



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 015**

51 Int. Cl.:

C12N 15/29 (2006.01)

C07K 14/415 (2006.01)

A61K 38/56 (2006.01)

A61K 39/36 (2006.01)

A61K 31/7088 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04803421 .9**

96 Fecha de presentación : **01.12.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1709177**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.10.2006**

54

Título: **Secuencia de ADN y preparación recombinante de alérgenos mayores del grupo 4 de cereales.**

30

Prioridad: **16.12.2003 DE 103 59 351**

73

Titular/es: **MERCK PATENT GmbH**
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.07.2011

72

Inventor/es: **Fiebig, Helmut;**
Nandy, Andreas y
Cromwell, Oliver

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.07.2011

74

Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 363 015 T3

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

DESCRIPCIÓN

Secuencia de ADN y preparación recombinante de alérgenos mayores del grupo 4 de cereales

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere a la preparación de secuencias de ADN de alérgenos mayores del grupo 4 de cereales (Triticeae). La invención incluye también fragmentos, combinaciones nuevas de secuencias parciales y mutaciones puntuales con efecto hipoalérgénico. Las moléculas de ADN recombinante y los polipéptidos derivados, fragmentos, nuevas combinaciones de secuencias parciales y variantes se pueden utilizar para la terapia de enfermedades de alergia al polen. Las proteínas recombinantes preparadas se pueden emplear para el diagnóstico in vitro e in vivo de alergias al polen.

10 Las alergias del tipo 1 tienen importancia en todo el mundo. Hasta un 20% de la población de los países industrializados sufre de dolencias como rinitis alérgica, conjuntivitis o asma bronquial. Estas alergias son provocadas por alérgenos presentes en el aire (aeroalérgenos), que son liberados por fuentes de diferente procedencia, como polen de plantas, ácaros, gatos o perros. Hasta el 40% de estos alérgicos de tipo 1 muestran además reactividad IgE específica con alérgenos del polen de gramíneas, entre otros, alérgenos del polen de cereales (Freidhoff y col., 1986, J. Allergy Clin. Immunol. 78, 1190-2001). Entre los alérgenos del polen de cereales tienen una especial importancia los alérgenos del centeno.

20 Las sustancias desencadenantes de las alergias de tipo 1 son proteínas, glicoproteínas o polipéptidos. En personas sensibilizadas, tras la absorción en las mucosas estos alérgenos reaccionan con los anticuerpos IgE que están unidos a la superficie de los mastocitos. Cuando dos moléculas de IgE se enlazan a través de un alérgeno se produce la liberación de mediadores (p. ej., histamina, prostaglandinas) y citoquinas mediante las células efectoras y con ello se desencadenan los correspondientes síntomas clínicos.

Dependiendo de la frecuencia relativa con la que las moléculas de alérgeno individuales reaccionan con los anticuerpos IgE de los alérgicos, se diferencia entre alérgenos mayores y menores.

25 Los alérgenos del polen de diferentes especies de la familia de las gramíneas (Poaceae) se clasifican en grupos que son homólogos entre sí.

30 En particular las moléculas del grupo 4 de alérgenos mayores presentan entre sí una alta reactividad inmunológica cruzada, tanto con anticuerpos monoclonales de ratón como con anticuerpos IgE humanos (Fahlbusch y col., 1993 Clin. Exp. Allergy 23:51-60; Leduc-Brodard y col., 1996, J. Allergy Clin. Immunol. 98:1065-1072; Su y col., 1996, J. Allergy Clin. Immunol. 97:210; Fahlbusch y col., 1998, Clin. Exp. Allergy 28:799-807; Gavrovic-Jankulovic y col., 2000, Invest. Allergol. Clin. Immunol. 10 (6):361-367; Stumvoll y col. 2002, Biol. Chem. 383:1383-1396; Grote y col., 2002, Biol. Chem. 383:1441-1445; Andersson y Lidholm, 2003, Int. Arch. Allergy Immunol. 130:87-107; Mari, 2003, Clin. Exp. Allergy, 33 (1):43-51).

Hasta ahora no se conoce una secuencia de ADN completa de ningún alérgeno mayor del grupo 4.

35 De los alérgenos del grupo 4 de *Dactylus glomerata* hasta ahora solamente se han obtenido por degradación enzimática y se han secuenciado los péptidos:

DIYNYMEPYVSK (SEQ ID NO 13),

VDPTDYFGNEQ (SEQ ID NO 14),

ARTAWVDSGAQLGELSY (SEQ ID NO 15),

y GVLFNIIQVNYWFAP (SEQ ID NO 16, Leduc-Brodard y col., 1996, J. Allergy Clin. Immunol. 98: 1065-1072).

40 También se han obtenido por proteólisis y se han secuenciado péptidos de los alérgenos del grupo 4 de la gramínea subtropical Bermuda (*Cynodon dactylon*):

KTVKPLYIITP (SEQ ID NO 17),

KQVERDFLTSLTKDIPQLYLKS (SEQ ID NO 18),

TVKPLYIITPITAAMI (SEQ ID NO 19),

LRKYGTAADNVIDAKVVDAQGRL (SEQ ID NO 20),

KWQTVAPALPDPNM (SEQ ID NO 21),

VTWIESVPYIPMGDK (SEQ ID NO 22),

GTVRDLLXRSTNIKAFGKY (SEQ ID NO 23),

5 TSNIKAFGKYKSDYVLEPIPKKS (SEQ ID NO 24),

YRDLDLGVNQVVG (SEQ ID NO 25),

SATPPTHRSGVLFNI (SEQ ID NO 26),

y AAAALPTQVTRDIYAFMTPYVSKNPRQAYVNYRDL (SEQ ID NO 27, Liaw y col., 2001, Biochem. Biophys. Research Communication 280: 738-743).

10 Para *Lolium perenne* se describieron fragmentos de péptidos de alérgenos básicos del grupo 4 con las secuencias siguientes: FLEPVLGLIFPAGV (SEQ ID NO 28) y GLIEFPAGV (SEQ ID NO 29, Jaggi y col., 1989, Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 89: 342-348).

15 Como primera secuencia de un alérgeno del grupo 4 se ha resuelto por parte del inventor de la presente solicitud de patente la secuencia aún no publicada de Phl p 4 de *Phleum pratense* (SEQ ID NO 11) y se describe en la solicitud internacional WO 04/000881.

Hasta ahora no se sabe nada sobre las secuencias de los alérgenos mayores de grupo 4 de los cereales (Triceae).

20 Por consiguiente, el objeto en el que se basa la presente invención consiste en la preparación de secuencias de ADN de alérgenos mayores del grupo 4 de los cereales, en particular del alérgeno Sec c 4 de centeno (*Secale cereale*) (SEQ ID NO 1, 3), *Hor v 4* de cebada (*Hordeum vulgare*) (SEQ ID NO 5) y *Tri a 4* de trigo (*Triticum aestivum*) (SEQ ID NO 7, 9), así como de las correspondientes moléculas de ADN recombinante sobre cuya base se pueden expresar los alérgenos como proteína y se puede hacer accesible un aprovechamiento significativo como tal o en forma modificada. La secuencia de Phl p 4 (SEQ ID NO 11) ha sido el punto de partida para la presente invención.

Índice de secuencias según la invención

25 A las secuencias de ADN y proteínas de los alérgenos maduros según SEQ ID NO 1-10 las precede una secuencia señal. Con los codones de parada TGA o TAG en la secuencia de ADN termina el segmento codificante.

- Secuencia de ADN de Sec c 4. (a) Isoforma Sec c 4.01 (SEQ ID NO 1), (b) Isoforma Sec c 4.02 (SEQ ID NO 3).

- Secuencias de proteína (SEQ ID NO 2, 4) derivadas de las secuencias de ADN según SEQ ID NO 1 y 3.

- Secuencia de ADN de *Hor v 4* (SEQ ID NO 5).

- Secuencia de proteína (SEQ ID NO 6) derivada de la secuencia de ADN según SEQ ID NO 5.

30 - Secuencia de ADN de *Tri a 4*. (a) Isoforma *Tri a 4.01* (SEQ ID NO 7), (b) Isoforma *Tri a 4.02* (SEQ ID NO 9).

- Secuencias de proteína (SEQ ID NO 8, 10) derivadas de las secuencias de ADN según SEQ ID NO 7 y 9.

- Secuencia de ADN de Phl p 4 (SEQ ID NO 11) según SEQ ID NO 5 del documento WO 04/000881.

- Secuencia de proteína de Phl p 4 (SEQ ID NO 12) según SEQ ID NO 6 del documento WO 04/000881.

Descripción de la invención

35 Con la presente invención se proporcionan ahora por primera vez las secuencias de ADN del alérgeno mayor del polen de cereales Sec c 4, según SEQ ID NO 1 y 3.

Por consiguiente, son objeto de la presente invención las moléculas de ADN seleccionadas a partir de las secuencias de nucleótidos según SEQ ID NO 1 y 3.

La invención incluye también fragmentos, combinaciones nuevas de secuencias parciales y mutaciones puntuales con efecto hipoalérgico.

- 5 Por consiguiente, también son objeto de la invención las correspondientes secuencias parciales, una combinación de secuencias parciales o mutaciones de intercambio, eliminación o adición, los cuales codifican para un fragmento inmunomodulador y reactivo frente a células T de un alérgeno del grupo 4 de Poaceae.

10 Con el conocimiento de la secuencia de ADN de los alérgenos que existen en la naturaleza ahora sólo es posible preparar estos alérgenos como proteínas recombinantes, que se pueden emplear en el diagnóstico y la terapia de enfermedades alérgicas (Scheiner y Kraft, 1995, *Allergy* 50: 384-391).

15 La inmunoterapia específica o hiposensibilización representa una aproximación clásica al tratamiento terapéutico eficaz de las alergias (Fiebig, 1995, *Allergo J.* 4 (6): 336-339, Bousquet y col., 1998, *J. Allergy Clin. Immunol.* 102(4): 558-562). Así, se inyectan de forma subcutánea a los pacientes extractos de alérgenos naturales en dosis crecientes. No obstante, con este método existe el peligro de reacciones alérgicas o incluso de un choque anafiláctico. Para minimizar estos riesgos se emplean preparados innovadores en forma de alérgoides. Se trata de extractos de alérgenos modificados químicamente que presentan una reactividad IgE claramente reducida, aunque presentan idéntica reactividad frente a células T en comparación con el extracto no tratado (Fiebig, 1995, *Allergo J.* 4 (7): 377-382).

20 Sería posible una optimización más amplia de la terapia con alérgenos pre-parados de forma recombinante. Cócteles definidos, dado el caso basados en el patrón de sensibilización individual del paciente, de alérgenos recombinantes de elevada pureza podrían reemplazar a los extractos de fuentes de alérgenos naturales, ya que éstos, aparte de los diferentes alérgenos, contienen una gran cantidad de proteínas acompañantes inmunogénicas pero no alérgicas.

Perspectivas realistas, que podrían conducir a una hiposensibilización segura con productos de expresión, ofrecen alérgenos recombinantes mutados dirigidos en los cuales se han eliminado de forma específica epítomos IgE, sin perjudicar a los epítomos de células T esenciales para la terapia (Schramm y col., 1999, *J. Immunol.* 162: 2406-2414).

25 Otra posibilidad de influir terapéuticamente en el equilibrio alterado de las células TH en los alérgicos es la vacunación inmunoterapéutica con ADN. Se trata de un tratamiento con ADN con capacidad de expresión que codifica para los alérgenos relevantes. Las primeras pruebas experimentales de la influencia alergenoespecífica de la respuesta inmune se obtuvieron en roedores mediante la inyección de ADN codificante de alérgeno (Hsu y col., 1996, *Nature Medicine* 2 (5): 540-544).

30 Por consiguiente, también es objeto de la presente invención una molécula de ADN descrita previamente o a continuación, o un vector de expresión recombinante correspondiente como medicamento.

Las correspondientes proteínas preparadas de forma recombinante se pueden emplear para la terapia y para el diagnóstico in vitro e in vivo de alergias al polen.

35 Para la preparación del alérgeno recombinante, el ácido nucleico clonado se liga a un vector de expresión y esta construcción se expresa en un organismo huésped apropiado. Tras la purificación bioquímica, se obtiene este alérgeno recombinante para la detección de anticuerpos IgE en procedimientos establecidos.

Por consiguiente, también es objeto de la presente invención un vector de expresión recombinante que contiene una molécula de ADN descrita pre-viamente o a continuación, unida funcionalmente con una secuencia control de expresión y un organismo huésped, transformado con la molécula de ADN indicada o el vector de expresión indicado.

40 Asimismo, es objeto de la invención el uso de al menos una molécula de ADN descrita anteriormente o al menos un vector de expresión descrito anteriormente para la preparación de un medicamento para la vacunación inmunoterapéutica con ADN de pacientes con alergias en cuya activación están implicados alérgenos del grupo 4 de Poaceae, preferentemente Triticeae, en particular Sec c 4, Hor v 4, Tri a 4, y/o para la prevención de dichas alergias.

45 Como ya se ha mencionado la invención se puede emplear como un componente esencial en un preparado que contiene alérgenos o ácidos nucleicos recombinantes para la inmunoterapia específica. Así, se presentan varias posibilidades. Por un lado, la proteína no modificada en la estructura primaria puede formar parte del preparado. Por otro lado, mediante la delección dirigida de epítomos IgE de la molécula completa o mediante la preparación de fragmentos individuales que codifican para epítomos de células T, se emplea para la terapia según la invención una forma (alergoide) hipoalérgica para evitar efectos secundarios no deseados. Finalmente, mediante el propio ácido

nucleico, cuando éste se liga con un vector de expresión eucariótico, se consigue un preparado que aplicado directamente modifica el estado inmune alérgico en el sentido terapéutico.

Además, la presente invención trata de polipéptidos que codifican para una o varias moléculas de ADN descritas anteriormente, preferentemente en su calidad como medicamentos.

5 Así, se trata de proteínas correspondientes a una secuencia de aminoácidos según SEQ ID NO 2 o 4. En particular se trata de las proteínas maduras (sin la parte de secuencia señal), empezando con el aminoácido 23 (SEQ ID NO 2 y 4). Además, la invención se refiere a proteínas que contienen estas secuencias de aminoácidos o partes de estas secuencias.

10 Además, la invención se refiere también a un procedimiento para la preparación de dichos polipéptidos mediante el cultivo de un organismo huésped y la obtención de los correspondientes polipéptidos a partir del cultivo.

También según la invención se emplea al menos un polipéptido descrito anteriormente para la preparación de un medicamento para el diagnóstico y/o tratamiento de alergias en cuya activación están implicados alérgenos del grupo 4 de Poaceae, preferentemente Triticeae, en particular Sec c 4, Hor v 4, Tri a 4, así como para la prevención de dichas alergias.

15 Para la determinación de las secuencias de proteínas y ADN según la invención se procede como sigue:

Sec c 4 de centeno

20 1. Partiendo de la secuencia de ADN de Phl p 4 (SEQ ID NO 12, WO 04/000881) se generaron cebadores específicos (Tab. 1) derivados de la secuencia Phl p 4. Mediante PCR con los cebadores #87 y #83 se obtuvieron cinco clones de ADN de polen de centeno. El fragmento 1 del gen Sec c 4 amplificado correspondiente a estos clones codifica para un polipéptido correspondiente a los aminoácidos 68-401 de Phl p 4 (SEQ ID NO 12).

25 2. Con la secuencia parcial Sec c 4 se realizó una búsqueda en la base de datos EST. Sin embargo, en la base de datos EST especializada en centeno no se pudieron encontrar secuencias homólogas. En lugar de esto, se encontraron fragmentos EST individuales, homólogos, no solapados en las bases de datos EST especializadas en cebada y trigo. Los fragmentos EST individuales alcanzan hasta el segmento 5'-UTR, otros hasta el segmento 3'-UTR (UTR = segmento no traducido) de los genes correspondientes.

3. Sin embargo, a partir de las secuencias EST encontradas en las bases de datos no se puede construir ningún gen completo del grupo 4 de trigo o cebada, ya que estas secuencias no se solapan y no se conoce ningún gen homólogo del grupo 4. Sin embargo, estas secuencias EST se pudieron clasificar según la secuencia Phl p 4 (SEQ ID NO 11) y el fragmento Sec c 4 obtenido en la etapa 1 y sirvieron como patrón para la preparación de cebadores de PCR.

30 4. Con ayuda de los cebadores #195 y #189 preparados de este modo se pudieron obtener tres clones mediante PCR. El cebador #195 derivó de una secuencia EST de cebada, el cebador #189 es un cebador específico de Phl p 4 y solapa el codón de parada de Phl p 4, así como los codones de los 10 aminoácidos C-terminales de Phl p 4. El fragmento 2 de Sec c 4 amplificado de este modo codifica para un polipéptido, empezando dentro de la secuencia señal y terminando con la posición que se corresponde con la posición 490 de Phl p 4. Este polipéptido cubre el extremo N de Sec c 4.

35 5a. Otros tres clones se obtuvieron mediante PCR con los cebadores #195 y #202. Ambos cebadores derivaron de las secuencias EST de cebada. El gen 3 de Sec c 4 amplificado codifica para los aminoácidos correspondientes empezando dentro de la secuencia señal y terminando en el extremo C de Sec c 4.

La secuencia completa de Sec c 4 madura se obtiene por tanto en la secuencia definida.

Las dos siguientes etapas 5b y 5c sirven para asegurar los resultados obtenidos en la etapa 5a:

40 5b. Otro clon se obtuvo mediante PCR con los cebadores #195 y #203. El cebador #195 derivó de una secuencia EST de cebada y el cebador #203, de una secuencia EST de trigo. El gen Sec c 4 amplificado codifica para los aminoácidos correspondientes empezando dentro de la secuencia señal y terminando en el extremo C de Sec c 4. La secuencia completa de Sec c 4 madura se obtiene por tanto en la secuencia definida.

45 5c. Otro clon se obtuvo mediante PCR con los cebadores #195 y #198. El gen Sec c 4 amplificado codifica para los aminoácidos correspondientes empezando dentro de la secuencia señal y terminando en el extremo C de Sec c 4. La secuencia completa de Sec c 4 madura se obtiene por tanto en la secuencia definida.

Se encontraron dos isoformas Sec c 4.01 y 4.02. Los alérgenos maduros empiezan con el aminoácido 23 de la secuencia según SEQ ID NO 2, 4 y 6.

Hor v 4 de cebada

5 Con ayuda de las secuencias Sec c 4 obtenidas como se describe previamente se han podido encontrar en las bases de datos EST fragmentos EST homólogos a *Hordeum vulgare*. Sin embargo, estos fragmentos no se solapan formando un gen completo. Aunque según las secuencias EST encontradas se pudieron generar cebadores específicos de Hor v 4, que se emplearon para una amplificación del gen Hor v 4 a partir de ADN genómico.

En total se analizaron 15 clones.

4 clones se obtuvieron mediante PCR con los cebadores #195 y #198.

10 4 clones se obtuvieron mediante PCR con los cebadores #195 y #202.

3 clones se obtuvieron mediante PCR con los cebadores #194 y #198.

4 clones se obtuvieron mediante PCR con los cebadores #194 y #202.

La secuencia de la proteína derivada empieza dentro de la secuencia señal de Hor v 4 y llega hasta el extremo C-terminal de la proteína (a partir del aminoácido 23 de SEQ ID NO 6).

15 Tri a 4 de trigo

Con ayuda de la secuencia Sec c 4 obtenida como se describe previamente se han podido encontrar en las bases de datos EST fragmentos EST homólogos a *Triticum aestivum*. Sin embargo, estos fragmentos no se solapan formando un gen completo. Aunque según las secuencias EST encontradas se pudieron generar los cebadores específicos de Tri a 4 #199, #203, #204 y #206, que se emplearon para una amplificación del gen Tri a 4 a partir de ADN genómico.

20 En total se analizaron 13 clones.

4 clones se obtuvieron mediante PCR con los cebadores #204 y #203.

4 clones se obtuvieron mediante PCR con los cebadores #204 y #199.

3 clones se obtuvieron mediante PCR con los cebadores #206 y #203.

4 clones se obtuvieron mediante PCR con los cebadores #206 y #199.

25 Las secuencias de proteína derivadas empiezan dentro de la secuencia señal de Tri a 4 y llegan hasta el extremo C-terminal de la proteína.

Se encontraron dos variantes Tri a 4.01 (a partir del aminoácido 22 de SEQ ID NO 8) y Tri a 4.02 (a partir del aminoácido 22 de SEQ ID NO 10).

30 Para la preparación de los alérgenos recombinantes según la invención se construyeron secuencias de ADN según SEQ ID NO 1, 3, 5, 7 y 9 en vectores de expresión (p. ej., pProEx, pSE 380). Para los aminoácidos N-terminales conocidos a partir de la secuenciación de la proteína se emplearon codones optimizados de *E. coli*.

Tras la transformación en *E. coli*, la expresión y la purificación del alérgeno recombinante según la invención mediante diferentes técnicas de separación, la proteína obtenida se sometió a un proceso de replegado.

35 Ambos alérgenos se pueden emplear para el diagnóstico altamente específico de alergias al polen de gramíneas. Este diagnóstico se puede realizar in vitro mediante la detección de anticuerpos específicos (IgE, IgG1 - 4, IgA) y la reacción con células efectoras cargadas con IgE (p. ej., basófilos de la sangre) o in vivo mediante reacciones de ensayos en la piel y provocación en el órgano de reacción.

40 La reacción de los alérgenos según la invención con linfocitos T de alérgicos al polen de gramíneas se puede comprobar mediante la estimulación alergenoespecífica de los linfocitos T para la proliferación y síntesis de citoquina, tanto con células T en linfocitos sanguíneos de preparación reciente como en líneas y clones de células T establecidas reactivas frente a nSec c 4, nHor v 4 o nTri a 4.

5 Mediante mutagénesis dirigida al sitio se modificaron tripletes codificantes para la cisteína, de manera que codifican para otros aminoácidos, preferentemente serina. Se prepararon variantes, tanto en las que se reemplazaron cisteínas individuales como aquellas en las que se modificaron diferentes combinaciones de 2 restos cisteína o todas las cisteínas. Las proteínas expresadas de estas mutaciones puntuales de cisteína presentan una reactividad fuertemente reducida o inexistente con anticuerpos IgE de alérgicos, aunque reaccionan con los linfocitos T de estos pacientes.

Por consiguiente, también es objeto de la presente invención una molécula de ADN descrita previamente o a continuación, en la que mediante muta génesis dirigida al sitio, varios o todos los restos cisteína del polipéptido correspondiente se intercambiaron por otro aminoácido.

10 La actividad inmunomoduladora de los fragmentos hipoalérgicos que corresponden a polipéptidos con epítomos de células T, así como la de las mutaciones puntuales hipoalérgicas (p. ej., intercambios de cisteína) se puede comprobar mediante su reacción con las células T de los alérgicos al polen de gramíneas.

Dichos fragmentos o mutaciones puntuales de cisteína hipoalérgicos se pueden emplear como preparados para la hiposensibilización de alérgicos, ya que reaccionan con la misma eficacia con las células T, aunque a causa de la reducida o inexistente reactividad IgE ocasionan pocos efectos secundarios producidos por IgE.

15 Si los ácidos nucleicos que codifican para las variantes de alérgenos hipo-alérgicos según la invención o las moléculas de ADN no modificadas según la invención se ligan con un vector de expresión humano, estas construcciones se pueden emplear también como preparados para una terapia inmune (vacunación con ADN).

20 Finalmente, son objeto de la presente invención preparaciones farmacéuticas que contienen al menos una molécula de ADN descrita anteriormente o al menos un vector de expresión descrito anteriormente y dado el caso otros principios activos y/o coadyuvantes para la vacunación inmunoterapéutica con ADN de pacientes con alergias, en cuya activación están implicados alérgenos del grupo 4 de Poaceae, preferentemente Triticeae, en particular Sec c 4, Hor v 4, Tri a 4, y/o para la prevención de dichas alergias.

Otro grupo de preparaciones farmacéuticas según la invención, en lugar de ADN contiene al menos un polipéptido descrito anteriormente y es adecuado para el diagnóstico y/o tratamiento de las alergias indicadas.

25 Las preparaciones farmacéuticas en el sentido de la presente invención contienen como principio activo un polipéptido según la invención o un vector de expresión y/o sus respectivos derivados de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones. Así, los principios activos según la invención pueden mezclarse con al menos un excipiente o coadyuvante sólido, líquido y/o semilíquido y, en su caso, combinarse con uno o varios principios activos diferentes en una forma de dosificación adecuada.

30 Como coadyuvantes son particularmente apropiados el ADN inmunoestimulante u oligonucleótidos con motivos CpG.

35 Estas preparaciones se pueden emplear como agentes terapéuticos o diagnósticos en medicina humana o veterinaria. Como excipientes entran en consideración sustancias orgánicas o inorgánicas apropiadas para la aplicación parenteral y que no influyen negativamente en el efecto del principio activo según la invención. Para la aplicación parenteral se emplean en particular soluciones, preferiblemente soluciones oleosas o acuosas, otras suspensiones, emulsiones o implantes. El principio activo según la invención también se puede liofilizar y los liofilizados obtenidos se pueden emplear, por ejemplo, para la preparación de preparados inyectables. Las preparaciones indicadas se pueden esterilizar y/o pueden contener coadyuvantes como conservantes, estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, sustancias tampón y/o varios principios activos distintos.

40 Además, mediante la formulación correspondiente del principio activo según la invención se pueden obtener preparados de depósito, por ejemplo mediante adsorción en hidróxido de aluminio.

Por tanto, la invención también sirve para mejorar el diagnóstico in vitro en el marco de una identificación de componentes alérgenos activadores del espectro de sensibilización específico de los pacientes. La invención sirve también para la preparación de preparados claramente mejorados para la inmunoterapia específica de alergias al polen de gramíneas.

45 Tabla 1 Cebadores empleados

a) Sec c 4

Cebador nº	SEQ ID NO	Secuencia
#0083	30	GGCTCCC GGGCGAACCAGTAG
#0087	31	ACCAACGCCTCCACATCCAGTC

ES 2 363 015 T3

#0189	32	GATAAGCTTCTCGAGTGATTAGTACTTTTTGATCAGCGGCGGGAT GCTC
#0195	33	GCTCTCGATCGGCTACAATGGCG
#0198	34	CACGCACTACAAATCTCCATGCAAG
#0202	35	CATGCTTGATCCTTATTCTACTAGTTGGGC
#0203	36	TACGCACGATCCTTATTCTACTAGTTGGGC

a) Hor v 4

Cebador nº	SEQ ID NO	Secuencia
#0194	37	GCCTTGTCTGCCACCACGCCGCGCCACC
#0195	38	GCTCTCGATCGGCTACAATGGCG
#0198	39	CACGCACTACAAATCTCCATGCAAG
#0202	40	CATGCTTGATCCTTATTCTACTAGTTGGGC

c) Tri a 4

Cebador nº	SEQ ID NO	Secuencia
#0199	41	CACGCACTAAATCTCCATGCAAG
#0203	42	TACGCACGATCCTTATTCTACTAGTTGGGC
#0204	43	AAGCTCTATCGCCTACAATGGCG
#0206	44	GGTGCTCCTCTTCTGCGCCTTGTC

5

Protocolo de secuencia

<110> Merck Patent GmbH

<120> Secuencia de ADN y preparación recombinante de alérgenos mayores del grupo 4 de cereales

<130> P 03/239

<140> DE 10359351.9

<141> 2003-12-16

<160> 44

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 1603

<212> ADN

<213> Sec c 4

<220>

<221> Codón de parada

<222> (1555) .. (1557)

<223>

<220>

<221> Secuencia de señal de ADN

<222> (1) .. (66)

<223>

<220>

<221> Secuencia de señal de PROT

<222> (1)..(22)

<223>

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1557)

<223>

<400> 1

aac tat agg gcc ttc gcg ctg gcg ctc ctc ttc tgc gcc ttg tcc tgc	48
Asn Tyr Arg Ala Phe Ala Leu Ala Leu Leu Phe Cys Ala Leu Ser Cys	
1 5 10 15	
caa gcc gcc gcg gcc gcc tac gcg ccc gtg cct gcc aag gcg gac ttc	96
Gln Ala Ala Ala Ala Tyr Ala Pro Val Pro Ala Lys Ala Asp Phe	
20 25 30	
ctc gga tgc ctc atg aag gag ata ccg gcc cgc ctc ctc tac gcc aag	144
Leu Gly Cys Leu Met Lys Glu Ile Pro Ala Arg Leu Leu Tyr Ala Lys	
35 40 45	
agc tcg cct gac tac ccc acc gtg ctg gcg cag acc atc agg aac tcg	192
Ser Ser Pro Asp Tyr Pro Thr Val Leu Ala Gln Thr Ile Arg Asn Ser	
50 55 60	
cgg tgg tcg tcg ccg cag aac gtg aag ccg atc tac atc atc acc ccc	240
Arg Trp Ser Ser Pro Gln Asn Val Lys Pro Ile Tyr Ile Ile Thr Pro	
65 70 75 80	
acc aac gcc tcg cac atc cag tcc gcg gtg gtg tgc ggc cgc cgg cac	288
Thr Asn Ala Ser His Ile Gln Ser Ala Val Val Cys Gly Arg Arg His	
85 90 95	
ggc atc cgc ctc cgc gtg cgg agc ggc ggc cac gac tac gag ggc ctg	336
Gly Ile Arg Leu Arg Val Arg Ser Gly Gly His Asp Tyr Glu Gly Leu	
100 105 110	
tcg tac cgg tct gag aaa ccc gag acg ttc gcc gtc gtc gac ctc aac	384
Ser Tyr Arg Ser Glu Lys Pro Glu Thr Phe Ala Val Val Asp Leu Asn	
115 120 125	
aag atg cgg gca gtg tcg gtc gac ggc tac gcc cgc acg gcg tgg gtc	432
Lys Met Arg Ala Val Ser Val Asp Gly Tyr Ala Arg Thr Ala Trp Val	
130 135 140	
gaa tcc ggc gcg cag ctc ggc gag ctc tac tac gcg atc gcc aag aac	480
Glu Ser Gly Ala Gln Leu Gly Glu Leu Tyr Tyr Ala Ile Ala Lys Asn	
145 150 155 160	

ES 2 363 015 T3

agc ccc gtg ctc gcg ttc ccg gct ggc gtc tgc ccg tcc atc ggc gtc 528
 Ser Pro Val Leu Ala Phe Pro Ala Gly Val Cys Pro Ser Ile Gly Val
 165 170 175

ggc ggc aac ttc gca ggc ggc ggc ttt ggc atg ctg ctg cgc aag tac 576
 Gly Gly Asn Phe Ala Gly Gly Gly Phe Gly Met Leu Leu Arg Lys Tyr
 180 185 190

ggc atc gcc gct gag aac gtc atc gac gtc aag gtg gtc gac ccc aac 624
 Gly Ile Ala Ala Glu Asn Val Ile Asp Val Lys Val Val Asp Pro Asn
 195 200 205

ggc aag ctg ctc gac aag agc tcc atg agc gcg gac cac ttc tgg gcc 672
 Gly Lys Leu Leu Asp Lys Ser Ser Met Ser Ala Asp His Phe Trp Ala
 210 215 220

gtt agg ggc ggc ggc gga gag agc ttt ggc atc gtc gtc tcg tgg cag 720
 Val Arg Gly Gly Gly Gly Glu Ser Phe Gly Ile Val Val Ser Trp Gln
 225 230 235 240

gtg aag ctc ctg ccg gtg cct ccc acc gtg acc gtg ctc aag atc ccc 768
 Val Lys Leu Leu Pro Val Pro Pro Thr Val Thr Val Leu Lys Ile Pro
 245 250 255

aag acg gtg caa gaa ggc gcc ata gac ctc gtc aac aag tgg cag ctg 816
 Lys Thr Val Gln Glu Gly Ala Ile Asp Leu Val Asn Lys Trp Gln Leu
 260 265 270

gtc ggg ccg gca ctt ccc ggc gac ctc atg atc cgc atc atc ctt gcc 864
 Val Gly Pro Ala Leu Pro Gly Asp Leu Met Ile Arg Ile Ile Leu Ala
 275 280 285

ggg aac agc gcg acg ttc gag gcc atg tac ctg ggc acc tgc agt acc 912
 Gly Asn Ser Ala Thr Phe Glu Ala Met Tyr Leu Gly Thr Cys Ser Thr
 290 295 300

ctg acg ccg ctg atg agc agc aaa ttc ccc gag ctt ggc atg aac ccc 960
 Leu Thr Pro Leu Met Ser Ser Lys Phe Pro Glu Leu Gly Met Asn Pro
 305 310 315 320

tcg cac tgc aac gag atg tcc tgg atc aag tcc atc ccc ttc atc cac 1008
 Ser His Cys Asn Glu Met Ser Trp Ile Lys Ser Ile Pro Phe Ile His
 325 330 335

ctc ggc aag cag aac ctc gac gac ctc ctc aac cgg aac aac acc ttc 1056
 Leu Gly Lys Gln Asn Leu Asp Asp Leu Leu Asn Arg Asn Asn Thr Phe
 340 345 350

aaa cca ttc gcc gaa tac aag tcg gac tac gtg tac cag ccc ttc ccc 1104
 Lys Pro Phe Ala Glu Tyr Lys Ser Asp Tyr Val Tyr Gln Pro Phe Pro
 355 360 365

aag ccc gtg tgg gag cag atc ttc ggc tgg ctt gtg aag ccc ggc gcg 1152
 Lys Pro Val Trp Glu Gln Ile Phe Gly Trp Leu Val Lys Pro Gly Ala
 370 375 380

ggg atc atg atc atg gac ccc tat ggc gcc acc atc agc gct acc ccc 1200
 Gly Ile Met Ile Met Asp Pro Tyr Gly Ala Thr Ile Ser Ala Thr Pro
 385 390 395 400

gaa gcg gcg acg ccg ttc cct cac cgc cag ggc gtc ctc ttc aac atc 1248

ES 2 363 015 T3

Glu Ala Ala Thr Pro Phe Pro His Arg Gln Gly Val Leu Phe Asn Ile
405 410 415

cag tac gtc aac tac tgg ttc gct gag tca gcc ggc gcg gcg ccg ctg 1296
Gln Tyr Val Asn Tyr Trp Phe Ala Glu Ser Ala Gly Ala Ala Pro Leu
420 425 430

cag tgg agc aag gac ata tac aag ttc atg gag ccg tac gtg agc aaa 1344
Gln Trp Ser Lys Asp Ile Tyr Lys Phe Met Glu Pro Tyr Val Ser Lys
435 440 445

aat ccc agg cag gcg tat gcc aac tac agg gac atc gac ctt ggc agg 1392
Asn Pro Arg Gln Ala Tyr Ala Asn Tyr Arg Asp Ile Asp Leu Gly Arg
450 455 460

aat gag gtg gtg aac gac atc tcc acc tac agc agc ggc aaa gtg tgg 1440
Asn Glu Val Val Asn Asp Ile Ser Thr Tyr Ser Ser Gly Lys Val Trp
465 470 475 480

ggt gag aag tac ttc aag ggc aac ttc caa agg ctc gcc att acc aag 1488
Gly Glu Lys Tyr Phe Lys Gly Asn Phe Gln Arg Leu Ala Ile Thr Lys
485 490 495

ggc aag gtg gat cct cag gac tac ttc agg aac gag cag agc atc ccg 1536
Gly Lys Val Asp Pro Gln Asp Tyr Phe Arg Asn Glu Gln Ser Ile Pro
500 505 510

cca ctg gtc gag aag tac tga tgcaggacct tgcattgaaa tttagtgcgt 1587
Pro Leu Val Glu Lys Tyr
515

ggttggcggtt tcacat 1603

<210> 2

<211> 518

<212> PRT

<213> Sec c 4

<400> 2

Asn Tyr Arg Ala Phe Ala Leu Ala Leu Leu Phe Cys Ala Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Ala Ala Ala Tyr Ala Pro Val Pro Ala Lys Ala Asp Phe
20 25 30

Leu Gly Cys Leu Met Lys Glu Ile Pro Ala Arg Leu Leu Tyr Ala Lys
35 40 45

Ser Ser Pro Asp Tyr Pro Thr Val Leu Ala Gln Thr Ile Arg Asn Ser
50 55 60

ES 2 363 015 T3

Arg Trp Ser Ser Pro Gln Asn Val Lys Pro Ile Tyr Ile Ile Thr Pro
65 70 75 80

Thr Asn Ala Ser His Ile Gln Ser Ala Val Val Cys Gly Arg Arg His
85 90 95

Gly Ile Arg Leu Arg Val Arg Ser Gly Gly His Asp Tyr Glu Gly Leu
100 105 110

Ser Tyr Arg Ser Glu Lys Pro Glu Thr Phe Ala Val Val Asp Leu Asn
115 120 125

Lys Met Arg Ala Val Ser Val Asp Gly Tyr Ala Arg Thr Ala Trp Val
130 135 140

Glu Ser Gly Ala Gln Leu Gly Glu Leu Tyr Tyr Ala Ile Ala Lys Asn
145 150 155 160

Ser Pro Val Leu Ala Phe Pro Ala Gly Val Cys Pro Ser Ile Gly Val
165 170 175

Gly Gly Asn Phe Ala Gly Gly Gly Phe Gly Met Leu Leu Arg Lys Tyr
180 185 190

Gly Ile Ala Ala Glu Asn Val Ile Asp Val Lys Val Val Asp Pro Asn
195 200 205

Gly Lys Leu Leu Asp Lys Ser Ser Met Ser Ala Asp His Phe Trp Ala
210 215 220

Val Arg Gly Gly Gly Gly Glu Ser Phe Gly Ile Val Val Ser Trp Gln
225 230 235 240

Val Lys Leu Leu Pro Val Pro Pro Thr Val Thr Val Leu Lys Ile Pro
245 250 255

Lys Thr Val Gln Glu Gly Ala Ile Asp Leu Val Asn Lys Trp Gln Leu
260 265 270

Val Gly Pro Ala Leu Pro Gly Asp Leu Met Ile Arg Ile Ile Leu Ala
275 280 285

Gly Asn Ser Ala Thr Phe Glu Ala Met Tyr Leu Gly Thr Cys Ser Thr
290 295 300

Leu Thr Pro Leu Met Ser Ser Lys Phe Pro Glu Leu Gly Met Asn Pro
305 310 315 320

ES 2 363 015 T3

Ser His Cys Asn Glu Met Ser Trp Ile Lys Ser Ile Pro Phe Ile His
 325 330 335

Leu Gly Lys Gln Asn Leu Asp Asp Leu Leu Asn Arg Asn Asn Thr Phe
 340 345 350

Lys Pro Phe Ala Glu Tyr Lys Ser Asp Tyr Val Tyr Gln Pro Phe Pro
 355 360 365

Lys Pro Val Trp Glu Gln Ile Phe Gly Trp Leu Val Lys Pro Gly Ala
 370 375 380

Gly Ile Met Ile Met Asp Pro Tyr Gly Ala Thr Ile Ser Ala Thr Pro
 385 390 395 400

Glu Ala Ala Thr Pro Phe Pro His Arg Gln Gly Val Leu Phe Asn Ile
 405 410 415

Gln Tyr Val Asn Tyr Trp Phe Ala Glu Ser Ala Gly Ala Ala Pro Leu
 420 425 430

Gln Trp Ser Lys Asp Ile Tyr Lys Phe Met Glu Pro Tyr Val Ser Lys
 435 440 445

Asn Pro Arg Gln Ala Tyr Ala Asn Tyr Arg Asp Ile Asp Leu Gly Arg
 450 455 460

Asn Glu Val Val Asn Asp Ile Ser Thr Tyr Ser Ser Gly Lys Val Trp
 465 470 475 480

Gly Glu Lys Tyr Phe Lys Gly Asn Phe Gln Arg Leu Ala Ile Thr Lys
 485 490 495

Gly Lys Val Asp Pro Gln Asp Tyr Phe Arg Asn Glu Gln Ser Ile Pro
 500 505 510

Pro Leu Val Glu Lys Tyr
 515

<210> 3

<211> 1644

<212> DNA

<213> Sec c 4

<220>

<221> Codón de parada

<222> (1561) .. (1563)

<223>

<220>

<221> secuencia de señal de ADN

<222> (1) .. (66)

<223>

<220>

<221> Secuencia de señal de PROT

<222> (1) .. (22)

<223>

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (1563)

<223>

<400> 3

aac tcg agg gcc ttt gct ctg gtg ccc ctc ctc atc tgc gtc ttg tcc 48
 Asn Ser Arg Ala Phe Ala Leu Val Pro Leu Leu Ile Cys Val Leu Ser
 1 5 10 15

tgc cac gcc gcc gtc tcc tac gcg gcg gcg ccg gtg ccg gcc aag gag 96
 Cys His Ala Ala Val Ser Tyr Ala Ala Ala Pro Val Pro Ala Lys Glu
 20 25 30

gac ttc ttc gga tgc ctg gtg aag gag ata ccg gcc cgc ctc ctc tac 144
 Asp Phe Phe Gly Cys Leu Val Lys Glu Ile Pro Ala Arg Leu Leu Tyr
 35 40 45

gcc aag agc tcg cct gcc ttc ccc acc gtc ctg gcg cag acc atc agg 192
 Ala Lys Ser Ser Pro Ala Phe Pro Thr Val Leu Ala Gln Thr Ile Arg
 50 55 60

aac tcg cgg tgg tcg tcg ccg cag agc gtg aag ccg ctc tac atc atc 240
 Asn Ser Arg Trp Ser Ser Pro Gln Ser Val Lys Pro Leu Tyr Ile Ile
 65 70 75 80

ES 2 363 015 T3

acc ccc acc aac gcc tcc cac atc cag tcc gcg gtg gtg tgc ggc cgc	288
Thr Pro Thr Asn Ala Ser His Ile Gln Ser Ala Val Val Cys Gly Arg	
85 90 95	
cgg cac ggc gtc cgc atc cgc gtg cgg agc ggc ggc cac gac tac gag	336
Arg His Gly Val Arg Ile Arg Val Arg Ser Gly Gly His Asp Tyr Glu	
100 105 110	
ggc ctg tcg tac cgg tcc gag cgc ccc gag gcg ttc gcc gtc gtc gac	384
Gly Leu Ser Tyr Arg Ser Glu Arg Pro Glu Ala Phe Ala Val Val Asp	
115 120 125	
ctc aac aag atg cgg gcc gtg gtg gtc gac ggc aag gct cgc acg gcg	432
Leu Asn Lys Met Arg Ala Val Val Val Asp Gly Lys Ala Arg Thr Ala	
130 135 140	
tgg gtg gac tcc ggt gcg cag ctc ggc gag ctc tac tac gcc atc gcc	480
Trp Val Asp Ser Gly Ala Gln Leu Gly Glu Leu Tyr Tyr Ala Ile Ala	
145 150 155 160	
aag aac agc ccc gtg ctc gcg ttc ccg gcc ggc gtt tgc ccg acc att	528
Lys Asn Ser Pro Val Leu Ala Phe Pro Ala Gly Val Cys Pro Thr Ile	
165 170 175	
ggt gta ggc ggc aac ttc gct ggc ggc ggc ttc ggc atg ctg ctg cgc	576
Gly Val Gly Gly Asn Phe Ala Gly Gly Gly Phe Gly Met Leu Leu Arg	
180 185 190	
aag tac ggc atc gcc gcc gag aac gtc atc gac gtg aag gtg gtc gac	624
Lys Tyr Gly Ile Ala Ala Glu Asn Val Ile Asp Val Lys Val Val Asp	
195 200 205	
gcc aac ggc aca ctg ctc gac aag agc tcc atg agc gcg gat cac ttc	672
Ala Asn Gly Thr Leu Leu Asp Lys Ser Ser Met Ser Ala Asp His Phe	
210 215 220	
tgg gcc gtc agg ggc ggc ggc gga gag agc ttc ggc atc gtc gtg tcg	720
Trp Ala Val Arg Gly Gly Gly Glu Ser Phe Gly Ile Val Val Ser	
225 230 235 240	
tgg cag gtg aag ctc ctc ccg gtg cct ccc acc gtg acc gtg ttc aag	768
Trp Gln Val Lys Leu Leu Pro Val Pro Pro Thr Val Thr Val Phe Lys	
245 250 255	
atc ccc aag acg gtg caa gaa ggc gcc gta gag ctc atc aac aag tgg	816
Ile Pro Lys Thr Val Gln Glu Gly Ala Val Glu Leu Ile Asn Lys Trp	
260 265 270	
cag cta gtc gcg ccg gcc ctc ccc gac gac ctg atg atc cgc atc atc	864
Gln Leu Val Ala Pro Ala Leu Pro Asp Asp Leu Met Ile Arg Ile Ile	
275 280 285	
gct ttc ggc ggc acc gcc aag ttc gag gcc atg tac ctg ggc acc tgc	912
Ala Phe Gly Gly Thr Ala Lys Phe Glu Ala Met Tyr Leu Gly Thr Cys	
290 295 300	
aaa gcc ctg aca ccg ctg atg agc agc aga ttc ccc gag ctc ggc atg	960
Lys Ala Leu Thr Pro Leu Met Ser Ser Arg Phe Pro Glu Leu Gly Met	
305 310 315 320	
aac gcc tcg cac tgc aac gag atg ccc tgg atc aag tcc gtc cca ttc	1008

ES 2 363 015 T3

Asn	Ala	Ser	His	Cys	Asn	Glu	Met	Pro	Trp	Ile	Lys	Ser	Val	Pro	Phe		
				325					330					335			
atc	cac	ctt	ggc	aag	cag	gcc	acc	ctc	tcc	gac	ctc	ctc	aac	cgg	aac		1056
Ile	His	Leu	Gly	Lys	Gln	Ala	Thr	Leu	Ser	Asp	Leu	Leu	Asn	Arg	Asn		
			340					345					350				
aac	acc	ttc	aaa	ccc	ttc	gcc	gag	tac	aag	tcg	gac	tac	gtc	tac	cag		1104
Asn	Thr	Phe	Lys	Pro	Phe	Ala	Glu	Tyr	Lys	Ser	Asp	Tyr	Val	Tyr	Gln		
		355					360					365					
ccc	gtc	ccc	aag	ccc	gtc	tgg	gcg	cag	atc	ttc	gtc	tgg	ctc	gtc	aaa		1152
Pro	Val	Pro	Lys	Pro	Val	Trp	Ala	Gln	Ile	Phe	Val	Trp	Leu	Val	Lys		
	370					375					380						
ccc	ggc	gcc	ggg	atc	atg	gtc	atg	gac	ccc	tac	ggc	gcc	gcc	atc	agc		1200
Pro	Gly	Ala	Gly	Ile	Met	Val	Met	Asp	Pro	Tyr	Gly	Ala	Ala	Ile	Ser		
385				390						395				400			
gcc	acc	ccc	gaa	gcc	gcc	acg	ccg	ttc	cct	cac	cgc	aag	gac	gtc	ctc		1248
Ala	Thr	Pro	Glu	Ala	Ala	Thr	Pro	Phe	Pro	His	Arg	Lys	Asp	Val	Leu		
			405						410					415			
ttc	aac	atc	cag	tac	gtc	aac	tac	tgg	ttc	gac	gag	gca	ggc	ggc	gcc		1296
Phe	Asn	Ile	Gln	Tyr	Val	Asn	Tyr	Trp	Phe	Asp	Glu	Ala	Gly	Gly	Ala		
			420					425					430				
gcg	ccg	ctg	cag	tgg	agc	aag	gac	atg	tac	agg	ttc	atg	gag	ccg	tac		1344
Ala	Pro	Leu	Gln	Trp	Ser	Lys	Asp	Met	Tyr	Arg	Phe	Met	Glu	Pro	Tyr		
		435					440					445					
gtc	agc	aag	aac	ccc	aga	cag	gcc	tac	gcc	aac	tac	agg	gac	atc	gac		1392
Val	Ser	Lys	Asn	Pro	Arg	Gln	Ala	Tyr	Ala	Asn	Tyr	Arg	Asp	Ile	Asp		
	450					455					460						
ctc	ggc	agg	aac	gag	gtg	gtc	aac	gac	atc	tcc	acc	tat	gcc	agc	ggc		1440
Leu	Gly	Arg	Asn	Glu	Val	Val	Asn	Asp	Ile	Ser	Thr	Tyr	Ala	Ser	Gly		
465				470					475						480		
aag	gtc	tgg	ggc	gag	aag	tac	ttc	aag	ggc	aac	ttc	caa	agg	ctc	gcc		1488
Lys	Val	Trp	Gly	Glu	Lys	Tyr	Phe	Lys	Gly	Asn	Phe	Gln	Arg	Leu	Ala		
			485					490						495			
att	acc	aag	ggc	aag	gtg	gat	cct	cag	gac	tac	ttc	agg	aac	gag	cag		1536
Ile	Thr	Lys	Gly	Lys	Val	Asp	Pro	Gln	Asp	Tyr	Phe	Arg	Asn	Glu	Gln		
			500					505					510				
agc	atc	ccg	ccg	ctg	cta	ggg	aag	tag	tagtactctt	gcttgcatgg							1583
Ser	Ile	Pro	Pro	Leu	Leu	Gly	Lys										
		515					520										
agatttgtag	tgcgtctttc	gcgtttcaaa	tgcccaacta	gtagaataag	gatcgtgcgt												1643
a																	1644
<210>	4																
<211>	520																
<212>	PRT																

<213> Sec c 4

<400> 4

Asn Ser Arg Ala Phe Ala Leu Val Pro Leu Leu Ile Cys Val Leu Ser
1 5 10 15

Cys His Ala Ala Val Ser Tyr Ala Ala Ala Pro Val Pro Ala Lys Glu
20 25 30

Asp Phe Phe Gly Cys Leu Val Lys Glu Ile Pro Ala Arg Leu Leu Tyr
35 40 45

Ala Lys Ser Ser Pro Ala Phe Pro Thr Val Leu Ala Gln Thr Ile Arg
50 55 60

Asn Ser Arg Trp Ser Ser Pro Gln Ser Val Lys Pro Leu Tyr Ile Ile
65 70 75 80

Thr Pro Thr Asn Ala Ser His Ile Gln Ser Ala Val Val Cys Gly Arg
85 90 95

Arg His Gly Val Arg Ile Arg Val Arg Ser Gly Gly His Asp Tyr Glu
100 105 110

Gly Leu Ser Tyr Arg Ser Glu Arg Pro Glu Ala Phe Ala Val Val Asp
115 120 125

Leu Asn Lys Met Arg Ala Val Val Val Asp Gly Lys Ala Arg Thr Ala
130 135 140

Trp Val Asp Ser Gly Ala Gln Leu Gly Glu Leu Tyr Tyr Ala Ile Ala
145 150 155 160

Lys Asn Ser Pro Val Leu Ala Phe Pro Ala Gly Val Cys Pro Thr Ile
165 170 175

Gly Val Gly Gly Asn Phe Ala Gly Gly Gly Phe Gly Met Leu Leu Arg
180 185 190

Lys Tyr Gly Ile Ala Ala Glu Asn Val Ile Asp Val Lys Val Val Asp
195 200 205

Ala Asn Gly Thr Leu Leu Asp Lys Ser Ser Met Ser Ala Asp His Phe
210 215 220

ES 2 363 015 T3

Trp Ala Val Arg Gly Gly Gly Gly Glu Ser Phe Gly Ile Val Val Ser
 225 230 235 240

Trp Gln Val Lys Leu Leu Pro Val Pro Pro Thr Val Thr Val Phe Lys
 245 250 255

Ile Pro Lys Thr Val Gln Glu Gly Ala Val Glu Leu Ile Asn Lys Trp
 260 265 270

Gln Leu Val Ala Pro Ala Leu Pro Asp Asp Leu Met Ile Arg Ile Ile
 275 280 285

Ala Phe Gly Gly Thr Ala Lys Phe Glu Ala Met Tyr Leu Gly Thr Cys
 290 295 300

Lys Ala Leu Thr Pro Leu Met Ser Ser Arg Phe Pro Glu Leu Gly Met
 305 310 315 320

Asn Ala Ser His Cys Asn Glu Met Pro Trp Ile Lys Ser Val Pro Phe
 325 330 335

Ile His Leu Gly Lys Gln Ala Thr Leu Ser Asp Leu Leu Asn Arg Asn
 340 345 350

Asn Thr Phe Lys Pro Phe Ala Glu Tyr Lys Ser Asp Tyr Val Tyr Gln
 355 360 365

Pro Val Pro Lys Pro Val Trp Ala Gln Ile Phe Val Trp Leu Val Lys
 370 375 380

Pro Gly Ala Gly Ile Met Val Met Asp Pro Tyr Gly Ala Ala Ile Ser
 385 390 395 400

Ala Thr Pro Glu Ala Ala Thr Pro Phe Pro His Arg Lys Asp Val Leu
 405 410 415

Phe Asn Ile Gln Tyr Val Asn Tyr Trp Phe Asp Glu Ala Gly Gly Ala
 420 425 430

Ala Pro Leu Gln Trp Ser Lys Asp Met Tyr Arg Phe Met Glu Pro Tyr
 435 440 445

Val Ser Lys Asn Pro Arg Gln Ala Tyr Ala Asn Tyr Arg Asp Ile Asp
 450 455 460

Leu Gly Arg Asn Glu Val Val Asn Asp Ile Ser Thr Tyr Ala Ser Gly
 465 470 475 480

ES 2 363 015 T3

Lys Val Trp Gly Glu Lys Tyr Phe Lys Gly Asn Phe Gln Arg Leu Ala
485 490 495

Ile Thr Lys Gly Lys Val Asp Pro Gln Asp Tyr Phe Arg Asn Glu Gln
500 505 510

Ser Ile Pro Pro Leu Leu Gly Lys
515 520

<210> 5

<211> 1608

<212> ADN

<213> Hor v 4

<220>

<221> Codón de parada

<222> (1555) .. (1557)

<223>

<220>

<221> Secuencia de señal de ADN

<222> (1) .. (66)

<223>

<220>

<221> Secuencia de señal PROT

<222> (1) .. (22)

<223>

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (1557)

<223>

ES 2 363 015 T3

<400> 5
 agc tcg agg gcc ttc gct ctg gtg ctc ctc ctc tgc gcc ttg tcc tgc 48
 Ser Ser Arg Ala Phe Ala Leu Val Leu Leu Leu Cys Ala Leu Ser Cys
 1 5 10 15

cac cac gct gcc gtc tcc tcc gcg cag gtg ccg gcc aag gac gac ttc 96
 His His Ala Ala Val Ser Ser Ala Gln Val Pro Ala Lys Asp Asp Phe
 20 25 30

ctg gga tgc ctc gtg aag gag ata ccg gcc cgc ctc ctc ttc gcc aag 144
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Glu Ile Pro Ala Arg Leu Leu Phe Ala Lys
 35 40 45

agc tcg cct gcc ttc ccc gcc gtc ctg gag cag acc atc agg aac tcg 192
 Ser Ser Pro Ala Phe Pro Ala Val Leu Glu Gln Thr Ile Arg Asn Ser
 50 55 60

cgg tgg tcg tcg ccg cag aac gtg aag ccg ctc tac atc atc acc ccc 240
 Arg Trp Ser Ser Pro Gln Asn Val Lys Pro Leu Tyr Ile Ile Thr Pro
 65 70 75 80

acc aac acc tcc cac atc cag tct gct gtg gtg tgc ggc cgc cgg cac 288
 Thr Asn Thr Ser His Ile Gln Ser Ala Val Val Cys Gly Arg Arg His
 85 90 95

ggc gtc cgc ctc cgc gtg cgg agc ggc ggc cac gac tac gag ggc ctg 336
 Gly Val Arg Leu Arg Val Arg Ser Gly Gly His Asp Tyr Glu Gly Leu
 100 105 110

tcg tac cgg tcc gag cgc ccc gag gcg ttc gcc gtc gta gac ctc aac 384
 Ser Tyr Arg Ser Glu Arg Pro Glu Ala Phe Ala Val Val Asp Leu Asn
 115 120 125

aag atg cgg acc gtg ttg gtc aac gaa aag gcc cgc acg gcg tgg gtg 432
 Lys Met Arg Thr Val Leu Val Asn Glu Lys Ala Arg Thr Ala Trp Val
 130 135 140

gac tcc ggc gcg cag ctc ggc gag ctc tac tac gcc atc gcc aag aac 480
 Asp Ser Gly Ala Gln Leu Gly Glu Leu Tyr Tyr Ala Ile Ala Lys Asn
 145 150 155 160

agc ccc gtg ctc gcg ttc cca gcc ggc gtt tgc ccg tcc att ggt gta 528
 Ser Pro Val Leu Ala Phe Pro Ala Gly Val Cys Pro Ser Ile Gly Val
 165 170 175

ggt ggc aac ttc gct ggc ggc ggc ttc ggc atg ctg ctg cgc aag tac 576
 Gly Gly Asn Phe Ala Gly Gly Gly Phe Gly Met Leu Leu Arg Lys Tyr
 180 185 190

ggc atc gcc gcc gag aac gtc atc gac gtc aag ctg gtc gac gcc aac 624
 Gly Ile Ala Ala Glu Asn Val Ile Asp Val Lys Leu Val Asp Ala Asn
 195 200 205

ggc aag ctg ctc gac aag agc tcc atg agc ccg gac cac ttc tgg gcc 672
 Gly Lys Leu Leu Asp Lys Ser Ser Met Ser Pro Asp His Phe Trp Ala
 210 215 220

gtc agg ggc ggc ggc gga gag agc ttc ggc atc gtc gtc tcg tgg cag 720
 Val Arg Gly Gly Gly Gly Glu Ser Phe Gly Ile Val Val Ser Trp Gln
 225 230 235 240

ES 2 363 015 T3

gtg aag ctt ctc ccg gtg cct ccc acc gtg act gtg ttt cag atc ccc Val Lys Leu Leu Pro Val Pro Pro Thr Val Thr Val Phe Gln Ile Pro 245 250 255	768
aag aca gtg caa gaa ggc gcc gta gac ctc atc aac aag tgg cag ctg Lys Thr Val Gln Glu Gly Ala Val Asp Leu Ile Asn Lys Trp Gln Leu 260 265 270	816
gtc gcg ccg gcc ctt ccc ggc gac atc atg atc cgc atc atc gcc atg Val Ala Pro Ala Leu Pro Gly Asp Ile Met Ile Arg Ile Ile Ala Met 275 280 285	864
ggg gac aaa gcg acg ttc gag gcc atg tac ctg ggc acc tgc aaa acc Gly Asp Lys Ala Thr Phe Glu Ala Met Tyr Leu Gly Thr Cys Lys Thr 290 295 300	912
ctg acg ccg ctg atg agc agc aaa ttc ccg gag ctt ggc atg aac ccc Leu Thr Pro Leu Met Ser Ser Lys Phe Pro Glu Leu Gly Met Asn Pro 305 310 315 320	960
tcg cac tgc aac gag atg ccc tgg atc aag tcc atc ccc ttc atc cac Ser His Cys Asn Glu Met Pro Trp Ile Lys Ser Ile Pro Phe Ile His 325 330 335	1008
ctt ggc aag cag gcc acc ctg gcc gac ctc ctc aac cgg aac aac acc Leu Gly Lys Gln Ala Thr Leu Ala Asp Leu Leu Asn Arg Asn Asn Thr 340 345 350	1056
ttc aaa ccc ttc gcc gaa tac aag tcg gac tac gtc tac cag ccc gtc Phe Lys Pro Phe Ala Glu Tyr Lys Ser Asp Tyr Val Tyr Gln Pro Val 355 360 365	1104
ccc aag ccc gtg tgg gag cag ctc ttc ggc tgg ctc acg aaa ccc ggc Pro Lys Pro Val Trp Glu Gln Leu Phe Gly Trp Leu Thr Lys Pro Gly 370 375 380	1152
gcg ggg atc atg gtc atg gac cca tac ggc gcc acc atc agc gcc acc Ala Gly Ile Met Val Met Asp Pro Tyr Gly Ala Thr Ile Ser Ala Thr 385 390 395 400	1200
ccc gaa gcg gcg acg ccg ttc cct cac cgc aag ggc gtc ctc ttc aac Pro Glu Ala Ala Thr Pro Phe Pro His Arg Lys Gly Val Leu Phe Asn 405 410 415	1248
atc cag tac gtc aac tac tgg ttc gcc gag gca gcc ggc gcc gcg ccg Ile Gln Tyr Val Asn Tyr Trp Phe Ala Glu Ala Ala Gly Ala Ala Pro 420 425 430	1296
ctg cag tgg agc aag gac att tac aaa ttc atg gag ccg ttc gtg agc Leu Gln Trp Ser Lys Asp Ile Tyr Lys Phe Met Glu Pro Phe Val Ser 435 440 445	1344
aag aac ccc agg cag gcg tac gcc aac tac agg gac atc gac ctc ggc Lys Asn Pro Arg Gln Ala Tyr Ala Asn Tyr Arg Asp Ile Asp Leu Gly 450 455 460	1392
agg aac gag gtg gtg aac gac atc tca acc tac agc agc ggc aag gtg Arg Asn Glu Val Val Asn Asp Ile Ser Thr Tyr Ser Ser Gly Lys Val 465 470 475 480	1440
tgg ggc gag aag tac ttc aag ggc aac ttc caa agg ctc gcc atc acc	1488

ES 2 363 015 T3

Trp Gly Glu Lys Tyr Phe Lys Gly Asn Phe Gln Arg Leu Ala Ile Thr
 485 490 495

aag ggc aag gtg gat ccc cag gac tac ttc agg aac gag cag agc atc 1536
 Lys Gly Lys Val Asp Pro Gln Asp Tyr Phe Arg Asn Glu Gln Ser Ile
 500 505 510

ccg ccg ctg ctg ggc aag tag tgaccgagag tcttgcatgg agatttgtag 1587
 Pro Pro Leu Leu Gly Lys
 515

tgcgtgcttg gcgtttctga t 1608

<210> 6

<211> 518

<212> PRT

<213> Hor v 4

<400> 6

Ser Ser Arg Ala Phe Ala Leu Val Leu Leu Leu Cys Ala Leu Ser Cys
 1 5 10 15

His His Ala Ala Val Ser Ser Ala Gln Val Pro Ala Lys Asp Asp Phe
 20 25 30

Leu Gly Cys Leu Val Lys Glu Ile Pro Ala Arg Leu Leu Phe Ala Lys
 35 40 45

Ser Ser Pro Ala Phe Pro Ala Val Leu Glu Gln Thr Ile Arg Asn Ser
 50 55 60

Arg Trp Ser Ser Pro Gln Asn Val Lys Pro Leu Tyr Ile Ile Thr Pro
 65 70 75 80

Thr Asn Thr Ser His Ile Gln Ser Ala Val Val Cys Gly Arg Arg His
 85 90 95

Gly Val Arg Leu Arg Val Arg Ser Gly Gly His Asp Tyr Glu Gly Leu
 100 105 110

Ser Tyr Arg Ser Glu Arg Pro Glu Ala Phe Ala Val Val Asp Leu Asn
 115 120 125

Lys Met Arg Thr Val Leu Val Asn Glu Lys Ala Arg Thr Ala Trp Val
 130 135 140

ES 2 363 015 T3

Asp Ser Gly Ala Gln Leu Gly Glu Leu Tyr Tyr Ala Ile Ala Lys Asn
 145 150 155 160
 Ser Pro Val Leu Ala Phe Pro Ala Gly Val Cys Pro Ser Ile Gly Val
 165 170 175
 Gly Gly Asn Phe Ala Gly Gly Gly Phe Gly Met Leu Leu Arg Lys Tyr
 180 185 190
 Gly Ile Ala Ala Glu Asn Val Ile Asp Val Lys Leu Val Asp Ala Asn
 195 200 205
 Gly Lys Leu Leu Asp Lys Ser Ser Met Ser Pro Asp His Phe Trp Ala
 210 215 220
 Val Arg Gly Gly Gly Gly Glu Ser Phe Gly Ile Val Val Ser Trp Gln
 225 230 235 240
 Val Lys Leu Leu Pro Val Pro Pro Thr Val Thr Val Phe Gln Ile Pro
 245 250 255
 Lys Thr Val Gln Glu Gly Ala Val Asp Leu Ile Asn Lys Trp Gln Leu
 260 265 270
 Val Ala Pro Ala Leu Pro Gly Asp Ile Met Ile Arg Ile Ile Ala Met
 275 280 285
 Gly Asp Lys Ala Thr Phe Glu Ala Met Tyr Leu Gly Thr Cys Lys Thr
 290 295 300
 Leu Thr Pro Leu Met Ser Ser Lys Phe Pro Glu Leu Gly Met Asn Pro
 305 310 315 320
 Ser His Cys Asn Glu Met Pro Trp Ile Lys Ser Ile Pro Phe Ile His
 325 330 335
 Leu Gly Lys Gln Ala Thr Leu Ala Asp Leu Leu Asn Arg Asn Asn Thr
 340 345 350
 Phe Lys Pro Phe Ala Glu Tyr Lys Ser Asp Tyr Val Tyr Gln Pro Val
 355 360 365
 Pro Lys Pro Val Trp Glu Gln Leu Phe Gly Trp Leu Thr Lys Pro Gly
 370 375 380
 Ala Gly Ile Met Val Met Asp Pro Tyr Gly Ala Thr Ile Ser Ala Thr
 385 390 395 400

ES 2 363 015 T3

Pro Glu Ala Ala Thr Pro Phe Pro His Arg Lys Gly Val Leu Phe Asn
 405 410 415

Ile Gln Tyr Val Asn Tyr Trp Phe Ala Glu Ala Ala Gly Ala Ala Pro
 420 425 430

Leu Gln Trp Ser Lys Asp Ile Tyr Lys Phe Met Glu Pro Phe Val Ser
 435 440 445

Lys Asn Pro Arg Gln Ala Tyr Ala Asn Tyr Arg Asp Ile Asp Leu Gly
 450 455 460

Arg Asn Glu Val Val Asn Asp Ile Ser Thr Tyr Ser Ser Gly Lys Val
 465 470 475 480

Trp Gly Glu Lys Tyr Phe Lys Gly Asn Phe Gln Arg Leu Ala Ile Thr
 485 490 495

Lys Gly Lys Val Asp Pro Gln Asp Tyr Phe Arg Asn Glu Gln Ser Ile
 500 505 510

Pro Pro Leu Leu Gly Lys
 515

<210> 7

<211> 1603

<212> ADN

<213> Tri a 4

<220>

<221> Codón de parada

<222> (1555) .. (1557)

<223>

<220>

<221> Secuencia de señal de ADN

<222> (1) .. (63)

<223>

<220>

<221> Secuencia de señal PROT

<222> (1)..(21)

<223>

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1557)

<223>

<400> 7

aac tat agg gcc ttc acg ctg gtg ctc ctc ttc tgc gcc ttg tcc tgt	48
Asn Tyr Arg Ala Phe Thr Leu Val Leu Leu Phe Cys Ala Leu Ser Cys	
1 5 10 15	
caa gcc gcc gcc acc tac gcg ccg gtg cct gcc aag gag gac ttc ctc	96
Gln Ala Ala Ala Thr Tyr Ala Pro Val Pro Ala Lys Glu Asp Phe Leu	
20 25 30	
gga tgc ctc atg aag gag ata ccg gca cgc ctc ctc tac gcc aag agc	144
Gly Cys Leu Met Lys Glu Ile Pro Ala Arg Leu Leu Tyr Ala Lys Ser	
35 40 45	
tcg cct gac ttc ccc acc gtc ctg gcg cag acc atc agg aac tcg cgg	192
Ser Pro Asp Phe Pro Thr Val Leu Ala Gln Thr Ile Arg Asn Ser Arg	
50 55 60	
tgg ttg tcg ccg cag aac gtg aag ccg ctc tac atc atc acc ccc acc	240
Trp Leu Ser Pro Gln Asn Val Lys Pro Leu Tyr Ile Ile Thr Pro Thr	
65 70 75 80	
aac gcc tcg cac atc cag tcc gcg gtg gtg tgc gga cgc cgg cac agc	288
Asn Ala Ser His Ile Gln Ser Ala Val Val Cys Gly Arg Arg His Ser	
85 90 95	
gtc cgc ctc cgc gtc cgg agc ggc ggc cac gac tac gag ggc ctg tcg	336
Val Arg Leu Arg Val Arg Ser Gly Gly His Asp Tyr Glu Gly Leu Ser	
100 105 110	
tac cgg tcc gag aaa ccc gag acg ttc gcc gtc gtc gac ctc aac aag	384
Tyr Arg Ser Glu Lys Pro Glu Thr Phe Ala Val Val Asp Leu Asn Lys	
115 120 125	
atg cgg gca gtg ttg atc gac ggc tac gcc cgc acg gcg tgg gtc gaa	432
Met Arg Ala Val Leu Ile Asp Gly Tyr Ala Arg Thr Ala Trp Val Glu	
130 135 140	
tcc ggc gcg cag ctc ggc gag ctc tac tac gcc atc gcg aaa aac agc	480
Ser Gly Ala Gln Leu Gly Glu Leu Tyr Tyr Ala Ile Ala Lys Asn Ser	
145 150 155 160	

ES 2 363 015 T3

ccc gtg ctc gcg ttc ccg gcc ggc gtc tgc ccg acc atc ggc gtc ggc Pro Val Leu Ala Phe Pro Ala Gly Val Cys Pro Thr Ile Gly Val Gly 165 170 175	528
ggc aac ttc gca ggc ggc ggc ttt ggc atg ctg ctg cgg aag tac ggc Gly Asn Phe Ala Gly Gly Gly Phe Gly Met Leu Leu Arg Lys Tyr Gly 180 185 190	576
atc gcc gcc gag aac gtc atc gac gtc aag gtg gtc gac ccc aac ggc Ile Ala Ala Glu Asn Val Ile Asp Val Lys Val Val Asp Pro Asn Gly 195 200 205	624
aag ctt ctc gac aag agc tcc atg agc ccg gac cac ttc tgg gcc gtc Lys Leu Leu Asp Lys Ser Ser Met Ser Pro Asp His Phe Trp Ala Val 210 215 220	672
agg ggc gcc gcc gga gag agc ttt ggc atc gtc gtg tcg tgg caa gtg Arg Gly Gly Gly Glu Ser Phe Gly Ile Val Val Ser Trp Gln Val 225 230 235 240	720
aag ctc ctg ccg gtg cct ccc acc gtg acc gtg ttc aag atc ccc aag Lys Leu Leu Pro Val Pro Pro Thr Val Thr Val Phe Lys Ile Pro Lys 245 250 255	768
aca gtg caa gaa ggc gcc gta gac ctc gtc aac aag tgg caa ctg gtc Thr Val Gln Glu Gly Ala Val Asp Leu Val Asn Lys Trp Gln Leu Val 260 265 270	816
ggg ccg gcc ctt ccc ggc gac ctc atg atc cgc gtc atc gct gcg ggg Gly Pro Ala Leu Pro Gly Asp Leu Met Ile Arg Val Ile Ala Ala Gly 275 280 285	864
aac acc gcg aca ttc gag ggc atg tac ctg ggc acc tgc caa acc ctg Asn Thr Ala Thr Phe Glu Gly Met Tyr Leu Gly Thr Cys Gln Thr Leu 290 295 300	912
acg ccg ttg atg agc agc caa ttc ccc gag ctt ggc atg aac ccc tat Thr Pro Leu Met Ser Ser Gln Phe Pro Glu Leu Gly Met Asn Pro Tyr 305 310 315 320	960
cac tgc aac gag atg ccc tgg atc aag tcc atc ccc ttc atc cac ctc His Cys Asn Glu Met Pro Trp Ile Lys Ser Ile Pro Phe Ile His Leu 325 330 335	1008
ggc aaa gag gcc agc ctg gtc gac ctc ctc aac cgg aac aac acc ttc Gly Lys Glu Ala Ser Leu Val Asp Leu Leu Asn Arg Asn Asn Thr Phe 340 345 350	1056
aag ccc ttc gcc gaa tac aag tcg gac tac gtg tac cag ccc ttc ccc Lys Pro Phe Ala Glu Tyr Lys Ser Asp Tyr Val Tyr Gln Pro Phe Pro 355 360 365	1104
aag ccc gtg tgg gag cag atc ttc ggc tgg ctc acg aag ccc ggt ggg Lys Pro Val Trp Glu Gln Ile Phe Gly Trp Leu Thr Lys Pro Gly Gly 370 375 380	1152
ggg atg atg atc atg gac cca tac ggc gcc acc atc agc gcc acc ccc Gly Met Met Ile Met Asp Pro Tyr Gly Ala Thr Ile Ser Ala Thr Pro 385 390 395 400	1200
gaa gcg gcg acg ccg ttc cct cac cgc cag ggc gtt ctc ttc aac atc	1248

ES 2 363 015 T3

Glu Ala Ala Thr Pro Phe Pro His Arg Gln Gly Val Leu Phe Asn Ile
405 410 415

cag tac gtc aac tac tgg ttc gcc gag gca gcc gcc gcc gcg ccg ctg 1296
Gln Tyr Val Asn Tyr Trp Phe Ala Glu Ala Ala Ala Ala Ala Pro Leu
420 425 430

cag tgg agc aag gac atg tac aat ttc atg gag ccg tac gtg agc aag 1344
Gln Trp Ser Lys Asp Met Tyr Asn Phe Met Glu Pro Tyr Val Ser Lys
435 440 445

aac ccc agg cag gcg tac gcc aac tac agg gac att gac ctc ggc agg 1392
Asn Pro Arg Gln Ala Tyr Ala Asn Tyr Arg Asp Ile Asp Leu Gly Arg
450 455 460

aac gag gtg gtg aac gac atc tca acc tat agc agc ggc aag gtt tgg 1440
Asn Glu Val Val Asn Asp Ile Ser Thr Tyr Ser Ser Gly Lys Val Trp
465 470 475 480

ggc gag aag tac ttc aag ggc aac ttc caa agg ctc gct att acc aag 1488
Gly Glu Lys Tyr Phe Lys Gly Asn Phe Gln Arg Leu Ala Ile Thr Lys
485 490 495

ggc aag gtg gat cct cag gac tac ttc agg aac gag cag agc atc ccg 1536
Gly Lys Val Asp Pro Gln Asp Tyr Phe Arg Asn Glu Gln Ser Ile Pro
500 505 510

ccg ctg ctc gag aag tac tga tcgaggacct tgcattggaga tttagtgcgt 1587
Pro Leu Glu Lys Tyr
515

ggttgccggtt tcacat 1603

<210> 8

<211> 518

<212> PRT

<213> Tri a 4

<400> 8

Asn Tyr Arg Ala Phe Thr Leu Val Leu Leu Phe Cys Ala Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Ala Thr Tyr Ala Pro Val Pro Ala Lys Glu Asp Phe Leu
20 25 30

Gly Cys Leu Met Lys Glu Ile Pro Ala Arg Leu Leu Tyr Ala Lys Ser
35 40 45

Ser Pro Asp Phe Pro Thr Val Leu Ala Gln Thr Ile Arg Asn Ser Arg
50 55 60

ES 2 363 015 T3

Trp Leu Ser Pro Gln Asn Val Lys Pro Leu Tyr Ile Ile Thr Pro Thr
 65 70 75 80
 Asn Ala Ser His Ile Gln Ser Ala Val Val Cys Gly Arg Arg His Ser
 85 90 95
 Val Arg Leu Arg Val Arg Ser Gly Gly His Asp Tyr Glu Gly Leu Ser
 100 105 110
 Tyr Arg Ser Glu Lys Pro Glu Thr Phe Ala Val Val Asp Leu Asn Lys
 115 120 125
 Met Arg Ala Val Leu Ile Asp Gly Tyr Ala Arg Thr Ala Trp Val Glu
 130 135 140
 Ser Gly Ala Gln Leu Gly Glu Leu Tyr Tyr Ala Ile Ala Lys Asn Ser
 145 150 155 160
 Pro Val Leu Ala Phe Pro Ala Gly Val Cys Pro Thr Ile Gly Val Gly
 165 170 175
 Gly Asn Phe Ala Gly Gly Gly Phe Gly Met Leu Leu Arg Lys Tyr Gly
 180 185 190
 Ile Ala Ala Glu Asn Val Ile Asp Val Lys Val Val Asp Pro Asn Gly
 195 200 205
 Lys Leu Leu Asp Lys Ser Ser Met Ser Pro Asp His Phe Trp Ala Val
 210 215 220
 Arg Gly Gly Gly Gly Glu Ser Phe Gly Ile Val Val Ser Trp Gln Val
 225 230 235 240
 Lys Leu Leu Pro Val Pro Pro Thr Val Thr Val Phe Lys Ile Pro Lys
 245 250 255
 Thr Val Gln Glu Gly Ala Val Asp Leu Val Asn Lys Trp Gln Leu Val
 260 265 270
 Gly Pro Ala Leu Pro Gly Asp Leu Met Ile Arg Val Ile Ala Ala Gly
 275 280 285
 Asn Thr Ala Thr Phe Glu Gly Met Tyr Leu Gly Thr Cys Gln Thr Leu
 290 295 300
 Thr Pro Leu Met Ser Ser Gln Phe Pro Glu Leu Gly Met Asn Pro Tyr
 305 310 315 320

ES 2 363 015 T3

His Cys Asn Glu Met Pro Trp Ile Lys Ser Ile Pro Phe Ile His Leu
 325 330 335

Gly Lys Glu Ala Ser Leu Val Asp Leu Leu Asn Arg Asn Asn Thr Phe
 340 345 350

Lys Pro Phe Ala Glu Tyr Lys Ser Asp Tyr Val Tyr Gln Pro Phe Pro
 355 360 365

Lys Pro Val Trp Glu Gln Ile Phe Gly Trp Leu Thr Lys Pro Gly Gly
 370 375 380

Gly Met Met Ile Met Asp Pro Tyr Gly Ala Thr Ile Ser Ala Thr Pro
 385 390 395 400

Glu Ala Ala Thr Pro Phe Pro His Arg Gln Gly Val Leu Phe Asn Ile
 405 410 415

Gln Tyr Val Asn Tyr Trp Phe Ala Glu Ala Ala Ala Ala Pro Leu
 420 425 430

Gln Trp Ser Lys Asp Met Tyr Asn Phe Met Glu Pro Tyr Val Ser Lys
 435 440 445

Asn Pro Arg Gln Ala Tyr Ala Asn Tyr Arg Asp Ile Asp Leu Gly Arg
 450 455 460

Asn Glu Val Val Asn Asp Ile Ser Thr Tyr Ser Ser Gly Lys Val Trp
 465 470 475 480

Gly Glu Lys Tyr Phe Lys Gly Asn Phe Gln Arg Leu Ala Ile Thr Lys
 485 490 495

Gly Lys Val Asp Pro Gln Asp Tyr Phe Arg Asn Glu Gln Ser Ile Pro
 500 505 510

Pro Leu Leu Glu Lys Tyr
 515

<210> 9

<211> 1603

<212> ADN

<213> Tri a 4

<220>

<221> Codón de parada

<222> (1555)..(1557)

<223>

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1557)

<223>

<220>

<221> Secuencia de señal de ADN

<222> (1)..(63)

<223>

<220>

<221> Secuencia de señal PROT

<222> (1)..(21)

<223>

<400> 9

aac	tgt	agg	gcc	ttc	gcg	cag	gtg	ctc	ctc	ttc	ttc	gcc	ttg	tcc	tgc	48
Asn	Cys	Arg	Ala	Phe	Ala	Gln	Val	Leu	Leu	Phe	Phe	Ala	Leu	Ser	Cys	
1				5					10					15		

caa	gcc	gcc	gcc	acc	tac	gcg	ccg	gtg	cct	gcc	aag	gag	gac	ttc	ctc	96
Gln	Ala	Ala	Ala	Thr	Tyr	Ala	Pro	Val	Pro	Ala	Lys	Glu	Asp	Phe	Leu	
			20					25					30			

gga	tgc	ctc	atg	aag	gag	ata	ccg	gcc	cgc	ctc	ctc	tac	gcc	aag	agc	144
Gly	Cys	Leu	Met	Lys	Glu	Ile	Pro	Ala	Arg	Leu	Leu	Tyr	Ala	Lys	Ser	
			35				40					45				

tcg	cct	gac	tac	ccc	acc	gtg	ctg	gcg	cag	acc	atc	agg	aac	tcg	cgg	192
Ser	Pro	Asp	Tyr	Pro	Thr	Val	Leu	Ala	Gln	Thr	Ile	Arg	Asn	Ser	Arg	
			50			55					60					

tgg	tcg	acg	cag	cag	aac	gtg	aag	ccg	ctg	tac	atc	atc	acc	ccc	acc	240
Trp	Ser	Thr	Gln	Gln	Asn	Val	Lys	Pro	Leu	Tyr	Ile	Ile	Thr	Pro	Thr	
65					70					75					80	

ES 2 363 015 T3

aac gcc tcc cac atc caa tcc gcg gtg gtg tgc ggc cgc cgg cac ggc	288
Asn Ala Ser His Ile Gln Ser Ala Val Val Cys Gly Arg Arg His Gly	
85 90 95	
gtc cgc ctc cgc gtg cgg agc ggc ggc cac gac tac gag ggc ctg tcg	336
Val Arg Leu Arg Val Arg Ser Gly Gly His Asp Tyr Glu Gly Leu Ser	
100 105 110	
tac cgg tcc gag aaa ccc gag acg ttc gcc gtc gtc gac ctc aac aag	384
Tyr Arg Ser Glu Lys Pro Glu Thr Phe Ala Val Val Asp Leu Asn Lys	
115 120 125	
atg cgg gca gtg gtt gtc gac ggc tac gcc cgc acg gcg tgg gtc gaa	432
Met Arg Ala Val Val Val Asp Gly Tyr Ala Arg Thr Ala Trp Val Glu	
130 135 140	
tcc ggc gcg cag ctc ggc gag ctc tac tac gcc atc gcg aag aac agc	480
Ser Gly Ala Gln Leu Gly Glu Leu Tyr Tyr Ala Ile Ala Lys Asn Ser	
145 150 155 160	
ccc gtg ctc gcg ttc cgg gcc ggc gtc tgc ccg tcc atc ggc gtc ggc	528
Pro Val Leu Ala Phe Pro Ala Gly Val Cys Pro Ser Ile Gly Val Gly	
165 170 175	
ggc aac ttc gca ggc ggc ggc ttc ggc atg ctg ctg cgc aag tac ggc	576
Gly Asn Phe Ala Gly Gly Gly Phe Gly Met Leu Leu Arg Lys Tyr Gly	
180 185 190	
atc gcc gcc gag aac gtc atc gac gtc aag gtg gtc gac ccc gac ggc	624
Ile Ala Ala Glu Asn Val Ile Asp Val Lys Val Val Asp Pro Asp Gly	
195 200 205	
aag ctg ctc gac aag agc tcc atg agc gcg gac cac ttc tgg gcc gtc	672
Lys Leu Leu Asp Lys Ser Ser Met Ser Ala Asp His Phe Trp Ala Val	
210 215 220	
agg ggc ggc ggc gga gag agc ttc ggc atc gtc gtc tcg tgg cag gtg	720
Arg Gly Gly Gly Gly Glu Ser Phe Gly Ile Val Val Ser Trp Gln Val	
225 230 235 240	
aag ctc atg cca gtg cct ccc acc gtc acc gtg ttt aag atc ccc aag	768
Lys Leu Met Pro Val Pro Pro Thr Val Thr Val Phe Lys Ile Pro Lys	
245 250 255	
acg gtg caa gaa ggc gcc gta gac ctc gtc aac aag tgg cag ctg gtc	816
Thr Val Gln Glu Gly Ala Val Asp Leu Val Asn Lys Trp Gln Leu Val	
260 265 270	
ggg ccg gca ctt ccc ggc gac ctc atg atc cgc gtc atc gct gcc ggg	864
Gly Pro Ala Leu Pro Gly Asp Leu Met Ile Arg Val Ile Ala Ala Gly	
275 280 285	
aac acg gcg acg ttc gag gcc ttg tac ctg ggc acc tgc aaa acc ctg	912
Asn Thr Ala Thr Phe Glu Ala Leu Tyr Leu Gly Thr Cys Lys Thr Leu	
290 295 300	
acg ccg ctg atg agc agc caa ttc ccc gag ott ggc atg aac ccc tat	960
Thr Pro Leu Met Ser Ser Gln Phe Pro Glu Leu Gly Met Asn Pro Tyr	
305 310 315 320	
cac tgc aac gag atg ccc tgg atc aag tcc gtc ccc ttc atc cac ctc	1008

ES 2 363 015 T3

His Cys Asn Glu Met Pro Trp Ile Lys Ser Val Pro Phe Ile His Leu	
325 330 335	
ggc aaa cag gct ggc ctg gac gac ctc ctc aac cgg aac aac acc ttc	1056
Gly Lys Gln Ala Gly Leu Asp Asp Leu Leu Asn Arg Asn Asn Thr Phe	
340 345 350	
aag ccc ttc gcc gaa tac aag tcg gac tac gtg tac cag ccc ttc ccc	1104
Lys Pro Phe Ala Glu Tyr Lys Ser Asp Tyr Val Tyr Gln Pro Phe Pro	
355 360 365	
aag ccc gtg tgg gag cag atc ttc ggc tgg ctc gcg aag ccc gcc gcg	1152
Lys Pro Val Trp Glu Gln Ile Phe Gly Trp Leu Ala Lys Pro Gly Ala	
370 375 380	
ggg atc atg atc atg gac ccc tac ggc gcc acc atc agc gcc acc ccc	1200
Gly Ile Met Ile Met Asp Pro Tyr Gly Ala Thr Ile Ser Ala Thr Pro	
385 390 395 400	
gaa gcg gcg acg ccg ttc cct cac cgc cag ggc gtc ctc ttc aac atc	1248
Glu Ala Ala Thr Pro Phe Pro His Arg Gln Gly Val Leu Phe Asn Ile	
405 410 415	
cag tat gtc aac tac tgg ttc gcc gag cca gcc gcc gcc gcg ccg ctg	1296
Gln Tyr Val Asn Tyr Trp Phe Ala Glu Pro Ala Gly Ala Ala Pro Leu	
420 425 430	
cag tgg agc aag gac att tac aat ttc atg gag ccg tac gtg agc aag	1344
Gln Trp Ser Lys Asp Ile Tyr Asn Phe Met Glu Pro Tyr Val Ser Lys	
435 440 445	
aac ccc agg cag gcg tac gcc aac tac agg gac atc gac ctc gcc agg	1392
Asn Pro Arg Gln Ala Tyr Ala Asn Tyr Arg Asp Ile Asp Leu Gly Arg	
450 455 460	
aat gag gtg gtg aac gac atc tca acc tac agc agc gcc aag gtg tgg	1440
Asn Glu Val Val Asn Asp Ile Ser Thr Tyr Ser Ser Gly Lys Val Trp	
465 470 475 480	
ggc gag aag tac ttc aag agc aac ttc caa agg ctc gcc att acc aag	1488
Gly Glu Lys Tyr Phe Lys Ser Asn Phe Gln Arg Leu Ala Ile Thr Lys	
485 490 495	
ggc aag gta gat cct cag gac tac ttc agg aat gag caa agc atc ccg	1536
Gly Lys Val Asp Pro Gln Asp Tyr Phe Arg Asn Glu Gln Ser Ile Pro	
500 505 510	
ccg ctg atc gag aag tac tga tcgaggacct tgcattggaga tttagtgcgt	1587
Pro Leu Ile Glu Lys Tyr	
515	
ggttggcgtt tcacat	1603
<210> 10	
<211> 518	
<212> PRT	
<213> Tri a 4	

ES 2 363 015 T3

<400> 10

Asn Cys Arg Ala Phe Ala Gln Val Leu Leu Phe Phe Ala Leu Ser Cys
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Ala Thr Tyr Ala Pro Val Pro Ala Lys Glu Asp Phe Leu
 20 25 30

Gly Cys Leu Met Lys Glu Ile Pro Ala Arg Leu Leu Tyr Ala Lys Ser
 35 40 45

Ser Pro Asp Tyr Pro Thr Val Leu Ala Gln Thr Ile Arg Asn Ser Arg
 50 55 60

Trp Ser Thr Gln Gln Asn Val Lys Pro Leu Tyr Ile Ile Thr Pro Thr
 65 70 75 80

Asn Ala Ser His Ile Gln Ser Ala Val Val Cys Gly Arg Arg His Gly
 85 90 95

Val Arg Leu Arg Val Arg Ser Gly Gly His Asp Tyr Glu Gly Leu Ser
 100 105 110

Tyr Arg Ser Glu Lys Pro Glu Thr Phe Ala Val Val Asp Leu Asn Lys
 115 120 125

Met Arg Ala Val Val Val Asp Gly Tyr Ala Arg Thr Ala Trp Val Glu
 130 135 140

Ser Gly Ala Gln Leu Gly Glu Leu Tyr Tyr Ala Ile Ala Lys Asn Ser
 145 150 155 160

Pro Val Leu Ala Phe Pro Ala Gly Val Cys Pro Ser Ile Gly Val Gly
 165 170 175

Gly Asn Phe Ala Gly Gly Gly Phe Gly Met Leu Leu Arg Lys Tyr Gly
 180 185 190

Ile Ala Ala Glu Asn Val Ile Asp Val Lys Val Val Asp Pro Asp Gly
 195 200 205

Lys Leu Leu Asp Lys Ser Ser Met Ser Ala Asp His Phe Trp Ala Val
 210 215 220

Arg Gly Gly Gly Gly Glu Ser Phe Gly Ile Val Val Ser Trp Gln Val
 225 230 235 240

ES 2 363 015 T3

Lys Leu Met Pro Val Pro Pro Thr Val Thr Val Phe Lys Ile Pro Lys
 245 250 255

Thr Val Gln Glu Gly Ala Val Asp Leu Val Asn Lys Trp Gln Leu Val
 260 265 270

Gly Pro Ala Leu Pro Gly Asp Leu Met Ile Arg Val Ile Ala Ala Gly
 275 280 285

Asn Thr Ala Thr Phe Glu Ala Leu Tyr Leu Gly Thr Cys Lys Thr Leu
 290 295 300

Thr Pro Leu Met Ser Ser Gln Phe Pro Glu Leu Gly Met Asn Pro Tyr
 305 310 315 320

His Cys Asn Glu Met Pro Trp Ile Lys Ser Val Pro Phe Ile His Leu
 325 330 335

Gly Lys Gln Ala Gly Leu Asp Asp Leu Leu Asn Arg Asn Asn Thr Phe
 340 345 350

Lys Pro Phe Ala Glu Tyr Lys Ser Asp Tyr Val Tyr Gln Pro Phe Pro
 355 360 365

Lys Pro Val Trp Glu Gln Ile Phe Gly Trp Leu Ala Lys Pro Gly Ala
 370 375 380

Gly Ile Met Ile Met Asp Pro Tyr Gly Ala Thr Ile Ser Ala Thr Pro
 385 390 395 400

Glu Ala Ala Thr Pro Phe Pro His Arg Gln Gly Val Leu Phe Asn Ile
 405 410 415

Gln Tyr Val Asn Tyr Trp Phe Ala Glu Pro Ala Gly Ala Ala Pro Leu
 420 425 430

Gln Trp Ser Lys Asp Ile Tyr Asn Phe Met Glu Pro Tyr Val Ser Lys
 435 440 445

Asn Pro Arg Gln Ala Tyr Ala Asn Tyr Arg Asp Ile Asp Leu Gly Arg
 450 455 460

Asn Glu Val Val Asn Asp Ile Ser Thr Tyr Ser Ser Gly Lys Val Trp
 465 470 475 480

ES 2 363 015 T3

Gly Glu Lys Tyr Phe Lys Ser Asn Phe Gln Arg Leu Ala Ile Thr Lys
 485 490 495

Gly Lys Val Asp Pro Gln Asp Tyr Phe Arg Asn Glu Gln Ser Ile Pro
 500 505 510

Pro Leu Ile Glu Lys Tyr
 515

<210> 11

<211> 1503

<212> ADN

<213> Phl p 4

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1503)

<223>

<400> 11

tac ttc ccg ccg ccg gct gct aaa gaa gac ttc ctg ggt tgc ctg gtt 48
 Tyr Phe Pro Pro Pro Ala Ala Lys Glu Asp Phe Leu Gly Cys Leu Val
 1 5 10 15

aaa gaa atc ccg ccg cgt ctg ttg tac gcg aaa tcg tcg ccg gcg tat 96
 Lys Glu Ile Pro Pro Arg Leu Leu Tyr Ala Lys Ser Ser Pro Ala Tyr
 20 25 30

ccc tca gtc ctg ggg cag acc atc cgg aac tcg agg tgg tcg tcg ccg 144
 Pro Ser Val Leu Gly Gln Thr Ile Arg Asn Ser Arg Trp Ser Ser Pro
 35 40 45

gac aac gtg aag ccg ctc tac atc atc acc ccc acc aac gtc tcc cac 192
 Asp Asn Val Lys Pro Leu Tyr Ile Ile Thr Pro Thr Asn Val Ser His
 50 55 60

atc cag tcc gcc gtg gtg tgc ggc cgc cgc cac agc gtc cgc atc cgc 240
 Ile Gln Ser Ala Val Val Cys Gly Arg Arg His Ser Val Arg Ile Arg
 65 70 75 80

gtg cgc agc ggc ggg cac gac tac gag ggc ctc tcg tac cgg tct ttg 288
 Val Arg Ser Gly Gly His Asp Tyr Glu Gly Leu Ser Tyr Arg Ser Leu
 85 90 95

cag ccc gag acg ttc gcc gtc gtc gac ctc aac aag atg cgg gcg gtg 336
 Gln Pro Glu Thr Phe Ala Val Val Asp Leu Asn Lys Met Arg Ala Val
 100 105 110

tgg gtg gac ggc aag gcc cgc acg gcg tgg gtg gac tcc ggc gcg cag 384

ES 2 363 015 T3

Trp	Val	Asp	Gly	Lys	Ala	Arg	Thr	Ala	Trp	Val	Asp	Ser	Gly	Ala	Gln		
		115					120					125					
ctc	ggc	gag	ctc	tac	tac	gcc	atc	tat	aag	gcg	agc	ccc	acg	ctg	gcg	432	
Leu	Gly	Glu	Leu	Tyr	Tyr	Ala	Ile	Tyr	Lys	Ala	Ser	Pro	Thr	Leu	Ala		
	130					135				140							
ttc	ccg	gcc	ggc	gtg	tgc	ccg	acg	atc	gga	gtg	ggc	ggc	aac	ttc	gcg	480	
Phe	Pro	Ala	Gly	Val	Cys	Pro	Thr	Ile	Gly	Val	Gly	Gly	Asn	Phe	Ala		
	145				150					155					160		
ggc	ggc	ggc	ttc	ggc	atg	ctg	ctg	cgc	aag	tac	ggc	atc	gcc	gcg	gag	528	
Gly	Gly	Gly	Phe	Gly	Met	Leu	Leu	Arg	Lys	Tyr	Gly	Ile	Ala	Ala	Glu		
				165					170					175			
aac	gtc	atc	gac	gtg	aag	ctc	gtc	gac	gcc	aac	ggc	aag	ctg	cac	gac	576	
Asn	Val	Ile	Asp	Val	Lys	Leu	Val	Asp	Ala	Asn	Gly	Lys	Leu	His	Asp		
			180					185					190				
aag	aag	tcc	atg	ggc	gac	gac	cat	ttc	tgg	gcc	gtc	agg	ggc	ggc	ggg	624	
Lys	Lys	Ser	Met	Gly	Asp	Asp	His	Phe	Trp	Ala	Val	Arg	Gly	Gly	Gly		
		195					200					205					
ggc	gag	agc	ttc	ggc	atc	gtg	gtc	gcg	tgg	cag	gtg	aag	ctc	ctg	ccg	672	
Gly	Glu	Ser	Phe	Gly	Ile	Val	Val	Ala	Trp	Gln	Val	Lys	Leu	Leu	Pro		
	210					215					220						
gtg	ccg	ccc	acc	gtg	aca	ata	ttc	aag	atc	tcc	aag	aca	gtg	agc	gag	720	
Val	Pro	Pro	Thr	Val	Thr	Ile	Phe	Lys	Ile	Ser	Lys	Thr	Val	Ser	Glu		
	225				230					235					240		
ggc	gcc	gtg	gac	atc	atc	aac	aag	tgg	caa	gtg	gtc	gcg	ccg	cag	ctt	768	
Gly	Ala	Val	Asp	Ile	Ile	Asn	Lys	Trp	Gln	Val	Val	Ala	Pro	Gln	Leu		
				245					250					255			
ccc	gcc	gac	ctc	atg	atc	cgc	atc	atc	gcg	cag	ggg	ccc	aag	gcc	acg	816	
Pro	Ala	Asp	Leu	Met	Ile	Arg	Ile	Ile	Ala	Gln	Gly	Pro	Lys	Ala	Thr		
			260					265					270				
ttc	gag	gcc	atg	tac	ctc	ggc	acc	tgc	aaa	acc	ctg	acg	ccg	ttg	atg	864	
Phe	Glu	Ala	Met	Tyr	Leu	Gly	Thr	Cys	Lys	Thr	Leu	Thr	Pro	Leu	Met		
		275					280					285					
agc	agc	aag	ttc	ccg	gag	ctc	ggc	atg	aac	ccc	tcc	cac	tgc	aac	gag	912	
Ser	Ser	Lys	Phe	Pro	Glu	Leu	Gly	Met	Asn	Pro	Ser	His	Cys	Asn	Glu		
	290					295				300							
atg	tca	tgg	atc	cag	tcc	atc	ccc	ttc	gtc	cac	ctc	ggc	cac	agg	gac	960	
Met	Ser	Trp	Ile	Gln	Ser	Ile	Pro	Phe	Val	His	Leu	Gly	His	Arg	Asp		
	305				310					315					320		
gcc	ctc	gag	gac	gac	ctc	ctc	aac	cgg	aac	aac	tcc	ttc	aag	ccc	ttc	1008	
Ala	Leu	Glu	Asp	Asp	Leu	Leu	Asn	Arg	Asn	Asn	Ser	Phe	Lys	Pro	Phe		
				325					330					335			
gcc	gaa	tac	aag	tcc	gac	tac	gtc	tac	cag	ccc	ttc	ccc	aag	acc	gtc	1056	
Ala	Glu	Tyr	Lys	Ser	Asp	Tyr	Val	Tyr	Gln	Pro	Phe	Pro	Lys	Thr	Val		
			340					345					350				
tgg	gag	cag	atc	ctc	aac	acc	tgg	ctc	gtc	aag	ccc	ggc	gcc	ggg	atc	1104	
Trp	Glu	Gln	Ile	Leu	Asn	Thr	Trp	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Ala	Gly	Ile		
		355					360					365					

ES 2 363 015 T3

atg atc ttc gac ccc tac ggc gcc acc atc agc gcc acc ccg gag tcc 1152
Met Ile Phe Asp Pro Tyr Gly Ala Thr Ile Ser Ala Thr Pro Glu Ser
370 375 380

gcc acg ccc ttc cct cac cgc aag ggc gtc ctc ttc aac atc cag tac 1200
Ala Thr Pro Phe Pro His Arg Lys Gly Val Leu Phe Asn Ile Gln Tyr
385 390 395 400

gtc aac tac tgg ttc gcc ccg gga gcc gcc gcc gcg ccc ctc tcg tgg 1248
Val Asn Tyr Trp Phe Ala Pro Gly Ala Ala Ala Ala Pro Leu Ser Trp
405 410 415

agc aag gac atc tac aac tac atg gag ccc tac gtg agc aag aac ccc 1296
Ser Lys Asp Ile Tyr Asn Tyr Met Glu Pro Tyr Val Ser Lys Asn Pro
420 425 430

agg cag gcg tac gca aac tac agg gac atc gac ctc ggc agg aac gag 1344
Arg Gln Ala Tyr Ala Asn Tyr Arg Asp Ile Asp Leu Gly Arg Asn Glu
435 440 445

gtg gtc aac gac gtc tcc acc tac gcc agc ggc aag gtc tgg ggc cag 1392
Val Val Asn Asp Val Ser Thr Tyr Ala Ser Gly Lys Val Trp Gly Gln
450 455 460

aaa tac ttc aag ggc aac ttc gag agg ctc gcc att acc aag ggc aag 1440
Lys Tyr Phe Lys Gly Asn Phe Glu Arg Leu Ala Ile Thr Lys Gly Lys
465 470 475 480

gtc gat cct acc gac tac ttc agg aac gag cag agc atc ccg ccg ctc 1488
Val Asp Pro Thr Asp Tyr Phe Arg Asn Glu Gln Ser Ile Pro Pro Leu
485 490 495

atc aaa aag tac tga 1503
Ile Lys Lys Tyr
500

<210> 12
<211> 500
<212> PRT
<213> Ph1 p 4

<400> 12

Tyr Phe Pro Pro Pro Ala Ala Lys Glu Asp Phe Leu Gly Cys Leu Val
1 5 10 15

Lys Glu Ile Pro Pro Arg Leu Leu Tyr Ala Lys Ser Ser Pro Ala Tyr
20 25 30

Pro Ser Val Leu Gly Gln Thr Ile Arg Asn Ser Arg Trp Ser Ser Pro
35 40 45

ES 2 363 015 T3

Asp Asn Val Lys Pro Leu Tyr Ile Ile Thr Pro Thr Asn Val Ser His
 50 55 60

Ile Gln Ser Ala Val Val Cys Gly Arg Arg His Ser Val Arg Ile Arg
 65 70 75 80

Val Arg Ser Gly Gly His Asp Tyr Glu Gly Leu Ser Tyr Arg Ser Leu
 85 90 95

Gln Pro Glu Thr Phe Ala Val Val Asp Leu Asn Lys Met Arg Ala Val
 100 105 110

Trp Val Asp Gly Lys Ala Arg Thr Ala Trp Val Asp Ser Gly Ala Gln
 115 120 125

Leu Gly Glu Leu Tyr Tyr Ala Ile Tyr Lys Ala Ser Pro Thr Leu Ala
 130 135 140

Phe Pro Ala Gly Val Cys Pro Thr Ile Gly Val Gly Gly Asn Phe Ala
 145 150 155 160

Gly Gly Gly Phe Gly Met Leu Leu Arg Lys Tyr Gly Ile Ala Ala Glu
 165 170 175

Asn Val Ile Asp Val Lys Leu Val Asp Ala Asn Gly Lys Leu His Asp
 180 185 190

Lys Lys Ser Met Gly Asp Asp His Phe Trp Ala Val Arg Gly Gly Gly
 195 200 205

Gly Glu Ser Phe Gly Ile Val Val Ala Trp Gln Val Lys Leu Leu Pro
 210 215 220

Val Pro Pro Thr Val Thr Ile Phe Lys Ile Ser Lys Thr Val Ser Glu
 225 230 235 240

Gly Ala Val Asp Ile Ile Asn Lys Trp Gln Val Val Ala Pro Gln Leu
 245 250 255

Pro Ala Asp Leu Met Ile Arg Ile Ile Ala Gln Gly Pro Lys Ala Thr
 260 265 270

Phe Glu Ala Met Tyr Leu Gly Thr Cys Lys Thr Leu Thr Pro Leu Met
 275 280 285

Ser Ser Lys Phe Pro Glu Leu Gly Met Asn Pro Ser His Cys Asn Glu
 290 295 300

ES 2 363 015 T3

Met Ser Trp Ile Gln Ser Ile Pro Phe Val His Leu Gly His Arg Asp
305 310 315 320

Ala Leu Glu Asp Asp Leu Leu Asn Arg Asn Asn Ser Phe Lys Pro Phe
325 330 335

Ala Glu Tyr Lys Ser Asp Tyr Val Tyr Gln Pro Phe Pro Lys Thr Val
340 345 350

Trp Glu Gln Ile Leu Asn Thr Trp Leu Val Lys Pro Gly Ala Gly Ile
355 360 365

Met Ile Phe Asp Pro Tyr Gly Ala Thr Ile Ser Ala Thr Pro Glu Ser
370 375 380

Ala Thr Pro Phe Pro His Arg Lys Gly Val Leu Phe Asn Ile Gln Tyr
385 390 395 400

Val Asn Tyr Trp Phe Ala Pro Gly Ala Ala Ala Ala Pro Leu Ser Trp
405 410 415

Ser Lys Asp Ile Tyr Asn Tyr Met Glu Pro Tyr Val Ser Lys Asn Pro
420 425 430

Arg Gln Ala Tyr Ala Asn Tyr Arg Asp Ile Asp Leu Gly Arg Asn Glu
435 440 445

Val Val Asn Asp Val Ser Thr Tyr Ala Ser Gly Lys Val Trp Gly Gln
450 455 460

Lys Tyr Phe Lys Gly Asn Phe Glu Arg Leu Ala Ile Thr Lys Gly Lys
465 470 475 480

Val Asp Pro Thr Asp Tyr Phe Arg Asn Glu Gln Ser Ile Pro Pro Leu
485 490 495

Ile Lys Lys Tyr
500

<210> 13

<211> 12

<212> PRT

<213> *Dactylus glomerata*

<400> 13

Asp Ile Tyr Asn Tyr Met Glu Pro Tyr Val Ser Lys
 1 5 10

<210> 14

<211> 11

<212> PRT

<213> Dactylus glomerata

<400> 14

Val Asp Pro Thr Asp Tyr Phe Gly Asn Glu Gln
 1 5 10

<210> 15

<211> 17

<212> PRT

<213> Dactylus glomerata

<400> 15

Ala Arg Thr Ala Trp Val Asp Ser Gly Ala Gln Leu Gly Glu Leu Ser
 1 5 10 15

Tyr

<210> 16

<211> 15

<212> PRT

<213> Dactylus glomerata

<400> 16

Gly Val Leu Phe Asn Ile Gln Tyr Val Asn Tyr Trp Phe Ala Pro
 1 5 10 15

<210> 17

<211> 11

<212> PRT

<213> Cynodon dactylon

<400> 17

Lys Thr Val Lys Pro Leu Tyr Ile Ile Thr Pro
 1 5 10

<210> 18

<211> 22

<212> PRT

<213> Cynodon dactylon

<400> 18

Lys Gln Val Glu Arg Asp Phe Leu Thr Ser Leu Thr Lys Asp Ile Pro
 1 5 10 15

Gln Leu Tyr Leu Lys Ser
 20

<210> 19

<211> 16

<212> PRT

<213> Cynodon dactylon

<400> 19

Thr Val Lys Pro Leu Tyr Ile Ile Thr Pro Ile Thr Ala Ala Met Ile
 1 5 10 15

<210> 20

<211> 24

<212> PRT

<213> Cynodon dactylon

<400> 20

Leu Arg Lys Tyr Gly Thr Ala Ala Asp Asn Val Ile Asp Ala Lys Val
 1 5 10 15

Val Asp Ala Gln Gly Arg Leu Leu
 20

<210> 21

<211> 14

<212> PRT

<213> Cynodon dactylon

<400> 21

Lys Trp Gln Thr Val Ala Pro Ala Leu Pro Asp Pro Asn Met
 1 5 10

<210> 22

<211> 15

<212> PRT

<213> Cynodon dactylon

<400> 22

Val Thr Trp Ile Glu Ser Val Pro Tyr Ile Pro Met Gly Asp Lys
 1 5 10 15

<210> 23

<211> 19

<212> PRT

<213> Cynodon dactylon

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8) .. (8)

<223> Aminoácido indeterminado

<400> 23

Gly Thr Val Arg Asp Leu Leu Xaa Arg Thr Ser Asn Ile Lys Ala Phe
 1 5 10 15

Gly Lys Tyr

<210> 24

<211> 23

<212> PRT

<213> Cynodon dactylon

<400> 24

Thr Ser Asn Ile Lys Ala Phe Gly Lys Tyr Lys Ser Asp Tyr Val Leu
 1 5 10 15

Glu Pro Ile Pro Lys Lys Ser
 20

<210> 25

<211> 13

<212> PRT

<213> Cynodon dactylon

<400> 25

Tyr Arg Asp Leu Asp Leu Gly Val Asn Gln Val Val Gly
 1 5 10

<210> 26

<211> 15

<212> PRT

<213> Cynodon dactylon

<400> 26

Ser Ala Thr Pro Pro Thr His Arg Ser Gly Val Leu Phe Asn Ile
 1 5 10 15

<210> 27

<211> 36

<212> PRT

<213> Cynodon dactylon

<400> 27

Ala Ala Ala Ala Leu Pro Thr Gln Val Thr Arg Asp Ile Tyr Ala Phe
 1 5 10 15

Met Thr Pro Tyr Val Ser Lys Asn Pro Arg Gln Ala Tyr Val Asn Tyr
 20 25 30

Arg Asp Leu Asp
 35

<210> 28

<211> 14

<212> PRT

<213> Lolium perenne

<400> 28

Phe Leu Glu Pro Val Leu Gly Leu Ile Phe Pro Ala Gly Val
 1 5 10

<210> 29

<211> 9

<212> PRT

<213> Lolium perenne

<400> 29

Gly Leu Ile Glu Phe Pro Ala Gly Val
 1 5

<210> 30

<211> 22

<212> DNA

<213> Sec c 4

<400> 30
 ggctcccggg gcgaaccagt ag 22

<210> 31

<211> 23

<212> ADN

<213> Sec c 4

<400> 31
 accaacgcct cccacatcca gtc 23

<210> 32

<211> 49

<212> ADN

<213> Sec c 4

<400> 32
 gataagcttc tcgagtgatt agtacttttt gatcagcggc gggatgctc 49

<210> 33

<211> 23

<212> ADN

<213> Sec c 4

<400> 33
 gctctcgatc ggctacaatg gcg 23

<210> 34

<211> 25

<212> DNA

<213> Sec c 4

<400> 34
 cacgcactac aaatctccat gcaag 25

<210> 35

<211> 30

<212> ADN

<213> Sec c 4

<400> 35

catgcttgat ccttattcta ctagttgggc

30

<210> 36

<211> 30

<212> ADN

<213> Sec c 4

<400> 36

tacgcaecat ccttattcta ctagttgggc

30

<210> 37

<211> 30

<212> ADN

<213> Hor v 4

<400> 37

gccttgctct gccaccacgc cgccgccacc

30

<210> 38

<211> 23

<212> ADN

<213> Hor v 4

<400> 38

gctctcgatc ggctacaatg gcg

23

<210> 39

<211> 25

<212> ADN

<213> Hor v 4

<400> 39
cacgcactac aaatctccat gcaag 25

<210> 40

<211> 30

<212> ADN

<213> Hor v 4

<400> 40
catgcttgat ccttattcta ctagttgggc 30

<210> 41

<211> 23

<212> DNA

<213> Tri a 4

<400> 41
cacgcactaa atctccatgc aag 23

<210> 42

<211> 30

<212> ADN

<213> Tri a 4

<400> 42
tacgcacgat ccttattcta ctagttgggc 30

<210> 43

<211> 23

<212> ADN

<213> Tri a 4

<400> 43
aagctctatc gcctacaatg gcg 23

<210> 44

<211> 25

<212>

ADN

<213> Tri a 4

<400> 44

ggtgctctc ttctgcgect tgtcc

25

REIVINDICACIONES

1. Molécula de ADN que comprende la secuencia de nucleótidos de un alérgeno mayor del polen de cereales, seleccionada de una de las secuencias según SEQ ID NO 1 y 3.
- 5 2. Vector de expresión de ADN recombinante o un sistema de clonación que contiene una molécula de ADN según la reivindicación 1, unido funcionalmente con una secuencia control de expresión.
3. Organismo huésped, transformado con una molécula de ADN según la reivindicación 1 o un vector de expresión según la reivindicación 2.
- 10 4. Procedimiento para la preparación de un polipéptido, codificado mediante una secuencia de ADN según la reivindicación 1, mediante cultivo de un organismo huésped según la reivindicación 3 y obtención del correspondiente polipéptido a partir del cultivo.
5. Polipéptido que comprende una de las secuencias de aminoácidos según SEQ ID NO 2 y 4, el cual codifica para una secuencia de ADN según la reivindicación 1.
- 15 6. Polipéptido que comprende el alérgeno maduro de las secuencias de aminoácidos según la reivindicación 5, seleccionado del siguiente grupo de secuencias de aminoácidos
 - una de las secuencias de aminoácidos según SEQ ID NO 2 o 4.
7. Polipéptido según la reivindicación 5 o 6 como medicamento.
8. Preparación farmacéutica que contiene al menos un polipéptido según la reivindicación 7 para el diagnóstico y/o tratamiento de alergias en cuya activación están implicados alérgenos del grupo 4 de Poaceae.
- 20 9. Uso de al menos un polipéptido según la reivindicación 7 para la preparación de un medicamento para el diagnóstico y/o tratamiento de alergias en cuya activación están implicados alérgenos del grupo 4 de Poaceae y/o para la prevención de dichas alergias.
10. Molécula de ADN según la reivindicación 1 como medicamento.
11. Vector de expresión recombinante según la reivindicación 7 como medicamento.
- 25 12. Preparación farmacéutica que contiene al menos una molécula de ADN según la reivindicación 10 o al menos un vector de expresión según la reivindicación 11 para la vacunación inmunoterapéutica con ADN de pacientes con alergias en cuya activación están implicados alérgenos del grupo 4 de Poaceae y/o para la prevención de dichas alergias.
- 30 13. Uso de al menos una molécula de ADN según la reivindicación 10 o al menos un vector de expresión según la reivindicación 11 para la preparación de un medicamento para la vacunación inmunoterapéutica con ADN de pacientes con alergias en cuya activación están implicados alérgenos del grupo 4 de Poaceae y/o para la prevención de dichas alergias.