGCTGTCGGGGTTCAT
GGGTGCTACCGCGGCTGAGCCCCGAGTCTGCAAGTCTTTTCTAGTCTACCTTTTTCTCTACACAGTGT
ACGTAGCAGCGAAGTGGGTAGAATAAGTCGCCCCGAGTTAATGGGCGAAGAGGAGTATCTAAACGATTC
CTTGCTCAGACCGGCAAGAGAAAAAATTTCCCAAACAATGGAATAGAAAAGTTTGGTGGATAAAAATGAG
TAGATGGAAGACTTATGCTCAGGATCACAGAGACGAGCCTGGGATCATGGGGATTACAAGTAGAGCGAG
CCGTAGACGCCAGCGCCATGACAGACAGAGGGGCTTGTGTGGGACGATGAGGATTCGGCCGATGATAG
CAGCGTGTGGACTTGGGTGGGAGAGGAAGGGGCAACCCGTTTTGCTCATTTCGCGCCCTCGCTTGGGTGG
TATGTTGTAAAAAATAAAAAAATACTCACCAGGCCATGGCGACGAGCGTACGTTTCGTTCTTCTT
TATTATCTGTGCTAGTATAATGAGGCGAGTCTGCTAGGCGGAGCGGTGGTGTATCCGGAGGGTCCCTC
CTCCTTCTGACGAGAGCGTATGCAGCAGCAGCAGGCGACGCGGATGATGCAATCCCCACTGGAGGCTC
CCTTTGTGCCCTCCGCGATACCTGGCACCTACGGAGGGCGAAAACAGCATTTCGTTATTCGGAAGTGGCAC
CTCAGTACGATACCACCAGGTTGTATCTGGTGGACAACAAGTCGGCGGACATTGCTTCTCTGAACTATC
AGAATGACCACAGCAACTTCTTGACCACGGTGGTGCAAAACAATGACTTTACCCCTACGGAAGCCAGCA
CCCAGACCATTAACCTTTGATGAACGATCGCGGTGGGGCGGTCAGCTAAAGACCATCATGCATACTAACA
TGCCAAACGTGAACGAGTATATGTTTAGTAACAAGTTCAAAGCGCGTGTGATGGTGTCCAGAAAACCTC
CCGACGGTGTGCAAGTTGGGATACTTATGATCACAAGCAGGATATTTTGAATATGAGTGGTTCGAGT
TTACTTTGCCAGAAGGCAACTTTTCAGTTACTATGACTATTGATTTGATGAACAATGCCATCATAGATA
ATTACTTGAAAGTGGGTAGACAGAATGGAGTGCCTGAAAGTGACATTGGTGTAAAGTTCGACACCAGGA
ACTTCAAGCTGGGATGGGATCCCGAAACCAAGTTGATCATGCCTGGAGTGTATACGTATGAAGCCTTCC
ATCCTGACATGTCTTACTGCCTGGCTGCGGAGTGGATTTTACCGAGAGTCGTTTGGCAACCTTCTTG
GTATCAGAAAAAACAGCCATTTCAAGAGGGTTTTAAGATTTTGTATGAAGATTTAGAAGGTGGTAATA

TTCCGGCCCTCTTGGATGTAGATGCCTATGAGAACAGTAAGAAAGAACAAAAAGCCAAAATAGAAGCTG
 CTACAGCTGCTGCAGAAGCTAAGGCCAAACATAGTTGCCAGCGACTCTACAAGGGTTGCTAACGCTGGAG
 AGGTGAGAGGAGACAATTTTTCGCGCAACACCTGTTCCGACTGCAGAATCATTATTGGCCGATGTGTCTG
 AAGGAACGGACGTGAAACTCACTATTTCAACCTGTAGAAAAAGATAGTAAGAATAGAAGCTATAATGTGT
 TGGAAGACAAAATCAACACAGCCTATCGCAGTTGGTATCTTTTCGTACAATTATGGCGATCCCAAAAAG
 GAGTGCCTTCCCTGGACATTGCTCACCACCTCAGATGTCACCTGCGGAGCAGAGCAGGTCTACTGGTTCGC
 TTCCAGACATGATGAAGGATCCTGTCACCTTTCCGCTCCACTAGACAAGTCAGTAACCTACCTGTGGTGG
 GTGCAGAGCTTATGCCCGTCTTCTCAAAGAGCTTCTACAACGAACAAGCTGTGTACTCCCAGCAGCTCC
 GCCAGTCCACCTCGCTTACGCACGTCTTCAACCGCTTTCCTGAGAACCAGATTTTAATCCGTCCGCCGG
 CGCCACCATTACCACCGTCAGTGAAAACGTTCCCTGCTCTCACAGATCACGGGACCCTGCCGTTGCGCA
 GCAGTATCCGGGGAGTCCAACGTGTGACCGTACTGACGCCAGACGCCGCACCTGTCCCTACGTGTACA
 AGGCACGAGGATAGTCGCACCGCGCGTCCCTTCAAGCCGACTTTCTAAAAAATAAATAATGTCCAT
 TCTTATCTCGCCAGTAATAACACCGGTTGGGGTCTGCGCGCTCCAAGCAAGATGTACGGAGGCGCACG
 CAAACGTTCTACCAACATCCTGTCCGTGTTGCGGGACATTTTCGCGCTCCATGGGGCGCCCTCAAGGG
 CCGCACTCGCGTTGCAACCACCGTCGATGATGTAATCGATCAGGTGGTTGCCGACGCCGTAATATATAC
 TCCTACTGCGCCTACATCTACTGTGGATGCAGTTATTGACAGTGTAGTGGCTGACGCTCGCAACTATGC
 TCGACGTAAGAGCCGGCGAAGGCGCATTGCCAGACGCCACCGAGCTACCACTGCCATGCGAGCCGCAAG
 AGCTCTGTACGAAGAGCTAGACGCGTGGGGCGAAGAGCCATGCTTAGGGCGGCCAGACGTGCAGCTTC
 GGGCGCCAGCGCCGGCAGGTCCCGCAGGCAAGCAGCCGCTGTGCGCAGCGGCGACTATTGCCGACATGGC
 CCAATCGCGAAGAGGCAATGTATACTGGGTGCGTGACGCTGCCACCGGTCAACGTGTACCCGTGCGCAC
 CCGTCCCCCTCGCACTTAGAAGATACTGAGCAGTCTCCGATGTTGTGTCCAGCGGCGAGGATGTCCAA
 GCGCAAATACAAGGAAGAAATGCTGCAGGTTATCGCACCTGAAGTCTACGGCCAACCGTTGAAGGATGA
 AAAAAACCCCGCAAAATCAAGCGGGTTAAAAAGGACAAAAAGAAGAGGAAGATGGCGATGATGGCT
 GGGCGAGTTTGTGCGCGAGTTTGGCCACGGCGACGCGTCAATGGCGTGGGGCGAAAGTTGACATGT
 GTTGAACCTGGAACCTTCGGTGGTCTTTACACCGGCGAGCGTTCAAGCGCTACTTTTAAGCGTTCCTA
 TGATGAGGTGTACGGGGATGATGATATCTTGTAGCAGGCGGCTGACCGATTAGGCGAGTTTGCTTATGG
 CAAGCGTAGTAGAATAACTTCCAAGGATGAGACAGTGTGATACCCCTGGATCATGGAATCCCACCCC
 TAGTCTTAAACCGGTCACTTTGCAGCAAGTGTACCCGTAACCTCCGCGAACAGGTGTTAAACCGGAAGG
 TGAAGATTTGATCCCCTATGCAACTGATGGTACCCAAACGCCAGAAAGTTGGAGGACGTTTTGGAGAA
 AGTAAAAGTGATCCAGATATTCAACCTGAGGTTAAAGTGAAGCCATTAAAGCAGGTAGCGCCTGGTCT
 GGGGGTACAAACTGTAGACATTAAGATTTCCACTGAAAAGTATGGAAAGTGAACCTGAACCCGCAAAAGCC
 TACTGCCACCTCCACTGAAGTGCAACCGGATCCATGGATGCCCATGCCTATTACAACCTGACGCCGCCGG
 TCCCACTCGAAGATCCCGACGAAAGTACGGTCCAGCAAGTCTGTTGATGCCCAATTATGTTGTACACCC
 ATCTATTATTCTACTCCTGGTTACCGAGGCACTCGCTACTATCGCAGCCGAAACAGTACCTCCCGCCG
 TCGCCGCAAGACACCTGCAAAATCGCAGTCGTGCGCGTAGACGCACAAGCAAACCGACTCCCGGCCCCCT
 GGTGCGGCAAGTGTACCGCAATGGTAGTGCAGAACCTTTGACACTGCCGCGTGCAGCTTACCATCCGAG
 TATCATCACTTAATCAATGTTGCCGCTGCCTCCTTGACAGATATGGCCCTCACTTGTGCGCTTCGCGTTC
 CCATCACTGGTTACCGAGGAAGAACTCGCGCCGTAGAAGAGGGATGTTGGGACGCGGAATGCGACGCT
 ACAGGCGACGGCGTGTATCCGCAAGCAATTGCGGGGTGGTTTTTTACCAGCCTTAATTTCCAATTATCG
 CTGCTGCAATTGGCGCGATACCAGGCATAGCTTCCGTGGCGGTTCAAGCCTCGCAACGACATGACATT
 GGAAAAAACGTATAAATAAAAAAATAAATAACAATGGACTCTGACACTCCTGGTCTGTGACTATGT
 TTTCTTAGAGATGGAAGACATCAATTTTTTCATCTTGGCTCCGCGACACGGCACGAAGCCGTACATGGG
 CACCTGGAGCGACATCGGCACGAGCCAACTGAACGGGGCGCCTTCAATTGGAGCAGTATCTGGAGCGG
 GCTTAAAAATTTTGGCTCAACCATAAAAAACATACGGGAACAAAGCTTGAACAGCAGTACAGGACAGGC
 GCTTAGAAATAAACTTAAAGACCAGAACTTCCAACAAAAAGTAGTCGATGGGATAGCTTCCGGCATCAA
 TGGAGTGGTAGATTTGGCTAACCAGGCTGTGCAGAAAAAGATAAACAGTCGTTTGGACCCGCCGACG
 AACCCAGGTGAAATGCAAGTGGAGGAAGAAATTCCTCCGCCAGAAAAACGAGGCGACAAGCGTCCGCG
 TCCCGATTTGGAAAGAGACGCTGGTACGCGCGTAGATGAACCGCTTCTTATGAGGAAGCAACGAAGCT
 TGGAATGCCACCACCTAGACCGATAGCCCCAATGGCCACCGGGGTGATGAAACCTTCTCAGTTGCATCG

ACCCGTCACCTTGGATTTGCCCCCTCCCCCTGCTGCTACTGCTGTACCCGCTTCTAAGCCTGTCGCTGC
 CCCGAAACCAGTCGCCGTAGCCAGGTCACGTCCCGGGGGCGCTCCTCGTCCAAATGCGCACTGGCAAAA
 TACTCTGAACAGCATCGTGGGTCTAGGCGTGCAAAGTGTAAAACGCCGTCGCTGCTTTTAAATTAATAT
 GGAGTAGCGCTTAACTTGCCATCTGTGTATATGTGTCATTACACGCCGTACAGCAGCAGAGGAAAAA
 AGGAAGAGGTCGTGCGTCGACGCTGAGTTACTTTCAAGATGGCCACCCCATCGATGCTGCCCAATGGG
 CATACTGCACATCGCCGGACAGGATGCTTCGGAGTACCTGAGTCCGGGTCTGGTGCAGTTCGCCCGCG
 CCACAGACACCTACTTCAATCTGGGAAATAAGTTTAGAAATCCCACCGTAGCGCCGACCCACGATGTGA
 CCACCGACCGTAGCCAGCGGCTCATGTTGCGCTTCGTGCCCGTTGACCGGGAGGACAATACATACTCTT
 ACAAAGTGCGGTACACCCTGGCCGTGGGCGACAACAGAGTGTGGATATGGCCAGCAGTTCCTTTGACA
 TTAGGGGTGTGTTGGACAGAGGTCCCAGTTTCAAACCCTATTCTGGTACGGCTTACAACCTCCCTGGCTC
 CTAAAGGCGCTCCAAATACATCTCAGTGGATTGCAGAAGGTGTAAAAAATACAACCTGGTGGGAAACAG
 TAACAGAAGAGGAAACCAATACTACTACTTACACTTTTGGCAATGCTCCTGTAAAAGCTGAAGCTGAAA
 TTACAAAAAAGGACTCCCAGTAGGTTTGGAAAGTTTCAAGATGAAGAAAGTAAACCGATTTATGCTGATA
 AAACATATCAGCCAGAACCTCAGCTGGGAGATGAAACTTGGACTGACCTTGATGGAAAAACCGAAAAAGT
 ATGGAGGCAGGGCTCTCAAACCCGATACTAAGATGAAACCATGCTACGGGTCTTTGCCAAACCTACTA
 ATGTGAAAGGCGGTGAGGCAAAAACAAAAACAACGGAGCAGCCAAATCAGAAAGTCAATATGATATCG
 ACATGGAGTTTTTTTGATGCGGCATCGCAGAAAACAACTTAAGTCTAAAATTGTCATGTATGCAGAAA
 ATGTAAATTTGGAAACTCCAGACACTCATGTAGTGTACAAACCTGGAACAGAAGACACAAGTTCGGAAG
 CTAATTTGGGACAACAATCTATGCCAACAGACCCAACTACATTGGCTTCAGAGATAACTTTATTTGGAC
 TTATGTACTATAACAGTACTGGTAACATGGGGGTGCTGGCTGGTCAAGCGTCTCAGTTAAATGCAGTGG
 TTGACTTGCAGGACAGAAACACAGAACCTTCTTACCAACTCTTGCTTGACTCTCTGGGCGACAGAACCA
 GATACTTTAGCATGTGGAATCAGGCTGTGGACAGTTATGATCCTGATGTACGTGTTATTGAAAAATCATG
 GTGTGGAAGATGAACTTCCCAACTACTGTTTTCCACTGGACGGCATAGGTGTTCCAACAACAGTTACA
 AATCAATAGTTCCAAATGGAGACAATGCGCCTAATTTGGAAGGAACCTGAAGTAAATGGAACAAGTGAGA
 TCGGACAGGGTAATTTGTTTGCCATGGAAATTAACCTTCAAGCCAATCTATGGCAGGTTTCCCTTAT
 CCAATGTGGCTCTATATCTCCAGACTCGTACAAATACACCCCGTCCAATGTCACTCTCCAGAAAAACA
 AAAACACCTACGACTACATGAACGGGCGGGTGGTCCGCCATCTCTAGTAGACACCTATGTGAACATTTG
 GTGCCAGGTGGTCTCTGGATGCCATGGACAATGTCAACCCATTCAACCACCACCGTAACGCTGGCTTGC
 GTTACCAGTCCATGCTTCTGGGTAACGGACGTTATGTGCCTTTCCACATACAAGTGCCTCAAAAATTTCT
 TCGCTGTTAAAAACCTGCTGCTTCTCCCAGGCTCCTACACTTATGAGTGGAACTTTAGGAAGGATGTGA
 ACATGGTTCTACAGAGTTCCCTCGGTAACGACCTGCGGGTAGATGGCGCCAGCATCAGTTTACAGAGCA
 TCAACCTCTATGCTACTTTTTTCCCATGGCTCACAAACCCGCTTCCACCCTTGAAGCCATGCTGCGGA
 ATGACACCAATGATCAGTCATTCAACGACTACCTATCTGCAGCTAACATGCTCTACCCCATTCCTGCCA
 ATGCAACCAATATTTCCATTTCCATTCCTTCTCGCAACTGGGCGGCTTTTCCAGAGGCTGGTCAATTTACCA
 GACTGAAAACCAAGAAACTCCCTCTTTGGGGTCTGGATTTGACCCCTACTTTGTCTATTCTGGTTCTA
 TTCCCTACCTGGATGGTACCTTCTACCTGAACCACACTTTTAAGAAGGTTTCCATCATGTTTACTCTT
 CAGTGAGCTGGCCTGGAAATGACAGGTTACTATCTCTAACGAATTTGAAATAAAGCGCACTGTGGATG
 GCGAAGGCTACAACGTAGCCCAATGCAACATGACCAAAGACTGGTTCTTGGTACAGATGCTCGCCAAC
 ACAACATCGGCTATCAGGGCTTCTACATTCAGAAAGGATACAAAGATCGCATGTATTCAATTTTTCAGAA
 ACTTCCAGCCATGAGCAGGCAGGTGGTTGATGAGGTCAATTACAAAGACTTCAAGGCCGCTCGCCATAC
 CCTACCAACACAACAACCTCTGGCTTTGTGGGTACATGGCTCCGACCATGCGCCAAGGTCAACCCTATC
 CCGCTAACTATCCCTATCCACTCATTGGAACAACCTGCCGTAAATAGTGTACGCAGAAAAAGTTCTTGT
 GTGACAGAACCATGTGGGCGCATACCGTCTCGAGCAACTTCATGTCTATGGGGGCCCTTACAGACTTGG
 GACAGAATATGCTCTATGCCAACTCAGCTCATGCTCTGGACATGACCTTTGAGGTGGATCCCATGGATG
 AGCCCACCCTGCTTTATCTTCTTCTCGAAGTTTTTCGACGTGGTTCAGAGTGCATCAGCCACACCGCGGCA
 TCATCGAGGCAGTCTACCTGCGTACACCGTTCTCGGCCGGTAACGCTACCACGTAAGAAGCTTCTTGTCT
 TCTTGCAAAATAGCAGCTGCAACCATGGCCTGCGGATCCCAAAAACCGCTCCAGCGAGCAAGAGCTCAGAG
 CCATTTGCAAGACCTGGGTTGCGGACCCATTTTTTTGGGAACCTACGATAAGCGCTTCCCGGGTTCA
 TGGCCCCGATAAGCTCGCCTGTGCCATTGTAAATACGGCCGGACGTGAGACGGGGGGAGAGCACTGGT

TGGCTTTCGGTTGGAACCCACGTTCTAACACCTGCTACCTTTTTGATCCTTTTGGATTCTCGGATGATC
GTCTCAAAACAGATTTACCAGTTTGAATATGAGGGTCTCCTGCGCCGACGCGCTCTTGCTACCAAGGACC
GCTGTATTACGCTGGAAAAATCTACCCAGACCGTGCAGGGTCCCCGTTCTGCCGCCTGCGGACTTTTCT
GCTGCATGTTCC TTCACGCCTTTGTGCACTGGCCTGACCCTCCCATGGACGGAAACCCACCATGAAAT
TGCTAACTGGAGTGCCAAACAACATGCTTCATTCTCTAAAGTCCAGCCCACCCTGTGTGACAAATCAAA
AAGCACTCTACCATTTTCTTAATACCCATTCGCCTTATTTTCGCTCCCATCGTACACACATCGAAAGGG
CCACTGCGTTCGACCGTATGGATGTTCAATAATGACTCATGTAACAACGTGTTCAATAAACATCACTT
TATTTTTTACATGTATCAAGGCTCTGCATTACTTATTTATTTACAAGTCGAATGGGTTCTGACGAGAA
TCAGAAATGACCCGACGGCAGTGATACGTTGCGGAACTGATACTTGGGTTGCCACTTGAATTCGGGAATC
ACCAACTTGGGAACCGGTATATCGGGCAGGATGCTACTCCACAGCTTTCTGGTCAGCTGCAAAGCTCCA
AGCAGGTCAGGAGCCGAAATCTTGAATCACAATTAGGACCAGTGCTTTGAGCGCGAGAGTTGCGGTAC
ACCGGATTGCAGCACTGAAACACCATCAGCGACGGATGTCTCACGCTTGCCAGCACGGTGGGATCTGCA
ATCATGCCACATCCAGATCTTCAGCATTGGCAATGCTGAACGGGGTCATCTTGCAAGTCTGCCTACCC
ATGGCGGGCACCCAATTAGGCTTGTGGTTGCAATCGCAGTGCAAGGGGATCAGTATCATCTTGGCTGA
TCCTGTCTGATTCTGGATACACGGCTCTCATGAAAGCATCATATTGCTTGAAGCCTGCTGGGCTTTA
CTACCCTCGGTATAAAAACATCCCGCAGGACCTGCTCGAAAACCTGGTTAGCTGCACAGCCGGCATCATTC
ACACAGCAGCGGGCGTCAATTGTTAGCTATTTGCACCACACTTCTGCCCCAGCGTTTTGGGTGATTTTG
GTTTCGCTCGGGATTCTCCTTTAAGGCTCGTTGTCCGTTCTCGCTGGCCACATCCATCTCGATAATCTGC
TCCTTCTGAATCATAAATATTGCCATGCAGGCACCTCAGCTTGCCCTCATAATCATTGCAGCCATGAGGC
CACAACGCACAGCCTGTACATTCCCAATTATGGTGGCGATCTGAGAAAAAGAATGTATCATTCCTTGC
AGAAATCTCCCATCATCGTGCTCAGTGTCTTGTGACTAGTGAAAGTTAACTGGATGCCTCGGTGCCTCC
TCGTTTACGTAAGTGGTACAGATGCGCTTGTATTGTTGCTGTTGCTCAGGCATTAGTTTTAAAGAGGTT
CTAAGTTCGTATCCAGCCTGTACTTCTCCATCAGCAGACACATCACTTCCATGCCTTTCTCCAAGCA
GACACCAGGGCAAGCTAATCGGATTCTTAACAGTGCAGGCAGCAGCTCCTTTAGCCAGAGGGTCATCT
TTAGCGATCTTCTCAATGCTTCTTTTGCATCCTTCTCAACGATGCGCACGGGCGGGTAGCTGAAACCC
ACTGCTACAAGTTGCGCCTCTTCTTCTTCTTCTTCTGCTGCTTACTGATGTCTTGCATGGGGATATGT
TTGGTCTTCTTGGCTTCTTTTTGGGGGGTATCGGAGGAGGAGACTGTGCTCCGTTCCGGAGACAGG
GAGGATTTGACGTTTCGCTCACCATTACCAACTGACTGTCCGTTAGAAAGAACTGACCCACACGGCGA
CAGGTGTTTCTTTCGGGGGAGAGGTGGAGGCGATTGCGAAGGGCTGCGGTCCGACCTGGAAGGCGGA
TGACTGGCAGAACCCCTTCCGCGTTCGGGGGTGTGCTCCCTGTGGCGGTGCTTAACTGATTTCCCTTCG
CGGCTGGCCATTGTGTTCTCCTAGGCAGAGAAAACAACAGACATGGAAACTCAGCCATTGCTGTCAACAT
CGCCACGAGTGCCATCACATCTCGTCCTCAGCGACGAGGAAAAGGAGCAGAGCTTAAGCATTCACCCGC
CCAGTCTGCCACCACCTTACCCTAGAAGATAAGGAGGTGACGCATCTCATGACATGCAGATAAAAA
AAGCGAAAGAGTCTGAGACAGACATCGAGCAAGACCCGGGCTATGTGACACCGGTGGAACACGAGGAAG
AGTTGAAACGCTTTCTAGAGAGAGAGGATGAAAAC TGCCAAAACAACGAGCAGATAACTATCACCAG
ATGCTGGAATAGGGATCAGAACACCGACTACCTCATAGGGCTTGACGGGGAAGACGCGCTCCTTAAAC
ATCTAGCAAGACAGTCTGCTCATAGTCAAGGATGCATTATTTGGACAGAAGTGAAGTGGCCATCAGTGTGG
AAGAGTCTAGCCGCGCCTACGAGCTTAACTCTTTTACCTCGTACTCCCCCAAACGTCAGCCAAACG
GCACCTGCGAGCCAAATCCTCGCTTAACTTTTATCCAGCTTTTGTGTGCCAGAAGTACTGGTACCT
ATCACATCTTTTTTAAAAATCAAAAAATTCAGTCTCCTGCCGCGTAATCGCACCCGCGCCGATGCC
TACTCAATCTGGGACCTGGTTCACGCTTACCTGATATAGCTTCTTGGAAAGAGGTTCCAAAGATCTTCG
AGGGTCTGGGCAATAATGAGACTCGGGCCGCAATGCTCTGCAAAAAGGGAGAAAATGGCATGGATGAGC
ATCACAGCGTCTTGGTGAATTGGAAGGCGATAATGCCAGACTCGCAGTACTCAAGCGAAGCATCGAGG
TCACACACTTCGCATATCCCCTGTCAACCTGCCCCCTAAAGTCATGACGGCGGTGATGGACCAGTTAC
TCATTAAGCGCGCAAGTCCCCTTTTCAAGACATGCATGACCCAGATGCCTGTGATGAGGGTAAACCAG
TGGTCAGTGATGAGCAGCTAACCCGATGGCTGGGCACCGACTCTCCAGGGATTTGGAAGAGCGTCGCA
AGCTTATGATGGCCGTGGTGTGGTTACCGTAGAACTAGAGTGTCTCCGACGTTTTCTTTACCATTACAG
AAACCTTGCAGCAAACTCGAAGAGAATCTGCACTACACTTTTAGACACGGCTTTGTGCGGCAGGCATGCA
AGATATCTAACGTGGAACCTCACAACCTGGTTTCTTACATGGGTATTCTGCATGAGAATCGCCTAGGAC

AAAGCGTGCTGCACAGCACCTGAAGGGGAAGCCC GCCGTGATTACATCCGCGATTGTGTCTATCTGT
ACCTGTGCCACACGTGGCAAACCGGCATGGGTGTATGGCAGCAATGTTTAGAAGAACAGAACTTGAAAG
AGCTTGACAAAGCTCTTACAGAAATCTCTTAAGGTTCTGTGGACAGGGTTCGACGAGCGCACCGTTCGCTT
CCGACCTGGCAGACCTCATCTTCCCAGAGCGTCTCAGGGTACTTTGCGAAACGGATTGCCTGACTTTA
TGAGCCAGAGCATGCTTAAACAATTTTCGCTCTTTCATCCTGGAACGCTCCGGTATCCTGCCCGCCACCT
GCTGCGCACTGCCCTCCGACTTTGTGCCCTCTCACCTACC GCGAGTGCCCCCGCCGCTATGGAGTCACT
GCTACCTGTTCCGTCTGGCCA ACTATCTCTCTACC ACTCGGATGTGATCGAGGATGTGAGCGGAGACG
GCTTGCTGGAGTGTCACTGCCGCTGCAATCTGTGCACGCCCCACCGGTCCCTAGCTTGCAACCCCCAGT
TGATGAGCGAAACCCAGATAATAGGCACCTTTGAATTGCAAGGCCCCAGCAGCCAAGGCATGGGTCTT
CTCCTGGGCAAAGTTTAAAACTGACCCCGGGACTGTGGACCTCCGCTACTTGC GCAAGTTTGTCCGG
AAGATTACCACCCCTATGAAATCAAGTCTATGAGGACCAATCACAGCCTCCAAAGGCCGAACTTTCCG
CCTGCGTCATCACCCAGGGGGCAATTCTGGCCAAATGCAAGCCATCCAAAAATCCCGCCAGAATTTT
TACTGAAAAAGGTAAGGGGGTCTACCTTGACCCCGAGCCGGCGAGGAACTCAACACAAGGTTCCCTC
AGGATGTCCCAACGACGAGAAAACAAGAAGTTGAAGTGCAGCCGCCGCCCCAGAAAGATATGGAGGAA
GATTGGGACAGTCAGGCAGAGGAGGCGGAGGAGGACAGTCTGGAGGACAGTCTGGAGGAAGACAGTTT
GAGGAGGAAAACGAGGAGGCAGAGGAGGTGGAAGAAGTAACCGCCGACAAACAGTTATCCTCGGCTGCG
GAGACAAGCAACAGCGCTACCATCTCCGCTCCGAGTGCAGGAACCCGGCGGCGTCCCAGCAGTAGATGG
GACGAGACCCGGACGCTTCCCGAACCAACCAGCGCTTCCAAGACCGGTAAGAAGGATCGGCAGGGATAC
AAGTCTGGCGGGGCATAAGAATGCCATCATCTCCTGCTTGCATGAGTGC GGGGGCAACATATCCTTC
ACGCGGCGTACTTGCTATTTCCACCATGGGGTGA ACTTTCCGCGCAATGTTTTGCATTACTACCGTCAC
CTCCACAGCCCTACTATAGCCAGCAAATCCCGGCAGTCTCGACAGATAAAGACAGCGCGGCGACCTC
CAACAGAAAACCAGCAGCGGCAGTTAGAAAATACACAACAAGTGCAGCAACAGGAGGATTAAGATTAC
AGCCAACGAGCCAGCGCAAACCCGAGAGTTAAGAAAATCGGATCTTTCCAACCTGTATGCCATCTTCCA
GCAGAGTCGGGGTCAAGAGCAGGAAGTGA AAAATAAAAAACCGATCTCTGCGTTCGCTACCAGAAGTTG
TTTGTATCACAAAGAGCGAAGATCAACTTCAGCGCACTCTCGAGGACGCCGAGGCTCTCTTCAACAAGTA
CTGCGCGTACTCTTAAAGAGTAGGCAGCGACCGCGCTTATTCAAAAAGGCGGGAATFACATCATCC
TCGACATGAGTAAAGAAATTTCCACGCCTTACATGTGGAGTTATCAACCCCAAATGGGATTTGGCGGCAG
GCGCTCCAGGACTACTCCACCCGCATGAATGGCTCAGCGCCGGGCTTCTATGATTTCTCGAGTTA
ATGATATACGCGCTACC GAAACCAATACTTTTGAACAGTCAGCTCTTACCACCACGCCCCGCCAAC
ACCTTAATCCCAGAAATTTGGCCCGCCGCCCTAGTGTACCAGGAAAGTCCCGCTCCCACCACTGTATTAC
TTCTCGAGACGCCAGGCCGAAGTCCAAATGACTAATGCAGGTGCGCAGTTAGCTGGCGGCTCCACCC
TATGTCGTACAGGCCTCGGCATAATATAAAACGCCTGATGATCAGAGGCCGAGGTATCCAGCTCAACG
ACGAGTCGGTGAGCTCTCCGCTTGGTCTACGACCAGACGGAATCTTTTCAGATTGCCGGCTGCGGGAGAT
CTTCTTACCCCTCGTCAGGCTGTTCTGACTTTGGAAAAGTTGCTCTTCGCAACCCCGCTCGGGCGGAA
TCGGGACCGTTCAATTTGTGGAGGAGTTTACTCCCTCTGTCTACTTTCAACCCCTTCTCCGGATCTCCTG
GGCATTACCCGGACGAGTTTCATACCGA ACTTCGACGCGATTAGCGAGTCAGTGGACGGCTACGATTGAT
GTCTGGTGACGCGGCTGAGCTATCTCGGCTGCGACATCTAGACCACTGCCGCGCTTTTCGCTGCTTTGC
CCGGAACTCATTGAGTTTACTTCTGAACTCCCCAAGGATCACCCCTCAAGGTCGGGCCACGGAGT
GCGGATTTCTATCGAAGGCCAAAATAGACTCTCGCTGCAACGAATTTTCTCCAGCGGCCGTGCTGAT
CGAGCGAGACCAGGAAAACACCACGGTTTCCATCTACTGCATTTGTAATCACCCCGGATTGCATGAAAG
CCTTTGCTGTCTTATGTGTACTGAGTTTAAATAAAA ACTGAATTAAGACTCTCCTACGGACTGCCGCTTC
TTCAACCCGGATTTTACAACCAGAAGAACGAAACTTTTCTCTGTCGTCCAGGACTCTGTTA ACTTACCT
TTCTACTCACAACTAGAAGCTCAACGACTACACCGCTTTTCCAGAAGCATTTTCCCTACTAATACTA
CTTTCAAACCGGAGGTGAGCTCCAAGGCTTCTTACAGAAAACCCCTTGGGTGGAAGCGGGCCTTGTAG
TGCTAGGAATCTTTCGGGGTGGGCTTGTGATTATCTTTGCTACCTATACACACCTTGTTC ACTTTCT
TAGTGGTGTGTGGTATTGGTTTAAAAAATGGGGCCATACTAGTCTTGTGTTTACTTTTCGCTTTT
GGAACCGGTTCTGCCAATTACGATCCATGTCTAGACTTCGACCCAGAAAAC TGCACACTTACTTTTGC
ACCCGACACAAGCCGATCTGTGGAGTTCATCGCTCTCTTACGAACTTGGCCCCAACGACAAAAAT
TACCTGCATGGTGGGAATCAACCCCATAGTTATCACCCAGCAAAGTGGAGATACTAAGGGTTGCATTCA

CTGCTCCTGCGATTCCATCGAGTGCACCTACACCCTGCTGAAGACCCTATGCGGCCTAAGAGACCTGCT
ACCAATGAATAAAAAATGATTAATAAAAAATCACTTACTTGAAATCAGCAATAAGGTCTCTGTTGAAA
TTTTCTCCAGCAGCACCTCACTTCCCTCTTCCCAACTCTGGTATTCTAAACCCCGTTACAGCGGCATAC
TTTCTCCATACTTTAAAGGGGATGTCAAATTTTAGCTCCTCTCCTGTACCCACAATCTTCATGTCTTTC
TTCCCAGATGACCAAGAGAGTCCGGCTCAGTGACTCCTTCAACCCTGTCTACCCCTATGAAGATGAAAG
CACCTCCCAACACCCTTTATAAACCCAGGGTTTATTTCCCCAAATGGCTTCACACAAAGCCCAACCGG
AGTTCTTACTTTAAAATGTTTAACCCCACTAACACCACAGGCGGATCTCTACAGCTAAAAGTGGGAGG
GGGACTTACAGTGGATGACACCAACGGTTTTTTGAAAGAAAACATAAGTGCCACCACACCCTCGTTAA
GACTGGTCACTCTATAGGTTTACCCTAGGAGCCGGATTGGGAACGAATGAAAATAAACTTTGTATCAA
ATTAGGACAAGGACTTACATTCAATTCAAACAACATTTGCATTGATGACAATATTAACACCTTATGGAC
AGGAGTCAACCCACCGAAGCCAATGTCAAATCATGAACTCCAGTGAATCTAATGATTGCAAATTAAT
TCTAACACTAGTTAAAACCTGGAGCACTAGTCACTGCATTTGTTTATGTTATAGGAGTATCTAACAAATTT
TAATATGCTAACTACACACAGAAATATAAATTTTACTGCAGAGCTGTTTTTCGATTCTACTGGTAATTT
ACTAACTAGACTCTCATCCCTCAAAACTCCACTTAATCATAAATCAGGACAAAACATGGCTACTGGTGC
CATTACTAATGCTAAAAGGTTTCATGCCAGCAGACTGCCTATCCTTTCAATGATAATTTAGAGAAAA
AGAAAACCTACATTTACGGAACCTGTTACTACACAGCTAGTGATCGCACTGCTTTTCCCATTTGACATATC
TGTCATGCTTAACCGAAGAGCAATAAATGACGAGACATCATATTGTATTCTGTATAACTTTGGTCTGGAA
CACAGGAGATGCCCCAGAGGTGCAAACCTCTGTACAACCTAGTCACCTCCCCATTTACCTTTTACTA
CATCAGAGAAGACGACTGACAAATAAAGTTTGCATCGCCAGGCCCACCATGGGATGGAGCTGTATCAT
CCTCTTCTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTCCACTCCCAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAACT
GGCAAGACCTGGGGCTCAGTGAAGATGTCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTTACTAGGTACACGAT
GCACCTGGGTA AAAACAGAGGCTGGACAGGGTCTGGAATGGATTGGATACATTAATCCTAGCCGTGGTTA
TACTAATTACAATCAGAAGTTCAAGGACAAGGCCACATTGACTACAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTA
CATGCAACTGAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGATATTATGATGATCA
TTACTGCCTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCAGGTGGCGGTGGCTCGGGCGG
TGGTGGATCTGGTGGCGGCGGATCTGATATCGTGCTCACTCAGTCTCCAGCAATCATGTCTGCATCTCC
AGGGGAGAAGGTCACCATGACCTGCAGTGCCAGCTCAAGTGTAAAGTTACATGAACGGTACCAGCAGAA
GTCAGGCACCTCCCCAAAAGATGGATTTATGACACATCCAAACTGGCTTCTGGAGTCCCTGCTCACTT
CAGGGGCACTGGGTCTGGGACCTTACTCTCTCACAATCAGCGGCATGGAGGCTGAAGATGCTGCCAC
TTATTACTGCCAGCAGTGGAGTAGTAACCCATTACAGTTCGGCTCGGGGACAAAGTTGAAAATAAACCG
GGGATCCGAACAAAAACTCATCTCAGAAGAGGATCTGAATGCTGTGGGCCAGGACACGCAGGAGGTGAT
CGTGGTGCCACACTCCTTGCCCTTTAAGGTGGTGGTGATCTCAGCCATCCTGGCCCTGGTGGTGCTCAC
CATCATCTCCCTTATCATCCTCATCATGCTTTGGCAGAAGAAGCCACGTTAAGCTAGCTTGACTGACTG
AGATACAGCGTACCTTCAGCTCACAGACATGATAAGATACATTGATGAGTTTGGACAAACCACAACCTAG
AATGCAGTAAAAAAATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTATAAG
CTGCAATAAACAAAGTTAAACAACAATTCATTTATGTTTTCAGGTTTCAGGGGGAGGTGTGGGA
GGTTTTTTAAAGCAAGTAAAACCTCTACAAATGTGGTAGTCTGCTCAGCTATCCTGCAGGAACTTGTTTAT
TTGAAAATCAATTCACAAAATCCGAGTAGTTATTTTGCCCTCCCTTCCCATTTAACAGAATACACCAA
TCTCTCCCACGCACAGCTTTAAACATTTGGATACCATTAGATATAGACATGGTTTTTAGATTCCACATT
CCAAACAGTTTCAGAGCGAGCCAATCTGGGGTCACTGATAGATAAAAATCCATCGGGATAGTCTTTTAA
AGCGCTTTCACAGTCCAACCTGCTGCGGATGCGACTCCGGAGTCTGGATCACGGTCACTGGAAGAAGAA
CGATGGGAATCATAATCCGAAAACGGTATCGGACGATGTGTCTCATCAAACCCACAAGCAGCCGCTGT
CTGCGTCCGTCGCTGCGACTGCTGTTTATGGGATCAGGGTCCACAGTGTCTGAAGCATGATTTTAATA
GCCCTTAACATCAACTTTCTGGTGGGATGCGCGCAGCAACGCATTTCTGATTTCACTCAAATCTTTGCAG
TAGGTACAACACATTATTACAATATTGTTTAAATAAACCAATAATTAAGAGCGCTCCAGCCAAAACCTATA
TCTGATATAATCGCCCTGCATGACCATCATACCAAAGTTAATATAAATTAATGACGTTCCCTCAAA
AACACACTACCCACATACATGATCTCTTTTGGCATGTGCATATTAACAATCTGTCTGTACCATTGGACAA
CGTTGGTTAATCATGCAACCCAATATAACCTTCCGGAAACCACTGCCAACACCGCTCCCCAGCCATG
CATTGAAGTGAACCCTGCTGATTACAATGACAAATGAAGAACCAATTCTCTCGACCCTGAATCACTTGA

GAATGAAAAATATCTATAGTGGCACAACATAGACATAAATGCATGCATCTTCTCATAATTTTTAACTCC
 TCAGGATTTAGAAACATATCCCAGGGAATAGGAAGCTCTGCAGAACAGTAAAGCTGGCAGAACAAGGA
 AGACCACGAACACAACCTTACACTATGCATAGTCATAGTATCACAATCTGGCAACAGCGGGTGGTCTTCA
 GTCATAGAAGCTCGGGTTTCATTTTCCCTCACAACGTGGTAACTGGGCTCTGGTGTAAAGGGTGATGTCTG
 GCGCATGATGTGAGCGTGCAGCAACCTTGTGATAATGGAGTTGCTTCCCTGACATTCTCGTATTTTGT
 ATAGCAAAACCGGGCCCTGGCAGAACACACTCTTCTTCGCTTCTATCCTGCCGCTTAGCGTGTCCCGT
 GTGATAGTTCAAGTACAACCACACTCTTAAGTTGGTCAAAAAGAATGCTGGCTTCAGTTGTAATCAAAAC
 TCCATCGCATCTAATCGTTCTGAGGAAATCATCCAAGCAATGCAACTGGATTGTGTTTCAAGCAGGAGA
 GGAGAGGGAAGAGACGGAAGAACCATGTTAATTTTATTCCAAACGATCTCGCAGTACTTCAAATTTGTA
 GATCGCGCAGATGGCATCTCTCGCCCCACTGTGTGGTAAAAAGCACAGCTAGATCAAAAGAAATGC
 GATTTTCAAGGTGCTCAACGGTGGCTTCCAGCAAAGCCTCCACGCGCACATCCAAGAACAAAAGAATAC
 CAAAAGAAGGAGCATTTTCTAACTCCTCAATCATCATATTACATTCCCTGCACCATTCCCAGATAATTTT
 CAGCTTCCAGCCTTGAATTATTCGTGTGAGTTCTTGTGTTAAATCCAATCCACACATTACAAACAGGT
 CCCGGAGGGCGCCCTCCACCACCATTCTTAAACACACCCCTCATAATGACAAAATATCTTGCTCCTGTGT
 CACTGTAGCGAATTGAGAATGGCAACATCAATTGACATGCCCTTGGCTCTAAGTTCTTCTTTAAGTTC
 TAGTTGTA AAAACTCTCTCATATTATCACCAACTGCTTAGCCAGAAGCCCCCGGAACAAGAGCAGG
 GGACGCTACAGTGCAGTACAAGCGCAGACCTCCCCAATTGGCTCCAGCAAAAACAAGATTGGAATAAGC
 ATATTTGGGAACCGCCAGTAATATCATCGAAGTTGCTGGAAATATAATCAGGCAGAGTTTCTTGTA AAAA
 TTGAATAAAAAGAAAAATTTGCCAAAAAACATTCAAAACCTCTGGGATGCAATGCAATAGGTTACCGC
 GCTGCGCTCCAACATTTGTTAGTTTTGAATTAGTCTGCAAAAATAAAAAAAAAAAAAACAAGCGTCATATCAT
 AGTAGCCTGACGAACAGATGGATAAATCAGTCTTCCATCACAAGACAAGCCACAGGGTCTCCAGCTCG
 ACCCTCGTAAAACCTGTCATCATGATTAACAACAGCACCGAAAAGTTCCCTCGCGGTGACCAGCATGAAT
 AATTCTTGATGAAGCATACAATCCAGACATGTTAGCATCAGTTAACGAGAAAAAACAGCCAACATAGCC
 TTTGGGTATAATTATGCTTAATCGTAAGTATAGCAAAGCCACCCCTCGCGGATACAAAGTAAAAGGCAC
 AGGAGAATAAAAAATATAATTATTTCTCTGCTGCTGTTTCAGGCAACGTGCCCCCGGTCCCTCTAAATA
 CACATACAAAGCCTCATCAGCCATGGCTTACCAGACAAAAGTACAGCGGGCACACAAAGCACAAGCTCTA
 AAGTGA CTCTCCAACCTCTCCACAATATATATACACAAGCCCTAAACTGACGTAATGGGAGTAAAGT
 GTAAAAAATCCCGCCAAACCCAAACACACACCCCGAAACTGCGTCACCAGGGAAAAGTACAGTTTCACTT
 CCGCAATCCCAACAGGGCGTAACCTCTCTTTCTCACGGTACGTGATATCCCACTAACTTGAACGTCAT
 TTTCCCACGGTGCACCGCCCTTTTAGCCGTTAACCCACAGCCAATCACCACACGATCCACACTTTT
 TAAAAATCACCTCATTTACATATTGGCACCATTCCTATCTATAAGGTATATTATATAGATAGA

Фиг. 52

SEQ ID NO: 104 Последовательность генома вируса NG-420A, содержащая геном EnAd с кассетой трансенов, которая кодирует заякоренную в мембрану химерную форму одноцепочечного Fv к CD3ε человека и C-концевую метку V5, встроенную в область V_у. Указанная кассета трансенов содержит 5' SSA, последовательность кДНК заякоренного в мембрану антитела к CD3ε, последовательность метки V5 и 3' последовательность поли(A).

ТСТАТСТАТАТААТАТАССТТАТАГАТГГААТGGTGCCAATATGTAAATGAGGTGATTTTAAAAAGTGT
 GGATCGTGTGGTGAATTGGCTGTGGGGTTAACGGCTAAAAGGGGGCGGTGCGACCGTGGGAAAATGACGTT
 TTGTGGGGGTGGAGTTTTTTTTGCAAGTTGTCGCGGGAATGTGACGCATAAAAAGCCTTTTTTCTCACG
 GAACTACTTAGTTTTCCACGGTATTTAACAGGAAATGAGGTAGTTTTGACCGGATGCAAGTGAAAATT
 GTTGATTTTCGCGCGAAAACCTGAATGAGGAAGTGTTTTTCTGAATAATGTGGTATTTATGGCAGGGTGG
 AGTATTTGTTCAAGGGCCAGGTAGACTTTGACCCATTACGTGGAGGTTTCGATTACCGTGTTTTTTACCT
 GAATTTCCGCGTACCGTGTCAAAGTCTTCTGTTTTTACGTAGGTGTCAGCTGATCGCTAGGGTATTTAT
 ACCTCAGGGTTTGTGTCAAGAGGCCACTCTTGAGTGCCAGCGAGAAGAGTTTTCTCCTCTGCGCCGGCA
 GTTTAATAATAAAAAAATGAGAGATTTGCGATTTCTGCCTCAGGAAATAATCTCTGCTGAGACTGGAAA
 TGAAATATTTGGAGCTTGTGGTGCACGCCCTGATGGGAGACGATCCGGAGCCACCTGTGCAGCTTTTTTGA

GCCTCCTACGCTTCAGGAACTGTATGATTTAGAGGTAGAGGGATCGGAGGATTCTAATGAGGAAGCTGT
 AAATGGCTTTTTTACCGATTCTATGCTTTTAGCTGCTAATGAAGGGTTAGAATTAGATCCGCCTTTGGA
 CACTTTTGATACTCCAGGGGTAATTGTGGAAAGCGGTACAGGTGTAAGAAAATTACCTGATTTGAGTTC
 CGTGGACTGTGATTTGCACTGCTATGAAGACGGGTTTCCCTCCGAGTGATGAGGAGGACCATGAAAAGGA
 GCAGTCCATGCAGACTGCAGCGGGTGAGGGAGTGAAGGCTGCCAATGTTGGTTTTTCAGTTGGATTGCC
 GGAGCTTCCTGGACATGGCTGTAAGTCTTGTGAATTTACAGGAAAAATACTGGAGTAAAGGAACTGTT
 ATGTTGCTTTTGTATATGAGAACGCCTGCCACTTTATTTACAGTAAGTGTGTTAAGTTAAAAATTA
 AAGGAATATGCTGTTTTTACATGTATATTGAGTGTGAGTTTTGTGCTTCTTATTATAGTCCCTGTGTC
 TGATGCTGATGAATCACCATCTCCTGATTCTACTACCTCACCTCCTGAGATTCAAGCACCTGTTCCCTGT
 GGACGTGCGCAAGCCCATTCCCTGTGAAGCTTAAGCCTGGGAAACGTCCAGCAGTGGAAAAACTTGAGGA
 CTTGTTACAGGGTGGGACGGACCTTTGGACTTGAGTACACGGAAACGTCCAAGACAATAAGTGTCCA
 TATCCGTGTTTACTTAAGGTGACGTCAATATTTGTGTGACAGTGAATGTAATAAAAAATATGTTAACTG
 TTCACTGGTTTTTATTGCTTTTTGGGCGGGGACTCAGGTATATAAGTAGAAGCAGACCTGTGTGGTTAG
 CTCATAGGAGCTGGCTTTCATCCATGGAGGTTTGGGCCATTTTGGAAAGACCTTAGGAAGACTAGGCAAC
 TGTTAGAGAACGCTTCGGACGGAGTCTCCGGTTTTTGGAGATTCTGGTTCGCTAGTGAATTAGCTAGGG
 TAGTTTTTAGGATAAAAACAGGACTATAAACAAGAATTTGAAAAAGTTGTTGGTAGATTGCCAGGACTTT
 TTGAAGCTCTTAATTTGGGCCATCAGGTTCACTTTAAAGAAAAAGTTTTATCAGTTTTAGACTTTTCAA
 CCCCAGGTAGAACTGCTGCTGCTGTGGCTTTTCTTACTTTTATATTAGATAAATGGATCCCGCAGACTC
 ATTTACAGCAGGGGATACGTTTTGGATTTTCATAGCCACAGCATTGTGGAGAACATGGAAGGTTGCGAAGA
 TGAGGACAATCTTAGGTTACTGGCCAGTGCAGCCTTTGGGTGTAGCGGGAATCCTGAGGCATCCACCGG
 TCATGCCACGGTCTGGAGGAGGAACAGCAAGAGGACAACCCGAGAGCCGGCCTGGACCTCCAGTGG
 AGGAGGCGGAGTAGCTGACTTGTCTCCTGAACGCAACGGGTGCTTACTGGATCTACGTCCACTGGACG
 GGATAGGGGCGTTAAGAGGGAGAGGGCATCTAGTGGTACTGATGCTAGATCTGAGTTGGCTTTAAGTTT
 AATGAGTCGCAGACGCTCCTGAAACCATTTGGTGGCATGAGGTTGAGAAAGAGGGGAAGGGATGAAGTTT
 TGTATTGCAGGAGAAATATTCCTGGAACAGGTGAAAACATGTTGGTTGGAGCCTGAGGATGATTGGGA
 GGTGGCCATTAATAATGATGCAAGATAGCTTTGAGGCTGATAAACAGTATAAGATTACTAGACGGAT
 TAATATCCGGAATGCTTGTACATATCTGGAATGGGGCTGAGGTGGTAATAGATACTCAAGACAAGGC
 AGTTATTAGATGCTGCATGATGGATATGTGGCTGGGGTAGTCGGTATGGAAGCAGTAACTTTTGTAAA
 TGTTAAGTTTAGGGGAGATGGTTATAATGGAATAGTGTTTATGGCCAATACCAAATTTATATTGCATGG
 TTGTAGCTTTTTTGGTTTTCAACAATACCTGTGTAGATGCCTGGGGACAGGTTAGTGTACGGGGATGTAG
 TTTCTATGCGTGTGGATTGCCACAGCTGGCAGAACCAGAGTCAATTGTCTCTGAAGAAATGCATATT
 TCAAAGATGTAACCTGGGCATTCTGAATGAAGGCGAAGCAAGGGTCCGCCACTGCGCTTCTACAGATAC
 TGGATGTTTTATTTGATTAAGGGAAATGCCAGCGTAAAGCATAACATGATTTGCGGTGCTTCCGATGA
 GAGGCTTATCAAATGCTCACTTGTGCTGGTGGGCATGTAATATGCTGGCTACTGTGCATATTGTTTC
 CCATCAACGCAAAAAATGGCCTGTTTTTATCACAATGTGATGACGAAGTGTACCATGCATGCAGGTGG
 GCGTAGAGGAATGTTTATGCCTTACCAGTGAACATGAATCATGTGAAAGTGTGTTGGAACCAGATGC
 CTTTTCCAGAATGAGCCTAACAGGAATTTTTGACATGAACATGCAAATCTGGAAGATCCTGAGGTATGA
 TGATACGAGATCGAGGGTACGCGCATGCCAATGCGGAGGCAAGCATGCCAGGTTCCAGCCGGTGTGTGT
 AGATGTGACTGAAGATCTCAGACCGGATCATTGGTTATTGCCCGACTGGAGCAGAGTTCCGATCCAG
 TGGAGAAGAACTGACTAAGGTGAGTATTGGGAAAACTTGGGGTGGGATTTTCAGATGGACAGATTGA
 GTAAAAATTTGTTTTTCTGTCTTGCAGCTGTGATGAGTGGAAACGCTTCTTTTAAAGGGGGAGTCTTC
 AGCCCTTATCTGACAGGGCGTCTCCCATCCTGGGCAGGAGTTCGTCAGAATGTTATGGGATCTACTGTG
 GATGGAAAGACCCGTCACACCCGCCAATTTCTCAACGCTGACCTATGCTACTTTAAGTTCTTCACCTTTG
 GACGCGACTGCAGCTGCCGCCGCCGCTTCTGTTGCCGCTAACACTGTGCTTGGAAATGGGTTACTATGGA
 AGCATCATGGCTAATTCACCTTCTCTAATAACCTTCTACCCTGACTCAGGACAAGTTACTTGTCTTT
 TTGGCCAGCTGGAGGCTTTGACCCAACGCTCTGGGTGAACTTTCTCAGCAGGTGGTCAGATTGCGAGTA
 CAACTGAGTCTGCTGTGCGCACGGCAAAGTCTAAATAAAAAAATCCAGAATCAATGAATAAATAAAC
 AAGCTTGTGTTGATTTAAAATCAAGTGTTTTTATTTCATTTTTCGCGCACGGTATGCCCTAGACCACC
 GATCTCTATCATTGAGAACTCGGTGGATTTTTTCCAGGATCCTATAGAGGTGGGATTGAATGTTTAGAT

ACATGGGCATTAGGCCGTCTTTGGGGTGGAGATAGCTCCATTGAAGGGATTTCATGCTCCGGGGTAGTGT
TGTAATCACCCAGTCATAACAAGGTCGCAGTGCATGGTGTGCACAATATCTTTTAGAAGTAGGCTGA
TTGCCACAGATAAGCCCTTGGTGTAGGTGTTTACAAACCGGTTGAGCTGGGATGGGTGCATTCGGGGTG
AAATTATGTGCATTTTGGATTGGATTTTTAAGTTGGCAATATTGCCGCCAAGATCCCCTCTTGGGTTC
TGTTATGAAGGACCACCAAGACGGTGTATCCGGTACATTTAGGAAATTTATCGTGCAGCTTGGATGGAA
AAGCGTGGAAAAATTTGGAGACACCCCTTGTGTCTCCAAGATTTTCCATGCACTCATCCATGATAATAG
CAATGGGGCCGTGGGCAGCGGCAGCGGCAACACGTTCCGTGGGTCTGACACATCATAGTTATGTTCCCT
GAGTTAAATCATCATAAGCCATTTTAAATGAATTTGGGGCCGAGAGTACCAGATTGGGGTATGAATGTTT
CTTCGGGCCCCGGAGCATAGTTCCCTCACAGATTTGCATTTCCCAAGCTTTCAGTTCGGAGGGTGGAA
TCATGTCCACCTGGGGGGCTATGAAAAACACCGTTTCTGGGGCCGGGGTATTAAATGTGATGATAGCA
AATTTCTGAGCAATTGAGATTTGCCACATCCGGTGGGGCCATAAATGATTCCGATTACGGGTGCAGGT
GGTAGTTTAGGGAACGGCAACTGCCGTCTTCTCGAAGCAAGGGGGCCACCTCGTTCATCATTTCCCTTA
CATGCATATTTTCCCGCACCAAATCCATTAGGAGCGCTCTCCTCCTAGTGATAGAAGTTCTGTAGTG
AGGAAAAGTTTTTTCAGCGGTTTTTCAGACCGTCAGCCATGGGCATTTTGGAGAGAGTTTGTGCAAAAAGTT
CTAGTCTGTTCCACAGTTCAGTGATGTGTTCTATGGCATCTCGATCCAGCAGACCTCCTCGTTTCGCGG
GTTTTGGACGGCTCCTGGAATAGGGTATGAGACGATGGGCGTCCAGCGCTGCCAGGGTTCGGTCTTCCA
GGGTCTCAGTGTTCGAGTCAGGGTTGTTTCCGTACAGTGAAGGGGTGTGCGCCTGCTTGGGCGCTTGC
CAGGGTGCCTTCAGACTCATCCTGCTGGTTCGAAAACCTTCTGTGCTTGGCGCCCTGTATGTCGGCCAA
GTAGCAGTTTACCATGAGTTCGTAGTTGAGCGCCTCGGCTGCGTGGCCTTTGGCGCGGAGCTTACCTTT
GGAAGTTTTCTTGCATACCGGCAGTATAGGCATTTTCAGCGCATACAACCTGGGCGCAAGGAAAACGGA
TTCTGGGGAGTATGCATCTGCGCCGAGGAGGCGCAACAGTTTACATTCACCAGCCAGGTTAAATC
CGGTTCAATGGGGTCAAAAACAAGTTTTCCGCCATATTTTTGATGCGTTTTCTTACCTTTGGTCTCCAT
GAGTTCGTGTCTCGTTGAGTGACAAACAGGCTGTCCGTGTCCCCGTAGACTGATTTTACAGGCCCTCTT
CTCCAGTGGAGTGCCTCGGTCTTCTTCGTACAGGAACCTGACCACCTCTGATACAAAGGCGCGCTCCA
GGCCAGCACAAAGGAGGCTATGTGGGAGGGGTAGCGATCGTTGTCAACCAGGGGGTCCACCTTTCCAA
AGTATGCAAACACATGTCACCTCTTCAACATCCAGGAATGTGATTGGCTTGTAGGTGTATTCACGTG
ACCTGGGGTCCCCGCTGGGGGGGTATAAAAGGGGGCGGTTCTTTGCTCTTCCCTCACTGTCTTCCGGATC
GCTGTCCAGGAACGTGAGCTGTTGGGGTAGGTATTCCTCTCGAAGGCGGGCATGACCTCTGCACTCAG
GTTGTGAGTTTCTAAGAACGAGGAGGATTTGATATTGACAGTGCCTGGTTGAGATGCCTTTTCATGAGGTT
TTCTGCCATCTGGTTCAGAAAACACAATTTTTTTATTTGTCAGTTTGGTGGCAAATGATCCATACAGGGC
GTTGGATAAAAAGTTTGGCAATGGATCGCATGGTTTGGTCTTTTCCCTGTCCGCGCGCTTTGGCGGC
GATGTTGAGTTGGACATACTCGCGTGCCAGGCACTTCCATTCGGGGAAAGATAGTTGTTAATTCATCTGG
CAGGATTCCTCACTTGCCACCCTCGATTATGCAAGGTAATTAATCCACACTGGTGGCCACCTCGCCTCG
AAGGGGTTTCATTTGGTCCAACAGAGCCTACCTCCTTTCCCTAGAACAGAAAGGGGGAAAGTGGGTCTAGCAT
AAGTTCATCGGGAGGGTCTGCATCCATGGTAAAGATTTCCCGAAAGTAAATCCTTATCAAAAATAGCTGAT
GGGAGTGGGGTCATCTAAGGCCATTTGCCATTTCTCGAGCTGCCAGTGCAGCGCTCATATGGGTTAAGGGG
ACTGCCCCATGGCATGGGATGGGTGAGTGCAGAGGCATACATGCCACAGATGTCATAGACGTAGATGGG
ATCCTCAAAGATGCCTATGTAGGTTGGATAGCATCGCCCCCTCTGATACTTGTCTGCACATAGTCATA
TAGTTCATGTGATGGCGTAGCAGCCCCGACCCAAGTTGGTGCAGATTGGGTTTTTCTGTCTGTAGAC
GATCTGGCGAAAAGATGGCGTGAGAATTGGAAGAGATGGTGGTCTTTGAAAAATGTTGAAATGGGCATG
AGGTAGACCTACAGAGTCTCTGACAAAGTGGGCATAAAGATTTCTGAAGCTTGGTTACCAGTTCGGCGGT
GACAAGTACGTCTAGGGCGCAGTAGTCAAGTGTTCCTTGAATGATGTCATAACCTGGTTGGTTTTTCTT
TTCCACAGTTCGCGGTTGAGAAGGTATTTCTCGCATCCTTCCAGTACTCTTCTAGCGGAAACCCGTC
TTTGTCTGCACGGTAAGATCCTAGCATGTAGAAGTATTAATGCTTGTAAAGGGCAGCAGCCCTTCTC
TACGGGTAGAGAGTATGCTTGGAGCAGTTTTTCTGAGCAAGCGTGAGTAAGGGCAAAGGTGTCTCTGAC
CATGACTTTGAGGAATTTGGTATTTGAAGTCGATGTCGTCACAGGCTCCCTGTTCCAGAGTTGGAAAGTC
TACCCGTTTTCTTGTAGGCGGGGTTGGGCAAAGCGAAAAGTAAACATCATTGAAGAGAATCTTGGCCGCCCT
GGGCATGAAATTCGAGTGTGCGAAAAGGCTGTGGTACTTCCGCTCGGTTATTGATAACCTGGGCAGC
TAGGACGATCTCGTTCGAAAACCGTTGATGTTGTCTTACGATGTATAATTTCTATGAAACGCGGCGTGCC

TCTGACGTGAGGTAGCTTACTGAGCTCATCAAAGGTTAGGTCTGTGGGGTCAGATAAGGCGTAGTGTTCC
 GAGAGCCCATTTCGTGCAGGTGAGGATTCGCTTTAAGGAAGGAGGACCAGAGGTCCACTGCCAGTGCTGT
 TTGTAACCTGGTCCCCTACTGACGAAAATGCCGTCCGACTGCCATTTTTTCTGGGGTGACGCAATAGAA
 GGTTTGGGGTCTGCCGCCAGCGATCCCACCTTGAGTTTTATGGCGAGGTCATAGGCGATGTTGACGAG
 CCCTGGTCTCCAGAGAGTTTCATGACCAGCATGAAGGGGATTAGCTGCTTGCCAAAGGACCCCATCCA
 GGTGTAGGTTTCCACATCGTAGGTGAGAAAGAGCCTTCTGTGCGAGGATGAGAGCCAATCGGGAAGAA
 CTGGATCTCCTGCCACCAGTTGGAGGAATGGCTGTTGATGTGATGGAAGTAGAACTCCCTGCGACGCGC
 CGAGCATTGCTTGTGCTTGTACAGACGGCCGAGTAGTCGACGCGTTGCACGGGTTGTATCTCGTG
 AATGAGTTGTACCTGGCTTCCCTTGACGAGAAATTCAGTGGGAAGCCGAGGCCTGGCGATTGTATCTC
 GTGCTTACTATGTTGTCTGCATCGGCCGTTCATCTTCTGTCTCGATGGTGGTCATGCTGACGAGCCC
 TCGCGGGAGGCAAGTCCAGACCTCGGCGCGGCAGGGGCGGAGCTCGAGGACGAGAGCGCGCAGGCTGGA
 GCTGTCCAGGGTCTGAGACGCTGCGGACTCAGGTTAGTAGGCAGTGTGAGGAGATTAACCTGCGATGAT
 CTTTTGGAGGGCGTGGCGGAGGTTGAGATAGTACTTGATCTCAACGGGTCCGTTGGTGGAGATGTCGAT
 GGCTTGCAAGGTTCCGTGTCCCTTGGGCGCTACCACCGTGCCCTTGTTTTTTCATTTTTGGACGGCGGTGG
 CTCTGTTGCTTCTTGATGTTTTAGAAAGCGGTGTGAGGGCGCGCACCGGGCGGCAGGGGCGGCTCGGGA
 CCCGGCGGCATGGCTGGCAGTGGTACGTGCGCGCCGCGCGCGGGTAGGTTCTGGTACTGCGCCCTGAGA
 AGACTCGCATGCGCGACGACGCGGGCGGTTGACATCCTGGATCTGACGCCTCTGGGTGAAAGCTACCGGC
 CCCGTGAGCTTGAACCTGAAAGAGAGTTCAACAGAATCAATCTCGGTATCGTTGACGGCGGCTTGCCTA
 AGGATTTCTTGCACGTACCAGAGTTGTCTGGTAGGCGATCTCCGCCATGAACTGCTCGATCTCTTCC
 TCTTGAAGATCTCCGCGGCCCGCTCTCTGACGGTGGCCGCGAGGTCGTTGGAGATGCGCCCAATGAGT
 TGAGAGAATGCATTCATGCCCCCTCGTTCAGACGCGGCTGTAGACCACGGCCCCACGGGATCTCTC
 GCGCGCATGACCACCTGGGCGAGGTTGAGCTCCACGTGGCGGGTGAAGACCGCATAGTTGCATAGGCGC
 TGGAAAAGGTAGTTGAGTGTGGTGGCGATGTGCTCGGTGACGAAGAAATACATGATCCATCGTCTCAGC
 GGCATCTCGCTGACATCGCCAGAGCTTCCAAGCGCTCCATGGCCTCGTAGAAGTCCACGGCAAAATTA
 AAAAACTGGGAGTTTTCGCGCGGACACGGTCAACTCCTCTTCCAGAAGACGGATAAGTTCCGGCGATGGTG
 GTGCGCACCTCGCGCTCGAAAGCCCTGGGATTTCTTCCCTCAATCTCTTCTTCTTCCACTAACATCTCT
 TCCTCTTACAGGTGGGGCTGCAGGAGGAGGGGAAACGCGGCGACGCCGGCGGCACGGGCAGACGGTCCG
 ATGAATCTTTCAATGACCTCTCCGCGGCGGCGGCGCATGGTTTTAGTGACGGCGCGGCGGCTTCTCGCGC
 GGTTCGACAGTAAAAACACCGCCGCGCATCTCCTTAAAGTGGTACTGGGAGGTTCTCCGTTTGGGAGG
 GAGAGGGCGCTGATTATACATTTTTATTAATTGCCCGTAGGGACTGCACGCAGAGATCTGATCGTGTCA
 AGATCCACGGGATCTGAAAACCTTTCGACGAAAGCGTCTAACAGTCACAGTCACAAGGTAGGCTGAGT
 ACGGCTTCTTGTGGGCGGGGGTGGTTATGTGTTCCGGTCTGGGTCTTCTGTTTCTTCTTCTCATCTCGGAA
 GGTGAGACGATGCTGCTGGTGTGAAATTAAGTAGGCAGTTCTAAGACGGCGGATGGTGGCGAGGAGC
 ACCAGGTCTTTGGGTCCGGCTTGTGGATACGACGGCAGTGGCCATTCCCAAGCATTATCCTGACAT
 CTAGCAAGATCTTTGTAGTAGTCTTGATGAGCCGTTCTACGGCACTTCTTCTCACCCTTCTGCCA
 TGCATACGTGTGAGTCCAAATCCGCGCATGGTTGTACCAGTGCCAAGTCAGCTACGACTCTTTCGGCG
 AGGATGGCTTGTGACTTGGGTAAGGGTGGCTTAAAAGTCATCAAAAATCCACAAAGCGGTGGTAAGCT
 CCTGTATTAATGGTGTAAAGCACAGTTGGCCATGACTGACCAGTTAACTGTCTGGTACCAGGGCGCACG
 AGCTCGGTGTATTTAAGGCGCAATAGGCGCGGTTGTCAAAAGATGTAATCGTTGCAGGTGCGCACAGGA
 TACTGGTACCCTATAAGAAAATGCGGCGGTTGGTTGGCGGTAGAGAGGCCATCGTTCTGTAGCTGGAGCG
 CCAGGGGCGAGGTTCTTCCAACATAAGGCGGTGATAGCCGTAGATGTACCTGGACATCCAGGTGATTCCT
 GCGCGGTAGTAGAAGCCCAGGAAACTCGCGTACGCGGTTCCAAATGTTGCGTAGCGGCATGAAGTAG
 TTCATTGTAGGCACGGTTTGACCAGTGAGGCGCGCAGTCATTGATGCTCTATAGACACGGAGAAAAT
 GAAAGCGTTCAGCGACTCGACTCCGTAGCCTGGAGGAACGTGAACGGGTTGGGTGCGGTTGACCCCGG
 TTCGAGACTTGTACTCGAGCCGGCCGGAGCCGCGGCTAACGTGGTATTGGCACTCCCGTCTCGACCCAG
 CCTACAAAAATCCAGGATACGGAATCGAGTCGTTTTGCTGGTTCGGAATGGCAGGGAAGTGAGTCCTA
 TTTTTTTTTTTGCCGCTCAGATGCATCCCGTGTGCGACAGATGCGCCCCAACACAGCCCCCTCG
 CAGCAGCAGCAGCAATCACAAAAGGCTGTCCCTGCAACTACTGCAACTGCCGCCGTGAGCGGTGCG
 GGACAGCCCGCTATGATCTGGACTTGAAGAGGGCGAAGGACTGGCACGTCTAGGTGCGCCTTACC

GAGCGGCATCCGCGAGTTCAACTGAAAAAGATTCTCGCGAGGCGTATGTGCCCAACAGAACCTATTT
 AGAGACAGAAAGCGGGCGAGGAGCCGGAGGAGATGCGAGCTTCCCCTTTAACGCGGGTCTGAGCTGCGT
 CACGGTTTGGACCGAAGACGAGTGTGCGGGACGAGGATTTGAAAGTTGATGAAATGACAGGGATCAGT
 CCTGCCAGGGCACACGTGGCTGCAGCCAACCTTGTATCGGCTTACGAGCAGACAGTAAAGGAAGAGCGT
 AACTTCCAAAAGTCTTTTAATAATCATGTGCGAACCTGATTGCCCGCAAGAAGTTACCCTTGGGTTG
 ATGCATTTGTGGGATTTGATGGAAGCTATCATTGAGAACCCTACTAGCAAACCTCTGACCGCCAGCTG
 TTTCTGGTGGTGCAACACAGCAGAGACAATGAGGCTTTCAGAGAGGCGCTGCTGAACATCACCGAACCC
 GAGGGGAGATGGTTGTATGATCTTATCAACATTCTACAGAGTATCATAAGTGCAGGAGCGGAGCTGGGC
 CTGGCCGAGAAGGTGGCTGCCATCAATTACTCGGTTTTGAGCTTGGGAAAATATTACGCTCGCAAATC
 TACAAGACTCCATACGTTCCCATAGACAAGGAGGTGAAGATAGATGGGTTCTACATGCGCATGACGCTC
 AAGGCTTTGACCCTGAGCGATGATCTTGGGGTGTATCGCAATGACAGAATGCATCGCGCGGTTAGCGCC
 AGCAGGAGGCGCGAGTTAAGCGACAGGGAAGTGCACAGTTTCAAAGAGCTCTGACTGGAGCTGGA
 ACCGAGGGTGAGAATTACTTCGACATGGGAGCTGACTTGCAGTGGCAGCCTAGTCGCAGGGCTCTGAGC
 GCCGCGACGGCAGGATGTGAGCTTCTTACATAGAAGAGGCGGATGAAGGCGAGGAGGAAGAGGGCGAG
 TACTTGGAAGACTGATGGCACAACCCGTGTTTTTGTAGATGGAACAGCAAGCACCGGATCCCACAAT
 GCGGGCGGCGCTGCAGAGCCAGCCGTCCGGCATTAACTCCTCGGACGATTGGACCCAGGCCATGCAACG
 TATCATGGCGTTGACGACTCGCAACCCCGAAGCCTTTAGACAGCAACCCAGGCCAACCGTCTATCGGC
 CATCATGGAAGCTGTAGTGCCTTCCCCTCTAATCCCCTCATGAGAAGGCTCTGGCCATCGTGAACGC
 GTTGGTGGAGAACAAGCTATTCGTCCAGATGAGGCCGACTGGTATAACAACGCTCTCTTAGAACGCGT
 GGCTCGCTACAACAGTAGCAATGTGCAAACCAATTTGGACCGTATGATAACAGATGTACGCGAAGCCGT
 GTCTCAGCGCGAAAGGTTCCAGCGTGTATGCCAACCTGGGTTGCTGGTGGCGTTAAATGCTTCTTGAG
 TACTCAGCCTGCTAATGTGCCGCGTGGTCAACAGGATATACTAACTTTTTAAGTGCCTTGAGACTGAT
 GGTATCAGAAGTACCTCAGAGCGAAGTGTATCAGTCCGGTCTGATTACTTCTTTCAGACTAGCAGACA
 GGGCTTGCAGACGGTAAATCTGAGCCAAGCTTTTTAAAAACCTTAAAGGTTTGTGGGGAGTGCATGCCCC
 GGTAGGAGAAAAGCAACCGTGTCTAGCTTGTTAACTCCGAACTCCCGCCTATTATTACTGTTGGTAGC
 TCCTTTCACCGACAGCGGTAGCATCGACCCTAATTCCTATTTGGGTTACCTACTAACCTGTATCGCGA
 AGCCATAGGGCAAAGTCAAGTGGACGAGCAGACCTATCAAGAAATTACCCAAGTCAAGTCCGCGCTTTGGG
 ACAGGAAGACTGGCAGTTTGAAGCCACTCTGAACTTCTTGCTTACCAATCGGTCTCAAAAGATCCC
 TCCTCAATATGCTCTTACTGCGGAGGAGGAGAGGATCCTTAGATATGTGCAGCAGAGCGTGGGATGTT
 TCTGATGCAAGAGGGGGCAACTCCGACTGCAGCACTGGACATGACAGCGCGAAATATGGAGCCCAGCAT
 GTATGCCAGTAACCGACCTTTCATTAACAACTGCTGGACTACTTGCACAGAGCTGCCGCTATGAACTC
 TGATTAATTTACCAATGCCATCTTAAACCCGCACTGGCTGCCCCACCTGGTTTTCTACACGGGCGAATA
 TGACATGCCCCGACCCTAATGACGGATTTCTGTGGGACGACGTGGACAGCGATGTTTTTTCACCTCTTTC
 TGATCATCGCACGTGGAAAAAGGAAGGCGGCGATAGAATGCATTCTTCTGCATCGCTGTCCGGGGTTCAT
 GGGTGTACC GCGGCTGAGCCCCGAGTCTGCAAGTCTTTTCCCTAGTCTACCCTTTTCTCTACACAGTGT
 ACGTAGCAGCGAAGTGGGTAGAATAAGTCGCCCCGAGTTTAAATGGGCGAAGAGGAGTATCTAAACGATTC
 CTTGCTCAGACCGGCAAGAGAAAAAATTTCCCAAACAATGGAATAGAAAGTTTGGTGGATAAAATGAG
 TAGATGGAAGACTTATGCTCAGGATCACAGAGACGAGCCTGGGATCATGGGGATTACAAGTAGAGCGAG
 CCGTAGACGCCAGCGCCATGACAGACAGAGGGGCTTGTGTGGGACGATGAGGATTCGGCCGATGATAG
 CAGCGTGTGGACTTGGGTGGGAGAGGAAGGGGCAACCCGTTTGTCTATTTGCGCCCTCGCTGGGTGG
 TATGTTGTAAAAAATAAAAAAATACTCACCAGGCCATGGCGACGAGCGTACGTTTCGTTCTTCTT
 TATTATCTGTGCTAGTATAATGAGGCGAGTCTGCTAGGCGGAGCGGTGGTGTATCCGGAGGGTCTC
 CTCCCTCGTACGAGAGCGTGTATGCAGCAGCAGCAGGCGACGCGGCTGATGCAATCCCCACTGGAGGCTC
 CCTTTGTGCCCTCCGCGATACCTGGCACCTACGGAGGGCAGAAACAGCATTTCGTTATTCGGAAGTGGCAC
 CTCAGTACGATACCACAGGTTGTATCTGGTGGACAACAAGTCGGCGGACATTGCTTCTGAACTATC
 AGAATGACCACAGCAACTTCTTGACCACGGTGGTGCAAAAACAATGACTTTACCCCTACGGAAGCCAGCA
 CCCAGACCATTAACCTTTGATGAACGATCGCGGTGGGGCGGTGAGCTAAAGACCATCATGCATACTAACA
 TGCCAAACGTGAACGAGTATATGTTTAGTAACAAGTTCAAAGCGCGTGTGATGGTGTCCAGAAAACCTC
 CCGACGGTGTGAGTTGGGGATACTTATGATCACAAAGCAGGATATTTTGAATATGAGTGGTTCGAGT

TTACTTTGCCAGAAGGCAACTTTTTTCAGTTACTATGACTATTGATTTGATGAACAATGCCATCATAGATA
 ATTACTTGAAAAGTGGGTAGACAGAATGGAGTGC TTGAAAAGT GACATTGGTGTAAAGTTCGACACCAGGA
 ACTTCAAGCTGGGATGGGATCCCGAAAACCAAGTTGATCATGCCTGGAGTGTATACGTATGAAGCCTTCC
 ATCTGACATTGTCTTACTGCCTGGCTGCGGAGTGGATTTTACCAGAGAGTCGTTTGAGCAACCTTCTTG
 GTATCAGAAAAAAACAGCCATTTCAAGAGGGTTTTAAGATTTTGTATGAAGATTTAGAAAGGTGTAATA
 TTCCGGCCCTCTTTGGATGTAGATGCCATGAGAACAGTAAGAAAGAACA AAAAGCCAAAATAGAAGCTG
 CTACAGCTGCTGCAGAAGCTAAGGCAAACATAGTTGCCAGCGACTCTACAAGGGTTGCTAACGCTGGAG
 AGGTCAGAGGAGACAATTTTGCGCCAACACCTGTTCCGACTGCAGAATCATTATTGGCCGATGTGTCTG
 AAGGAACGACGCTGAAACTCACTATTCAACCTGTAGAAAAAGATAGTAAGAATAGAAGCTATAATGTGT
 TGGAAGACAAAATCAACACAGCCTATCGCAGTTGGTATCTTTTCGTACAATTATGGCGATCCCGAAAAAG
 GAGTGCCTTCTGGACATTGCTCACCACCTCAGATGTCACCTGCGGAGCAGAGCAGGTCTACTGGTGC
 TTCCAGACATGATGAAGGATCCTGTCACCTTTCCGCTCCACTAGACAAGTCAGTAACTACCCTGTGGTGG
 GTGCAGAGCTTATGCCCGTCTTCTCAAAGAGCTTCTACAACGAACAAGCTGTGTACTCCAGCAGCTCC
 GCCAGTCCACCTCGCTTACGCACGTCTTCAACCGCTTCTCCTGAGAACCAGATTTTAATCCGTCGCCGG
 CGCCACCATTACCACCGTCAGTGAAAACGTTCTGCTCTCACAGATCACGGGACCCTGCCGTTGCGCA
 GCAGTATCCGGGGAGTCCAACGTGTGACCGTTACTGACGCCAGACGCCGCACCTGTCCCTACGTGTACA
 AGGCACTGGGCATAGTCGCACC GCGCGTCTTTTCAAGCCGCACTTTCTAAAAA AAAAAAAAAAATGTCCAT
 TCTTATCTCGCCAGTAATAACACCGGTTGGGGTCTGCGCGCTCCAAGCAAGATGTACGGAGGCACAG
 CAAACGTTCTACCCAACATCCTGTCCGTGTTGCGGGACATTTTTCGCGCTCCATGGGGCGCCCTCAAGG
 CCGCACTCGCGTTTGAACCACCGTCGATGATGTAATCGATCAGGTGGTTGCCGACGCCCGTAATTATAC
 TCCTACTGCGCTACATCTACTGTGGATGCAGTTATTGACAGTGTAGTGGCTGACGCTCGCAACTATGC
 TCGACGTAAGAGCCGGCGAAGGCGCATTGCCAGACGCCACCGAGCTACCACTGCCATGCGAGCCGCAAG
 AGCTCTGCTACGAAGAGCTAGACGCGTGGGGCGAAGAGCCATGCTTAGGGCGGCCAGACGTGCAGCTTC
 GGGCGCCAGCGCCGGCAGGTCCCGCAGGCAAGCAGCCGCTGTGCGAGCGGCAGCTATTGCCGACATGGC
 CCAATCGCGAAGAGGCAATGTATACTGGGTGCGTGACGCTGCCACCGGTCAACGTGTACCCGTGCGCAC
 CCGTCCCCCTCGCACTTAGAAGATACTGAGCAGTCTCCGATGTTGTGTCCCAGCGGCGAGGATGTCCAA
 GCGCAAATACAAGGAAGAAATGCTGCAGGTTATCGCACCTGAAGTCTACGGCCAACCGTTGAAGGATGA
 AAAAAACCCCGCAAAATCAAGCGGGTAAAAAGGACAAAAAAGAAAGAGGAAGATGGCGATGATGGGCT
 GCGGGAGTTTGTGCGCGAGTTTGC CCCACGGCGACGCGTGAATGGCGTGGGCGCAAAGTTCGACATGT
 GTTGTAGACCTGGAACCTTCGGTGGTCTTTACACCCGGCGAGCGTTCAAGCGCTACTTTTAAAGCTTCC
 TGATGAGGTGTACGGGGATGATGATATTCTTGAGCAGCGGCTGACCGATTAGGCGAGTTTGTCTATGG
 CAAGCGTAGTAGAATAACTTCCAAGGATGAGACAGTGTGCATACCCCTGGATCATGGAATCCCAACCC
 TAGTCTTAAACCGGTCACTTTGCAGCAAGTGTACCCGTAACCTCCGCGAACAGGTGTTAAACGCGAAG
 TGAAGATTTGTATCCCACTATGCAACTGATGGTACCCAAACGCCAGAAGTTGGAGGACGTTTTGGAGAA
 AGTAAAAGTGGATCCAGATATTCAACCTGAGGTTAAAGT GAGACCCATTAAGCAGGTAGCGCTGGTCT
 GGGGTACAACTGTAGACATTAAGATTTCCCACTGAAAGTATGGAAGTGCAAAGTGAACCCGCAAAGCC
 TACTGCCACCTCCACTGAAGTGCAAACGGATCCATGGATGCCATGCCTATTACAAGTACGCCGCCGG
 TCCCACTCGAAGATCCCGACGAAAGTACGGTCCAGCAAGTCTGTTGATGCCCAATTATGTTGTACACC
 ATCTATTATTCTACTCTCTGGTTACCGAGGCACTCGCTACTATCGCAGCCGAAACAGTACCTCCCGCCG
 TCGCCGCAAGACACCTGCAAATCGCAGTCTGCGCCGTAGACGCACAAGCAAACCGACTCCCGGCCCT
 GGTGCGGCAAGTGTACCGCAATGGTAGTGC GGAACCTTTGACACTGCCGCGTGC GCGTTACCATCCGAG
 TATCATCACTTAATCAATGTTGCCGCTGCCCTCTTGCAGATATGGCCCTCACTTGTGCGCTTCGCGTTC
 CCATCACTGGTTACCGAGGAAGAACTCGCGCCGTAGAAAGAGGGATGTTGGGACGCGGAATGCGACGCT
 ACAGGCACGCGCTGTATCCGCAAGCAATTGCGGGGTGGTTTTTTTACCAGCCTTAATTTCAATTTATCG
 CTGCTGCAATTTGGCGGATACCAGGCATAGCTTCCGTGGCGGTTT CAGGCCTCGCAACGACATTGACATT
 GGAAAAAACGTATAAATAAAAAAAAAAAAAATACAATGGACTCTGACACTCCTGGTCTGTGACTATGT
 TTTCTTAGAGATGGAAGACATCAATTTTTTTCATCTTGGCTCCGCGACACGGCACGAAGCCGTACATGGG
 CACTGGAGCGACATCGGCACGAGCCAACCTGAACGGGGCGCCTTCAATTGGAGCAGTATCTGGAGCGG
 GCTTAAAAATTTGGCTCAACCATAAAAAACATACGGGAACAAAGCTTGAACAGCAGTACAGGACAGGC

GCTTAGAAATAAACTTAAAGACCAGAACTTCCAACAAAAAGTAGTCGATGGGATAGCTTCCGGCATCAA
TGGAGTGGTAGATTTGGCTAACCAGGCTGTGCAGAAAAAGATAAACAGTCGTTTGGACCCGCCGCCAGC
AACCCAGGTGAAATGCAAGTGGAGGAAGAAATTCCTCCGCCAGAAAAACGAGGCGACAAGCGTCCGCG
TCCCATTGGAAAGAGACGCTGGTGACGCGCTAGATGAACCGCTTCTTATGAGGAAGCAACGAAGCT
TGAATGCCACCACCTAGACCGATAGCCCCAATGGCCACCAGGGGTGATGAAACCTTCTCAGTTGCATCG
ACCCGTCACCTTGGATTTGCCCCCTCCCCCTGCTGCTACTGCTGTACCCGCTTCTAAGCCTGTCGCTGC
CCCGAAACCAGTCGCCGTAGCCAGGTCACGTCCCGGGGGCGCTCCTCGTCCAAATGCGCACTGGCAAAA
TACTCTGAACAGCATCGTGGGTCTAGGCGTCAAAGTGTAAAACGCCGTCGCTGCTTTTTAATTAATAT
GGAGTAGCGCTTAACTTGCCTATCTGTGTATATGTGTCATTACACGCCGTACAGCAGCAGAGGAAAA
AGGAAGAGGTCGTGCGTCGACGCTGAGTTACTTTCAAGATGGCCACCCCATCGATGCTGCCCAATGGG
CATACTGCACATCGCCGGACAGGATGCTTCGGAGTACCTGAGTCCGGGTCTGGTGCAGTTCGCCCGCG
CCACAGACACCTACTTCAATCTGGGAAATAAGTTTAGAAATCCACCGTAGCGCCGACCCACGATGTGA
CCACCGACCGTAGCCAGCGGCTCATGTTGCGCTTCGTGCCCGTTGACCGGGAGGACAATACATACTCTT
ACAAAAGTGCGGTACACCCTGGCCGTGGGCGACAACAGAGTGCTGGATATGGCCAGCACGTTCTTTGACA
TTAGGGGTGTGTTGGACAGAGGTCCCAGTTTCAAACCCTATTCTGGTACGGCTTACAACCTCCCTGGCTC
CTAAAGGCGCTCCAAATACATCTCAGTGGATTGCAGAAGGTGTAAAAAATACAACCTGGTGGGAACACG
TAACAGAAGAGGAAACCAATACTACTACTTACACTTTTGCCAATGCTCCTGTAAAAGCTGAAGCTGAAA
TTACAAAAGAAGGACTCCAGTAGGTTTGGAAAGTTTCAGATGAAGAAAAGTAAACCGATTTATGCTGATA
AAACATATCAGCCAGAACCTCAGCTGGGAGATGAAACTTGGACTGACCTTGATGGAAAAACCGAAAAGT
ATGGAGGCAGGGCTCTCAAACCCGATACTAAGATGAAACCATGCTACGGGTCTTTGCCAAACCTACTA
ATGTGAAAGGCGGTGAGGCAAAACAAAAACAACGGAGCAGCCAAATCAGAAAAGTCGAATATGATATCG
ACATGGAGTTTTTTGATGCGGCATCGCAGAAAAACAACTTAAGTCTAAAATTTGTCATGTATGCAGAAA
ATGTAAATTTGGAACTCCAGACACTCATGTAGTGTACAAACCTGGAACAGAAGACACAAGTTCGGAAG
CTAATTTGGGACAACAATCTATGCCAACAGACCCAACTACATTGGCTTCAGAGATAACTTTATTGGAC
TTATGTACTATAACAGTACTGGTAACATGGGGGTGCTGGCTGGTCAAGCGTCTCAGTTAAATGCAGTGG
TTGACTTGACAGACAGAAACACAGAACCTTCTTACCAACTCTTGCTTGACTCTCTGGGCGACAGAACCA
GATACTTTAGCATGTGGAATCAGGCTGTGGACAGTTATGATCCTGATGTACGTGTTATTGAAAATCATG
GTGTGGAAGATGAACTTCCCACTACTGTTTTCCACTGGACGGCATAGGTGTTCCAACAACCAGTTACA
AATCAATAGTTCCAAATGGAGACAATGCGCCTAATGGAAGGAACCTGAAGTAAATGGAACAAGTGAGA
TCGGACAGGGTAATTTGTTTGGCATGGAAATTAACCTCAAGCCAATCTATGGCGAAGTTTCTTTATT
CCAATGTGGCTCTATATCTCCAGACTCGTACAAAACACCCCGTCCAATGTCACCTCTCCAGAAAACA
AAAACACCTACGACTACATGAACGGGCGGGTGGTGCCGCATCTCTAGTAGACACCTATGTGAACATTG
GTGCCAGGTGGTCTCTGGATGCCATGGACAATGTCAACCATTCAACCACCACCGTAACGCTGGCTTGC
GTTACCAGTCCATGCTTCTGGGTAACGGACGTTATGTGCTTTCCACATACAAGTGCCTCAAAAATTTCT
TCGCTGTTAAAAACCTGCTGCTTCTCCAGGCTCCTACACTTATGAGTGGAACTTTAGGAAGGATGTGA
ACATGGTTCTACAGAGTTCCTCGGTAACGACCTGCGGGTAGATGGCGCCAGCATCAGTTTCACGAGCA
TCAACCTCTATGCTACTTTTTTCCCATGGCTCACAACACCGCTTCCACCCTTGAAGCCATGCTGCGGA
ATGACACCAATGATCAGTCATTCAACGACTACCTATCTGCAGCTAACATGCTCTACCCCATTCCTGCCA
ATGCAACCAATATTTCCATTTCCATTCCTTCTCGCAACTGGGCGGCTTTCAGAGGCTGGTCATTTACCA
GACTGAAAACCAAAGAAACTCCCTCTTTGGGTCTGGATTTGACCCCTACTTTGTCTATTCTGGTTCTA
TTCCCTACCTGGATGGTACCTTCTACCTGAACCACACTTTTAAGAAGGTTTCCATCATGTTTGACTCTT
CAGTGAGCTGGCCTGGAAATGACAGGTTACTATCTCCTAACGAATTTGAAATAAAGCGCACTGTGGATG
GCGAAGGCTACAACGTAGCCCAATGCAACATGACCAAAGACTGGTTCTTGGTACAGATGCTCGCCAAC
ACAACATCGGCTATCAGGGCTTCTACATTCAGAAAGGATACAAAGATCGCATGTATTCTTTTTTCAGAA
ACTTCCAGCCCATGAGCAGGCAGGTGGTTGATGAGGTCAATTACAAAGACTTCAAGGCCGTCCGCATAC
CCTACCAACACAACAACCTCTGGCTTTGTGGGTACATGGCTCCGACCATGCGCCAAGGTCAACCCTATC
CCGCTAACTATCCCTATCCACTCATTTGGAACAACCTGCCGTAAATAGTGTTACGCAGAAAAAGTTCTTGT
GTGACAGAACCATGTGGCGCATACCGTCTCGAGCAACTTCATGTCTATGGGGGCCCTTACAGACTTGG
GACAGAATATGCTCTATGCCAACTCAGCTCATGCTCTGGACATGACCTTTGAGGTGGATCCCATGGATG

AGCCCACCCTGCTTTATCTTCTCTTCGAAGTTTTTCGACGTGGTCAGAGTGCATCAGCCACACCGCGGCA
TCATCGAGGCAGTCTACCTGCGTACACCGTTCTCGGCCGGTAACGCTACCACGTAAGAAGCTTCTTGCT
TCTTGCAAATAGCAGCTGCAACCATGGCCTGCGGATCCCAAAACGGCTCCAGCGAGCAAGAGCTCAGAG
CCATTGTCCAAGACCTGGGTTGCGGACCCATTTTTTTGGGAACCTACGATAAGCGCTTCCCGGGGTTCA
TGCCCCCGGATAAGCTCGCCTGTGCCATTGTAAATACGGCCGGACGTGAGACGGGGGGAGAGCACTGGT
TGCTTTTCGGTTGGAACCCACGTTCTAACACCTGCTACCTTTTTGATCCTTTTGGATTCTCGGATGATC
GTCTCAAACAGATTTACCAGTTTGAATATGAGGGTCTCTGCGCCGACGCGCTCTTGCTACCAAGGACC
GCTGTATTACGCTGGAAAAATCTACCCAGACCGTGCAGGGTCCCCGTTCTGCCGCCTGCGGACTTTTCT
GCTGCATGTTCCCTTACAGCCTTTGTGCACCTGGCCTGACCGTCCCATGGACGGAAACCCACCATGAAAT
TGCTAACTGGAGTGCCAAACAACATGCTTCACTTCTCTAAAGTCCAGCCCACCCTGTGTGACAATCAAA
AAGCACTCTACCATTTTTCTTAATACCCATTCGCCTTATTTTTGCTCCCATCGTACACACATCGAAAGGG
CCACTGCGTTGACCGTATGGATGTTCAATAATGACTCATGTAAACAACGTGTTCAATAAACATCACTT
TATTTTTTTACATGTATCAAGGCTCTGCATTACTTATTTATTTACAAGTCGAATGGGTTCTGACGAGAA
TCAGAATGACCCGACGAGTACGATGATGCTGCGGAACTGATACTTGGGTGCCACTTGAATTCGGGAATC
ACCAACTTGGGAACCGGTATATCGGGCAGGATGCTACTCCACAGCTTTTCTGGTCAGCTGCAAAGCTCCA
AGCAGGTCAGGAGCCGAAATCTTGAAATCACAATTAGGACCAGTGCTTTGAGCGCGAGAGTTGCGGTAC
ACCGGATTGCAGCACTGAAACACCATCAGCGACGGATGTCTCACGCTTGCCAGCACGGTGGGATCTGCA
ATCATGCCACATCCAGATCTTCAGCATTGGCAATGCTGAACGGGGTCATCTTGACGGTCTGCCTACCC
ATGGCGGGCACCCAATTAGGCTTGTGGTTGCAATCGCAGTGCAGGGGGATCAGTATCATCTTGCCCTGA
TCCTGTCTGATTCTGGATACACGGCTCTCATGAAAGCATCATATTGCTTGAAAGCCTGCTGGGCTTTA
CTACCCCTCGGTATAAAACATCCCGCAGGACCTGCTCGAAAACCTGGTAGCTGCACAGCCGGCATCATC
ACACAGCAGCGGGCGTCATTGTTAGCTATTTGCACCACACTTCTGCCCCAGCGGTTTTGGGTGATTTG
GTTGCTCGGGATTCTCCTTTAAGGCTCGTTGTCCGTTCTCGCTGGCCACATCCATCTCGATAATCTGC
TCCTTCTGAATCATAATATTGCCATGCAGGCACCTCAGCTTGCCCTCATAATCATTGCAGCCATGAGGC
CACAAACGCACAGCCTGTACATTTCCCAATTATGGTGGGCGATCTGAGAAAAAGAATGTATCATTTCCCTGC
AGAAATCTTCCCATCATCGTGCTCAGTGTCTGTGACTAGTGAAAGTTAACTGGATGCCTCGGTGCTCC
TCGTTTACGTACTGGTGACAGATGCGCTTGTATTGTTGCTGTTGCTCAGGCATTAGTTTTAAAGAGGTT
CTAAGTTGCTTATCCAGCCTGTACTTCTCCATCAGCAGACACATCACTTCCATGCCTTTCTCCCAAGCA
GACACCAGGGGCAAGCTAATCGGATTCTTAACAGTGCAGGCAGCAGCTCCTTTAGCCAGAGGGTCACTCT
TTAGCGATCTTCTCAATGCTTCTTTTGCATCCTTCTCAACGATGCGCACGGGCGGGTAGCTGAAACCC
ACTGCTACAAGTTGCGCCTCTTCTCTTTCTTCTTCTGCTGCTTTGACTGATGTCTTGATGGGGATATGT
TTGGTCTTCTTGGCTTCTTTTTGGGGGGTATCGGAGGAGGAGGACTGTCGCTCCGTTCCGGAGACAGG
GAGGATTGTGACGTTTTGCTCACCATTAACACTGACTGTCGGTAGAAGAACCTGACCCACACGGCGA
CAGGTGTTTCTCTTCGGGGGAGAGGTGGAGGCGATTGCGAAGGGCTGCGGTCCGACCTGGAAGGCGGA
TGACTGGCAGAACCCCTTCCGCGTTCGGGGGTGTGCTCCCTGTGGCGGTGCTTAACTGATTTCTTTCG
CGGCTGGCCATTGTGTTCTCCTAGGCAGAGAAACAACAGACATGGAAACTCAGCCATTGCTGTCAACAT
CGCCACGAGTGCCATCACATCTCGTCTCAGCGACGAGGAAAAGGAGCAGAGCTTAAAGCATTCCACCGC
CCAGTCTGCCACCACCTTACCCTAGAAGATAAGGAGGTGACGCGATCTCATGACATGCAGAATAAAA
AAGCGAAAAGAGTCTGAGACAGACATCGAGCAAGACCCGGGCTATGTGACACCGGTGGAACACGAGGAAG
AGTTGAAACGCTTTCTAGAGAGAGAGGATGAAAAC TGCCAAAAACAACGAGCAGATAACTATCACCAG
ATGCTGAAATAGGGATCAGAACACCGACTACCTCATAGGGCTTGACGGGGAAGACGCGCTCCTTAAAC
ATCTAGCAAGACAGTGCCTCATAGTCAAGGATGCATTATTGGACAGAAGTGAAGTGCCCATCAGTGTGG
AAGAGCTCAGCCGCGCCTACGAGCTTAACTCTTTTACCTCGTACTCCCCCAAACGTGACCCAAACG
GCACCTGCGAGCCAAATCCTCGCTTAAACTTTTTATCCAGCTTTTGTGTGCCAGAAGTACTGGCTACCT
ATCACATCTTTTTTAAAAATCAAAAAATTCAGTCTCCTGCCGCGCTAATCGCACCCGCGCCGATGCC
TACTCAATCTGGGACCTGGTTCACGCTTACCTGATATAGCTTCTTGGAAAGAGGTTCCAAAGATCTTCG
AGGGTCTGGGCAATAATGAGACTCGGGCCGAAATGCTCTGCAAAAAGGGAGAAAATGGCATGGATGAGC
ATCACAGCGTCTGTTGGAATTGGAAGGCGATAATGCCAGACTCGCAGTACTCAAGCGAAGCATCGAGG
TCACACACTTCGCATATCCCGCTGTCAACCTGCCCCCTAAAGTCATGACGGCGGTGATGGACCAGTTAC

TCATTAAGCGCGCAAGTCCCCTTTTCAGAAGACATGCATGACCCAGATGCCTGTGATGAGGGTAAACCAG
 TGGTCAGTGATGAGCAGCTAACCCGATGGCTGGGCACCGACTCTCCAGGGATTTGGAAGAGCGTCGCA
 AGCTTATGATGGCCGTGGTGTGGTTACCGTAGAACTAGAGTGTCTCCGACGTTTTCTTTACCAGATTCAG
 AAACCTTGCCAAACCTCGAAGAGAATCTGCACTACACTTTTAGACACGGCTTTGTGCGGCAGGCATGCA
 AGATATCTAACGTGGAACCTACCAACCTGGTTTTCTACATGGGTATTCTGCATGAGAATCGCCTAGGAC
 AAAGCGTGCTGCACAGCACCCCTGAAGGGGAAGCCCGCCGTGATTACATCCGCGATTGTGTCTATCTGT
 ACCTGTGCCACACGTGGCAAACCGGCATGGGTGTATGGCAGCAATGTTTAGAAGAACAGAACCTGAAAG
 AGCTTGACAAGCTCTTACAGAAATCTCTTAAGTTCGTGGACAGGGTTCGACGAGCGCACCGTGCCTT
 CCGACCTGGCAGACCTCATCTTCCAGAGCGTCTCAGGGTACTTTGCGAAACGGATTGCCTGACTTTA
 TGAGCCAGAGCATGCTTAACAATTTTCGCTCTTTCATCTGGAACGCTCCGGTATCTGCCCGCCACCT
 GCTGCGCACTGCCCTCCGACTTTGTGCTCTCACCTACCAGGAGTGCCTCCCGCCTATGGAGTCACT
 GCTACCTGTTCCGTCTGGCCAATATCTCTCTACCCTCGGATGTGATCGAGGATGTGAGCGGAGACG
 GCTTGTGGAGTGTCACTGCCGCTGCAATCTGTGCACGCCCCACCGGTCCCTAGCTTGCAACCCCCAGT
 TGATGAGCGAAAACCCAGATAATAGGCACCTTTGAATTGCAAGGCCCCAGCAGCCAAGGCATGGGTCTT
 CTCTGGGCAAAGTTTAAACTGACCCCGGGACTGTGGACCTCCGCTACTTGCGCAAGTTTGTCCGG
 AAGATTACCACCCCTATGAAATCAAGTTCATGAGGACCAATCACAGCCTCCAAAGGCCGAACTTTCCGG
 CCTGCGTCATCACCCAGGGGGCAATTCTGGCCCAATTGCAAGCCATCCAAAAATCCCGCCAAGAATTTT
 TACTGAAAAAGGGTAAGGGGGTCTACCTTGACCCCGAGCCGGCGAGGAACTCAACACAAGTTCCCTC
 AGGATGTCCCAACGACGAGAAAACAAGAAGTTGAAGTGCAGCCGCCGCCCCAGAAAGATATGGAGGAA
 GATTGGGACAGTCAGGCAGAGGAGGCGGAGGAGGACAGTCTGGAGGACAGTCTGGAGGAAGACAGTTTG
 GAGGAGGAAAACGAGGAGGCAGAGGAGGTGGAAGAAGTAACCGCCGACAAACAGTTATCCTCGGCTGCG
 GAGACAAGCAACAGCGCTACCATCTCCGCTCCGAGTCGAGGAACCCGGCGGCTCCAGCAGTAGATGG
 GACGAGACCGGACGCTTCCCGAACCAACCAGCGCTTCCAAGACCGGTAAGAAGGATCGGCAGGGATAC
 AAGTCTGGCGGGGGCATAAGAATGCCATCATCTCTGCTTGCATGAGTGCGGGGCAACATATCCTTC
 ACGCGGCGCTACTTGCTATTCCACCATGGGGTGAACCTTCCGCGCAATGTTTTGCATTACTACGGTCA
 CTCCACAGCCCTACTATAGCCAGCAAATCCCGGCAGTCTCGACAGATAAAGACAGCGGCGGCGACCTC
 CAACAGAAAACAGCAGCGGCAGTTAGAAAATACACAACAAGTGCAGCAACAGGAGGATTAAGATTAC
 AGCCAACGAGCCAGCGCAAACCCGAGAGTTAAGAAATCGGATCTTTCCAACCCTGTATGCCATCTTCCA
 GCAGAGTCGGGGTCAAGAGCAGGAACTGAAAATAAAAAACCGATCTCTGCGTTCGCTCACCAGAAAGTTG
 TTTGTATCACAAAGAGCGAAGATCAACTTCAGCGCACTCTCGAGGACGCCGAGGCTCTCTTCAACAAGTA
 CTGCGCGCTGACTCTTAAAGAGTAGGCAGCGACCGCGCTTATTTCAAAAAAGGCGGGAAATTACATCATCC
 TCGACATGAGTAAAGAAAATTTCCACGCCTTACATGTGGAGTTATCAACCCCAAATGGGATTTGGCGGCAG
 GCGCCTCCAGGACTACTCCACCCGCATGAATTGGCTCAGCGCCGGGCTTCTATGATTTCTCGAGTTA
 ATGATATACGCGCTACCGAAACCAATACTTTTGGAAACAGTCAGCTCTTACCACCACGCCCCGCCAAC
 ACCTTAATCCAGAAAATTTGGCCCGCCGCCCTAGTGTACCAGGAAAGTCCCGCTCCACCCTGTATTAC
 TTCTCGAGACGCCCAGGCCGAAGTCCAAATGACTAATGCAGGTGCAGGTTAGCTGGCGGCTCCACCC
 TATGTCGTACAGGCCTCGGCATAATATAAAACGCCTGATGATCAGAGGCCGAGGTATCCAGCTCAACG
 ACGAGTCGGTGAGCTCTCCGCTTGGTCTACGACCAGACGGAATCTTTCAGATTGCCGGCTGCGGGAGAT
 CTTCCTTACCCCTCGTCAGGCTGTTCTGACTTTGAAAAGTTCGTCTTCGCAACCCCGCTCGGGCGGAA
 TCGGGACCGTCAATTTGTGGAGGAGTTTACTCCCTCTGTCTACTTCAACCCCTTCTCCGGATCTCCTG
 GGCATTACCCGGACGAGTTCATAACCGAATTCGACGCGATTAGCGAGTCAGTGGACGGCTACGATTGAT
 GTCTGGTGACGCGGCTGAGCTATCTCGGCTGCGACATCTAGACCCTGCCGCGCTTTCCGCTGCTTTGC
 CCGGAACTCATTGAGTTCATCTACTTTCGAATCCCCAAGGATCACCCCTCAAGTCCGGCCACGGAGT
 GCGGATTTCTATCGAAGGCAAATAGACTCTCGCCTGCAACGAATTTTCTCCAGCGGCCGCTGCTGAT
 CGAGCGAGACCAGGGAAAACACCACGGTTTCCATCTACTGCATTTGTAATCACCCCGGATTGCATGAAAG
 CCTTTGCTGTCTTATGTGACTGAGTTTAATAAAACTGAATTAAGACTCTCCTACGGACTGCCGCTTC
 TTCAACCCGGATTTTACAACCAGAAGAACGAACTTTTCCCTGTGCTCCAGGACTCTGTTAACTTCACCT
 TTCTACTCACAAACTAGAAGCTCAACGACTACACCGCTTTTCCAGAAGCATTTTCCCTACTAATACTA
 CTTTCAAACCCGGAGGTGAGCTCCAAGTCTTCTACAGAAAACCCCTTGGGTGGAAGCGGGCCTTGTAG

TGCTAGGAATTCTTGCGGGTGGGCTTGTGATTATCTTTGCTACCTATACACACCTTGCTTCACCTTCT
 TAGTGGTGTGTGGTATTGGTTTAAAAAATGGGGCCATACTAGTCTTGCTTGTTTTACTTTTCGCTTTT
 GGAACCGGGTCTGCCAATTACGATCCATGTCTAGACTTCGACCCAGAAAACCTGCACACTTACTTTTGC
 ACCCGACACAAGCCGCATCTGTGGAGTTCATCGCCTCTCTTACGAACTTGGCCCCAACGACAAAAATT
 TACCTGCATGGTGGGAATCAACCCCATAGTTATCACCAGCAAAGTGGAGATACTAAGGGTTGCATTCA
 CTGCTCCTGCGATTCCATCGAGTGCACCTACACCTGCTGAAGACCCTATGCGGCCTAAGAGACCTGCT
 ACCAATGAATTAATAAATGATTAATAAATAAATCACTTACTTGAAATCAGCAATAAGGTCTCTGTGAAA
 TTTTCTCCAGCAGCACCTCACTTCCCTCTTCCCAACTCTGGTATTCTAAACCCCGTTTCAGCGGCATAC
 TTTCTCCATACTTTAAAGGGGATGTCAAATTTTAGCTCCTCTCCTGTACCCACAATCTTCATGTCTTTC
 TTCCAGATGACCAAGAGAGTCCGGCTCAGTGACTCCTTCAACCCTGTCTACCCCTATGAAGATGAAAG
 CACCTCCCAACACCCCTTTATAAACCCAGGGTTTATTTCCCAAATGGCTTCACACAAAGCCCAAACGG
 AGTCTTACTTTAAATGTTAAACCCACTAACAACCACAGGCGGATCTCTACAGCTAAAAGTGGGAGG
 GGGACTTACAGTGGATGACACCAACGGTTTTTTGAAAGAAAACATAAGTGCCACCACACCCTCGTTAA
 GACTGGTCACTCTATAGGTTTACCCTAGGAGCCGGATTGGGAACGAATGAAAATAAACTTTGTATCAA
 ATTAGGACAAGGACTTACATTCAATTCAAACAACATTTGCATTGATGACAATATTAACACCTTATGGAC
 AGGAGTCAACCCACCGAAGCCAACCTGTCAAATCATGAACTCCAGTGAATCTAATGATTGCAAATTAAT
 TCTAACACTAGTTAAAACCTGGAGCACTAGTCACTGCATTTGTTTATGTTATAGGAGTATCTAACAAATTT
 TAATATGCTAACTACACACAGAAATATAAATTTTACTGCAGAGCTGTTTTTCGATTCTACTGGTAATTT
 ACTAACTAGACTCTCATCCCTCAAACCTCCACTTAATCATAAATCAGGACAAAACATGGCTACTGGTGC
 CATTACTAATGCTAAAGGTTTCATGCCAGCAGACTGCCTATCCTTTCAATGATAATTTCTAGAGAAAA
 AGAAAACACTACATTTACGGAACCTGTTACTACACAGCTAGTGATCGCACTGCTTTTCCATTGACATATC
 TGTCATGCTTAACCGAAGAGCAATAAATGACGAGACATCATATTGTATTCGTATAACTTGGTCCTGAA
 CACAGGAGATGCCCCAGAGGTGCAAACCTCTGCTACAACCTAGTCACCTCCCCATTTACCTTTTACTA
 CATCAGAGAAGACGACTGACAAATAAAGTTTGGCATCGCCAGGCCACCATGGGATGGAGCTGTATCAT
 CCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTCCACTCCAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAACT
 GGCAAGACCTGGGGCTCAGTGAAGATGTCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTTACTAGGTACACGAT
 GCACTGGGTAAAACAGAGGCCTGGACAGGGTCTGGAAATGGATTGGATACATTAATCCTAGCCGTGGTTA
 TACTAATTACAATCAGAAGTTCAAGGACAAGGCCACATTTGACTACAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTA
 CATGCAACTGAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGATATTATGATGATCA
 TTACTGCCTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCCTCTCACAGTCTCCTCAGGTGGCGGTGGCTCGGGCGG
 TGGTGGATCTGGTGGCGGGGATCTGATATCGTGCTCACTCAGTCTCCAGCAATCATGTCTGCATCTCC
 AGGGGAGAAGGTACCATGACCTGCAGTGCCAGCTCAAGTGTAAGTTACATGAACTGGTACCAGCAGAA
 GTCAGGCACCTCCCCAAAAGATGGATTTATGACACATCCAAACTGGCTTCTGGAGTCCCTGCTCACTT
 CAGGGGCAGTGGGTCTGGGACCTCTTACTCTCTCACAATCAGCGGCATGGAGGCTGAAGATGCTGCCAC
 TTATTACTGCCAGCAGTGGAGTAGTAACCCATTCAGTTCGGCTCGGGGACAAAGTTGGAATAAACC
 GGGATCCGAACAAAACACTCATCTCAGAAGAGGATCTGAATGCTGTGGGCCAGGACACGCAGGAGGT
 CATCGTGGTGCACACTCCTTGCCCTTTAAGGTGGTGGTGTCTCAGCCATCCTGGCCCTGGTGGTGTCTC
 CATCATCTCCCTTATCATCCTCATCATGCTTTGGCAGAAAGCCACGTGGTTCAATCCCTAACCTCT
 CCTCGGTCTCGATTAAAGCTAGCTTGACTGACTGAGATACAGCGTACCTTCAGCTCACAGACATGATAAG
 ATACATTGATGAGTTTGGACAAACCACAACCTAGAATGCAGTGAAAAAATGCTTTATTTGTGAAATTTG
 TGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCATTC
 TTTTATGTTTTCAGGTTTCAGGGGGAGGTGTGGGAGGTTTTTTAAAGCAAGTAAAACCTCTACAAATGTGG
 TAGTCGTCAGCTATCCTGCAGGAACCTGTTTTATTTGAAAATCAATTCACAAAATCCGAGTAGTTATTTT
 GCCTCCCCCTTCCATTTAACAAGAATACACCAATCTCTCCCCACGCACAGCTTTAACAATTTGGATACC
 ATTAGATATAGACATGGTTTTAGATTCCACATTCCAAACAGTTTCAGAGCGAGCCAATCTGGGGTCAGT
 GATAGATAAAAATCCATCGGGATAGTCTTTTAAAGCGCTTTCACAGTCCAACCTGCTGCGGATGCGACTC
 CGGAGTCTGGATCACGGTCATCTGGAAGAAGACGATGGGAATCATAATCCGAAAACGGTATCGGACGA
 TTGTGTCTCATCAAACCCACAAGCAGCCGCTGTCTGCGTCCGTCGCTGCTGTTTATGGGATCA
 GGGTCCACAGTGTCTGAAGCATGATTTAATAGCCCTTAACATCAACTTTCTGGTGGATGCGCGCAG

CAACGCATTCTGATTTCACTCAAATCTTTGCAGTAGGTACAACACATTATTACAATATTGTTTAATAAAA
 CCATAATTTAAAAGCGCTCCAGCCAAAACCTCATATCTGATATAATCGCCCCCTGCATGACCATCATACCAA
 AGTTTAAATATAAATTTAAATGACGTTCCCTCAAAAACACACTACCCACATACATGATCTCTTTTGGCATG
 TGCATATTAACAATCTGTCTGTACCATGGACAACGTTGGTTAATCATGCAACCCAATATAACCTTCCGG
 AACCACACTGCCAACACCGCTCCCCAGCCATGCATTGAAGTGAACCCCTGCTGATTACAATGACAATGA
 AGAACCCAATTCTCTCGACCGTGAATCACTTGAGAATGAAAAATATCTATAGTGGCACAACATAGACAT
 AAATGCATGCATCTTCTCATAATTTTTAACTCCTCAGGATTTAGAAACATATCCCAGGGAATAGGAAGC
 TCTTGCAGAACAGTAAAGCTGGCAGAACAAGGAAGACCACGAACACAACCTTACACTATGCATAGTCATA
 GTATCACAATCTGGCAACAGCGGGTGGTCTTCAGTCATAGAAAGCTCGGGTTTCATTTTCCCTCACAACGT
 GGTAACCTGGGCTCTGGTGTAAAGGTGATGTCTGGCGCATGATGTGAGCGTGCAGCGCAACCTTGTCTATA
 ATGGAGTTGCTTCCCTGACATTCTCGTATTTTGTATAGCAAAAACGCGGCCCTGGCAGAACACACTCTTCT
 TCGCCTTCTATCCTGCCGCTTAGCGTGTCCGTGTGATAGTTCAAGTACAACCACACTCTTAAGTTGGT
 CAAAAGAATGCTGGCTTCAAGTTGTAATCAAACTCCATCGCATCTAATCGTTTCTGAGGAAATCATCCAA
 GCAATGCAACTGGATTGTGTTTTCAAGCAGGAGAGGAGAGGGAAGAGACGGAAGAACCATGTTAATTTTT
 ATTCCAAACGATCTCGCAGTACTTCAAATTTGTAGATCGCGCAGATGGCATCTCTCGCCCCCACTGTGTT
 GGTGAAAAAGCACAGCTAGATCAAAAGAAATGCGATTTTCAAGGTGCTCAACGGTGGCTTCCAGCAAAG
 CCTCCACGCGCACATCCAAGAACAAGAAATACCAAAAGAGGAGCATTTTCTAACTCCTCAATCATCA
 TATTACATTCCCTGCACCATCCCAGATAATTTTCAGCTTCCAGCCTTGAATTATTCGTGTGAGTTCTT
 GTGGTAAATCCAATCCACACATTAACAACAGGTCCCGGAGGGCGCCCTCCACCACCATTTCTAAACACA
 CCCTCATAATGACAAAATATCTTGCTCCTGTGTCACTGTAGCGAATTGAGAATGGCAACATCAATTGA
 CATGCCCTTGGCTCTAAGTTCTTCTTTAAGTTCTAGTTGTAAAAACCTCTCTCATATTTATCACCAACTG
 CTTAGCCAGAAGCCCCCGGGAACAAGAGCAGGGGACGCTACAGTGCAGTACAAGCGCAGACCTCCCCA
 ATTTGGCTCCAGCAAAAACAAGATTGGAATAAGCATATTTGGGAACCGCCAGTAATATCATCGAAGTTGCT
 GGAAATATAATCAGGCAGAGTTTCTTGTAAAAATGAATAAAAAGAAAAATTTGCCAAAAAACATTCAA
 AACCTCTGGGATGCAAATGCAATAGGTTACCGCGCTGCGCTCCAACATTGTTAGTTTTGAATTAGTCTG
 CAAAAATAAAAAAAAAAACAAGCGTCATATCATAGTAGCCTGACGAACAGATGGATAAATCAGTCTTTC
 CATCACAAGACAAGCCACAGGGTCTCCAGCTCGACCTCGTAAAACCTGTCATCATGATTAACAACAG
 CACCGAAAGTTCCCTCGCGGTGACCAGCATGAATAATCTTGATGAAGCATAACAATCCAGACATGTTAGC
 ATCAGTTAACGAGAAAAAACAGCCAACATAGCCTTGGGTATAATTATGCTTAATCGTAAGTATAGCAA
 AGCCACCCCTCGCGGATACAAAGTAAAAGGCACAGGAGAATAAAAAATATAATTATTTCTCTGCTGCTG
 TTCAGGCAACGTGCCCCCGGTCCCTCTAAATACACATACAAAAGCCTCATCAGCCATGGCTTACCAGAC
 AAAGTACAGCGGGCACACAAGCACAAGCTCTAAAGTGACTCTCCAACCTCTCCACAATATATATATAC
 ACAAGCCCTAAACTGACGTAATGGGAGTAAAGTGTAAAAATCCCGCCAAACCCAACACACACCCCCGAA
 ACTGCGTCACCAGGGAAAAGTACAGTTTCACTTCCGCAATCCCAACAGGCGTAACCTTCTCTTTCTCAC
 GGTACGTGATATCCCACTAACTTGCAACGTCAATTTCCACGGTGCACCGCCCTTTTAGCCGTTAAC
 CCCACAGCCAATCACACACGATCCACACTTTTTAAAATCACCTCATTTACATATTGGCACCATTCCAT
 CTATAAGGTATATTATATAGATAGA

Фиг. 53

