

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 572**

51 Int. Cl.:  
**C12N 15/31** (2006.01)  
**C07K 14/35** (2006.01)  
**G01N 33/53** (2006.01)  
**C07K 16/12** (2006.01)  
**C12Q 1/68** (2006.01)  
**C12N 15/62** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06112509 .2**  
96 Fecha de presentación: **30.08.1996**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1712628**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.10.2006**

54 Título: **COMPUESTOS Y MÉTODOS PARA INMUNOTERAPIA Y DIAGNOSIS DE TUBERCULOSIS.**

30 Prioridad:  
**01.09.1995 US 523436**  
**22.09.1995 US 533634**  
**22.03.1996 US 620874**  
**05.06.1996 US 659683**  
**12.07.1996 US 680574**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**18.11.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**18.11.2011**

73 Titular/es:  
**CORIXA CORPORATION**  
**CSC THE UNITED STATES CORPORATION 2711**  
**CENTERVILLE ROAD**  
**WILMINGTON, DE 19808, US**

72 Inventor/es:  
**Reed, Steven; Skeiky, Yasir;**  
**Dillon, Davin; Campos-Neto, Antonio;**  
**Houghton, Raymond; Vedvick, Thomas y**  
**Twardzik, Daniel**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 368 572 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

Compuestos y métodos para inmunoterapia y diagnóstico de tuberculosis

Campo técnico

5 La presente invención se refiere en general la detección, tratamiento y prevención de la infección con *Mycobacterium tuberculosis*. La invención se refiere más particularmente a polipéptidos que comprenden un antígeno de *Mycobacterium tuberculosis*, o una porción de este, y el uso de tales polipéptidos para diagnosticar y vacunar contra la infección de *Mycobacterium tuberculosis*.

Antecedentes de la invención

10 La tuberculosis es una enfermedad infecciosa crónica que es generalmente causada por la infección con *Mycobacterium tuberculosis*. Es una enfermedad importante en los países en desarrollo, así como un problema creciente en áreas desarrolladas del mundo, con aproximadamente 8 millones de nuevos casos y 3 millones de muertes por año. Si bien la infección puede ser asintomática durante un período de tiempo considerable, la enfermedad se manifiesta más comúnmente como una inflamación aguda de los pulmones, que produce fiebre y tos no productiva. Si se deja sin tratar, normalmente se producen complicaciones serias y muerte.

15 Si bien la tuberculosis en general se puede controlar mediante terapia extendida con antibióticos, tal tratamiento no es suficiente para evitar la propagación de la enfermedad. Los individuos infectados pueden ser asintomáticos, pero contagiosos, durante alguno tiempo. Además, si bien el cumplimiento con el régimen de tratamiento es crítico, el comportamiento del paciente es difícil de controlar. Algunos pacientes no completan el curso del tratamiento, que puede llevar al tratamiento ineficaz y el desarrollo de resistencia a los fármacos.

20 La inhibición de la propagación de la tuberculosis requiere la vacunación efectiva, el diagnóstico temprano y preciso de la enfermedad. En la actualidad, la vacunación con las bacterias vivas es el método más eficiente para inducir la inmunidad protectora. El *Mycobacterium* más común empleado para este propósito es *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG), una cepa avirulenta de *Mycobacterium bovis*. Sin embargo, la seguridad y eficacia del BCG es una fuente de controversia y algunos países, tales como Estados Unidos, no vacunan el público general. El diagnóstico se obtiene comúnmente mediante una prueba cutánea, que involucra la exposición intradérmica a tuberculina PPD (derivado purificado de proteína). Las respuestas de células T específicas de antígeno producen la induración medible en el sitio de inyección por 48-72 horas después de la inyección, que indica la exposición a los antígenos micobacterianos. La sensibilidad y especificidad, sin embargo, ha sido un problema con esta prueba, y los individuos vacunados con BCG no se pueden distinguir de los individuos infectados.

30 Si bien se ha demostrado que los macrófagos actúan como efectores principales de la inmunidad para *M. tuberculosis*, las células T son los principales inductores de tal inmunidad. El papel esencial de las células T en la protección contra la infección de *M. tuberculosis* está ilustrada por la frecuente aparición de *M. tuberculosis* en pacientes con SIDA, debido a la reducción de células T CD4 asociada con la infección con el virus de inmunodeficiencia humana (HIV). Se han demostrado que las células T CD4 reactivas con *Mycobacterium* son productoras potentes de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), el cual a su vez, se ha demostrado que desencadena efectos antimicobacterianos de los macrófagos en los ratones. Si bien el papel de IFN- $\gamma$  en los seres humanos es menos claro, los estudios han demostrado que 1,25-dihidroxi-vitamina D3, sola o en combinación con IFN- $\gamma$  o el factor de necrosis tumoral alfa, activa los macrófagos humanos para inhibir la infección con *M. tuberculosis*. Además, se sabe que IFN- $\gamma$  estimula a los macrófagos humanos para obtener 1,25-dihidroxivitamina D3. De modo similar, se ha demostrado que IL-12 cumple un papel en la estimulación de la resistencia a la infección con *M. tuberculosis*. Para una revisión de la inmunología de la infección con *M. tuberculosis*, ver Chan y Kaufmann en *Tuberculosis: Pathogenesis. Protection and Control*, Bloom (ed.), ASM Press, Washington, DC, 1994.

El documento WO 95/01440 describe métodos y kits para el diagnóstico de tuberculosis. El documento WO 95/01441 describe antígenos secretados de micobacterias hallados en el filtrado del cultivo a corto plazo.

45 Por consiguiente, existe una necesidad en la técnica de mejores vacunas y métodos para prevenir, tratar y detectar la tuberculosis. La presente invención cumple estas necesidades y además proporciona otras ventajas relacionadas.

Síntesis de la invención

50 Como se indicó brevemente, esta invención proporciona compuestos para prevenir y diagnosticar la tuberculosis. En un aspecto, se proporcionan polipéptidos que comprenden una porción inmunogénica de un antígeno de *M. tuberculosis* soluble, específicamente, polipéptidos que comprenden (i) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 102; o (ii) una porción inmunogénica de la SEQ ID NO: 102.

En aspectos relacionados, también se proporcionan secuencias de ADN que codifican los polipéptidos anteriores, vectores de expresión que comprenden estas secuencias de ADN y células huésped transformadas o transfectadas con tales vectores de expresión.

En otro aspecto, la presente invención proporciona proteínas de fusión que comprenden un primer y un segundo polipéptido de la invención o, alternativamente, un polipéptido de la invención y un antígeno de *M. tuberculosis* conocido.

5 Dentro de otros aspectos, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los polipéptidos anteriores, o una molécula de ADN que codifica tales polipéptidos, y un portador fisiológicamente aceptable. La invención también proporciona vacunas que comprenden uno o más de los polipéptidos descritos anteriormente y un potenciador de la respuesta inmune no específica, junto con vacunas que comprenden una o más secuencias de ADN que codifican tales polipéptidos y un potenciador de la respuesta inmune no específica.

10 En otro aspecto más, los métodos se describen para inducir la inmunidad protectora en un paciente, que comprende administrar a un paciente una cantidad efectiva de uno o más de los polipéptidos anteriores.

En aspectos adicionales de esta invención, se proporcionan kits diagnósticos para detectar la tuberculosis en un paciente. Se describen métodos diagnósticos que comprenden poner en contacto las células dérmicas de un paciente con uno o más de los polipéptidos anteriores y detectar una respuesta inmune en la piel del paciente. Los kits de diagnóstico comprenden uno o más de los polipéptidos anteriores en combinación con un aparato suficiente para poner en contacto el polipéptido con las células dérmicas de un paciente.

15

Estos y otros aspectos de la presente invención serán evidentes con referencia a la descripción detallada y dibujos anexos siguientes.

Breve descripción de los dibujos e identificadores de secuencia

20 La Figura 1A y B ilustran la estimulación de la proliferación y producción del interferón- $\gamma$  en las células T derivadas de un primer y segundo dador inmunológico de *M. tuberculosis* respectivamente, por los antígenos de 14 Kd, 20 Kd y 26 Kd descritos en el Ejemplo 1.

La Figura 2 ilustra la estimulación de la proliferación y producción de interferón- $\gamma$  en las células T derivadas de un individuo inmune a *M. tuberculosis* por los dos polipéptidos representativos TbRa3 y TbRa9.

25 SEQ. ID NO. 1 es la secuencia de ADN de TbRa1.

SEQ. ID NO. 2 es la secuencia de ADN de TbRa10.

SEQ. ID NO. 3 es la secuencia de ADN de TbRa11.

SEQ. ID NO. 4 es la secuencia de ADN de TbRa12.

SEQ. ID NO. 5 es la secuencia de ADN de TbRa13.

30 SEQ. ID NO. 6 es la secuencia de ADN de TbRa16.

SEQ. ID NO. 7 es la secuencia de ADN de TbRa17.

SEQ. ID NO. 8 es la secuencia de ADN de TbRa18.

SEQ. ID NO. 9 es la secuencia de ADN de TbRa19.

SEQ. ID NO. 10 es la secuencia de ADN de TbRa24.

35 SEQ. ID NO. 11 es la secuencia de ADN de TbRa26.

SEQ. ID NO. 12 es la secuencia de ADN de TbRa28.

SEQ. ID NO. 13 es la secuencia de ADN de TbRa29.

SEQ. ID NO. 14 es la secuencia de ADN de TbRa2A.

SEQ. ID NO. 15 es la secuencia de ADN de TbRa3.

40 SEQ. ID NO. 16 es la secuencia de ADN de TbRa32.

SEQ. ID NO. 17 es la secuencia de ADN de TbRa35.

SEQ. ID NO. 18 es la secuencia de ADN de TbRa36.

SEQ. ID NO. 19 es la secuencia de ADN de TbRa4.

SEQ. ID NO. 20 es la secuencia de ADN de TbRa9.

- SEQ. ID NO. 21 es la secuencia de ADN de TbRaB.  
SEQ. ID NO. 22 es la secuencia de ADN de TbRaC.  
SEQ. ID NO. 23 es la secuencia de ADN de TbRaD.  
SEQ. ID NO. 24 es la secuencia de ADN de YYWCPG.
- 5 SEQ. ID NO. 25 es la secuencia de ADN de AAMK.  
SEQ. ID NO. 26 es la secuencia de ADN de TbL-23.  
SEQ. ID NO. 27 es la secuencia de ADN de TbL-24.  
SEQ. ID NO. 28 es la secuencia de ADN de TbL-25.  
SEQ. ID NO. 29 es la secuencia de ADN de TbL-28.
- 10 SEQ. ID NO. 30 es la secuencia de ADN de TbL-29.  
SEQ. ID NO. 31 es la secuencia de ADN de TbH-5.  
SEQ. ID NO. 32 es la secuencia de ADN de TbH-8.  
SEQ. ID NO. 33 es la secuencia de ADN de TbH-9.  
SEQ. ID NO. 34 es la secuencia de ADN de TbM-1.
- 15 SEQ. ID NO. 35 es la secuencia de ADN de TbM-3.  
SEQ. ID NO. 36 es la secuencia de ADN de TbM-6.  
SEQ. ID NO. 37 es la secuencia de ADN de TbM-7.  
SEQ. ID NO. 38 es la secuencia de ADN de TbM-9.  
SEQ. ID NO. 39 es la secuencia de ADN de TbM-12.
- 20 SEQ. ID NO. 40 es la secuencia de ADN de TbM-13.  
SEQ. ID NO. 41 es la secuencia de ADN de TbM-14.  
SEQ. ID NO. 42 es la secuencia de ADN de TbM-15.  
SEQ. ID NO. 43 es la secuencia de ADN de TbH-4.  
SEQ. ID NO. 44 es la secuencia de ADN de TbH-4-FWD.
- 25 SEQ. ID NO. 45 es la secuencia de ADN de TbH-12.  
SEQ. ID NO. 46 es la secuencia de ADN de Tb38-1.  
SEQ. ID NO. 47 es la secuencia de ADN de Tb38-4.  
SEQ. ID NO. 48 es la secuencia de ADN de TbL-17.  
SEQ. ID NO. 49 es la secuencia de ADN de TbL-20.
- 30 SEQ. ID NO. 50 es la secuencia de ADN de TbL-21.  
SEQ. ID NO. 51 es la secuencia de ADN de TbH-16.  
SEQ. ID NO. 52 es la secuencia de ADN de DPEP.  
SEQ. ID NO. 53 es la secuencia de aminoácidos deducida de DPEP.  
SEQ. ID NO. 54 es la secuencia de proteínas de antígeno N-terminal DPV.
- 35 SEQ. ID NO. 55 es la secuencia de proteínas de antígeno N-terminal AVGS.  
SEQ. ID NO. 56 es la secuencia de proteínas de antígeno N-terminal AAMK.  
SEQ. ID NO. 57 es la secuencia de proteínas de antígeno N-terminal YYWC.

## ES 2 368 572 T3

- SEQ. ID NO. 58 es la secuencia de proteínas de antígeno N-terminal DIGS.  
SEQ. ID NO. 59 es la secuencia de proteínas de antígeno N-terminal AEES.  
SEQ. ID NO. 60 es la secuencia de proteínas de antígeno N-terminal DPEP.  
SEQ. ID NO. 61 es la secuencia de proteínas de antígeno N-terminal APKT.
- 5 SEQ. ID NO. 62 es la secuencia de proteínas de antígeno N-terminal DPAS.  
SEQ. ID NO. 63 es la secuencia de aminoácidos deducida de TbRa1.  
SEQ. ID NO. 64 es la secuencia de aminoácidos deducida de TbRa10.  
SEQ. ID NO. 65 es la secuencia de aminoácidos deducida de TbRa11.  
SEQ. ID NO. 66 es la secuencia de aminoácidos deducida de ThRa12.
- 10 SEQ. ID NO. 67 es la secuencia de aminoácidos deducida de ThRa13.  
SEQ. ID NO. 68 es la secuencia de aminoácidos deducida de ThRa16.  
SEQ. ID NO. 69 es la secuencia de aminoácidos deducida de TbRa17.  
SEQ. ID NO. 70 es la secuencia de aminoácidos deducida de ThRa18.  
SEQ. ID NO. 71 es la secuencia de aminoácidos deducida de ThRa19.
- 15 SEQ. ID NO. 72 es la secuencia de aminoácidos deducida de ThRa24.  
SEQ. ID NO. 73 es la secuencia de aminoácidos deducida de TbRa26.  
SEQ. ID NO. 74 es la secuencia de aminoácidos deducida de TbRa28.  
SEQ. ID NO. 75 es la secuencia de aminoácidos deducida de TbRa29.  
SEQ. ID NO. 76 es la secuencia de aminoácidos deducida de TbRa2A.
- 20 SEQ. ID NO. 77 es la secuencia de aminoácidos deducida de ThRa3.  
SEQ. ID NO. 78 es la secuencia de aminoácidos deducida de TbRa32.  
SEQ. ID NO. 79 es la secuencia de aminoácidos deducida de TbRa35.  
SEQ. ID NO. 80 es la secuencia de aminoácidos deducida de TbRa36.  
SEQ. ID NO. 81 es la secuencia de aminoácidos deducida de TbRa4.
- 25 SEQ. ID NO. 82 es la secuencia de aminoácidos deducida de TbRa9.  
SEQ. ID NO. 83 es la secuencia de aminoácidos deducida de TbRaB.  
SEQ. ID NO. 84 es la secuencia de aminoácidos deducida de TbRaC.  
SEQ. ID NO. 85 es la secuencia de aminoácidos deducida de TbRaD.  
SEQ. ID NO. 86 es la secuencia de aminoácidos deducida de YYWCPG.
- 30 SEQ. ID NO. 87 es la secuencia de aminoácidos deducida de TbAAMK.  
SEQ. ID NO. 88 es la secuencia de aminoácidos deducida de Tb38-1.  
SEQ. ID NO. 89 es la secuencia de aminoácidos deducida de TbH-4.  
SEQ. ID NO. 90 es la secuencia de aminoácidos deducida de TbH-8.  
SEQ. ID NO. 91 es la secuencia de aminoácidos deducida de TbH-9.
- 35 SEQ. ID NO. 92 es la secuencia de aminoácidos deducida de TbH-12.  
SEQ. ID NO. 93 es la secuencia de aminoácidos de péptido 1 Tb38-1.  
SEQ. ID NO. 94 es la secuencia de aminoácidos de péptido 2 Tb38-1.

## ES 2 368 572 T3

- SEQ. ID NO. 95 es la secuencia de aminoácidos de péptido 3 Tb38-1.  
SEQ. ID NO. 96 es la secuencia de aminoácidos de péptido 4 Tb38-1.  
SEQ. ID NO. 97 es la secuencia de aminoácidos de péptido 5 Tb38-1.  
SEQ. ID NO. 98 es la secuencia de aminoácidos de péptido 6 Tb38-1.
- 5 SEQ. ID NO. 99 es la secuencia de ADN de DPAS.  
SEQ. ID NO. 100 es la secuencia de aminoácidos deducida de DPAS.  
SEQ. ID NO. 101 es la secuencia de ADN de DPV.  
SEQ. ID NO. 102 es la secuencia de aminoácidos deducida de DPV.  
SEQ. ID NO. 103 es la secuencia de ADN de ESAT-6.
- 10 SEQ. ID NO. 104 es la secuencia de aminoácidos deducida de ESAT-6.  
SEQ. ID NO. 105 es la secuencia de ADN de TbH-8-2.  
SEQ. ID NO. 106 es la secuencia de ADN de TbH-9FL.  
SEQ. ID NO. 107 es la secuencia de aminoácidos deducida de TbH-9FL.  
SEQ. ID NO. 108 es la secuencia de ADN de TbH-9-1.
- 15 SEQ. ID NO. 109 es la secuencia de aminoácidos deducida de TbH-9-1.  
SEQ. ID NO. 110 es la secuencia de ADN de TbH-9-4.  
SEQ. ID NO. 111 es la secuencia de aminoácidos deducida de TbH-9-4.  
SEQ. ID NO. 112 es la secuencia de ADN de Tb38-1F2 IN.  
SEQ. ID NO. 113 es la secuencia de ADN de Tb38-2F2 RP.
- 20 SEQ. ID NO. 114 es la secuencia de aminoácidos deducida de Tb37-FL.  
SEQ. ID NO. 115 es la secuencia de aminoácidos deducida de Tb38-IN.  
SEQ. ID NO. 116 es la secuencia de ADN de Tb38-1F3.  
SEQ. ID NO. 117 es la secuencia de aminoácidos deducida de Tb38-1F3.  
SEQ. ID NO. 118 es la secuencia de ADN de Tb38-1F5.
- 25 SEQ. ID NO. 119 es la secuencia de ADN de Tb38-1F6.  
SEQ. ID NO. 120 es la secuencia de aminoácidos N-terminal deducida de DPV.  
SEQ. ID NO. 121 es la secuencia de aminoácidos N-terminal deducida de AVGS.  
SEQ. ID NO. 122 es la secuencia de aminoácidos N-terminal deducida de AAMK.  
SEQ. ID NO. 123 es la secuencia de aminoácidos N-terminal deducida de YYWC.
- 30 SEQ. ID NO. 124 es la secuencia de aminoácidos N-terminal deducida de DIGS.  
SEQ. ID NO. 125 es la secuencia de aminoácidos N-terminal deducida de AEES.  
SEQ. ID NO. 126 es la secuencia de aminoácidos N-terminal deducida de DPEP.  
SEQ. ID NO. 127 es la secuencia de aminoácidos N-terminal deducida de APKT.  
SEQ. ID NO. 128 es la secuencia de aminoácidos deducida de DPAS.
- 35 SEQ. ID NO. 129 es la secuencia de proteínas de antígeno N-terminal DPPD.  
SEQ ID NO. 130-133 son las secuencias de proteínas de cuatro fragmentos de bromuro de cianógeno DPPD.  
SEQ ID NO. 134 es la secuencia de proteínas N-terminal de antígeno XDS.

SEQ ID NO. 135 es la secuencia de proteínas N-terminal de antígeno AGD.

SEQ ID NO. 136 es la secuencia de proteínas N-terminal de antígeno APE.

SEQ. ID NO. 137 es la secuencia de proteínas N-terminal de antígeno XYI.

#### Descripción detallada de la invención

5 Como se indicó antes, la presente invención generalmente se dirige a composiciones para prevenir, tratar y diagnosticar la tuberculosis. Las composiciones de la presente invención incluyen polipéptidos que comprenden al menos una porción inmunogénica del antígeno de *M. tuberculosis* de la SEQ ID NO: 102. Como se usa en la presente, el término "polipéptido" abarca cadenas de aminoácidos de cualquier longitud, que incluye proteínas de longitud completa (es decir, antígenos), donde los residuos de aminoácidos se unen con enlaces peptídicos covalentes. En consecuencia, un polipéptido que comprende una porción inmunogénica del antígeno de *M. tuberculosis* de la SEQ ID NO: 102 puede consistir completamente en la porción inmunogénica, o puede contener secuencias adicionales. Las secuencias adicionales pueden derivar en el antígeno nativo de *M. tuberculosis* o puede ser heterólogo y tales secuencias pueden ser (pero no necesariamente) inmunogénicas.

15 "Inmunogénico" como se usa en la presente, se refiere a la capacidad de estimular una respuesta inmune (por ejemplo, celular) en un paciente, tal como un ser humano y/o en una muestra biológica. En particular, los antígenos que son inmunogénicos (y sus porciones inmunogénicas) son capaces de estimular la proliferación celular, producción de interleuquina 12 y/o producción de interferón- $\gamma$  en muestras biológicas que comprenden una o más células seleccionadas del grupo de células T, células NK, células B y macrófagos, donde las células derivan de un individuo inmune a *M. tuberculosis*. Los polipéptidos que comprenden al menos una porción inmunogénica de uno o más antígenos de *M. tuberculosis* se puede usar generalmente para detectar tuberculosis o inducir inmunidad protectora contra la tuberculosis en un paciente.

20 Un polipéptido se puede conjugar a una secuencia señal (o líder) en el extremo N-terminal de la proteína que se dirige en forma cotraduccional o postraduccional la transferencia de la proteína. El polipéptido también se puede conjugar a un ligador u otra secuencia para facilitar la síntesis, purificación o identificación del polipéptido (por ejemplo, poli-His), o para aumentar la unión del polipéptido a un soporte sólido. Por ejemplo, un polipéptido se puede conjugar con una región Fc de la inmunoglobulina.

25 En un aspecto relacionado, se describen los polipéptidos de combinación. Un "polipéptido de combinación" es un polipéptido que comprende al menos uno de las porciones inmunogénicas anteriores y una o más secuencias de *M. tuberculosis* inmunogénicas adicionales, que se unen por medio de una unión peptídica en una cadena de aminoácidos única. Las secuencias se pueden unir directamente (es decir, sin intervención de aminoácidos) o se pueden unir por medio de una secuencia ligadora (por ejemplo, Gly-Cys-Gly) que no disminuye significativamente las propiedades inmunogénicas de los polipéptidos componentes.

30 En general, los antígenos de *M. tuberculosis*, y las secuencias de ADN que codifican tales antígenos, se pueden preparar usando cualquiera de una variedad de procedimientos. Por ejemplo, los antígenos solubles se pueden aislar del filtrado del cultivo de *M. tuberculosis* por los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen cromatografía de intercambio aniónico y fase inversa. Los antígenos purificados luego se evalúan en cuanto a su capacidad de inducir una respuesta inmune apropiada (por ejemplo, celular) usando, por ejemplo, los métodos representativos descritos en la presente. Los antígenos inmunogénicos luego se pueden secuenciar parcialmente usando técnicas tales como reacciones químicas de Edman. Ver Edman y Berg, *Eur. J. Biochem.* 80:116-132, 1967.

35 Los antígenos inmunogénicos también se pueden producir de modo recombinante mediante una secuencia de ADN que codifica el antígeno, que se ha insertado en un vector de expresión y expresado en un huésped apropiado. Las moléculas de ADN que codifican antígenos solubles se pueden aislar por la selección de una biblioteca de expresión de *M. tuberculosis* apropiada con antisuero (por ejemplo, conejo) originado específicamente contra antígenos solubles de *M. tuberculosis*. Las secuencias de ADN que codifican antígenos que pueden ser o no solubles se pueden identificar por la selección de una biblioteca de expresión genómica o de ADNc de *M. tuberculosis* apropiada con suero obtenido de pacientes infectados con *M. tuberculosis*. Tales pruebas generalmente se pueden realizar usando técnicas bien conocidas por los expertos en la técnica, tales como los descritos en Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratories, Cold Spring Harbor, NY, 1989.

40 Las secuencias de ADN que codifican antígenos solubles también se pueden obtener por la apropiada selección de una biblioteca de ADNc o ADN genómico de *M. tuberculosis* para las secuencias de ADN que hibridan oligonucleótidos degenerados derivados de secuencias de aminoácidos parciales de antígenos solubles aislados. Se pueden diseñar y sintetizar secuencias de oligonucleótidos para usar en tal prueba y la prueba se puede realizar, como se describe en (por ejemplo) Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratories, Cold Spring Harbor, NY, 1989 (y las referencias allí citadas). También se puede emplear la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), usando los oligonucleótidos anteriores en los métodos bien conocidos en la técnica, para aislar una sonda de ácido nucleico de una biblioteca de ADNc o genómica. La prueba de la biblioteca luego se puede realizar usando la sonda aislada.

Alternativamente, las bibliotecas genómicas o de ADNc derivadas del *M. tuberculosis* se pueden analizar directamente usando células mononucleares de sangre periférica (PBMC) o líneas de células T o clones derivados de uno o más individuos inmunes a *M. tuberculosis*. En general, los PBMC y/o las células T para usar en tales pruebas se pueden preparar como se describe a continuación. Las pruebas de biblioteca directas se pueden realizar generalmente por el ensayo de mezclas de proteínas recombinantes expresadas para determinar la capacidad de inducir la proliferación y/o producción de interferón- $\gamma$  en células T derivadas de un individuo inmune a *M. tuberculosis*. En forma alternativa, los antígenos de células T potenciales se pueden seleccionar primero sobre la base de la reactividad del anticuerpo, como se describió anteriormente.

Independientemente del método de preparación, los antígenos (y sus porciones inmunogénicas) descritos en la presente (que pueden ser o no solubles) tienen la capacidad para inducir una respuesta inmunogénica. Más específicamente, los antígenos tienen la capacidad de inducir la proliferación y/o producción de citoquinas (es decir, producción de interferón y y/o interleuquina 12) en las células T, células NK, células B y/o macrófagos derivados de un individuo inmune a *M. tuberculosis*. La selección del tipo celular para usar en la evaluación de una respuesta inmunogénica a un antígeno, obviamente, dependerá de la respuesta deseada. Por ejemplo, la producción de interleuquina 12 se evalúa más fácilmente usando preparaciones que contienen células B y/o macrófagos. Un individuo inmune a *M. tuberculosis* es uno que se considera resistente al desarrollo de tuberculosis en virtud de haber desencadenado una respuesta de células T efectiva al *M. tuberculosis* (es decir, sustancialmente libre de síntomas de enfermedad). Tales individuos se pueden identificar sobre la base de una respuesta fuertemente positiva a la prueba de cutánea intradérmica (es decir, induración mayor de aproximadamente 10 mm de diámetro) a las proteínas de tuberculosis (PPD) y una ausencia de signos o síntomas de la enfermedad de tuberculosis. Las células T, células NK, células B y macrófagos derivados de individuos inmunes a *M. tuberculosis* se pueden preparar usando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, se puede emplear una preparación de PBMC (es decir, células mononucleares de sangre periférica) sin separación adicional de las células componentes. Los PBMC generalmente se pueden preparar, por ejemplo, usando centrifugación por densidad a través de Ficoll™ (Winthrop Laboratories, NY). Las células T para uso en los ensayos descritos en la presente también se pueden purificar directamente de los PMBC. En forma alternativa, se pueden emplear una línea celular T enriquecida reactiva contra proteínas micobacterianas, o clones de células T reactivos para proteínas micobacterianas individuales. Tales clones de células T se pueden generar, por ejemplo, por el cultivo de los PMBC de individuos inmunes a *M. tuberculosis* con proteínas micobacterianas durante un período de 2-4 semanas. Esto permite la expansión de solo células T específicas de proteínas micobacterianas, que producen una línea compuesta únicamente de tales células. Estas células luego se pueden clonar y analizar con proteínas individuales, usando métodos conocidos por los expertos en la técnica, para definir más precisamente la especificidad de las células T del individuo. En general, los antígenos que son positivos para la prueba en los ensayos para proliferación y/o producción de citoquinas (es decir, producción de interferón- $\gamma$  y/o interleuquina-12) realizada usando células T, células NK, células B y/o macrófagos derivados de un individuo inmune a *M. tuberculosis*, se consideran inmunogénicos. Tales ensayos se pueden realizar, por ejemplo, mediante los procedimientos representativos que se describen a continuación. Las porciones inmunogénicas de tales antígenos se pueden identificar usando ensayos similares, y pueden estar presentes dentro de los polipéptidos descritos en la presente.

La capacidad de un polipéptido (por ejemplo, un antígeno inmunogénico, o una porción de este) para inducir la proliferación celular se evalúa por el contacto de las células (por ejemplo, células T y/o células NK) con el polipéptido y la medición de la proliferación de las células. En general, la cantidad de polipéptido que es suficiente para la evaluación de aproximadamente  $10^5$  células varía de aproximadamente 10 ng/mL a aproximadamente 100 ug/mL y con preferencia es aproximadamente 10 ug/mL. La incubación del polipéptido con las células se realiza normalmente a 37 °C durante aproximadamente seis días. Después de la incubación con el polipéptido, las células se analizan para determinar una respuesta proliferativa, que se puede evaluar por los métodos conocidos por los expertos en la técnica, tales como exponer las células a un pulso de timidina radiomarcada y que mide la incorporación de la marca en ADN celular. En general, un polipéptido que produce al menos un aumento tres veces de la proliferación por encima del umbral (es decir, la proliferación observada para las células cultivadas sin polipéptido) se considera capaz de inducir la proliferación.

La capacidad de un polipéptido para estimular la producción de interferón- $\gamma$  y/o interleuquina-12 en las células se puede evaluar por el contacto de las células con el polipéptido y medir el nivel de interferón- $\gamma$  o interleuquina-12 producida por las células. En general, la cantidad de polipéptido que es suficiente para la evaluación de aproximadamente  $10^5$  células varía de aproximadamente 10 ng/mL a aproximadamente 100 ug/mL y con preferencia es aproximadamente 10 ug/mL. El polipéptido se puede inmovilizar, pero no necesariamente, sobre un soporte sólido, tal como una perla o microesfera biodegradable, tal como se describe en las patentes U. S. Nros 4.897.268 y 5.075.109. La incubación de polipéptido con las células se realiza normalmente a 37°C durante aproximadamente seis días. Después de la incubación con el polipéptido, las células se analizan para determinar interferón- $\gamma$  y/o interleuquina-12 (o una o más subunidades de esta), que se pueden evaluar por métodos conocidos por los expertos en la técnica, tal como un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA) o, en el caso de la subunidad IL-12 P70, un bioensayo tal como un ensayo que mide la proliferación de las células T. En general, un polipéptido que genera la producción de al menos 50 pg de interferón- $\gamma$  por mL de sobrenadante cultivado (que contiene  $10^4$ - $10^5$  células T por mL) se considera capaz de estimular la producción de interferón- $\gamma$ . Un polipéptido que estimula la

producción de al menos 10 pg/mL de la subunidad IL-12 P70 y/o al menos 100 pg/mL de la subunidad de IL-12 P40, por  $10^5$  macrófagos o células B (o por  $3 \times 10^5$  de PBMC) se considera capaz de estimular la producción de IL-12.

En general, los antígenos inmunogénicos son los antígenos que estimulan la proliferación y/o producción de citoquinas (es decir, producción de interferón- $\gamma$  y/o interleuquina-12) en células T, células NK, células B y/o macrófagos derivados de al menos aproximadamente 25% de individuos inmunes a *M. tuberculosis*. Entre estos antígenos inmunogénicos, los polipéptidos que tienen propiedades terapéuticas superiores se pueden distinguir sobre la base de la magnitud de las respuestas de los ensayos anteriores y sobre la base del porcentaje de individuos para el cual se observa la respuesta. Además, los antígenos que tienen propiedades terapéuticas superiores no estimularán la proliferación y/o producción de citoquinas in vitro en las células derivadas de más de aproximadamente 25% de individuos que no son inmunes a *M. tuberculosis*, de este modo se eliminan las respuestas que no se deben específicamente a las células receptivas para el *M. tuberculosis*. Los antígenos que inducen una respuesta en un alto de porcentaje de las preparaciones de células T, células NK, células B y/o macrófagos de los individuos inmunes a *M. tuberculosis* (con una baja incidencia de respuestas de las preparaciones de células de otros individuos) tienen propiedades terapéuticas superiores.

Los antígenos con propiedades terapéuticas superiores también se pueden identificar sobre la base de su capacidad de disminuir la gravedad de la infección con *M. tuberculosis* en animales experimentales cuando se administra como una vacuna. Las preparaciones de vacuna adecuadas para usar en animales experimentales, se describe en detalle a continuación. La eficacia se puede determinar sobre la capacidad del antígeno para proporcionar al menos aproximadamente un 50% de reducción de cantidades de bacterias y/o al menos aproximadamente un 40% de disminución de mortalidad después de la infección experimental. Los animales experimentales adecuados incluyen ratones, cobayos y primates.

Los antígenos que tienen propiedades diagnósticas superiores generalmente se pueden identificar sobre la base de la capacidad de inducir una respuesta en una prueba cutánea intradérmica realizada en un individuo con tuberculosis activa, pero no en una prueba realizada en un individuo que no está infectado con *M. tuberculosis*. Las pruebas cutáneas generalmente se pueden realizar como se describe a continuación, una respuesta de al menos 5 mm de induración se considera positiva.

Las porciones inmunogénicas de los antígenos descritos en la presente se pueden preparar e identificar mediante técnicas bien conocidas, tal como las sintetizadas en Paul, *Fundamental Immunology*, 3d ed., Raven Press, 1993, pp. 243-247 y las referencias allí citadas. Tales técnicas incluyen analizar porciones de polipéptido del antígeno nativo en cuanto a las propiedades inmunogénicas. Los ensayos representativos de proliferación y producción de citoquinas descritos en la presente generalmente se pueden emplear en estas pruebas. Una porción inmunogénica de un polipéptido es una porción que, dentro de tales ensayos representativos, genera una respuesta inmune (por ejemplo, proliferación, producción de interferón- $\gamma$  y/o producción de interleuquina-12) que es sustancialmente similar a la generada por el antígeno de longitud completa. En otras palabras, una porción inmunogénica de un antígeno puede generar al menos aproximadamente el 20%, y con preferencia aproximadamente el 100% de la proliferación inducida por el antígeno de longitud completa en el ensayo de proliferación modelo descrito en la presente. Una porción inmunogénica también puede, o en forma alternativa, estimular la producción de al menos aproximadamente el 20%, y con preferencia aproximadamente el 100% del interferón- $\gamma$  y/o interleuquina-12 inducido por el antígeno de longitud completa en el ensayo modelo descrito en la presente.

Las porciones y otras variantes de antígenos de *M. tuberculosis* se pueden generar por medios sintéticos o recombinantes. Los polipéptidos sintéticos que tienen menos de aproximadamente 100 aminoácidos, y generalmente menos de aproximadamente 50 aminoácidos, se pueden generar usando técnicas bien conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, tales polipéptidos se pueden sintetizar usando alguna de las técnicas de fase sólida disponibles en el comercio, tal como el método de síntesis en fase sólida de Merrifield, donde los aminoácidos se añaden sucesivamente a una cadena de aminoácidos en crecimiento. Ver Merrifield. *J. Am. Chem. Soc.* 85:2149-2146, 1963. El equipamiento para la síntesis automatizada de polipéptidos está disponible en el comercio de proveedores tales como Applied BioSystems, Inc., Foster City, CA, y se puede operar de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las variantes de un antígeno nativo se pueden preparar generalmente mediante técnicas de mutagénesis, tales como mutagénesis específica de sitio dirigida a oligonucleótidos. Las secciones de la secuencia de ADN también se pueden eliminar usando técnicas estándares para permitir la preparación de polipéptidos truncados.

Los polipéptidos recombinantes que contienen porciones de un antígeno nativo se pueden preparar fácilmente a partir de una secuencia de ADN que codifica el polipéptido usando una variedad de técnicas bien conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, los sobrenadantes de los sistemas adecuados de huésped/vector que secretan la proteína recombinante en el medio de cultivo se pueden concentrar primero usando un filtro disponible en el comercio. Después de la concentración, el concentrado se puede aplicar a una matriz de purificación adecuada tal como una matriz de afinidad o una resina de intercambio iónico. Finalmente, se pueden emplear una o más etapas de HPLC de fase inversa para purificar adicionalmente una proteína recombinante.

Se puede emplear alguno de una variedad de vectores de expresión conocidos por los expertos en la técnica para expresar polipéptidos recombinantes de esta invención. La expresión se puede lograr en cualquier célula huésped

apropiada que se ha transformado o transfectado con un vector de expresión que contiene una molécula de ADN que codifica un polipéptido recombinante. Las células huésped adecuadas incluye células procariotas, levaduras y eucarióticas superiores. Con preferencia, las células huésped empleadas son de *E. coli*, levaduras o una línea celular tal como COS o CHO. Las secuencias de ADN expresadas de esta manera pueden codificar antígenos naturales, porciones de antígenos naturales, u otras de sus variantes.

En general, independientemente del método de preparación, los polipéptidos descritos en la presente se preparan en forma sustancialmente pura. Con preferencia, los polipéptidos son al menos aproximadamente 80% puro, con más preferencia al menos aproximadamente 90% puro y con máxima preferencia al menos aproximadamente 99% puro. En ciertas formas de realizaciones preferidas, que se describen en detalle a continuación, los polipéptidos sustancialmente puros se incorporan en las composiciones farmacéuticas o vacunas para usar en uno o de los métodos descritos en la presente.

En ciertas formas de realizaciones específicas, la invención presente proporciona polipéptidos que comprenden al menos una porción inmunogénica de un antígeno soluble de *M. tuberculosis* que tiene la siguiente secuencia N-terminal:

(a) Asp-Pro-Val-Asp-Ala-Val-Ile-Asn-Thr-Thr-Cys-Asn-Tyr-Gly-Gln-Val-Val-Ala-Ala-Leu; (SEQ ID No. 120)

Una secuencia de ADN que codifica el antígeno definido como (a) anterior se proporciona en la SEQ ID No. 101; su secuencia de aminoácidos deducida se proporciona en la SEQ ID No. 102

En un aspecto relacionado, la presente invención proporciona proteínas de fusión que comprende un primer y un segundo polipéptido de la invención o, en forma alternativa, un polipéptido de la presente invención y un antígeno conocido de *M. tuberculosis*, tal como el antígeno de 38 kD descrito anteriormente o ESAT-6 (SEQ ID Nos. 103 y 104), junto con variantes de tales proteínas de fusión. Las proteínas de fusión de la presente invención también pueden incluir un péptido ligador entre el primer y segundo polipéptido.

Una secuencia de ADN que codifica una proteína de fusión de la presente invención se construye usando técnicas de ADN recombinantes conocidas para ensamblar secuencias de ADN separadas que codifican el primer y segundo polipéptidos en un vector de expresión apropiado. El extremo 3' de una secuencia de ADN que codifica el primer polipéptido se liga, con o sin un ligador peptídico, al extremo 5' de una secuencia de ADN que codifica el segundo polipéptido de modo que los marcos de lectura de las secuencias estén en fase para permitir la traducción del ARNm de las dos secuencias de ADN en una proteína de fusión única que retiene la actividad biológica del primer y segundo polipéptidos.

Una secuencia del ligador peptídico se puede emplear para separar el primer y el segundo polipéptidos por una distancia suficiente para garantizar que cada polipéptido se pliega en sus estructuras secundaria y terciaria. Tal secuencia del ligador peptídico se incorpora en la proteína de fusión usando técnicas bien conocidas en la materia. Las secuencias del ligador peptídico adecuadas se pueden elegir sobre la base de los siguientes factores: (1) su capacidad para adoptar una conformación extendida flexible; (2) su incapacidad para adoptar una estructura secundaria que pueda interactuar con los epitopos funcionales del primer y segundo polipéptidos; y (3) la carencia de residuos hidrófobos o cargados que podrían reaccionar con los epitopos funcionales del polipéptido. Las secuencias del ligador peptídico preferidas contienen residuos de Gly, Asn y Ser. Otros aminoácidos neutros cercanos, tales como Thr y Ala también se pueden usar en la secuencia ligadora. Las secuencias de aminoácidos que se pueden emplear provechosamente como ligadores incluyen las descritas en Maratea et al., *Gene* 40:39-46, 1985; Murphy et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83:8258-8262, 1986; patente U. S. N.º 4.935.233 y patente U. S. N.º 4.751.180. La secuencia ligadora puede tener 1 a aproximadamente 50 aminoácidos de longitud. Las secuencias peptídicas no son necesarias cuando el primer y segundo polipéptido tienen regiones de aminoácidos N-terminal no esenciales que se puedan usar para separar los dominios funcionales e impedir la interferencia estérica.

Las secuencias de ADN ligadas se unen operativamente a elementos regulatorios de transcripción o traducción adecuados. Los elementos regulatorios responsables para la expresión del ADN se ubican únicamente 5' a la secuencia de ADN que codifica los primeros polipéptidos. De modo similar, los codones de detención se requieren para finalizar la traducción y las señales de terminación de la transcripción solo están presentes 3' a la secuencia de ADN que codifica el segundo polipéptido.

En otro aspecto, la presente invención describe métodos para usar uno o más de los anteriores polipéptidos o proteínas de fusión (o moléculas de ADN que codifican tales polipéptidos) para inducir inmunidad protectora contra la tuberculosis en un paciente. Como se usa en la presente, un "paciente" se refiere a cualquier animal de sangre caliente, con preferencia un ser humano. Un paciente puede padecer una enfermedad, o puede estar libre de enfermedad y/o infección detectable. En otras palabras, se puede inducir inmunidad protectora para prevenir o tratar la tuberculosis.

En este aspecto, el polipéptido, proteína de fusión o molécula de ADN está generalmente presente dentro de una composición farmacéutica y/o a vacuna. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender uno o más polipéptidos, cada uno de los cuales puede contener una o más de las secuencias anteriores (o sus variantes), y un portador fisiológicamente aceptable. Las vacunas pueden comprender uno o más de los polipéptidos anteriores y un

potenciador de respuesta inmune no específico, tal como un adyuvante o un liposoma (en el que se incorpora el polipéptido). Tales composiciones farmacéuticas y vacunas también pueden contener otros antígenos de *M. tuberculosis*, incorporados en un polipéptido de combinación o presente dentro de un polipéptido separado.

5 En forma alternativa, una vacuna puede contener un ADN que codifica uno o más polipéptidos descritos anteriormente, de modo que el polipéptido se genere in situ. En tales vacunas, el ADN puede estar presente dentro de cualquier variedad de sistemas de administración conocidos por los expertos en la técnica, que incluye sistemas de expresión de ácidos nucleicos, sistemas de expresión bacterianos y virales.

10 Los sistemas de expresión de ácidos nucleicos apropiados contienen las secuencias de ADN necesarias para la expresión en el paciente (tal como un promotor y señal de terminación adecuados). Los sistemas de administración bacterianos involucran la administración de una bacteria (tal como *Bacillus-Calmette-Guerrin*) que expresa una porción inmunogénica del polipéptido en su superficie celular. En una forma de realización preferida, el ADN se puede introducir usando un sistema de expresión viral (por ejemplo, vaccinia u otros virus de viruela, retrovirus, o adenovirus), que pueden involucrar el uso de un virus competente de replicación no patogénico (defectuoso). Las técnicas para incorporar ADN en tales sistemas de expresión son bien conocidas por los expertos en la técnica. El ADN también puede ser "desnudo", como se describe, por ejemplo, en Ulmer et al., *Science* 259:1745-1749, 1993 y revisado por Cohen, *Science* 259:1691-1692, 1993. La captación de ADN desnudo puede aumentar por el recubrimiento del ADN en perlas biodegradables, que se transportan eficientemente a las células.

20 En un aspecto relacionado, una vacuna de ADN descrita anteriormente se puede administrar simultáneamente sucesivamente a un polipéptido de la presente invención o un antígeno de *M. tuberculosis* conocido, tal como el antígeno de 38 kD descrito anteriormente. Por ejemplo, la administración de ADN que codifica un polipéptido de la presente invención, sea "desnudo" o en un sistema de administración que se describió anteriormente, puede ser seguida por la administración de un antígeno a fin de aumentar el efecto inmunológico protector de la vacuna.

25 Las vías y frecuencia de administración, así como la dosificación, variarán de individuo a individuo y se pueden asemejar a las usadas actualmente en la inmunización mediante BCG. En general, las composiciones farmacéuticas y vacunas se pueden administrar por inyección (por ejemplo, intracutánea, intramuscular, intravenosa o subcutánea), intranasal (por ejemplo, por aspiración) o vía oral. Entre 1 y 3 dosis se pueden administrar durante un período de 1-36 semanas. Con preferencia, se administran 3 dosis, en intervalos de 3-4 meses, y se pueden administrar vacunaciones de refuerzo en forma periódica a partir de ese momento. Los protocolos alternados pueden ser apropiados para los pacientes individuales. Una dosis adecuada es una cantidad de polipéptido o ADN que, cuando se administran como se describió antes, es capaz de originar una respuesta inmune en un paciente inmunizado suficiente para proteger el paciente de la infección con *M. tuberculosis* durante al menos de 1-2 años. En general, la cantidad de polipéptido presente en una dosis (o producido in situ por el ADN en una dosis) varía de aproximadamente 1 pg a aproximadamente 100 mg por kg de huésped, normalmente de aproximadamente 10 pg a aproximadamente 1 mg, y con preferencia de aproximadamente 100 pg a aproximadamente 1 ug. Los tamaños de dosis adecuados variarán con el tamaño del paciente, pero normalmente variarán de aproximadamente 0,1 mL a aproximadamente 5 mL.

40 Si bien cualquier portador adecuado conocido por los expertos en la técnica se puede emplear en las composiciones farmacéuticas de esta invención, el tipo de portador variará de acuerdo con el modo de administración. Para la administración parenteral, tal como inyección subcutánea, el portador con preferencia comprende agua, solución salina, alcohol, una grasa, una cera o un buffer. Para la administración oral, también se puede emplear cualquiera de los portadores anteriores o un portador sólido, tal como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, y carbonato de magnesio. Las microesferas biodegradables (por ejemplo, galáctido poliláctico) también se pueden emplear como portadores para las composiciones farmacéuticas de esta invención. Se describen las microesferas biodegradables adecuadas, por ejemplo, en las patentes U. S. Nros. 4.897.268 y 5.075.109.

50 Se pueden emplear alguno de una variedad de adyuvantes en las vacunas de esta invención para aumentar no específicamente la respuesta inmune. La mayor parte de adyuvantes contienen una sustancia diseñada para proteger el antígeno del catabolismo rápido, tal como hidróxido de aluminio o aceite mineral, y un estimulador no específico de las respuestas inmunes, tal como lípido A, *Bordetella pertussis* o *Mycobacterium tuberculosis*. Los adyuvantes adecuados están disponibles en el comercio como, por ejemplo, adyuvante de Freund incompleto y adyuvante de Freund completo (Difco Laboratories) y Merck Adjuvant 65 (Merck and Company, Inc., Rahway, NJ). Otros adyuvantes adecuados incluyen alumbre, microesferas biodegradables, monofosforil lípido A y quil A.

60 En otro aspecto, esta invención describe métodos para usar uno o más de los polipéptidos descritos antes para diagnosticar tuberculosis mediante una prueba cutánea. Como se usa en la presente, una "prueba cutánea" es cualquier ensayo realizado directamente en un paciente en que se mide una reacción de hipersensibilidad tipo retardada (DTH) (tal como edema, enrojecimiento o dermatitis) después de la inyección intradérmica de uno o más polipéptidos descritos anteriormente. Tal inyección se puede lograr usando cualquier dispositivo adecuado suficiente para poner en contacto el polipéptido o polipéptidos con las células dérmicas del paciente, tal como una jeringa de tuberculina o una jeringa de 1 mL. Con preferencia, la reacción se mide al menos 48 horas después de la inyección, con más preferencia 48-72 horas.

La reacción DTH es una a respuesta inmune mediada celular, que es mayor en los pacientes que se han expuesto previamente al antígeno de ensayo (es decir, la porción inmunogénica del polipéptido empleado, o una variante de este). La respuesta se puede medir visualmente, usando una regla. En general, una respuesta que es mayor de aproximadamente 0,5 cm de diámetro, con preferencia mayor de aproximadamente 1,0 cm de diámetro, es una respuesta positiva, indicativa de infección de tuberculosis, que se puede manifestar o no como una enfermedad activa.

Los polipéptidos de esta invención con preferencia se formulan, para uso en una prueba cutánea, como composiciones farmacéuticas que contienen un polipéptido y un portador fisiológicamente aceptable, como se describió anteriormente. Tales composiciones normalmente contienen uno o más de los polipéptidos anteriores en una cantidad que varía de aproximadamente 1 ug a aproximadamente 100 ug, con preferencia de aproximadamente 10 ug a aproximadamente 50 ug en un volumen de 0,1 mL. Con preferencia, el portador empleado en tales composiciones farmacéuticas es una solución salina con conservantes apropiados, tales como fenol y/o Tween 80™.

En una forma de realización preferida, un polipéptido empleado en una prueba cutánea es de tamaño suficiente de modo que permanece en el sitio de inyección por la duración del período de reacción. En general, un polipéptido que es al menos 9 aminoácidos de longitud es suficiente. El polipéptido con preferencia también es degradado por los macrófagos dentro de horas de inyección para permitir la presentación a las células T. Tales polipéptidos pueden contener repeticiones de una o más de las secuencias anteriores y/u otras secuencias inmunogénicas o no inmunogénicas.

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

## EJEMPLOS

### EJEMPLO 1

#### PURIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE POLIPÉPTIDOS DEL FILTRADO DEL CULTIVO DE M. TUBERCULOSIS

Este ejemplo ilustra la preparación de polipéptidos solubles de M. tuberculosis a partir del filtrado del cultivo. A menos que se indique lo contrario, todos los porcentajes del siguiente ejemplo son peso en volumen.

M. tuberculosis (sea H37Ra, ATCC No. 25177, o H37Rv, ATCC No. 25618) se cultivó en medio GAS estéril a 37 °C durante catorce días. El medio luego se filtró al vacío (dejando la masa de las células) a través de un filtro de 0,45 u en un frasco de 2,5 L estéril. El medio se filtró a través de un filtro de 0,2 u en un frasco estéril de 4 L y se añadió Na<sub>3</sub> al filtrado del cultivo a una concentración del 0,04%. Los frascos luego se colocaron en una sala fría a 4°C.

El filtrado del cultivo se concentró por la colocación del filtrado en un reservorio de 12 L que se había autoclavado y se incorpora el filtrado en una célula de agitación de Amicon de 400 ml que se ha lavado con etanol y contenía una membrana de MWCO de 10.000 kDa. La presión se mantuvo a 60 psi usando gas nitrógeno. Este procedimiento redujo el volumen de 12 L a aproximadamente 50 ml.

El filtrado del cultivo se dializó en 0,1% de bicarbonato de amonio usando una membrana de éster de celulosa MWCO de 8.000 kDa, con dos cambios de solución de bicarbonato de amonio. Luego se determinó la concentración de proteína por ensayo de BCA disponible en el comercio (Pierce, Rockford, IL).

El filtrado del cultivo dializado luego se liofilizó, y los polipéptidos resuspendidos en agua destilada. Los polipéptidos se dializaron contra 1,3-bis[tris(hidroximetil)-metilamino]propano 0,01 mM, pH 7,5 (buffer de Bis-Tris propano), las condiciones iniciales para cromatografía de intercambio aniónico. Se realizó el fraccionamiento usando cromatografía de perfusión de gel en una columna de intercambio aniónico POROS 146 II Q/M de 4,6 mm x 100 mm (Perseptive BioSystems, Framingham, MA) equilibrado en un buffer Bis-Tris propano 0,01 mM pH 7.5. Los polipéptidos se eluyeron con un gradiente NaCl lineal 0-0,5 M en el sistema del buffer anterior. El eluyente de la columna se controló a una longitud de onda de 220 nm.

Las mezclas de polipéptidos que eluyen de la columna de intercambio iónico se dializaron contra agua destilada y se liofilizaron. El material resultante se disolvió en 0,1% de ácido trifluoroacético (TFA) pH 1,9 en agua, y los polipéptidos se purificaron en una columna Delta-Pak C18 (Waters, Milford, MA) tamaño de poro de 300 Angstrom, tamaño de partícula de 5 micrones (3,9 x 150 mm). Los polipéptidos se eluyeron de la columna con un gradiente lineal de 0-60% del buffer de dilución (0,1% TFA en acetonitrilo). La velocidad de flujo fue 0,75 ml/minuto y el eluyente de HPLC se monitoreó a 214 nm. Se recolectaron las fracciones que contienen los polipéptidos eluidos para maximizar la pureza de las muestras individuales. Se obtuvieron aproximadamente 200 polipéptidos purificados.

Los polipéptidos purificados luego se analizaron para determinar la capacidad de inducir la proliferación de células T en las preparaciones de PBMC. Los PBMC de los donadores conocidos por ser positivos para la prueba cutánea PPD y cuyas células T se mostró que proliferan en respuesta a PPD y las proteínas solubles brutas de MTB se cultivaron en medio que comprende RPMI 1640 suplementado con 10% de suero humano combinado y 50 ug/ml de

gentamicina. Se añadieron los polipéptidos purificados por duplicado en concentraciones de 0,5 a 10 ug/mL. Después de seis días de cultivo en placas de parte inferior redonda de 96 pocillos en un volumen de 200 ul, se extrajeron 50 ul del medio de cada pocillo para la determinación de los niveles de IFN- $\gamma$ , que se describe a continuación. Las placas luego se pulsaron con 1 uCi/pocillo de timidina tritiada durante 18 horas adicionales, se recolectaron y se determinó la captación de tritio usando un contador de centelleo gaseoso. Las fracciones que produjeron proliferación en ambos replicados tres veces mayor que la proliferación observada en las células cultivadas en medio solo se consideraron positivas.

Se midió IFN- $\gamma$  usando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA). Las placas de ELISA se recubrieron con un anticuerpo monoclonal de ratón dirigido a IFN- $\gamma$  humano (PharMingen, San Diego, CA) en PBS durante cuatro horas a temperatura ambiente. Los pocillos luego se bloquearon con PBS que contiene 5% (WN) de leche seca no grasa durante 1 hora a temperatura ambiente. Las placas luego se lavaron seis veces en PBS/0,2% de TWEEN-20 y las muestras diluidas 1:2 en medio de cultivo en las placas ELISA se incubaron todas la noche a temperatura ambiente. Las placas se lavaron nuevamente y se añadió un suero de IFN- $\gamma$  anti-humano de conejo policlonal diluido 1:3000 en PBS/10% de suero de cabra normal a cada pocillo. Las placas luego se incubaron durante dos horas a temperatura ambiente, se lavaron y se añadió IgG anticonejo acoplado a peroxidasa de rábano (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) a una dilución 1:2000 en PBS/5% de de leche seca no grasa. Después de una incubación adicional de dos horas a temperatura ambiente, las placas se lavaron y se añadió sustrato de TMB. La reacción se detuvo después de 20 min con ácido sulfúrico 1 N. La densidad óptica se determinó a 450 nm usando 570 nm como longitud de onda de referencia. Las fracciones que produjeron ambos replicados dando una DO dos veces mayor que la DO media de las células cultivadas en medio solo, más 3 desvíos estándares, se consideraron positivas.

Para la secuenciación, los polipéptidos se secaron en forma individual en filtros de fibra de vidrio tratado Biobrene™ (Perkin Elmer/Applied BioSystems Division, Foster City, CA). Los filtros con polipéptido se cargaron en un secuenciador de proteína Perkin Elmer/Applied BioSystems Division Procise 492. Los polipéptidos se secuenciaron desde el amino terminal y usando química de Edman tradicional. La secuencia de aminoácidos se determinó para cada polipéptido por la comparación del tiempo de retención del derivado de aminoácidos de PTH con los estándares del derivado de PTH apropiados.

Usando el procedimiento descrito con anterioridad, se aislaron los antígenos que tienen las siguientes secuencias N-terminales:

- (a) Asp-Pro-Val-Asp-Ala-Val-Ile-Asn-Thr-Thr-Xaa-Asn-Tyr-Gly-Gln-Val-Val-Ala-Ala-Leu (SEQ ID No. 54);
- (b) Ala-Val-Glu-Ser-Gly-Met-Leu-Ala-Leu-Gly-Thr-Pro-Ala-Pro-Ser (SEQ ID No. 55);
- (c) Ala-Ala-Met-Lvs-Pro-Arg-Thr-Gly-Asp-Gly-Pro-Leu-Glu-Ala-Ala-Lys-Glu-Gly-Arg (SEQ ID No. 56);
- (d) Tyr-Tyr-Trp-Cys-Pro-Gly-Gln-Pro-Phe-Asp-Pro-Ala-Trp-Gly-Pro (SEQ ID No. 57);
- (e) Asp-Ile-Gly-Ser-Glu-Ser-Thr-Glu-Asp-Gln-Gln-Xaa-Ala-Val (SEQ ID No. 58);
- (f) Ala-Glu-Glu-Ser-Ile-Ser-Thr-Xaa-Glu-Xaa-Ile-Val-Pro (SEQ ID No. 59);
- (g) Asp-Pro-Glu-Pro-Ala-Pro-Pro-Val-Pro-Thr-Ala-Ala-Ala-Ala-Pro-Pro-Ala (SEQ ID No. 60) y
- (h) Ala-Pro-Lys-Thr-Tyr-Xaa-Glu-Glu-Leu-Lys-Gly-Thr-Asp-Thr-Gly (SEQ ID No. 61),

en donde Xaa puede ser cualquier aminoácido.

Se aisló un antígeno adicional que emplea una etapa de purificación de HPLC microbore además del procedimiento descrito anteriormente. En forma específica, se purificaron 20 ul de una fracción que comprende una mezcla de antígenos proveniente de la etapa de purificación cromatográfica previamente descrita, en una columna de Aquapore C18 (Perkin Elmer/Applied Biosystems Division. Foster City, CA) con un tamaño de poro de 7 micrones, tamaño de columna de 1 mm x 100 mm, en un Perkin Elmer/Applied Biosystems Division Modelo 172 HPLC. Las fracciones se eluyeron de la columna con un gradiente lineal de 1% por minuto de acetonitrilo (que contiene 0,05% de TFA) en agua (0,05% TFA) con una velocidad de flujo de 80 ul/minuto. El eluyente se controló a 250 nm. La fracción original se separó en 4 picos principales más otros componentes menores y se obtuvo un polipéptido que se mostró que tiene un peso molecular de 12,054 Kd (por espectrometría de masa) y la siguiente secuencia N-terminal:

- (i) Asp-Pro-Ala-Ser-Ala-Pro-Asp-Val-Pro-Thr-Ala-Ala-Gln-Gln-Thr-Ser-Leu-Leu-Asn-Asn-Leu-Ala-Asp-Pro-Asp-Val-Ser-Phe-Ala-Asp (SEQ ID No. 62).

Se demostró que este polipéptido induce la proliferación y producción de IFN- $\gamma$  en preparaciones de PBMC usando los ensayos descritos anteriormente.

5 Los antígenos solubles adicionales se aislaron del filtrado del cultivo de *M. tuberculosis* de la siguiente manera. El filtrado del cultivo de *M. tuberculosis* se preparó como se describió anteriormente. Después de la diálisis contra el buffer de Bis-Tris propano, a pH 5,5, se realizó el fraccionamiento usando cromatografía de intercambio aniónico en una columna Poros QE 4,6 x 100 mm (Perseptive Biosystems) equilibrada en buffer de Bis-Tris propano pH 5,5. Los polipéptidos se eluyeron con un gradiente lineal de NaCl 0-1,5 M en el sistema buffer anterior a una velocidad de flujo de 10 ml/min. El eluyente de la columna se controló a una longitud de onda de 214 nm.

10 Las fracciones que eluyen de la columna de intercambio iónico se mezclaron y sometieron a cromatografía de fase inversa usando una columna Poros R2 de 4,6 x 100 mm (Perseptive Biosystems). Los polipéptidos se eluyeron de la columna con un gradiente lineal de 0-100% de acetonitrilo (0,1% de TFA) a una velocidad de flujo de 5 ml/min. El eluyente se controló a 214 nm.

Las fracciones que contienen los polipéptidos eluidos se liofilizaron y resuspendieron en 80 ul de 0,1% de TFA acuoso y también se sometieron a una cromatografía de fase inversa en una columna de Vydac C4 de 4,6 x 150 mm (Western Analytical, Temecula, CA) con un gradiente lineal de 0-100% de acetonitrilo (0,1 % TFA) a una velocidad de flujo de 2 ml/min. El eluyente se controló a 214 nm.

15 La fracción con actividad biológica se separó en un pico principal más otros componentes menores. La transferencia Western de este pico en la membrana de PVDF reveló tres bandas principales de pesos moleculares de 14 Kd, 20 Kd y 26 Kd. Se determinó que estos polipéptidos tienen las siguientes secuencias N-terminal, respectivamente:

(j) Xaa-Asp-Ser-Glu-Lys-Ser-Ala-Thr-Ile-Lys-Val-Thr-Asp-Ala-Ser; (SEQ ID No. 134)

(k) Ala-Gly-Asp-Thr-Xaa-Ile-Tyr-Ile-Val-Gly-Asn-Leu-Thr-Ata-Asp; (SEQ ID No. 135) y

20 (l) Ala-Pro-Glu-Ser-Gly-Ala-Gly-Leu-Gly-Gly-Thr-Val-Gln-Ala-Gly; (SEQ ID No. 136),

en donde Xaa puede ser cualquier aminoácido.

Mediante los ensayos descritos anteriormente, se demostró que estos polipéptidos inducen la proliferación y producción de IFN- $\gamma$  en las preparaciones de PBMC. Las Fig. 1A y B muestran los resultados de tales ensayos que usan las preparaciones de PBMC provenientes de un primer y segundo dador, respectivamente.

25 Las secuencias de ADN que codifican los antígenos denominados como (a), (c), (d) y (g) anteriores se obtuvieron por la selección de una biblioteca genómica de *M. tuberculosis* usando oligonucleótidos degenerados marcados en el extremo con <sup>32</sup>P correspondientes a la secuencia N-terminal y que contiene sesgo del codón de *M. tuberculosis*. La prueba realizada mediante una sonda correspondiente al antígeno (a) anterior identificó un clon que tiene la secuencia provista en la SEQ ID No. 101. El polipéptido codificados por la SEQ ID No. 101 se proporciona en la SEQ ID No. 102. La prueba realizada mediante una sonda correspondiente al antígeno (g) anterior identificó un clon que tiene la secuencia provista en la SEQ ID No. 52. El polipéptido codificado por la SEQ ID No. 52 se proporciona en la SEQ ID No. 53. La prueba realizada mediante una sonda correspondiente al antígeno (d) anterior identificó un clon que tiene la secuencia provista en la SEQ ID No. 24, y la prueba realizada con una sonda correspondiente al antígeno (c) anterior identificó un clon que tiene la secuencia provista en la SEQ ID No: 25.

35 Las anteriores secuencias de aminoácidos se compararon con las secuencias de aminoácidos conocidos en el banco de genes usando el sistema ADN STAR. La base de datos buscada contiene algunas 173.000 proteínas y es una combinación de las bases de datos Swiss, PIR junto con las secuencias de proteína traducidas (Versión 87). No se detectaron homologías significativas con las secuencias de aminoácidos para antígenos (a)-(h) y (1).

40 Se halló que la secuencia de aminoácidos para el antígeno (i) es homóloga a una secuencia de *M. leprae*. La secuencia de *M. leprae* de longitud completa se amplificó del ADN genómico usando la secuencia obtenida de GENBANK. Esta secuencia se usó luego para analizar la biblioteca de *M. tuberculosis* que se describe a continuación en el Ejemplo 2 y se obtuvo una copia de longitud completa del homólogo de *M. tuberculosis* (SEQ ID No. 99).

45 Se halló que la secuencia de aminoácidos para el antígeno (j) es homóloga con una proteína de *M. tuberculosis* conocida traducida de una secuencia de ADN. De acuerdo con el conocimiento de los inventores, no se ha demostrado previamente que esta proteína posee actividad estimuladora de las células T. Se halló que la secuencia de aminoácidos para el antígeno (k) está relacionada con una secuencia de *M. leprae*.

En la proliferación y los ensayos de IFN- $\gamma$  descritos con anterioridad, usando tres posibles donantes positivos PPD, los resultados de los antígenos representativos provistos con anterioridad se presentan en la Tabla 1:

50

TABLA 1

Resultados de la proliferación de PBMC y ensayos de IFN- $\gamma$		
Secuencia	Proliferación	IFN- $\gamma$

(a)	+	-
(c)	+++	+++
(d)	++	++
(g)	+++	+++
(h)	+++	+++

En la Tabla 1, las respuestas que dieron un índice de estimulación (SI) de entre 2 y 4 (en comparación con células cultivadas en medio solo) se evaluaron como +, un SI de 4-8 o de 2-4 con una concentración de 1 ug o menos se evaluó como ++ y un SI de más de 8 se evaluó como +++. Se halló que el antígeno de la secuencia (i) tenía un alto SI (+++) para un donante y un menor SI (++ y +) para los otros dos donantes tanto en el ensayo de proliferación como de IFN- $\gamma$ . Estos resultados indican que estos antígenos son capaces de inducir la proliferación y/o la producción de interferón- $\gamma$ .

#### EJEMPLO 2

##### USO DE SUEROS DE PACIENTES PARA AISLAR ANTÍGENO DE M. TUBERCULOSIS

Este ejemplo ilustra el aislamiento de antígenos de lisado de M. tuberculosis por control con suero de individuos infectados por M. tuberculosis.

Se añadió M. tuberculosis H37Ra desecado (Difco Laboratories) a una solución al 2% de NP40, y alternativamente se homogeneizó y se sonicó tres veces. La suspensión resultante se centrifugó a 13.000 rpm en tubos de microfuga y el sobrenadante se colocó a través de un filtro de jeringa de 0,2 micrones. El filtrado se unió a perlas Macro Prep DEAE (BioRad, Hercules, CA). Las perlas se lavaron extensivamente con 20 mM de Tris pH 7,5 y las proteínas unidas se eluyeron con NaCl 1 M. El eluido de NaCl 1 M se dializó durante la noche contra 10 mM de Tris, pH 7.5. La solución dializada se trató con ADNasa y ARNasa a 0,05 mg/ml durante 30 min a temperatura ambiente y luego con  $\alpha$ -D-manosidasa, 0,5 U/mg a pH 4,5 durante 3-4 horas a temperatura ambiente. Después de retornar a pH 7,5, el material se fraccionó por medio de FPLC en una columna Bio Scale-Q-20 (BioRad). Las fracciones se combinaron en nueve grupos, se concentraron en un Centriprep 10 (Amicon, Beverley, MA) y luego se controlaron con Western blot en cuanto a la actividad serológica usando un pool sérico de pacientes infectados con M. tuberculosis que no era inmunorreactivo con otros antígenos de la presente invención.

La fracción más reactiva se corrió en SDS-PAGE y se transfirió a PVDF. Se cortó una banda a aproximadamente 85 Kd para dar la secuencia:

(m)

**Xaa-Tyr-Ile-Ala-Tyr-Xaa-Thr-Thr-Ala-Gly-Ile-Val-Pro-Gly-Lys-Ile-Asn-Val-His-Leu-Val; (SEQ ID No. 137)**

en donde Xaa puede ser cualquier aminoácido.

La comparación de esta secuencia con aquellas del banco de genes tal como se describió con anterioridad no reveló homologías significativas con secuencias conocidas.

#### EJEMPLO 3

##### PREPARACIÓN DE SECUENCIAS DE ADN QUE CODIFICAN ANTÍGENOS DE M. TUBERCULOSIS

Este ejemplo ilustra la preparación de secuencias de ADN que codifican antígenos de M. tuberculosis por control de una biblioteca de expresión de M. tuberculosis con sueros obtenidos de pacientes infectados con M. tuberculosis, o con antisueros obtenidos contra antígenos solubles de M. tuberculosis.

##### A. PREPARACIÓN DE ANTÍGENOS SOLUBLES DE M. TUBERCULOSIS USANDO ANTISUEROS DE CONEJO

Se aisló ADN genómico de la cepa de M. tuberculosis de H37Ra. El ADN se fragmentó aleatoriamente y se usó para construir una biblioteca de expresión usando el sistema de expresión de Lambda ZAP (Stratagene, La Jolla, CA). Se generó antisuero de conejo contra las proteínas secretoras de las cepas de M. tuberculosis H37Ra, H37Rv y Erdman por la inmunización de un conejo con sobrenadante concentrado de los cultivos de M. tuberculosis. En forma específica, el conejo se inmunizó primero por vía subcutánea con 200 ug de antígeno proteico en un volumen total de 2 ml que contiene 10 ug de dipéptido de muramilo (Calbiochem, La Jolla, CA) y 1 ml de adyuvante de Freund

incompleto. Cuatro semanas más tarde al conejo se le administró un refuerzo por vía subcutánea con 100 ug de antígeno en adyuvante de Freund incompleto. Finalmente, el conejo se inmunizó cuatro semanas más tarde con 50 ug de antígeno de proteína. Los antisueros se usaron para analizar la biblioteca de expresión como se describe en Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratories, Cold Spring Harbor, NY, 1989. Las placas de bacteriófago que expresan antígenos inmunorreactivos se purificaron. El fagémido de las placas se rescató y se dedujeron las secuencias de nucleótidos de los clones de *M. tuberculosis*.

Se purificaron treinta y dos clones. De estos, 25 representan secuencias que no se han identificado previamente en *M. tuberculosis* humano. Los antígenos recombinantes se expresaron y se usaron antígenos purificados en los análisis inmunológicos descritos en el Ejemplo 1. Las proteínas fueron inducidas por IPTG y purificada por elución en gel, como se describió en Skeiky et al., J. Exp. Med. 181: 1527-1537, 1995. Las secuencias representativas de las moléculas de ADN identificadas en esta prueba se proporcionan en las SEQ ID Nos: 1-25. Las correspondientes secuencias de aminoácidos predichas se muestran en las SEQ ID Nos. 63-87.

En la comparación de estas secuencias con secuencias conocidas en el banco de genes por medio de las bases de datos descritas anteriormente, se halló que los clones mencionados más adelante en la presente como TbRA2A, TbRA16, TbRA18, y TbRA29 (SEQ ID Nos. 76, 68, 70, 75) muestran alguna homología con las secuencias previamente identificadas en *Mycobacterium leprae* pero no en *M. tuberculosis*. TbRA11, TbRA26, TbRA28 y TbDPEP (SEQ ID Nos.: 65, 73, 74, 53) se han identificado previamente en *M. tuberculosis*. No se hallaron homologías significativas en TbRA1, TbRA3, TbRA4, TbRA9, TbRA10, TbRA13, TbRA17, ThRa19, TbRA29, TbRA32, TbRA36 y los clones superpuestos TbRA35 y TbRA12 (SEQ ID Nos. 63, 77, 81, 82, 64, 67, 69, 71, 75, 78, 80, 79, 66). El clon TbRa24 está superpuesto con el clon TbRa29.

Los resultados de los ensayos de proliferación de PBMC y interferón- $\gamma$  realizados en antígenos recombinantes representativos, y usando preparaciones de células T de varios pacientes inmunes a *M. tuberculosis* pacientes diferentes se presentan en las Tablas 2 y 3, respectivamente.

TABLA 2

Resultados de la proliferación de PBMC en antígenos solubles representativos													
Antígeno	Paciente												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
TbRa1	-	-	±	++	-	-	±	±	-	-	+	±	-
TbRa3	-	±	++	-	±	-	-	++	±	-	-	-	-
TbRa9	-	-	nt	nt	++	++	nt						
TbRa10	-	-	±	±	±	+	nt	±	-	+	±	±	-
Thra11	±	±	+	++	++	+	nt	-	++	++	++	±	nt
TbRa12	-	-	+	+	±	++	+	±	±	-	-	-	-
TbRa16	nt	nt	nt	nt	-	+	nt						
TbRa24	nt	nt	nt	nt	-	-	nt						
TbRa26	-	+	nt	nt	-	-	nt						
TbRa29	nt	nt	nt	nt	-	-	nt						
ThRa35	++	nt	++	++	++	++	nt	++	++	++	++	++	nt
TbRaB	nt	nt	nt	nt	-	-	nt						
TbRaC	nt	nt	nt	nt	-	-	nt						
TbRaD	nt	nt	nt	nt	-	-	nt						
AAMK	-	-	±	-	-	-	nt	-	-	-	nt	±	nt
YY	-	-	-	-	-	-	nt	-	-	-	nt	+	nt
DPEP	-	+	-	++	-	-	nt	++	±	+	±	±	nt
Control	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

nt = no ensayado

TABLA 3

Resultados de la proliferación de interferón- $\gamma$ de PBMC en antígenos solubles representativos													
Antígeno	Paciente												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
TbRa1	+	++		+++	+	-		±	-	-	+	±	-
TbRa3	-	±	++	-	±	-	-	++	±	-	-	-	-
TbRa9	++	+	nt	nt	++	-	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt
TbRa10	+	+	±	±	±	+	nt	±	-	+	±	±	-
TbRa11		±	+	++	++	+	nt	-	++	++	++	±	nt
TbRa12	-	-	+	+	±	+++	+	±	±	-	+	-	-
TbRa16	nt	nt	nt	nt	+	+	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt
TbRa24	nt	nt	nt	nt	+	-	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt
TbRa26	++	++	nt	nt	+	+	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt
TbRa29	nt	nt	nt	nt	+	-	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt
ThRa35	++	nt	++	++	+++	+++	nt	++	++	+++	+++	++	nt
TbRaB	nt	nt	nt	nt	++	+	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt
TbRaC	nt	nt	nt	nt	+	+	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt
TbRaD	nt	nt	nt	nt	+	+	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt
AAMK	-	-	±	-	-	-	nt	-	-	-	nt	±	nt
YY	-	-	-	-	-	-	nt	-	-	-	nt	+	nt
DPEP	+	+	+	+++	+	-	nt	+++	±	+	±	±	nt
Control	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

nt = no ensayado

5 En las Tablas 2 y 3, las respuestas que dieron un índice de estimulación (SI) de entre 1,2 y 2 (en comparación con células cultivadas en medio solo) se evaluaron como ±, un SI de 2-4 se evaluó como +, un SI de 4-8 o 2-4 con una concentración de 1 ug o menos se evaluó como ++ y un SI de más de 8 se evaluó como +++. Además, el efecto de la concentración sobre la proliferación y la producción de interferón- $\gamma$  se muestra para dos de los antígenos anteriores en la figura adjunta. Tanto para la proliferación como la producción de interferón- $\gamma$ , el TbRa3 se evaluó como ++ y TbRa9, como +.

Estos resultados indican que estos antígenos solubles pueden inducir proliferación y/o producción de interferón- $\gamma$  en células T derivadas de un individuo inmune a M. tuberculosis.

#### 10 B. USO DE SUEROS DE PACIENTES PARA IDENTIFICAR UNA SECUENCIA DE ADN QUE CODIFICA EL ANTÍGENO DE M. TUBERCULOSIS

15 La biblioteca de ADN genómico descrita anteriormente y una biblioteca de H37Rv adicional, se analizaron mediante mezclas de sueros obtenidas de los pacientes con tuberculosis activa. Para preparar la biblioteca de H37Rv, se aisló ADN genómico de la cepa de M. tuberculosis H37Rv, se sometió a digestión parcial con Sau3A y se usó para construir una biblioteca de expresión usando el sistema de expresión de Lambda Zap (Stratagene, La Jolla, Ca). Tres mezclas de sueros diferentes, cada una que contiene suero obtenido de tres individuos con enfermedad pulmonar o pleural activa, se usaron en la selección de expresión. Las mezclas se denominaron TbL, TbM y TbH, con referencia a la reactividad relativa con el lisado de H37Ra (es decir, TbL = reactividad baja, TbM = reactividad media y TbH = reactividad alta) en formato ELISA e inmunotransferencia. También se empleó una cuarta mezcla de sueros de siete pacientes con tuberculosis pulmonar activa. Todos los sueros carecieron de aumento de reactividad con la proteína de unión a fosfato de M. tuberculosis H37Ra recombinante de 38 kD.

20 Todas las mezclas se pre-adsorbieron con el lisado de E. coli y se usaron para analizar las bibliotecas de expresión de H37Ra y H37Rv, descritas en Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratories, Cold Spring Harbor, NY, 1989. Las placas de bacteriófago que expresan antígenos inmunorreactivos

se purificaron. El fagémido de las placas se rescató y se dedujeron las secuencias de nucleótidos de los clones de *M. tuberculosis*.

Se purificaron treinta y dos clones. De estos, 31 representaron secuencias que no se han identificado previamente en *M. tuberculosis* humano. Las secuencias representativas de las moléculas de ADN identificadas en esta prueba se proporcionan en las SEQ ID Nos: 26-51 y 105. De estos, TbH-8 y TbH-8-2 (SEQ. ID NO. 105) son secuencias de ADN no contiguas del mismo clon, y TbH-4 (SEQ. ID NO. 43) y TbH-4-FWD (SEQ. ID NO. 44) son secuencias de ADN no contiguas del mismo clon. Las secuencias de aminoácidos para los antígenos de la presente identificados como Tb38-1, TbH-4, TbH-8, TbH-9, y TbH-12 se muestran en las SEQ ID Nos.: 88-92. La comparación de estas secuencias con secuencias conocidas en el banco de genes mediante las bases de datos identificadas anteriormente no revelaron homologías significativas para TbH-4, TbH-8, TbH-9 y TbM-3, si bien se hallaron homologías más débiles en TbH-9. Se halló que TbH-12 es homóloga con una proteína antigénica de 34 kD previamente identificada en *M. paratuberculosis* (Ace. No. S28515). Se halló que Tb38-1 se ubica 34 pares de bases corriente arriba del marco de lectura abierto para el antígeno ESAT-6 previamente identificados en *M. bows* (Ace. No. U34848) y en *M. tuberculosis* (Sorensen et al., *Infec. Immun* 63:1710-1717, 1995).

Las sondas derivadas de Tb38-1 y TbH-9, ambos aislado de una biblioteca de H37Ra, se usaron para identificar clones en una biblioteca de H37Rv. Tb38-1 hibridó en Tb38-IF2, Tab38-IF3, Tbb38-1F5 y Tb38-1 F6 (SEQ. ID NOS. 112, 113, 116, 118 y 119). (SEQ ID NOS. 112 y 113 son secuencias no contiguas del clon Tb38-1F2). Dos marcos de lectura abierta se dedujeron en Tb38-1F2; uno corresponde a Tb37FL (SEQ. ID. NO. 114), el segundo, una secuencia parcial, puede ser el homólogo de Tb38-1 y se denomina Tb38-IN (SEQ. ID NO. 115). La secuencia de aminoácidos deducida de Tb38-1 F3 se presenta en SEQ. ID. NO. 117. Una sonda TbH-9 identificó a tres clones en la biblioteca H37Rv. TbH-9-FL (SEQ. ID NO. 106), que puede ser el homólogo de TbH-9 (R37Ra), TbH-9-1 (SEQ. ID NO. 108), y TbH-9-4 (SEQ. ID NO. 110), los cuales son todas secuencias muy relacionadas con TbH-9. Las secuencias de aminoácidos deducidas para estos tres clones se presentan en SEQ ID NOS. 107, 109 y 111.

Los resultados de ensayos de células T realizados en Tb38-1, ESAT-6 y otros antígenos recombinantes representativos se presentan en las Tablas 4A, B y 5, respectivamente, más abajo:

TABLA 4A

Resultados de la proliferación de PBMC en antígenos representativos											
Antígeno	Donante										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Tb38.1	+++	+	-	-	-	++	-	+	-	++	+++
ESAT-6	+++	+	+	+	-	+	-	+	+	++	+++
TbH-9	++	++	-	++	±	±	++	++	++	++	++

TABLA 4B

Resultados de la producción de interferón- $\gamma$ de PBMC en antígenos representativos											
Antígeno	Donante										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Tb38.1	+++	+	-	+	+	+++	-	+	-	+++	+++
ESAT-6	+++	+	+	+	+	+	-	+	+	+++	+++
TbH-9	++	++	-	++	±	±	+++	+++	++	+++	++

TABLA 5

Síntesis de las respuestas de células T en antígenos representativos							
Antígeno	Proliferación			Interferón-γ			Total
	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	
TbH9	++	++	++	+++	++	++	13
TbM7	-	+	-	++	+	-	4
TbH5	-	+	+	++	++	++	8
TbL23	-	+	±	++	++	+	7,5
TbH4	-	++	±	++	++	±	7
Control	-	-	-	-	-	-	0

TABLA 6

Resultados de la proliferación de PBMC en antígenos TB38-1													
Antígeno	Paciente												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
pep1	-	-	-	-	±	-	-	-	-	±	-	-	+
pep2	±	-	-	-	±	-	-	-	±	±	-	-	+
pep3	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	±
pep4	++	-	-	-	-	-	+	-	±	±	-	-	+
pep5	++	±	-	-	-	-	+	-	±	-	-	-	+
pep6	-	++	-	-	-	-	±	-	±	+	-	-	+
Control	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

5 Estos resultados indican que tanto el antígeno de M. tuberculosis de la invención como ESAT-6 pueden inducir la proliferación y/o la producción de interferón-γ en células T derivadas de un individuo inmune a M. tuberculosis. Según el mejor de los conocimientos de los inventores, no se mostró previamente que ESAT-6 estimula las respuestas inmunes humanas.

10 Un grupo de seis péptidos superpuestos que cubre la secuencia de aminoácidos del antígeno Tb38-1 se construyó usando el método descrito en el Ejemplo 4. Las secuencias de estos péptidos, de ahora en más mencionados como pep1-6, se proveen en SEQ ID Nros. 93-98, respectivamente. Los resultados de ensayos de células T usando estos péptidos se muestran en las Tablas 6 y 7. Estos resultados confirman la existencia y ayudan a localizar epitopos de células T dentro de Tb38-1 capaz de inducir la proliferación y la producción de interferón en células T derivadas de un individuo inmune a M. tuberculosis.

TABLA 6

Resultados de la proliferación de PBMC en antígenos TB38-1													
Antígeno	Paciente												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
pep1	-	-	-	-	±	-	-	-	-	±	-	-	+
pep2	±	-	-	-	±	-	-	-	±	±	-	-	+
pep3	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	±
pep4	++	-	-	-	-	-	+	-	±	±	-	-	+
pep5	++	±	-	-	-	-	+	-	±	-	-	-	+
pep6	-	++	-	-	-	-	±	-	±	+	-	-	+
Control	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

15

TABLA 7

Resultados de la producción de interferón- $\gamma$ de PBMC en antígenos TB38-1													
Antígeno	Paciente												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
pep1	+	-	-	-	±	-	-	-	-	±	-	-	+
pep2		-	-	-	±	-	-	-	±	±	-	-	+
pep3	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	±
pep4	++	-	-	-	-	-	+	-	±	±	-	-	+
pep5	++	±	-	-	-	-	+	-	±	+	-	-	+
pep6	+	++	-	-	-	-	±	-	±	+	-	-	+
Control	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

## EJEMPLO 4

## PURIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE UN POLIPÉPTIDO A PARTIR DEL DERIVADO DE PROTEÍNA PURIFICADO DE TUBERCULINA

- 5 Se aisló el polipéptido de *M. tuberculosis* del derivado de proteína purificada de tuberculina (PPD) de la siguiente manera.

PPD se preparó como se publicó con alguna modificación (Seibert, F. et al., Tuberculin purified protein derivative. Preparation and analyses of a large quantity for standard. *The American Review of Tuberculosis* 44:9-25, 1941).

- 10 La cepa de *M. tuberculosis* Rv se cultivó durante 6 semanas en medio sintético en frascos giratorios a 37 °C. Los frascos que contienen el crecimiento bacteriano luego se calentaron a 100 °C en vapor de agua durante 3 horas. Los cultivos se filtraron estériles mediante un filtro de 0,22  $\mu$  y la fase líquida se concentró 20 veces usando una membrana límite de 3 kD. Las proteínas se precipitaron una vez con 50% de solución de sulfato de amonio y ocho veces con 25% de solución de sulfato de amonio. Las proteínas resultantes (PPD) se fraccionaron por cromatografía líquida en fase inversa (RP-HPLC) usando una columna de C18 (7,8 x 300 mM; Waters, Milford, MA) en un sistema de HPLC Biocad (Perseptive Biosystems. Framingham, MA). Las fracciones se eluyeron de la columna con un gradiente lineal de 0-100% de buffer (0,1% de TFA en acetonitrilo). La velocidad de flujo fue 10 ml/minuto y el eluyente se controló a 214 nm y 280 nm.

- 20 Se recolectaron seis fracciones, se secaron, suspendieron en PBS y se analizaron individualmente en cobayos infectados con *M. tuberculosis* para la inducción de la reacción de hipersensibilidad de tipo retardada (DTH). Se halló que una fracción induce una reacción DTH fuerte y se fraccionó posteriormente por RP-HPLC en una columna microbore Vydac C18 (Cat. No. 218TP5115) en un Perkin Elmer/Applied Biosystems Division Model 172 HPLC. Las fracciones se eluyeron con un gradiente lineal de 5-100% de buffer (0,05% de TFA en acetonitrilo) con una velocidad de flujo de 80  $\mu$ l/minuto. El eluyente se controló a 215 nm. Se recolectaron ocho fracciones y se ensayaron en cuanto a la inducción de DTH en conejillos de Indias infectados con *M. tuberculosis*. Se halló que una fracción induce fuerte DTH de aproximadamente 16 mm de induración. Las otras fracciones no indujeron DTH detectable. La fracción positiva se sometió a electroforesis en gel SDS-PAGE y se halló que contenía una banda de proteína sola de aproximadamente 12 kD de peso molecular.

- 30 Este polipéptido, de ahora en más mencionado como DPPD, se secuenció de la terminal amino usando un secuenciador de proteínas Perkin Elmer/Applied Biosystems Division Procise 492 tal como se describió con anterioridad y se halló que tenía la secuencia N-terminal mostrada en SEQ ID No.: 129. La comparación de esta secuencia con secuencias conocidas en el banco de genes tal como se describió previamente no reveló homologías conocidas. Se aislaron cuatro fragmentos de bromuro de cianógeno de DPPD y se halló que tenían las secuencias mostradas en SEQ ID Nos.: 130-133.

- 35 La capacidad del antígeno DPPD de estimular PBMC humano para proliferar y producir IFN- $\gamma$  se ensayó tal como se describe en el Ejemplo 1. Tal como se indica en la Tabla 8, se halló que DPPD estimula la proliferación y genera la producción de grandes cantidades de IFN- $\gamma$ , más que lo producido por PPD comercial.

TABLA 8

Resultados de los ensayos de proliferación e interferón- $\gamma$ en DPPD			
Donante de PBMC	Estimulador	Proliferación (CPM)	IFN- $\gamma$ (DO <sub>450</sub> )
A	Medio	1,089	0,17
	PPD (comercial)	8,394	1,29
	DPPD	13,451	2,21
B	Medio	450	0,09
	PPD (comercial)	3929	126
	DPPD	6,184	1,49
C	Medio	541	0,11
	PPD (comercial)	8,907	0,76
	DPPD	23,024	>2,70

## EJEMPLO 5

## SÍNTESIS DE POLIPÉPTIDOS SINTÉTICOS

5 Los polipéptidos se pueden sintetizar en un sintetizador de péptidos Millipore 9050 usando química de FMOC con activación de HPTU (hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio). Se puede unir una secuencia Gly-Cys-Gly al término amino del péptido para proporcionar un método de conjugación o rotulación del péptido. El clivaje de los péptidos desde el soporte sólido se puede llevar a cabo usando la siguiente mezcla de clivaje: ácido trifluoroacético:etanoditiol:tioanisol:agua:fenol (40:1:2:2:3). Después de clivar durante 2 horas, los péptidos se pueden precipitar en éter metil-t-butílico frío. Los pellets de péptido se pueden disolver luego en agua con 0,1% de

10 ácido trifluoroacético (TFA) y liofilizar antes de la purificación por HPLC en fase inversa C 18. Un gradiente del 0%-60% de acetonitrilo (con 0,1% de TFA) en agua (con 0,1% de TFA) se puede usar para eluir los péptidos. Después de la liofilización de las fracciones puras, los péptidos se pueden caracterizar usando espectrometría de masa por electronebulización y por análisis de aminoácidos.

LISTADO DE SECUENCIAS

(1) INFORMACIÓN GENERAL:

- (i) SOLICITANTES: Corixa Corporation
- 5 (ii) TÍTULO DE LA INVENCIÓN: COMPUESTOS Y MÉTODOS PARA INMUNOTERAPIA Y DIAGNOSIS DE TUBERCULOSIS
- (iii) CANTIDAD DE SECUENCIAS: 137
- (iv) DIRECCIÓN DE CORRESPONDENCIA:
- 10 (A) DESTINATARIO: SEED y BERRY LLP  
(B) CALLE: 6300 Columbia Center. 701 Fifth Avenue  
(C) CIUDAD: Seattle  
(D) ESTADO: Washington  
(E) PAÍS: ESTADOS UNIDOS  
(F) CÓDIGO POSTAL: 98104-7092
- 15 (v) FORMA LEGIBLE POR ORDENADOR:
- (A) TIPO DE MEDIO: disquete  
(B) ORDENADOR: IBM PC compatible  
(C) SISTEMA OPERATIVO: PC-ODS/MS-DOS  
(D) SOFTWARE: Patentin Release #1.0. Versión #1.30
- 20 (vi) DATOS DE LA PRESENTE SOLICITUD:
- (A) NÚMERO DE SOLICITUD:  
(B) FECHA DE PRESENTACIÓN: 27 DE AGOSTO DE 1996  
(C) CLASIFICACIÓN:
- (viii) INFORMACIÓN DEL ABOGADO / AGENTE:
- 25 (A) NOMBRE: Maki, David J.  
(B) NÚMERO DE REGISTRO: 31.392  
(C) NÚMERO DE REFERENCIA / EXPEDIENTE: 210121.411PC
- (ix) INFORMACIÓN DE TELECOMUNICACIÓN:
- 30 (A) TELÉFONO: (206) 622-4900  
(B) TELEFAX: (206) 682-6031
- (2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:1:
- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- 35 (A) LONGITUD: 766 pares de base  
(B) TIPO: ácido nucleico  
(C) TIPO DE CADENA: monocatenario  
(D) TOPOLOGÍA: lineal
- (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:1:

CGAGGCACCG GTAGTTTGAA CCAAACGCAC AATCGACGGG CAAACGAACG GAAGAACACA	60
ACCATGAAGA TGGTGAAATC GATCGCCGCA GGTCTGACCG CCGCGGCTGC AATCGGGCC	120
GCTGCGGCCG GTGTGACTTC GATCATGGCT GCGGGCCCG TCGTATACCA GATGCAGCCG	180
GTCGTCTTCG GCGCGCCACT GCCGTTGGAC CCGGCATCCG CCCCTGACGT CCCGACCGCC	240
GCCCAGTTGA CCAGCCTGCT CAACAGCCTC GCCGATCCCA ACGTGTCGTT TGCGAACAAG	300
GGCAGTCTGG TCGAGGGCGG CATCGGGGGC ACCGAGGCGC GCATCGCCGA CCACAAGCTG	360
AAGAAGGCCG CCGAGCACGG GGATCTGCCG CTGTGTTCA GCGTGACGAA CATCCAGCCG	420
GCGGCCGCCG GTTCGGCCAC CGCCGACGTT TCCGTCTCGG GTCCGAAGCT CTCGTCGCCG	480
GTCACGCAGA ACGTCACGTT CGTGAATCAA GGCGGCTGGA TGCTGTCACG CGCATCGGCC	540
ATGGAGTTGC TGCAGGCCGC AGGGNAACTG ATTGGCGGGC CGGNTTCAGC CCGCTGTTCA	600
GCTACGCCGC CCGCCTGGTG ACGCGTCCAT GTCGAACACT CGCGCGTGTA GCACGGTGCG	660
GTNTGCGCAG GGNCGCACGC ACCGCCCGGT GCAAGCCGTC CTCGAGATAG GTGGTGNCTC	720
GNCACCAGNG ANCACCCCN NNTCGNCNNT TCTCGNTGNT GNATGA	766

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:2:

- (A) LONGITUD: 752 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

5

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:2:

ATGCATCACC ATCACCATCA CGATGAAGTC ACGGTAGAGA CGACCTCCGT CTTCCGCGCA	60
GACTTCCTCA GCGAGCTGGA CGCTCCTGCG CAAGCGGGTA CGGAGAGCGC GGTCTCCGGG	120
GTGGAAGGGC TCCCGCCGGG CTCGGCGTTG CTGGTAGTCA AACGAGGCC CAACGCCGGG	180
TCCCGGTTCC TACTCGACCA AGCCATCACG TCGGCTGGTC GGCATCCCGA CAGCGACATA	240
TTTCTCGACG ACGTGACCGT GAGCCGTGCG CATGCTGAAT TCCGGTTGGA AAACAACGAA	300
TTCAATGTCG TCGATGTCGG GAGTCTCAAC GGCACCTACG TCAACCGCGA GCCCGTGGAT	360
TCGGCGGTGC TGGCGAACGG CGACGAGGTC CAGATCGGCA AGCTCCGGTT GGTGTTCTTG	420
ACCGGACCCA AGCAAGGCCA GGATGACGGG AGTACCGGGG GCCCGTGAGC GCACCCGATA	480
GCCCCGCGCT GGCCGGGATG TCGATCGGGG CGGTCTCCG ACCTGCTACG ACCGGATTTT	540
CCCTGATGTC CACCATCTCC AAGATTCGAT TCTTGGGAGG CTTGAGGGTC NGGGTGACCC	600
CCCCGCGGGC CTCATTNCGG GGTNTCGGCN GGTTTCACCC CNTACCNACT GCCNCCGGN	660
TTGCNAATTC NTTCTTCNCT GCCCNAAAAG GGACNNTAN CTTGCCGCTN GAAANGGTNA	720
TCCNGGGCCC NTCTNGAAN CCCCNTCCCC CT	752

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:3:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 813 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

5

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:3:

CATATGCATC ACCATCACCA TCACACTTCT AACCGCCCAG CGCGTCGGGG GCGTCGAGCA 60  
 CCACGCGACA CCGGGCCCGA TCGATCTGCT AGCTTGAGTC TGGTCAGGCA TCGTCGTCAG 120  
 CAGCGCGATG CCCTATGTTT GTCGTCGACT CAGATATCGC GGCAATCCAA TCTCCCGCCT 180  
 GCGGCCGGCG GTGCTGCAAA CTA CTACTCCCGG AGGAATTTG ACGTGCGCAT CAAGATCTTC 240  
 ATGCTGGTCA CGGCTGTCGT TTTGCTCTGT TGTTCCGGGTG TGGCCACGGC CGCGCCCAAG 300  
 ACCTACTGCG AGGAGTTGAA AGGCACCGAT ACCGGCCAGG CGTGCCAGAT TCAAATGTCC 360  
 GACCCGGCCT ACAACATCAA CATCAGCCTG CCCAGTTACT ACCCCGACCA GAAGTCGCTG 420  
 GAAAATTACA TCGCCAGAC GCGCGACAAG TTCCTCAGCG CGGCCACATC GTCCACTCCA 480  
 CGCGAAGCCC CCTACGAATT GAATATCACC TCGGCCACAT ACCAGTCCGC GATACCGCCG 540  
 CGTGGTACGC AGGCCGTGGT GCTCAMGGTC TACCACAACG CCGGCGGCAC GCACCCAACG 600  
 ACCACGTACA AGGCCTTCGA TTGGGACCAG GCCTATCGCA AGCCAATCAC CTATGACACG 660  
 CTGTGGCAGG CTGACACCGA TCCGCTGCCA GTCGTCTTCC CCATTGTTGC AAGGTGAACT 720  
 GAGCAACGCA GACCGGGACA ACWGGTATCG ATAGCCGCCN AATGCCGGCT TGGAACCCNG 780  
 TGA AATTATC ACAACTTCGC AGTCACNAAA NAA 813

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO: 4:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

5

- (A) LONGITUD: 447 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:4:

CGSTATGAAC ACGGCCGCGT CCGATAACTT CCAGCTGTCC CAGGGTGGGC AGGGATTTCG 60  
 CATTCCGATC GGGCAGGCGA TGGCGATCGC GGGCCAGATC CGATCGGGTG GGGGGTCACC 120  
 CACCGTTCAT ATCGGGCCTA CCGCCTTCCT CGGCTTGGGT GTTGTGACA ACAACGGCAA 180  
 CGGCGCACGA GTCCAACGCG TGGTCGGGAG CGCTCCGGCG GCAAGTCTCG GCATCTCCAC 240  
 CGGCGACGTG ATCACCGCGG TCGACGGCGC TCCGATCAAC TCGGCCACCG CGATGGCGGA 300  
 CGCGCTTAAC GGGCATCATC CCGGTGACGT CATCTCGGTG AACTGGCAA CCAAGTCGGG 360  
 CGGCACGCGT ACAGGGAACG TGACATTGGC CGAGGACCC CCGGCCTGAT TTCGTCGYGG 420  
 ATACCACCCG CCGGCCGGCC AATTGGA 447

10 (2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:5:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 604 pares de base

- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal (xi)

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:5:

	GTCCCACTGC GGTCCGCGAG TATGTCGCC AGCAAATGTC TGGCAGCCGC CCAACGGAAT	60
	CCGGTGATCC GACGTCGCAG GTTGTGGAAC CCGCCGCCGC GGAAGTATCG GTCCATGCCT	120
	AGCCCGGCCA CGGCGAGCGC CGGAATGGCG CGAGTGAGGA GGCGGGCAAT TTGGCGGGGC	180
	CCGGCGACGG NGAGCGCCGG AATGGCGCGA GTGAGGAGGT GGNCAGTCAT GCCCAGNGTG	240
	ATCCAATCAA CCTGNATTCG GNCTGNNGGN CCATTGACA ATCGAGGTAG TGAGCGCAAA	300
5	TGAATGATGG AAAACGGGNG GNGACGTCCG NTGTTCTGGT GGTGNTAGGT GNCTGNCTGG	360
	NGTNGNGGNT ATCAGGATGT TCTTCGNCGA AANCTGATGN CGAGGAACAG GGTGTNCCCG	420
	NNANNCCNAN GGNGTCCNAN CCCNNNTCC TCGNCGANAT CANANAGNCG NTTGATGNGA	480
	NAAAAGGGTG GANCAGNNNN AANTNGNGGN CCNAANAANC NNNANNGNNG NNAGNTNGNT	540
	NNNTNTTNC ANNNNNNTG NNGNNGNCCN NNNCAANCNN NTNNNGNAA NNGGNTTNTT	600
	<b>NAAT</b>	<b>604</b>

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:6:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 633 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal (xi)

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:6:

TTGCANGTCG AACCACCTCA CTAAGGGAA CAAAAGCTNG AGCTCCACCG CGGTGGCGGC	60
CGCTCTAGAA CTAGTGKATM YYYCKGGCTG CAGSAATYCG GYACGAGCAT TAGGACAGTC	120
TAACGGTCCT GTTACGGTGA TCGAATGACC GACGACATCC TGCTGATCGA CACCGACGAA	180
CGGGTGCGAA CCCTCACCT CAACCGGCG CAGTCCGYA ACGCGCTCTC GGCGGCGCTA	240
CGGGATCGGT TTTTCGCGGY GTTGGYCGAC GCCGAGGYCG ACGACGACAT CGACGTCGTC	300
ATCCTCACCG GYGCCGATCC GGTGTTCTGC GCCGACTGG ACCTCAAGGT AGCTGGCCGG	360
GCAGACCGCG CTGCCGGACA TCTCACCGCG GTGGGCGGCC ATGACCAAGC CGGTGATCGG	420
CGCGATCAAC GCGCCGCGG TCACCGCGG GCTCGAACTG GCGCTGTACT GCGACATCCT	480
GATCGCCTCC GAGCACGCC GCTTCGNCGA CACCCAGCC CGGGTGGGC TGCTGCCAC	540
CTGGGACTC AGTGTGTGCT TGCCGAAAA GGTGGCATC GGNCTGGCC GGTGGATGAG	600
CCTGACCGGC GACTACCTGT CCGTGACCGA CGC	633

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:7:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 1362 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:7:

5

CGACGACGAC GGCGCCGGAG AGCGGGCGCG AACGGCGATC GACGCGGCC TGGCCAGAGT	60
CGGCACCACC CAGGAGGGAG TCGAATCATG AAATTTGTCA ACCATATTGA GCCCGTCGCG	120
CCCCGCCGAG CCGGCCGGCG GGTGCCCGAG GTCTATGCCG AGGCCCGCCG CGAGTTCGGC	180
CGGCTGCCCG AGCCGCTCGC CATGCTGTCC CCGGACGAGG GACTGCTCAC CGCCGGCTGG	240
GCGACGTTGC GCGAGACACT GCTGGTGGGC CAGGTGCCGC GTGGCCGCAA GGAAGCCGTC	300
GCCGCCCGCG TCGCGGCCAG CCTGCGCTGC CCCTGGTGGC TCGACGCACA CACCACCATG	360
CTGTACGGG CAGGCCAAAC CGACACCGCC GCGGCGATCT TGGCCGGCAC AGCACCTGCC	420
GCCGGTGACC CGAACGCGCC GTATGTGGCG TGGGCGGCAG GAACCGGGAC ACCGGCGGGA	480
CCGCCGGCAC CGTTCGGCCC GGATGTCGCC GCCGAATACC TGGGCACCGC GGTGCAATTC	540
CACTTCATCG CACGCCTGGT CCTGGTGTG CTGGACGAAA CCTTCCTGCC GGGGGGCCCG	600
CGCGCCAAC AGCTCATGCG CCGCGCCGGT GACTGGTGT TCGCCCGCAA GGTGCGCGCG	660
GAGCATCGGC CGGGCCGCTC CACCCGCCGG CTCGAGCCGC GAACGCTGCC CGACGATCTG	720
GCATGGGCAA CACCGTCCGA GCCATAGCA ACCGCGTTCG CCGCGCTCAG CCACCACCTG	780
GACACCGCGC CGCACCTGCC GCCACCGACT CGTCAGGTGG TCAGGCGGGT CGTGGGGTCG	840
TGGCACGGCG AGCCAATGCC GATGAGCAGT CGCTGGACGA ACGAGCACAC CGCCGAGCTG	900
CCCGCCGACC TGCACGCGCC CACCCGTCTT GCCCTGCTGA CCGGCCTGGC CCCGCATCAG	960
GTGACCGACG ACGACGTGCG CGCGGCCCGA TCCCTGCTCG ACACCGATGC GCGCTGGTT	1020
GGCGCCCTGG CTTGGGCCCGC CTTACCCGCC GCGCGGCGCA TCGGCACCTG GATCGGCGCC	1080
GCCGCCGAGG GCCAGGTGTC GCGGCAAAAC CCGACTGGGT GAGTGTGCGC GCCCTGTCCG	1140
TAGGGTGTCA TCGCTGGCCC GAGGGATCTC GCGGCGGCGA ACGGAGGTGG CGACACAGGT	1200
GGAAGCTGCG CCCACTGGCT TCGCCCCAA CGCCGTCGTG GGCGTTCGGT TGGCCGCACT	1260
GGCCGATCAG GTCGGCGCCG GCCCTTGGCC GAAGGTCCAG CTCAACGTGC CGTCACCGAA	1320
GGACCGGACG GTCACCGGGG GTCACCCTGC GCGCCCAAGG AA	1362

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:8:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

5

- (A) LONGITUD: 1458 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:8:

GGCAGACCC CGATATGCCG GGCACCGTAG CGAAAAGCCGT CGCCGACGCA CTCGGGCGCG	60
GTATCGCTCC CGTTGAGGAC ATTCAGGACT GCGTGGAGGC CCGGCTGGGG GAAGCCGGTC	120
TGGATGACGT GGCCCGTGTT TACATCATCT ACCGGCAGCG GCGCGCCGAG CTGCGGACGG	180
CTAAGGCCTT GCTCGGCGTG CGGGACGAGT TAAAGCTGAG CTTGGCGGCC GTGACGGTAC	240
TGCGCGAGCG CTATCTGCTG CACGACGAGC AGGGCCGGCC GGCCGAGTCG ACCGGCGAGC	300
TGATGGACCG ATCGGCGCGC TGTGTCGCGG CGGCCGAGGA CCAGTATGAG CCGGGCTCGT	360
CGAGGCGGTG GGCCGAGCGG TTCGCCACGC TATTACGCAA CCTGGAATTC CTGCCGAATT	420
CGCCCACGTT GATGAACTCT GGCACCGACC TGGGACTGCT CGCCGGCTGT TTTGTTCTGC	480
CGATTGAGGA TTCGCTGCAA TCGATCTTTG CGACGCTGGG ACAGGCCGCC GAGCTGCAGC	540
GGGCTGGAGG CGGCACCGGA TATGCGTTCA GCCACCTGCG ACCCGCCGGG GATCGGGTGG	600
CCTCCACGGG CGGCACGGCC AGCGGACCGG TGTCGTTTCT ACGGCTGTAT GACAGTGCCG	660
CGGGTGTGGT CTCCATGGGC GGTCGCCGGC GTGGCGCCTG TATGGCTGTG CTTGATGTGT	720
CGCACCCGGA TATCTGTGAT TTCGTCACCG CCAAGGCCGA ATCCCCAGC GAGCTCCCGC	780
ATTCAACCT ATCGGTTGGT GTGACCGACG CGTTCCTGCG GGCCGTCGAA CGCAACGGCC	840
TACACCGGCT GGTCAATCCG CGAACCGGCA AGATCGTCGC GCGGATGCCC GCCGCCGAGC	900
TGTTGACGC CATCTGCAA GCCGCGCACG CCGGTGGCGA TCCCGGGCTG GTGTTTCTCG	960
ACACGATCAA TAGGGCAAAC CCGGTGCCGG GGAGAGGCCG CATCGAGGCG ACCAACCCGT	1020
GCGGGGAGGT CCCACTGCTG CTTACGAGT CATGTAATCT CGGCTCGATC AACCTCGCCC	1080
GGATGCTCGC CGACGGTCGC GTCGACTGGG ACCGGCTCGA GGAGGTCGCC GGTGTGGCGG	1140
TGCGGTTCCCT TGATGACGTC ATCGATGTCA GCCGCTACCC CTTCCCCGAA CTGGGTGAGG	1200
CGGCCCGCGC CACCCGCAAG ATCGGGCTGG GAGTCATGGG TTTGGCGGAA CTGCTTGCCG	1260
CACTGGGTAT TCCGTACGAC AGTGAAGAAG CCGTGCGGTT AGCCACCCGG CTCATGCGTC	1320
GCATACAGCA GCGGGCGCAC ACGGCATCGC GGAGGCTGGC CGAAGAGCGG GCGCATTC	1380
CGGCGTTCAC CGATAGCCGG TTCGCGCGGT CGGGCCCGAG GCGCAACGCA CAGGTCACCT	1440
CCGTCGCTCC GACGGGCA	1458

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:9:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 862 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

5 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:9:

ACGGTGTAAAT ĆGTGCTGGAT CTGGAACCGC GTGGCCCGCT ACCTACCGAG ATCTACTGGC	60
GGCGCAGGGG GCTGGCCCTG GGCATCGCGG TCGTCGTAGT CGGGATCGCG GTGGCCATCG	120
TCATCGCCTT CGTCGACAGC AGCGCCGGTG CCAAACCGGT CAGCGCCGAC AAGCCGGCCT	180
CCGCCCAGAG CCATCCGGGC TCGCCGGCAC CCAAAGCACC CCAGCCGGCC GGGCAAACCG	240
AAGGTAACGC CGCCGCGGCC CCGCCGAGG GCCAAAACCC CGAGACACCC ACGCCCACCG	300
CCGCGGTGCA GCCGCCGCCG GTGCTCAAGG AAGGGGACGA TTGCCCGAT TCGACGCTGG	360
CCGTCAAAGG TTTGACCAAC GCGCCGAGT ACTACGTCGG CGACCAGCCG AAGTTCACCA	420
TGTTGGTAC CAACATCGGC CTGGTGTCTT GTAAACCGCA CGTTGGGGCC GCGGTGTTGG	480
CCGCCTACGT TTA CTGCTG GACAACAAGC GGTGTTGGTC CAACCTGGAC TCGCGGCCCT	540
CGAATGAGAC GCTGGTCAAG ACGTTTTCCC CCGGTGAGCA GGTAACGACC GCGGTGACCT	600
GGACCGGGAT GGGATCGGCG CCGCGCTGCC CATTGCCGCG GCCGGCGATC GGGCCGGGCA	660
CCTACAATCT CGTGGTACAA CTGGGCAATC TGCCTCGCT GCCGGTTCCG TTCATCCTGA	720
ATCAGCCGCC GCCGCCGCC GGGCCGGTAC CCGCTCCGGG TCCAGCGCAG GCGCCTCCGC	780
CGGAGTCTCC CGCGCAAGGC GGATAATTAT TGATCGCTGA TGGTCGATTC CGCCAGCTGT	840
GACAACCCCT CGCCTCGTGC CG	862

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:10:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 622 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal (xi)

10

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:10:

TTGATCAGCA CCGGCAAGGC GTCACATGCC TCCCTGGGTG TGCAGGTGAC CAATGACAAA 60  
 GACACCCCGG GCGCCAAGAT CGTCGAAGTA GTGGCCGGTG GTGCTGCCGC GAACGCTGGA 120  
 GTGCCGAAGG GCGTCGTTGT CACCAAGGTC GACGACCGCC CGATCAACAG CGCGGACGCG 180  
 TTGGTTGCCG CCGTGCGGTC CAAAGCGCCG GGGCCACGG TGGCGTAAC CTTTCAGGAT 240  
 CCCTCGGGCG GTAGCCGCAC AGTGCAAGTC ACCCTCGGCA AGGCGGAGCA GTGATGAAGG 300  
 TCGCCGCGCA GTGTTCAAAG CTCGGATATA CGGTGGCACC CATGGAACAG CGTGCGGAGT 360  
 TGGTGGTTGG CCGGGCACTT GTCGTCGTCG TTGACGATCG CACGGCGCAC GGCGATGAAG 420  
 ACCACAGCGG GCCGCTTGTG ACCGAGCTGC TCACCGAGGC CGGGTTTGTT GTCGACGGCG 480  
 TGGTGGCGGT GTCGGCCGAC GAGGTGAGA TCCGAAATGC GCTGAACACA GCGGTGATCG 540  
 GCGGGGTGGA CCTGGTGGTG TCGGTCGGCG GGACCGNGT GACGNCTCGC GATGTCACCC 600  
 CGGAAGCCAC CCGNGACATT CT 622

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:11:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 5 (A) LONGITUD: 1200 pares de base  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 (C) TIPO DE CADENA: monocatenario  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal (xi)

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:11:

GGCGCAGCGG TAAGCCTGTT GGCCGCCGGC ACACTGGTGT TGACAGCATG CGGCGGTGGC 60  
 ACCAACAGCT CGTCGTCAGG CGCAGGCGGA ACGTCTGGGT CGGTGCACTG CGGCGGCAAG 120  
 AAGGAGCTCC ACTCCAGCGG CTCGACCGCA CAAGAAAATG CCATGGAGCA GTTCGTCTAT 180

GCCTACGTGC GATCGTGCCC GGGCTACACG TTGGACTACA ACGCCAACGG GTCCGGTGCC 240  
 GGGGTGACCC AGTTTCTCAA CAACGAAACC GATTTGCGCCG GCTCGGATGT CCCGTTGAAT 300  
 CCGTCGACCG GTCAACCTGA CCGGTCGGCG GAGCGGTGCG GTTCCCCGGC ATGGGACCTG 360  
 CCGACGGTGT TCGGCCCGAT CGCGATCACC TACAATATCA AGGGCGTGAG CACGCTGAAT 420  
 CTTGACGGAC CCACTACCGC CAAGATTTTC AACGGCACCA TCACCGTGTG GAATGATCCA 480  
 CAGATCCAAG CCCTCAACTC CGGCACCGAC CTGCCGCCAA CACCGATTAG CGTTATCTTC 540  
 CGCAGCGACA AGTCCGGTAC GTCGGACAAC TTCCAGAAAT ACCTCGACGG TGTATCCAAC 600  
 GGGGCGTGGG GCAAAGGCGC CAGCGAAACG TTCAGCGGGG GCGTCGGCGT CGGCGCCAGC 660  
 GGGAAACAACG GAACGTCGGC CCTACTGCAG ACGACCGACG GGTCGATCAC CTACAACGAG 720  
 TGGTGTTTTG CCGTGGGTAA GCAGTTGAAC ATGGCCCGA TCATCACGTC GGCGGGTCCG 780  
 GATCCAGTGG CGATCACCAC CGAGTCGGTC GGTAAGACAA TCGCCGGGGC CAAGATCATG 840  
 GGACAAGGCA ACGACCTGGT ATTGGACACG TCGTCGTTCT ACAGACCCAC CCAGCCTGGC 900  
 TCTTACCCGA TCGTGCTGGC GACCTATGAG ATCGTCTGCT CGAAATACCC GGATGCGACG 960  
 ACCGGTACTG CGSTAAGGGC GTTTATGCAA GCCGCGATTG GTCCAGGCCA AGAAGGCCTG 1020  
 GACCAATACG GCTCCATTCC GTTGCCCAA TCGTTCCAAG CAAAATTGGC GGCCGCGGTG 1080  
 AATGCTATTT CTTGACCTAG TGAAGGAAT TCGACGGTGA GCGATGCCGT TCCGCAGGTA 1140  
 GGGTCGCAAT TTGGCCGTA TCAGCTATTG CGGCTGCTGG GCCGAGGCGG GATGGGCGAG 1200

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:12:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 1155 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:12:

5

GCAAGCAGCT ḠCAGGTCGTG CTGTTTCGACG AACTGGGCAT GCCGAAGACC AAACGCACCA 60  
 AGACCGGCTA CACCACGGAT GCCGACGCGC TGCAGTCGTT GTTCGACAAG ACCGGGCATC 120  
 CGTTTCTGCA ACATCTGCTC GCCCACC GCG ACGTCACCCG GCTCAAGGTC ACCGTCGACG 180  
 GGTTGCTCCA AGCGGTGGCC GCCGACGGCC GCATCCACAC CACGTTCAAC CAGACGATCG 240  
 CCGCGACCGG CCGGCTCTCC TCGACCGAAC CCAACCTGCA GAACATCCCG ATCCGCACCG 300  
 ACGCGGGCCG GCGGATCCGG GACGCGTTCG TGGTCGGGGA CGGTTACGCC GAGTTGATGA 360  
 CGGCCGACTA CAGCCAGATC GAGATGCGGA TCATGGGGCA CCTGTCCGGG GACGAGGGCC 420  
 TCATCGAGGC GTTCAACACC GGGGAGGACC TGTATTCGTT CGTCGCGTCC CGGGTGTTCC 480  
 GTGTGCCCAT CGACGAGGTC ACCGGCGAGT TGCGGCGCCG GGTC AAGGCG ATGTCCTACG 540  
 GGCTGGTTTA CGGGTTGAGC GCCTACGGCC TGTCGCAGCA GTTGAAAATC TCCACCGAGG 600  
 AAGCCAACGA GCAGATGGAC GCGTATTTCC CCCGATTCGG CGGGGTGCGC GACTACCTGC 660  
 GCGCCGTAGT CGAGCGGGCC CGCAAGGACG GCTACACCTC GACGGTGCTG GGCCGTCCGC 720  
 GCTACCTGCC CGAGCTGGAC AGCAGCAACC GTCAAGTGCG GGAGGCCGCC GAGCGGGCGG 780  
 CGCTGAACGC GCCGATCCAG GGCAGCGCGG CCGACATCAT CAAGGTGGCC ATGATCCAGG 840  
 TCGACAAGGC GCTCAACGAG GCACAGCTGG CGTCGCGCAT GCTGCTGCAG GTCCACGACG 900  
 AGCTGCTGTT CGAAATCGCC CCCGGTGAAC GCGAGCGGGT CGAGGCCCTG GTGCGCGACA 960  
 AGATGGGGCG CGCTTACCCG CTCGACGTCC CGCTGGAGGT GTCGGTGGGC TACGGCCGCA 1020  
 GCTGGGACGC GGCGGCGCAC TGAGTGCCGA GCGTGCATCT GGGGCGGGAA TTCGGCGATT 1080  
 TTTCCGCCCT GAGTTCACGC TCGGCGCAAT CGGGACCGAG TTTGTCCAGC GTGTACCCGT 1140  
 CGAGTAGCCT CGTCA 1155

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:13:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 1771 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

5

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:13:

ES 2 368 572 T3

GAGCGCCGTC TGGTGTTTGA ACGGTTTTAC CGGTCGGCAT CGGCACGGGC GTTGCCGGGT	60
TCGGGCCTCG GGTGGCGAT CGTCAAACAG GTGGTGCTCA ACCACGGCGG ATTGCTGCGC	120
ATCGAAGACA CCGACCCAGG CGGCCAGCCC CCTGGAACGT CGATTTACGT GCTGCTCCCC	180
GGCCGTCGGA TGCCGATTCC GCAGCTTCCC GGTGCGACGG CTGGCGCTCG GAGCACGGAC	240
ATCGAGAACT CTCGGGGTTC GGCGAACGTT ATCTCAGTGG AATCTCAGTC CACGCGCGCA	300
ACCTAGTTGT GCAGTTACTG TTGAAAGCCA CACCCATGCC AGTCCACGCA TGGCCAAGTT	360
GGCCCCAGTA GTGGCCTAG TACAGGAAGA GCAACCTAGC GACATGACGA ATCACCCAGC	420
GTATTCGCCA CCGCCGAGC AGCCGGGAAC CCCAGGTTAT GCTCAGGGGC AGCAGCAAAC	480
GTACAGCCAG CAGTTCGACT GGC GTTACCC ACCGTCCCCG CCCCCGAGC CAACCCAGTA	540
CCGTCAACCC TACGAGGCGT TGGGTGGTAC CCGGCCGGGT CTGATACCTG GCGTGATTCC	600
GACCATGACG CCCCTCCTG GGATGGTTCG CCAACGCCCT CGTGCAGGCA TGTTGGCCAT	660
CGGCGCGGTG ACGATAGCGG TGGTGTCCGC CGGCATCGGC GGC GCGGCCG CATCCCTGGT	720
CGGGTTCAAC CGGGCACCCG CCGGCCCCAG CGGCGGCCCA GTGGCTGCCA GCGCGGCGCC	780
AAGCATCCCC GCAGCAAACA TGCCGCCGGG GTCGGTCGAA CAGGTGGCGG CCAAGGTGGT	840
GCCCAGTGTC GTCATGTTGG AAACCGATCT GGGCCGCCAG TCGGAGGAGG GCTCCGGCAT	900
CATTCTGTCT GCCGAGGGGC TGATCTTGAC CAACAACCAC GTGATCGCGG CGGCCGCCAA	960

GCCTCCCCTG GGCAGTCCGC CGCCGAAAAC GACGGTAACC TTCTCTGACG GGC GGACCGC 1020  
 ACCCTTCACG GTGGTGGGG CTGACCCAC CAGTGATATC GCCGTCGTCC GTGTT CAGGG 1080  
 CGTCTCCGGG CTCACCCGA TCTCCCTGGG TTCCTCCTCG GACCTGAGGG TCGGTCAGCC 1140  
 GGTGCTGGCG ATCGGGTCGC CGCTCGGTTT GGAGGGCACC GTGACCACGG GGATCGTCAG 1200  
 CGCTCTCAAC CGTCCAGTGT CGACGACCGG CGAGGCCGGC AACCAGAACA CCGTGCTGGA 1260  
 CGCCATTCAG ACCGACGCCG CGATCAACCC CGGTA ACTCC GGGGGCGCGC TGGTGAACAT 1320  
 GAACGCTCAA CTCGTCCGAG TCAACTCGGC CATTGCCACG CTGGGCGCGG ACTCAGCCGA 1380  
 TGCGCAGAGC GGCTCGATCG GTCTCGGTTT TCGGATTCCA GTCGACCAGG CCAAGCGCAT 1440  
 CGCCGACGAG TTGATCAGCA CCGGCAAGGC GTCACATGCC TCCCTGGGTG TGCAGGTGAC 1500  
 CAATGACAAA GACACCCCGG GCGCCAAGAT CGTCGAAGTA GTGGCCGGTG GTGCTGCCGC 1560  
 GAACGCTGGA GTGCCGAAGG GCGTCGTTGT CACCAAGGTC GACGACCGCC CGATCAACAG 1620  
 CGCGGACCGG TTGGTTGCCG CCGTGCGGTC CAAAGCGCCG GGC GCCACGG TGGCGTAAC 1680  
 CTTTCAGGAT CCCTCGGGCG GTAGCCGCAC AGTGCAAGTC ACCCTCGGCA AGGCGGAGCA 1740  
 GTGATGAAGG TCGCCGCGCA GTGTTCAAAG C 1771

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:14:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

5

- (A) LONGITUD: 1058 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:14:

CTCCACCGCG GTGGCGGCCG CTCTAGAACT AGTGGATCCC CCGGGCTGCA GGAATTCGGC 60  
 ACGAGGATCC GACGTCGCAG GTTGTGGAAC CCGCCGCCG GGAAGTATCG GTCCATGCCT 120

AGCCCGGCGA CGGCGAGCGC CGGAATGGCG CGAGTGAGGA GGCGGGCAAT TTGGCGGGGC	180
CCGGCGACGG CGAGCGCCGG AATGGCGCGA GTGAGGAGGC GGGCAGTCAT GCCCAGCGTG	240
ATCCAATCAA CCTGCATTTCG GCCTGCGGGC CCATTTGACA ATCGAGGTAG TGAGCGCAAA	300
TGAATGATGG AAAACGGGCG GTGACGTCCG CTGTTCTGGT GGTGCTAGGT GCCTGCCTGG	360
CGTTGTGGCT ATCAGGATGT TCTTCGCCGA AACCTGATGC CGAGGAACAG GGTGTTCCCG	420
TGAGCCCGAC GGCCTCCGAC CCCGCGCTCC TCGCCGAGAT CAGGCAGTCG CTTGATGCGA	480
CAAAAGGGTT GACCAGCGTG CACGTAGCGG TCCGAACAAC CGGGAAAGTC GACAGCTTGC	540
TGGGTATTAC CAGTGCCGAT GTCGACGTCC GGGCCAATCC GCTCGCGGCA AAGGGCGTAT	600
GCACCTACAA CGACGAGCAG GGTGTCCCGT TTCGGGTACA AGGCGACAAC ATCTCGGTGA	660
AACTGTTCGA CGACTGGAGC AATCTCGGCT CGATTTCTGA ACTGTCAACT TCACGCGTGC	720
TCGATCCTGC CGCTGGGGTG ACGCAGCTGC TGTCGGTGT CACGAACCTC CAAGCGCAAG	780
GTACCGAAGT GATAGACGGA ATTTGACCA CCAAATCAC CGGGACCATC CCCGCGAGCT	840
CTGTCAAGAT GCTTGATCCT GGCGCCAAGA GTGCAAGGCC GGCACCGTG TGGATTGCC	900
AGGACGGCTC GCACCACCTC GTCCGAGCGA GCATCGACCT CGGATCCGGG TCGATTCAGC	960
TCACGCAGTC GAAATGGAAC GAACCCGTCA ACGTCGACTA GGCCGAAGTT GCGTCGACGC	1020
GTTGNTCGAA ACGCCCTTGT GAACGGTGTC AACGGNAC	1058

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:15:

(1) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 542 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

5

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:15:

ES 2 368 572 T3

GAATTCGGCA CGAGAGGTGA TCGACATCAT CGGGACCAGC CCCACATCCT GGGAACAGGC	60
GGCGGCGGAG GCGGTCCAGC GGGCGCGGGA TAGCGTCGAT GACATCCGCG TCGCTCGGGT	120
CATTGAGCAG GACATGGCCG TGGACAGCGC CGGCAAGATC ACCTACCGCA TCAAGCTCGA	180
AGTGTCGTTC AAGATGAGGC CGGCGCAACC GCGCTAGCAC GGGCCGGCGA GCAAGACGCA	240
AAATCGCACG GTTTGCGGTT GATTCGTGCG ATTTTGTGTC TGCTCGCCGA GGCCTACCAG	300
GCGCGGCCCA GGTCCGCGTG CTGCCGTATC CAGGCGTGCA TCGCGATTCC GCGGCCACG	360
CCGGAGTTAA TGCTTCGCGT CGACCCGAAC TGGGCGATCC GCCGGNGAGC TGATCGATGA	420
CCGTGGCCAG CCCGTCGATG CCCGAGTTGC CCGAGGAAAC GTGCTGCCAG GCCGGTAGGA	480
AGCGTCCGTA GCGGCGGGTG CTGACCGGCT CTGCCTGCGC CCTCAGTGCG GCCAGCGAGC	540
GG	542

CCCGTCCGG ATGGTCGCCC AAGTGGCGCC ACAGGTGGTC AACATCAACA CCAAACCTGGG 300  
 CTACAACAAC GCCGTGGGCG CCGGGACCGG CATCGTCATC GATCCCAACG GTGTCGTGCT 360  
 GACCAACAAC CACGTGATCG CGGGCGCCAC CGACATCAAT GCGTTCAGCG TCGGCTCCGG 420  
 CCAAACCTAC GGCGTGATG TGGTCGGGTA TGACCGCACC CAGGATGTCTG CGGTGCTGCA 480  
 GCTGCGCGGT GCCGGTGGCC TGCCGTCCGG GGCATCGGT GCGGCGTCTG CGGTTGGTGA 540  
 GCCCGTCGTC GCGATGGGCA ACAGCGGTGG GCAGGGCGGA ACGCCCGTG CGGTGCCTGG 600  
 CAGGGTGGTC GCGCTCGGCC AAACCGTGCA GGCCTCGGAT TCGCTGACCG GTGCCGAAGA 660  
 GACATTGAAC GGGTTGATCC AGTTCGATGC CGCAATCCAG CCCGGTGATT CGGGCGGGCC 720  
 CGTCGTCAAC GGCCTAGGAC AGGTGGTCGG TATGAACACG GCCCGTCCG ATAACCTCCA 780  
 GCTGTCCCAG GGTGGGCAGG GATTCGCCAT TCCGATCGGG CAGGCGATGG CGATCGCGGG 840  
 CCAAATCCGA TCGGGTGGGG GGTCAACCCAC CGTTCATATC GGGCCTACCG CCTTCCTCGG 900  
 CTTGGGTGTT GTCGACAACA ACGGCAACGG CGCACGAGTC CAACGCGTGG TCGGAAGCGC 960  
 TCCGGCGGCA AGTCTCGGCA TCTCCACCGG CGACGTGATC ACCGCGGTCTG ACGGCGCTCC 1020  
 GATCAACTCG GCCACCGCGA TGGCGGACGC GCTTAACGGG CATCATCCCG GTGACGTCAT 1080  
 CTCGGTGAAC TGGCAAACCA AGTCGGGCGG CACGCGTACA GGAACGTGA CATTGGCCGA 1140  
 GGGACCCCG GCCTGATTTG TCGCGGATAC CACCCGCCGG CCGGCAATT GGATTGGCGC 1200  
 CAGCCGTGAT TGCCGCGTGA GCCCCGAGT TCCGTCTCCC GTGCGCGTGG CATTGTGGAA 1260  
 GCAATGAACG AGGCAGAACA CAGCGTTGAG CACCCTCCCG TGCAGGGCAG TTACGTGCAA 1320  
 GCGGGTGTGG TCGAGCATCC GGATGCCAAG GACTTCGGCA GCGCCGCCGC CCTGCCCGCC 1380  
 GATCCGACCT GGTTTAAGCA CGCCGTCTTC TACGAGGTGC TGGTCCGGGC GTTCTTCGAC 1440  
 GCCAGCGCGG ACGGTTCCGN CGATCTGCGT GGACTIONCG ATCGCCTCGA CTACCTGCAG 1500  
 TGGCTTGCA TCGACTGCAT CTGTTGCCGC CGTTCCTACG ACTCACCGCT GCGCGACGGC 1560  
 GGTTACGACA TTCGCGACTT CTACAAGGTG CTGCCCGAAT TCGGCACCGT CGACGATTC 1620

GTCGCCCTGG TCGACACCGC TCACCGGCGA GGTATCCGCA TCATCACCGA CCTGGTGATG 1680  
 AATCACACCT CCGAGTCGCA CCCCTGGTTT CAGGAGTCCC GCCGCGACCC AGACGGACCG 1740  
 TACGGTGACT ATTACGTGTG GAGCGACACC AGCGAGCGCT ACACCGACGC CCGGATCATC 1800  
 TTCGTGACA CCGAAGAGTC GAACTGGTCA TTCGATCCTG TCCGCCGACA GTTNCTACTG 1860  
 GCACCGATTC TT 1872

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:18:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

5

- (A) LONGITUD: 1482 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:18:

CTTCGCCGAA ACCTGATGCC GAGGAACAGG GTGTTCCCGT GAGCCCGACG GCGTCCGACC 60  
 CCGCGTCTCT CGCCGAGATC AGGCAGTCGC TTGATGCGAC AAAAGGGTTG ACCAGCGTGC 120  
 ACGTAGCGGT CCGAACAACC GGGAAAGTCG ACAGCTTGCT GGGTATTACC AGTGCCGATG 180  
 TCGACGTCCG GGCCAATCCG CTCGCGGCAA AGGGCGTATG CACCTACAAC GACGAGCAGG 240  
 GTGTCCCGTT TCGGGTACAA GGCACACA TCTCGGTGAA ACTGTTGAC GACTGGAGCA 300  
 ATCTCGGCTC GATTTCTGAA CTGTCAACTT CACGCGTGCT CGATCCTGCC GCTGGGGTGA 360  
 CGCAGCTGCT GTCCGGTGTG ACGAACCTCC AAGCGCAAGG TACCGAAGTG ATAGACGGAA 420  
 TTTCGACCAC CAAAATCACC GGGACCATCC CCGCGAGCTC TGCAAGATG CTTGATCCTG 480  
 GCGCCAAGAG TGCAAGGCCG GCGACCGTGT GGATTGCCCA GGACGGCTCG CACCACCTCG 540  
 TCCGAGCGAG CATCGACCTC GGATCCGGGT CGATTAGCT CACGAGTCG AAATGGAACG 600

AACCCGTCAA CGTCGACTAG GCCGAAGTTG CGTCGACGCG TTGCTCGAAA CGCCCTTGTG 660  
 AACGGTGTCA ACGGCACCCG AAAACTGACC CCCTGACGGC ATCTGAAAAT TGACCCCTA 720  
 GACCGGGCGG TTGGTGGTTA TTCTTCGGTG GTTCCGGCTG GTGGGACGCG GCCGAGGTCG 780  
 CGGTCTTTGA GCCGGTAGCT GTCGCCTTTG AGGGCGACGA CTTCAGCATG GTGGACGAGG 840  
 CGGTGATCA TGGCGGCAGC AACGACGTCG TCGCCGCCGA AACCTCGCC CCACCGGCCG 900  
 AAGGCCTTAT TGGACGTGAC GATCAAGCTG GCCCGCTCAT ACCGGGAGGA CACCAGCTGG 960  
 AAGAAGAGGT TGGCGGCCTC GGGCTCAAAC GGAATGTAAC CGACTTCGTC AACCACCAGG 1020  
 AGCGGATAGC GGCCAAACCG GGTGAGTTCG GCGTAGATGC GCCCGGCGTG GTGAGCCTCG 1080  
 GCGAACCGTG CTACCCATTC GGCGGCGGTG GCGAACAGCA CCCGATGACC GGCCTGACAC 1140  
 GCGCGTATCG CCAGGCCGAC CGCAAGATGA GTCTTCCCGG TGCCAGGCGG GGCCCAAAAA 1200  
 CACGACGTTA TCGCGGGCGG TGATGAAATC CAGGGTGCCC AGATGTGCCA TGGTGTCCGG 1260  
 TTTGAGGCCA CGAGCATGCT CAAAGTCGAA CTCTTCCAAC GACTTCCGAA CCGGGAAGCG 1320  
 GGCGGCGCGG ATGCGGCCCT CACCACCATG GGACTCCCGG GCTGACACTT CCCGCTGCAG 1380  
 GCAGGCGGCC AGGTATTCTT CGTGGCTCCA GTTCTCGGCG CGGGCGCGAT CGGCCAGCCG 1440  
 GGACTGAC TCACGCAGGG TGGGAGCTTT CAATGCTCTT GT 1482

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:19:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

5

- (A) LONGITUD: 876 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:19:

GAATTCGGCA CGAGCCGGCG ATAGCTTCTG GGCCGCGGCC GACCAGATGG CTCGAGGGTT 60

CGTGCTCGGG GCCACCGCCG GCGCACCAC CCTGACCGGT GAGGGCCTGC AACACGCCGA 120  
 CGGTCACTCG TGTGCTGCTGG ACGCCACCAA CCCGGCGGTG GTTGCCTACG ACCCGGCCTT 180  
 CGCCTACGAA ATCGGCTACA TCGNGGAAAG CGGACTGGCC AGGATGTGCG GGGAGAACCC 240  
 GGAGAACATC TTCTTCTACA TCACCGTCTA CAACGAGCCG TACGTGCAGC CGCCGGAGCC 300  
 GGAGAACTTC GATCCCGAGG GCGTGCTGGG GGGTATCTAC CGNTATCACG CGGCCACCGA 360  
 GCAACGCACC AACAAGGNGC AGATCCTGGC CTCCGGGGTA GCGATGCCCC CGGCGCTGCG 420  
 GGCAGCACAG ATGCTGGCCG CCGAGTGGGA TGTCGCCGCC GACGTGTGGT CGGTGACCAG 480  
 TTGGGGCGAG CTA AACCGCG ACGGGTGGT CATCGAGACC GAGAAGCTCC GCCACCCGA 540  
 TCGGCCGGCG GCGGTGCCCT ACGTGACGAG AGCGCTGGAG AATGCTCGGG GCCCGGTGAT 600  
 CGCGGTGTCG GACTGGATGC GCGCGTCCC CGAGCAGATC CGACCGTGGG TGCCGGGCAC 660  
 ATACCTCAG TTGGGCACCG ACGGGTTCGG TTTTCCGAC ACTCGGCCCC CCGGTCGTCG 720  
 TTA CTCAAC ACCGACGCCG AATCCCAGGT TGGTCGCGGT TTTGGGAGGG GTTGGCCGGG 780  
 TCGACGGGTG AATATCGACC CATTCGGTGC CGGTCGTGGG CCGCCCCCCC AGTTACCCGG 840  
 ATTCGACGAA GGTGGGGGGT TCGCCCCGAN TAAGTT 876

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:20:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 1021 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

5

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:20:

ATCCCCCGG GCTGCAGGAA TTCGGCACGA GAGACAAAAT TCCACGCGTT AATGCAGGAA 60

CAGATTCATA ACGAATTCAC AGCGGCACAA CAATATGTCG CGATCGCGGT TTATTTTCGAC 120  
 AGCGAAGACC TGCCGCAGTT GGCGAAGCAT TTTTACAGCC AAGCGGTCGA GGAACGAAAC 180  
 CATGCAATGA TGCTCGTGCA ACACCTGCTC GACCGCGACC TTCGTGTCGA AATTCCTGGC 240  
 GTAGACACGG TCGAAACCA GTTCGACAGA CCCCAGGAGE CACTGGCGCT GGCCTCGAT 300  
 CAGGAACGCA CAGTCACCGA CCAGGTCGGT CGGCTGACAG CGGTGGCCCG CGACGAGGGC 360  
 GATTTCTCG GCGAGCAGTT CATGCAGTGG TTCTTGCAGG AACAGATCGA AGAGGTGGCC 420  
 TTGATGGCAA CCCTGGTGCG GGTGCGCGAT CGGGCCGGG CCAACCTGTT CGAGCTAGAG 480  
 AACTTCGTCG CACGTGAAGT GGATGTGGCG CCGGCCGCAT CAGGCGCCCC GCACGCTGCC 540  
 GGGGGCCGCC TCTAGATCCC TGGGGGGGAT CAGCGAGTGG TCCCGTTCGC CCGCCCGTCT 600  
 TCCAGCCAGG CCTTGGTGCG GCCGGGGTGG TGAGTACCAA TCCAGGCCAC CCCGACCTCC 660  
 CGGNAAAAGT CGATGTCTC GTACTCATCG ACGTCCAGG AGTACACCGC CCGGCCCTGA 720  
 GCTGCCGAGC GGTCAACGAG TTGCGGATAT TCCTTTAAGC CAGGCAGTGA GGGTCCCACG 780  
 GCGGTTGGCC CGACCGCCGT GGCCGCACTG CTGGTCAGGT ATCGGGGGGT CTTGGCGAGC 840  
 AACAAACGTCG GCAGGAGGGG TGGAGCCCGC CGGATCCGCA GACCGGGGGG GCGAAAACGA 900  
 CATCAACACC GCACGGGATC GATCTGCGGA GGGGGGTGCG GGAATACCGA ACCGGTGTAG 960  
 GAGCGCCAGC AGTTGTTTTT CCACCAGCGA AGCGTTTTCG GGTCATCGGN GGCNNTTAAG 1020  
 T 1021

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:21:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

5

- (A) LONGITUD: 321 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:21:

CGTGCCGACG AACGGAAGAA CACAACCATG AAGATGGTGA AATCGATCGC CGCAGGTCTG 60  
 ACCGCCGCGG CTGCAATCGG CGCCGCTGCG GCCGGTGTGA CTTCGATCAT GGCTGGCCGN 120  
 CCGGTCGTAT ACCAGATGCA GCCGGTCGTC TTCGGCGCGC CACTGCCGTT GGACCCGNA 180  
 TCCGCCCTG ANGTCCCGAC CGCCGCCAG TGGACCAGNC TGCTCAACAG NCTCGNCGAT 240  
 CCCAACGTGT CGTTTNGAA CAAGGNAGT CTGGTCGAGG GNGGNATCGG NGGNANCGAG 300  
 GGNGNGNATC GNCGANACA A 321

10 (2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:22:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 373 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

5

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:22:

TCTTATCGGT TCCGGTTGGC GACGGGTTTT GGGNGCGGGT GGTTAACCCG CTCGGCCAGC	60
CGATCGACGG GCGCGGAGAC GTCGACTCCG ATACTCGGCG CGCGCTGGAG CTCCAGGCGC	120
CCTCGGTGGT GNACCGGCAA GGCCTGAAGG AGCCGTTGNA GACCGGGATC AAGGCGATTG	180
ACGCGATGAC CCCGATCGGC CGCGGGCAGC GCCAGCTGAT CATCGGGGAC CGCAAGACCG	240
GCAAAAACCG CCGTCTGTGT CGGACACCAT CCTCAAACCA GCGGGAAGAA CTGGGAGTCC	300
GGTGGATCCC AAGAAGCAGG TCGCCTTGTG TATACGTTGG CCATCGGGCA AGAAGGGGAA	360
CTTACCATCG CCG	373

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:23:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 352 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

10

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:23:

GTGACGCCGT GATGGGATTC CTGGGCGGGG CCGGTCCGCT GGCGGTGGTG GATCAGCAAC	60
TGGTTACCCG GGTGCCGCAA GGCTGGTCGT TTGCTCAGGC AGCCGCTGTG CCGGTGGTGT	120
TCTTGACGGC CTGGTACGGG TTGGCCGATT TAGCCGAGAT CAAGGCGGGC GAATCGGTGC	180
TGATCCATGC CGGTACCGC GGTGTGGGCA TGGCGGCTGT GCAGCTGGCT CGCCAGTGGG	240
GCGTGGAGGT TTTCGTCACC GCCAGCCGTG GNAAGTGGGA CACGCTGCGC GCCATNGNGT	300
TTGACGACGA NCCATATCGG NGATTCCCNC ACATNCGAAG TTCCGANGGA GA	352

15

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:24:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 726 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

20

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:24:

GAAATCCGCG TTCATTCCGT TCGACCAGCG GCTGGCGATA ATCGACGAAG TGATCAAGCC 60  
 GCGGTTTCGCG GCGCTCATGG GTCACAGCGA GTAATCAGCA AGTTCTCTGG TATATCGCAC 120  
 CTAGCGTCCA GTTGCTTGCC AGATCGCTTT CGTACCGTCA TCGCATGTAC CGGTTTCGCGT 180  
 GCCGCACGCT CATGCTGGCG GCGTGCATCC TGGCCACGGG TGTGGCGGGT CTCGGGGTCCG 240  
 GCGCGCAGTC CGCAGCCCAA ACCGCGCCGG TGCCCGACTA CTA CTGTTGGTGC CCGGGGCAGC 300  
 CTTTCGACCC CGCATGGGGG CCCAACTGGG ATCCCTACAC CTGCCATGAC GACTTCCACC 360  
 GCGACAGCGA CGGCCCCGAC CACAGCCGCG ACTACCCCGG ACCCATCCTC GAAGGTCCCG 420  
 TGCTTGACGA TCCCGGTGCT GCGCCGCCGC CCCC GGCTGC CGGTGGCGGC GCATAGCGCT 480  
 CGTTGACCGG GCCGCATCAG CGAATACGCG TATAAACCCG GCGGTGCCCC CGGCAAGCTA 540  
 CGACCCCGG CGGGGCAGAT TTACGCTCCC GTGCCGATGG ATCGCGCCGT CCGATGACAG 600  
 AAAATAGGCG ACGGTTTTGG CAACCGCTTG GAGGACGCTT GAAGGGAACC TGTCATGAAC 660  
 GCGACAGCG CCTCCACCAT CGACATCGAC AAGGTTGTTA CCCGCACACC CGTTCGCCGG 720  
 ATCGTG 726

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:25:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

5

- (A) LONGITUD: 580 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:25:

CGCGACGACG ACGAACGTCG GGCCACCAC CGCCTATGCG TTGATGCAGG CGACCGGGAT 60  
 GGTGCGCGAC CATATCCAAG CATGCTGGGT GCCCACTGAG CGACCTTTTG ACCAGCCGGG 120  
 CTGCCCCGATG GCGGCCCGGT GAAGTCATTG CGCCGGGGCT TGTGCACCTG ATGAACCCGA 180  
 ATAGGGAACA ATAGGGGGGT GATTTGGCAG TTCAATGTCG GGTATGGCTG GAAATCCAAT 240  
 GCGGGGGCAT GCTCGGCGCC GACCAGGCTC GCGCAGGCGG GCCAGCCCGA ATCTGGAGGG 300  
 AGCACTCAAT GCGGGCGATG AAGCCCCGGA CCGGCGACGG TCCTTTGGAA GCAACTAAGG 360  
 AGGGGCGCGG CATTGTGATG CGAGTACCAC TTGAGGGTGG CGGTCGCCTG GTCGTGAGC 420  
 TGACACCCGA CGAAGCCGCC GCACTGGGTG ACGAACTCAA AGGCGTACT AGCTAAGACC 480  
 AGCCCAACGG CGAATGGTCG GCGTTACGCG CACACCTTCC GGTAGATGTC CAGTGTCTGC 540  
 TCGGCGATGT ATGCCAGGA GAACTCTTGG ATACAGCGCT 580

10

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:26:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 160 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:26:

**AACGGAGGCG CCGGGGGTTT TGGCGGGGCC GGGGCGGTCG GCGGCAACGG CGGGGCCGGC 60**  
**GGTACCGCCG GGTGTTCCGG TGTCGGCGGG GCCGGTGGGG CCGGAGGCAA CGGCATCGCC 120**  
**GGTGTACCG GTACGTCGGC CAGCACACCG GGTGGATCCG 160**

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:27:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 272 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:27:

**GACACCGATA CGATGGTGAT GTACGCCAAC GTTGTGACA CGCTCGAGGC GTTCACGATC 60**  
**CAGCGCACAC CCGACGGCGT GACCATCGGC GATGCGGCC CGTTCGCGGA GGCGGCTGCC 120**  
**AAGGCGATGG GAATCGACAA GCTGCGGGTA ATTCATACCG GAATGGACCC CGTCGTCGCT 180**  
**GAACCGAAC AGTGGGACGA CGGCAACAAC ACGTTGGCGT TGGCGCCCGG TGTCGTTGTC 240**  
**GCCTACGAGC GCAACGTACA GACCAACGCC CG 272**

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:28:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 317 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:28:

**GCAGCCGGTG GTTCTCGGAC TATCTGCGCA CGGTGACGCA GCGGACGTG CGCGAGCTGA 60**  
**AGCGGATCGA GCAGACGGAT CGCCTGCCGC GGTTCATGCG CTACCTGGCC GCTATCACCG 120**  
**CGCAGGAGCT GAACGTGGCC GAAGCGGCGC GGGTCATCGG GGTCGACGCG GGGACGATCC 180**  
**GTTCGGATCT GGCCTGGTTC GAGACGGTCT ATCTGGTACA TCGCCTGCCC GCCTGGTCGC 240**  
**GGAATCTGAC CGCGAAGATC AAGAAGCGGT CAAAGATCCA CGTCGTCGAC AGTGGCTTCG 300**  
**CGGCCTGGTT GCGCGGG 317**

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:29:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 182 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

5

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:29:

GATCGTGGAG CTGTGATGA ACAGCGTTGC CGGACGCGCG GCGGCCAGCA CGTCGGTGTA 60  
 GCAGCGCCGG ACCACCTCGC CGGTGGGCAG CATGGTGATG ACCACGTCGG CCTCGGCCAC 120  
 CGCTTCGGGC GCGCTACGAA ACACCGCGAC ACCGTGCGCG GCGGCGCCGG ACGCCGCCGT 180  
 GG 182

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:30:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 308 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

10

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:30:

GATCGCGAAG TTTGGTGAGC AGGTGGTCTGA CCGCAAAGTC TGGGCGCCTG CGAAGCGGGT 60  
 CGGCGTTCAC GAGGCGAAGA CACGCCTGTC CGAGCTGCTG CCGCTCGTCT ACGGCGGGCA 120  
 GAGGTTGAGA TTGCCCGCCG CGGCGAGCCG GTAGCAAAGC TTGTCCGCT GCATCCTCAT 180  
 GAGACTCGGC GGTTAGGCAT TGACCATGGC GTGTACCGCG TGCCCGACGA TTTGGACGCT 240  
 CCGTTGTCAG ACGACGTGCT CGAACGCTTT CACCGGTGAA GCGCTACCTC ATCGACACCC 300  
 ACGTTTGG 308

15

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:31:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 267 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

20

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:31:

CCGACGACGA GCAACTCACG TGGATGATGG TCGGCAGCGG CATTGAGGAC GGAGAGAATC 60  
 CGGCCGAAGC TGCCGCGCGG CAAGTGCTCA TAGTGACCGG CCGTAGAGGG CTCCCCGAT 120  
 GGCACCGGAC TATTCTGGTG TGCCGCTGGC CGGTAAGAGC GGGTAAAAGA ATGTGAGGGG 180  
 ACACGATGAG CAATCACACC TACCGAGTGA TCGAGATCGT CGGGACCTCG CCCGACGGCG 240  
 TCGACGCGGC AATCCAGGGC GGTCTGG 267

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:32:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 189 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

5

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:32:

CTCGTGCCGA AAGAATGTGA GGGGACACGA TGAGCAATCA CACCTACCGA GTGATCGAGA 60  
 TCGTCGGGAC CTCGCCGAC GCGGTCGACG CGGCAATCCA GGGCGGTCTG GCCCGAGCTG 120  
 CGCAGACCAT GCGCGGCTG GACTGGTTCG AAGTACAGTC AATTCGAGGC CACCTGGTCCG 180  
 ACGGAGCGG 189

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:33:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 851 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

10

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:33:

CTGCAGGGTG GCGTGGATGA GCGTCACCGC GGGGCAGGCC GAGCTGACCG CCGCCCAGGT 60  
 CCGGGTTGCT GCGGCGGCTT ACGAGACGGC GTATGGGCTG ACGGTGCCCC CGCCGGTGAT 120  
 CGCCGAGAAC CGTGCTGAAC TGATGATTCT GATAGCGACC AACCTCTTGG GGCAAAACAC 180  
 CCCGGCGATC GCGGTCAACG AGGCCGAATA CGGCGAGATG TGGGCCCAAG ACGCCGCCGC 240  
 GATGTTTGGC TACGCCGCGG CGACGGCGAC GCGGACGGCG ACGTTGCTGC CGTTCGAGGA 300  
 GGCGCCGGAG ATGACCAGCG CGGGTGGGCT CCTCGAGCAG GCCGCCGCGG TCGAGGAGGC 360  
 CTCCGACACC GCCGCGGCGA ACCAGTTGAT GAACAATGTG CCCAGGCGC TGAAACAGTT 420  
 GGCCAGCCC ACGCAGGGCA CCACGCCTTC TTCCAAGCTG GGTGGCCTGT GGAAGACGGT 480  
 CTCGCCGCAT CGGTGCGCGA TCAGCAACAT GGTGTGATG GCCAACAACC ACATGTCGAT 540  
 GACCAACTCG GGTGTGTCGA TGACCAACAC CTTGAGCTCG ATGTTGAAGG GCTTTGCTCC 600  
 GCGGGCGGCC GCCCAGGCCG TGCAAACCGC GCGCAAAAC GGGGTCCGGG CGATGAGCTC 660  
 GCTGGGCAGC TCGCTGGGTT CTTGGGTCT GGGCGGTGGG GTGGCCGCA ACTTGGGTCG 720  
 GCGGGCCTCG GTACGGTATG GTCACCGGGA TGGCGGAAAA TATGCANAGT CTGGTCGGCG 780  
 GAACGGTGGT CCGGCGTAAG GTTTACCCCC GTTTTCTGGA TCGGTGAAC TTCGTCAACG 840  
 GAAACAGTTA C 851

15

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:34:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 254 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

5

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:34:

GATCGATCGG GCGGAAATTT GGACCAGATT CGCCTCCGGC GATAACCCAA TCAATCGAAC 60  
 CTAGATTTAT TCCGTCCAGG GGCCCGAGTA ATGGCTCGCA GGAGAGGAAC CTTACTGCTG 120  
 CGGGCACCTG TCGTAGGTCC TCGATACGGC GGAAGGCGTC GACATTTTCC ACCGACACCC 180  
 CCATCCAAAC GTTCGAGGGC CACTCCAGCT TGTGAGCGAG GCGACGCAGT CGCAGGCTGC 240  
 GCTTGGTCAA GATC 254

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:35:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 408 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

10

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:35:

CGGCACGAGG ATCCTGACCG AAGCGGCCGC CGCCAAGGCG AAGTCGCTGT TGGACCAGGA 60  
 GGGACGGGAC GATCTGGCGC TCGGATCGC GGTTAGCCG GGGGGTGCG CTGGATTGCG 120  
 CTATAACCTT TTCTTCGACG ACCGGACGCT GGATGGTGAC CAAACCGCGG AGTTCGGTGG 180  
 TGTGAGTTG ATCGTGGACC GGATGAGCGC GCCGTATGTG GAAGGCGCGT CGATCGATTT 240  
 CGTCGACACT ATTGAGAAGC AAGGNTTCAC CATCGACAAT CCCAACGCCA CCGGCTCCTG 300  
 CGCGTGCGGG GATTCGTTCA ACTGATAAAA CGCTAGTACG ACCCCGCGGT GCGCAACACG 360  
 TACGAGCACA CCAAGACCTG ACCGCGCTGG AAAAGCAACT GAGCGATG 408

15

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:36:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 181 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

20

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:36:

GCGGTGTCCG CGGATCCGGC GGGTGGTTGA ACGGCAACGG CGGGGCCGGC GGGGCCGGCG 60  
 GGACCGGGCG TAACGGTGGT GCCGGCGGCA ACGCCTGGTT GTTCGGGGCC GGCGGGTCCG 120  
 GCGGNGCCGG CACCAATGGT GNGTCCGGC GGTCCGGCGG ATTTGTCTAC GGCAACGGCG 180  
 G 181

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:37:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 290 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:37:

GCGGTGTCCG CGGATCCGGC GGGTGGTTGA ACGGCAACGG CCGTGTCCGGC GGCCGGGGCG 60  
 GCGACGGCGT CTTTGCCGGT GCCGGCGGCC AGGGCGGCCT CCGTGGGCAG GGCGGCAATG 120  
 GCGGCGGCTC CACCGCGGC AACGGCGGTC TTGGCGGCGC GGGCGGTGGC GGAGGCAACG 180  
 CCCCCGACGG CGGCTTCGGT GGCAACGGCG GTAAGGGTGG CCAGGGCGGN ATTGGCGGCG 240  
 GCACTCAGAG CGCGACCGGC CTCGGNGGTG ACGGCGGTGA CGGCGGTGAC 290

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:38:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 34 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:38:

GATCCAGTGG CATGGNGGGT GTCAGTGGAA GCAT 34

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:39:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 155 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico.
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:39:

GATCGCTGCT CGTCCCCC TTGCCCGCA CGCCACCGGT CCCACCGTTA CCGAACAAGC 60  
 TGGCGTGGTC GCCAGCACCC CCGGCACCGC CGACGCCGGA GTCGAACAAT GGCACCGTCG 120  
 TATCCCCACC ATTGCCGCCG GNCCCACCGG CACCG 155

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:40:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 53 pares de base

- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA:: single
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:40:

5 ATGGCGTTCA CGGGGCGCCG GGGACCGGGC AGCCCGGNGG GGCCGGGGGG TGG 53

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:41:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 132 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:41:

GATCCACCGC GGGTGCAGAC GGTGCCCGCG GCGCCACCCC GACCAGCGGC GGCAACGGCG 60

GCACCGGCGG CAACGGCGCG AACGCCACCG TCGTCGGNGG GGCCGGGGGG GCCGGCGGCA 120

AGGGCGGCAA CG 132

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:42:

15 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 132 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

20 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:42:

GATCGGCGGC CGGNACGGNC GGGGACGGCG GCAAGGGCGG NAACGGGGGC GCCGNAGCCA 60

CCNGCCAAGA ATCCTCCGNG TCCNCCAATG GCGCGAATGG CGGACAGGGC GGCAACGGCG 120

GCANCGGCGG CA 132

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:43:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 702 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:43:

CGGCACGAGG ATCGGTACCC CGCGGCATCG GCAGCTGCCG ATTCGCCGGG TTTCCCCACC 60  
 CGAGGAAAGC CGCTACCAGA TGGCGCTGCC GAAGTAGGGC GATCCGTTCG CGATGCCGGC 120  
 ATGAACGGGC GGCATCAAAT TAGTGCAGGA ACCTTTCAGT TTAGCGACGA TAATGGCTAT 180  
 AGCACTAAGG AGGATGATCC GATATGACGC AGTCGCAGAC CGTGACGGTG GATCAGCAAG 240  
 AGATTTTGAA CAGGGCCAAC GAGGTGGAGG CCCCATGGC GGACCCACCG ACTGATGTCC 300  
 CCATCACACC GTGCGAACTC ACGGNGGNTA AAAACGCCGC CCAACAGNTG GTNNTGTCCG 360  
 CCGACAACAT GCGGGAATAC CTGGCGGCCG GTGCCAAAGA GCGGCAGCGT CTGGCGACCT 420  
 CGCTGCGCAA CGCGGCCAAG GNGTATGGCG AGGTTGATGA GGAGGCTGCG ACCGCGCTGG 480  
 ACAACGACGG CGAAGGAACT GTGCAGGCAG AATCGGCCCG GGCCGTGCGA GGGGACAGTT 540  
 CGGCCGAACT AACCGATACG CCGAGGGTGG CCACGGCCCG TGAACCCAAC TTCATGGATC 600  
 TCAAAGAAGC GGCAAGGAAG CTCGAAACGG GCGACCAAGG CGCATCGCTC GCGCACTGNG 660  
 GGGATGGGTG GAACACTTNC ACCCTGACGC TGCAAGGCGA CG 702

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:44:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

5

- (A) LONGITUD: 298 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:44:

GAAGCCGCAG CGCTGTGGG CGACGTGGCG GTCAAAGCGG CATCGCTCGG TGGCGGTGGA \*60  
 GCGGGCGGGG TGCCGTGGC GCCGTTGGGA TCCGCGATCG GGGGCGCCGA ATCGGTGCGG 120  
 CCCGCTGGCG CTGGTGACAT TGCCGGCTTA GGCCAGGGAA GGGCCGGCGG CGGCGCCGCG 180  
 CTGGGCGGCG GTGGCATGGG AATGCCGATG GGTGCCGCGC ATCAGGGACA AGGGGGCGCC 240  
 AAGTCCAAGG GTTCTCAGCA GGAAGACGAG GCGCTCTACA CCGAGGATCC TCGTGCCG 298

10 (2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:45:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

15

- (A) LONGITUD: 1058 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:45:

CGGCACGAGG ATCGAATCGC GTCGCCGGGA GCACAGCGTC GCACTGCACC AGTGGAGGAG 60  
 CCATGACCTA CTCGCCGGGT AACCCCGGAT ACCCGCAAGC GCAGCCCGCA GGCTCCTACG 120  
 GAGGCGTCAC ACCCTCGTTC GCCCACGCCG ATGAGGGTGC GAGCAAGCTA CCGATGTACC 180  
 TGAACATCGC GGTGGCAGTG CTCGGTCTGG CTGCGTACTT CGCCAGCTTC GGCCCAATGT 240  
 TCACCCTCAG TACCGAACTC GGGGGGGGTG ATGGCGCAGT GTCCGGTGAC ACTGGGCTGC 300  
 CGGTCGGGGT GGCTCTGCTG GCTGCGCTGC TTGCCGGGGT GGTCTGGTG CCTAAGGCCA 360  
 AGAGCCATGT GACGGTAGTT GCGGTGCTCG GGGTACTCGG CGTATTTCTG ATGGTCTCGG 420  
 CGACGTTTAA CAAGCCCAGC GCCTATTCGA CCGGTTGGGC ATTGTGGGTT GTGTTGGCTT 480  
 TCATCGTGTT CCAGGCGGTT GCGGCAGTCC TGGCGCTCTT GGTGGAGACC GGCCTATCA 540  
 CCGCGCCGGC GCCGCGGCC AAGTTCGACC CGTATGGACA GTACGGGCGG TACGGGCAGT 600  
 ACGGGCAGTA CGGGGTGCAG CCGGGTGGT ACTACGGTCA GCAGGGTGCT CAGCAGGCCG 660  
 CGGGACTGCA GTCGCCCGGC CCGCAGCAGT CTCCGCAGCC TCCCGGATAT GGGTCGCAGT 720  
 ACGGCGGCTA TTCGTCCAGT CCGAGCCAAT CGGGCAGTGG ATACACTGCT CAGCCCCCGG 780  
 CCCAGCCGCC GCGGCAGTCC GGGTCGCAAC AATCGCACCA GGGCCCATCC ACGCCACCTA 840  
 CCGGCTTTCC GAGCTTCAGC CCACCACCAC CGGTCACTGC CGGGACGGGG TCGCAGGCTG 900  
 GTTCGGCTCC AGTCAACTAT TCAAACCCA GCGGGGGCGA GCAGTCGTCG TCCCCGGGG 960  
 GGGCGCCGGT CTAACCGGGC GTTCCCGGT CCGGTGCGGC GTGTGCGCGA AGAGTGAACA 1020  
 GGGTGTGAGC AAGCGGGAC GATCCTCGTG CCGAATTC 1058

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:46:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

5

- (A) LONGITUD: 327 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:46:

CGGCACGAGA GACCGATGCC GCTACCCTCG CGCAGGAGGC AGGTAATTC GAGCGGATCT 60  
 CCGGCGACCT GAAAACCCAG ATCGACCAGG TGGAGTCGAC GGCAGGTTTC TTGCAGGGCC 120  
 AGTGGCGCGG CGCGGCGGGG ACGGCCGCC AGGCCCGGT GGTGCGCTTC CAAGAAGCAG 180  
 CCAATAAGCA GAAGCAGGAA CTCGACGAGA TCTCGACGAA TATTCGTCAG GCCGGCGTCC 240  
 AATACTCGAG GGCCGACGAG GAGCAGCAGC AGGCGCTGTC CTCGCAAATG GGCTTCTGAC 300

**CCGCTAATAC GAAAAGAAAC GGAGCAA**

**327**

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:47:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

5

- (A) LONGITUD: 170 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:47:

**CGGTCGCGAT GATGGCGTTG TCGAACGTGA CCGATTCTGT ACCGCCGTCG TTGAGATCAA** **60**

**CCAACAACGT GTTGGCGTCG GCAAATGTGC CGNACCCGTG GATCTCGGTG ATCTTGTTCT** **120**

**TCTTCATCAG GAAGTGCACA CCGCCACCC TGCCCTCGGN TACCTTTCGG** **170**

10 (2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:48:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

15

- (A) LONGITUD: 127 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:48:

**GATCCGGCGG CACGGGGGT GCCGGCGGCA GCACCGCTGG CGCTGGCGGC AACGGCGGGG** **60**

**CCGGGGGTGG CGGCGGAACC GGTGGGTTGC TCTTCGGCAA CGGCGGTGCC GCGGGGCACG** **120**

**GGGCCGT** **127**

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:49:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

20

- (A) LONGITUD: 81 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TIPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID ND:49:

**CGGCGGCAAG GCGGCACCG CCGGCAACGG GAGCGGCGCG GCCGGCGGCA ACGGCGGCAA** **60**

25

**CGGCGGCTCC GGC.TCAACG G** **81**

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:50:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

30

- (A) LONGITUD:: 149 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:50:

GATCAGGGCT GGCCGGCTCC GGCCAGAAGG GCGGTAACGG AGGAGCTGCC GGATTGTTTG 60  
 GCAACGGCGG GGCCGGNGGT GCCGGCGCGT CCAACCAAGC CGGTAACGGC GGNGCCGGCG 120  
 GAAACGGTGG TGCCGGTGGG CTGATCTGG 149

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:51:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 5 (A) LONGITUD: 355 pares de base  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 (C) TIPO DE CADENA:- monocatenario  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:51:

CGGCACGAGA TCACACCTAC CGAGTGATCG AGATCGTCGG GACCTCGCCC GACGGTGTCC 60  
 ACGCGGNAAT CCAGGGCGGT CTGGCCCGAG CTGCGCAGAC CATGCGCGCG CTGGACTGGT 120  
 TCGAAGTACA GTCAATTCGA GGCCACCTGG TCGACGGAGC GGTGCGGCAC TTCCAGGTGA 180  
 CTATGAAAGT CGGCTTCCGC CTGGAGGATT CCTGAACCTT CAAGCGCGGC CGATAACTGA 240  
 GGTGCATCAT TAAGCGACTT TTCCAGAACA TCCTGACGCG CTCGAAACGC GGTTCAGCCG 300  
 ACGGTGGCTC CGCCGAGGCG CTGCCTCAA AATCCCTGCG ACAATTCGTC GGCGG 355

10 (2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:52:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 15 (A) LONGITUD: 999 pares de base  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 (C) TIPO DE CADENA: monocatenario  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:52:

ATGCATCACC ATCACCATCA CATGCATCAG GTGGACCCCA ACTTGACACG TCGCAAGGGA 60  
 CGATTGGCGG CACTGGCTAT CGCGGCGATG GCCAGCGCCA GCCTGGTGAC CGTTGCGGTG 120  
 CCCGCGACCG CCAACGCCGA TCCGGAGCCA GCGCCCCCGG TACCCACAAC GGCCGCCTCG 180  
 CCGCCGTGCA CCGCTGCAGC GCCACCCGCA CCGGCGACAC CTGTTGCCCC CCCACCACCG 240  
 GCCGCCGCCA ACACGCCGAA TGCCAGCCG GCGGATCCCA ACGCAGCACC TCCGCCGGCC 300  
 GACCCGAACG CACCGCCGCC ACCTGTCATT GCCCCAAACG CACCCCAACC TGTCCGGATC 360  
 GACAACCCGG TTGGAGGATT CAGCTTCGCG CTGCCTGCTG GCTGGGTGGA GTCTGACGCC 420

GCCCACTTCG ACTACGGTTC AGCACTCCTC AGCAAAACCA CCGGGGACCC GCCATTTCCC 480  
 GGACAGCCGC CGCCGGTGGC CAATGACACC CGTATCGTGC TCGGCCGGCT AGACCAAAG 540  
 CTTTACGCCA GCGCCGAAGC CACCGACTCC AAGGCCGCGG CCCGGTTGGG CTCGGACATG 600  
 GGTGAGTTCT ATATGCCCTA CCCGGGCACC CGGATCAACC AGGAAACCGT CTCGCTCGAC 660  
 GCCAACGGGG TGTCTGGAAG CGCGTCGTAT TACGAAGTCA AGTTCAGCGA TCCGAGTAAG 720  
 CCGAACGGCC AGATCTGGAC GGGCGTAATC GGCTCGCCCG CGGCGAACGC ACCGGACGCC 780  
 GGGCCCCCTC AGCGCTGGTT TGTGGTATGG CTCGGGACCG CCAACAACCC GGTGGACAAG 840  
 GGC GCGGCCA AGGCGCTGGC CGAATCGATC CGGCCTTTGG TCGCCCCGCC GCCGGCGCCG 900  
 GCACCGGCTC CTGCAGAGCC CGCTCCGGCG CCGGCGCCGG CCGGGGAAGT CGCTCCTACC 960  
 CCGACGACAC CGACACCGCA GCGGACCTTA CCGGCCTGA 999

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:53:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

5

- (A) LONGITUD: 332 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:53:

Met His His His His His His Met His Gln Val Asp Pro Asn Leu Thr  
 1 5 10 15  
 Arg Arg Lys Gly Arg Leu Ala Ala Leu Ala Ile Ala Ala Met Ala Ser  
 20 25 30  
 Ala Ser Leu Val Thr Val Ala Val Pro Ala Thr Ala Asn Ala Asp Pro  
 35 40 45  
 Glu Pro Ala Pro Pro Val Pro Thr Thr Ala Ala Ser Pro Pro Ser Thr  
 50 55 60

Ala Ala Ala Pro Pro Ala Pro Ala Thr Pro Val Ala Pro Pro Pro Pro  
65 70 75 80

Ala Ala Ala Asn Thr Pro Asn Ala Gln Pro Gly Asp Pro Asn Ala Ala  
85 90 95

Pro Pro Pro Ala Asp Pro Asn Ala Pro Pro Pro Pro Val Ile Ala Pro  
100 105 110

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

Phe Ala Leu Pro Ala Gly Trp Val Glu Ser Asp Ala Ala His Phe Asp  
130 135 140

Tyr Gly Ser Ala Leu Leu Ser Lys Thr Thr Gly Asp Pro Pro Phe Pro  
145 150 155 160

Gly Gln Pro Pro Pro Val Ala Asn Asp Thr Arg Ile Val Leu Gly Arg  
165 170 175

Leu Asp Gln Lys Leu Tyr Ala Ser Ala Glu Ala Thr Asp Ser Lys Ala  
180 185 190

Ala Ala Arg Leu Gly Ser Asp Met Gly Glu Phe Tyr Met Pro Tyr Pro  
195 200 205

Gly Thr Arg Ile Asn Gln Glu Thr Val Ser Leu Asp Ala Asn Gly Val  
210 215 220

Ser Gly Ser Ala Ser Tyr Tyr Glu Val Lys Phe Ser Asp Pro Ser Lys  
225 230 235 240

Pro Asn Gly Gln Ile Trp Thr Gly Val Ile Gly Ser Pro Ala Ala Asn  
245 250 255

Ala Pro Asp Ala Gly Pro Pro Gln Arg Trp Phe Val Val Trp Leu Gly  
260 265 270

Thr Ala Asn Asn Pro Val Asp Lys Gly Ala Ala Lys Ala Leu Ala Glu  
275 280 285

Ser Ile Arg Pro Leu Val Ala Pro Pro Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro  
290 295 300

Ala Glu Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Gly Glu Val Ala Pro Thr  
305 310 315 320

Pro Thr Thr Pro Thr Pro Gln Arg Thr Leu Pro Ala  
325 330

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:54:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 20 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA:
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

5

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:54:

**Asp Pro Val Asp Ala Val Ile Asn Thr Thr Xaa Asn Tyr Gly Gln Val**  
**1 5 10 15**

**Val Ala Ala Leu**  
**20**

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:55:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 15 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA:
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

10

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:55:

**Ala Val Glu Ser Gly Met Leu Ala Leu Gly Thr Pro Ala Pro Ser**  
**1 5 10 15**

15

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:56:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 19 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA:
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

20

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:56:

**Ala Ala Met Lys Pro Arg Thr Gly Asp Gly Pro Leu Glu Ala Ala Lys**  
**1 5 10 15**

**Glu Gly Arg**

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:57:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 15 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA:
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

25

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:57:

**Tyr Tyr Trp Cys Pro Gly Gln Pro Phe Asp Pro Ala Trp Gly Pro**  
**1 5 10 15**

30

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:58:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 14 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA:

35

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:58:

**Asp Ile Gly Ser Glu Ser Thr Glu Asp Gln Gln Xaa Ala Val**  
**1 5 10**

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:59:

5 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 13 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA:
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

10 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:59:

**Ala Glu Glu Ser Ile Ser Thr Xaa Glu Xaa Ile Val Pro**  
**1 5 10**

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:60:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 15
- (A) LONGITUD: 17 aminoácidos
  - (B) TIPO: aminoácido
  - (C) TIPO DE CADENA:
  - (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:60:

**Asp Pro Glu Pro Ala Pro Pro Val Pro Thr Ala Ala Ala Ala Pro Pro**  
**1 5 10 15**

**Ala**

20 (2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:61:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 25
- (A) LONGITUD: 15 aminoácidos
  - (B) TIPO: aminoácido
  - (C) TIPO DE CADENA:
  - (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:61:

**Ala Pro Lys Thr Tyr Xaa Glu Glu Leu Lys Gly Thr Asp Thr Gly**  
**1 5 10 15**

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:62:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 30
- (A) LONGITUD: 30 aminoácidos
  - (B) TIPO: aminoácido
  - (C) TIPO DE CADENA:
  - (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:62:

Asp Pro Ala Ser Ala Pro Asp Val Pro Thr Ala Ala Gln Gln Thr Ser  
 1 5 10 15

Leu Leu Asn Asn Leu Ala Asp Pro Asp Val Ser Phe Ala Asp  
 20 25 30

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:63:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

5

- (A) LONGITUD: 187 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:63:

Thr Gly Ser Leu Asn Gln Thr His Asn Arg Arg Ala Asn Glu Arg Lys  
 1 5 10 15

Asn Thr Thr Met Lys Met Val Lys Ser Ile Ala Ala Gly Leu Thr Ala  
 20 25 30

Ala Ala Ala Ile Gly Ala Ala Ala Ala Gly Val Thr Ser Ile Met Ala  
 35 40 45

Gly Gly Pro Val Val Tyr Gln Met Gln Pro Val Val Phe Gly Ala Pro  
 50 55 60

Leu Pro Leu Asp Pro Ala Ser Ala Pro Asp Val Pro Thr Ala Ala Gln  
 65 70 75 80

Leu Thr Ser Leu Leu Asn Ser Leu Ala Asp Pro Asn Val Ser Phe Ala  
 85 90 95

Asn Lys Gly Ser Leu Val Glu Gly Gly Ile Gly Gly Thr Glu Ala Arg  
 100 105 110

Ile Ala Asp His Lys Leu Lys Lys Ala Ala Glu His Gly Asp Leu Pro  
 115 120 125

Leu Ser Phe Ser Val Thr Asn Ile Gln Pro Ala Ala Ala Gly Ser Ala  
 130 135 140

Thr Ala Asp Val Ser Val Ser Gly Pro Lys Leu Ser Ser Pro Val Thr  
 145 150 155 160

Gln Asn Val Thr Phe Val Asn Gln Gly Gly Trp Met Leu Ser Arg Ala  
 165 170 175

Ser Ala Met Glu Leu Leu Gln Ala Ala Gly Xaa  
 180 185

10 (2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:64:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 148 aminoácidos

- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:64:

**Asp Glu Val Thr Val Glu Thr Thr Ser Val Phe Arg Ala Asp Phe Leu**  
**1 5 10 15**

**Ser Glu Leu Asp Ala Pro Ala Gln Ala Gly Thr Glu Ser Ala Val Ser**  
**20 25 30**

**Gly Val Glu Gly Leu Pro Pro Gly Ser Ala Leu Leu Val Val Lys Arg**  
**35 40 45**

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

**Ala Gly Arg His Pro Asp Ser Asp Ile Phe Leu Asp Asp Val Thr Val**  
**65 70 75 80**

**Ser Arg Arg His Ala Glu Phe Arg Leu Glu Asn Asn Glu Phe Asn Val**  
**85 90 95**

**Val Asp Val Gly Ser Leu Asn Gly Thr Tyr Val Asn Arg Glu Pro Val**  
**100 105 110**

**Asp Ser Ala Val Leu Ala Asn Gly Asp Glu Val Gln Ile Gly Lys Leu**  
**115 120 125**

**Arg Leu Val Phe Leu Thr Gly Pro Lys Gln Gly Glu Asp Asp Gly Ser**  
**130 135 140**

**Thr Gly Gly Pro**  
**145**

5

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:65:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 230 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

10

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:65:

Thr Ser Asn Arg Pro Ala Arg Arg Gly Arg Arg Ala Pro Arg Asp Thr  
 1 5 10 15  
 Gly Pro Asp Arg Ser Ala Ser Leu Ser Leu Val Arg His Arg Arg Gln  
 20 25 30  
 Gln Arg Asp Ala Leu Cys Leu Ser Ser Thr Gln Ile Ser Arg Gln Ser  
 35 40 45  
 Asn Leu Pro Pro Ala Ala Gly Gly Ala Ala Asn Tyr Ser Arg Arg Asn  
 50 55 60  
 Phe Asp Val Arg Ile Lys Ile Phe Met Leu Val Thr Ala Val Val Leu  
 65 70 75 80  
 Leu Cys Cys Ser Gly Val Ala Thr Ala Ala Pro Lys Thr Tyr Cys Glu  
 85 90 95  
 Glu Leu Lys Gly Thr Asp Thr Gly Gln Ala Cys Gln Ile Gln Met Ser  
 100 105 110  
 Asp Pro Ala Tyr Asn Ile Asn Ile Ser Leu Pro Ser Tyr Tyr Pro Asp  
 115 120 125  
 Gln Lys Ser Leu Glu Asn Tyr Ile Ala Gln Thr Arg Asp Lys Phe Leu  
 130 135 140  
 Ser Ala Ala Thr Ser Ser Thr Pro Arg Glu Ala Pro Tyr Glu Leu Asn  
 145 150 155 160  
 Ile Thr Ser Ala Thr Tyr Gln Ser Ala Ile Pro Pro Arg Gly Thr Gln  
 165 170 175  
 Ala Val Val Leu Xaa Val Tyr His Asn Ala Gly Gly Thr His Pro Thr  
 180 185 190  
 Thr Thr Tyr Lys Ala Phe Asp Trp Asp Gln Ala Tyr Arg Lys Pro Ile  
 195 200 205  
 Thr Tyr<sup>-</sup> Asp Thr Leu Trp Gln Ala Asp Thr Asp Pro Leu Pro Val Val  
 210 215 220  
 Phe Pro Ile Val Ala Arg  
 225 230

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:66:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 5 (A) LONGITUD: 132 aminoácidos  
 (B) TIPO: aminoácido  
 (C) TIPO DE CADENA: monocatenario  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:66:

Thr Ala Ala Ser Asp Asn Phe Gln Leu Ser Gln Gly Gly Gln Gly Phe  
 1 5 10 15  
 Ala Ile Pro Ile Gly Gln Ala Met Ala Ile Ala Gly Gln Ile Arg Ser  
 20 25 30  
 Gly Gly Gly Ser Pro Thr Val His Ile Gly Pro Thr Ala Phe Leu Gly  
 35 40 45  
 Leu Gly Val Val Asp Asn Asn Gly Asn Gly Ala Arg Val Gln Arg Val  
 50 55 60  
 Val Gly Ser Ala Pro Ala Ala Ser Leu Gly Ile Ser Thr Gly Asp Val  
 65 70 75 80  
 Ile Thr Ala Val Asp Gly Ala Pro Ile Asn Ser Ala Thr Ala Met Ala  
 85 90 95  
 Asp Ala Leu Asn Gly His His Pro Gly Asp Val Ile Ser Val Asn Trp  
 100 105 110  
 Gln Thr Lys Ser Gly Gly Thr Arg Thr Gly Asn Val Thr Leu Ala Glu  
 115 120 125  
 Gly Pro Pro Ala  
 130

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:67:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 5 (A) LONGITUD: 100 aminoácidos  
 (B) TIPO: aminoácido  
 (C) TIPO DE CADENA: monocatenario  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:67:

Val Pro Leu Arg Ser Pro Ser Met Ser Pro Ser Lys Cys Leu Ala Ala  
 1 5 10 15  
 Ala Gln Arg Asn Pro Val Ile Arg Arg Arg Arg Leu Ser Asn Pro Pro  
 20 25 30  
 Pro Arg Lys Tyr Arg Ser Met Pro Ser Pro Ala Thr Ala Ser Ala Gly  
 35 40 45  
 Met Ala Arg Val Arg Arg Arg Ala Ile Trp Arg Gly Pro Ala Thr Xaa  
 50 55 60  
 Ser Ala Gly Met Ala Arg Val Arg Arg Trp Xaa Val Met Pro Xaa Val  
 65 70 75 80  
 Ile Gln Ser Thr Xaa Ile Arg Xaa Xaa Gly Pro Phe Asp Asn Arg Gly  
 85 90 95  
 Ser Glu Arg Lys  
 100

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:68:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 163 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

5

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 68:

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

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:69:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 344 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:69:

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

Met Arg Arg Ala Gly Gly Leu Val Phe Ala Arg Lys Val Arg Ala Glu  
 180 185 190

His Arg Pro Gly Arg Ser Thr Arg Arg Leu Glu Pro Arg Thr Leu Pro  
 195 200 205

Asp Asp Leu Ala Trp Ala Thr Pro Ser Glu Pro Ile Ala Thr Ala Phe  
 210 215 220

Ala Ala Leu Ser His His Leu Asp Thr Ala Pro His Leu Pro Pro Pro  
 225 230 235 240

Thr Arg Gln Val Val Arg Arg Val Val Gly Ser Trp His Gly Glu Pro  
 245 250 255

Met Pro Met Ser Ser Arg Trp Thr Asn Glu His Thr Ala Glu Leu Pro  
 260 265 270

Ala Asp Leu His Ala Pro Thr Arg Leu Ala Leu Leu Thr Gly Leu Ala  
 275 280 285

Pro His Gln Val Thr Asp Asp Asp Val Ala Ala Ala Arg Ser Leu Leu  
 290 295 300

Asp Thr Asp Ala Ala Leu Val Gly Ala Leu Ala Trp Ala Ala Phe Thr  
 305 310 315 320

Ala Ala Arg Arg Ile Gly Thr Trp Ile Gly Ala Ala Ala Glu Gly Gln  
 325 330 335

Val Ser Arg Gln Asn Pro Thr Gly  
 340

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:70:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 485 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:70:

ES 2 368 572 T3

Asp Asp\_ Pro Asp Met Pro Gly Thr Val Ala Lys Ala Val Ala Asp Ala  
 1 5 10 15  
 Leu Gly Arg Gly Ile Ala Pro Val Glu Asp Ile Gln Asp Cys Val Glu  
 20 25 30  
 Ala Arg Leu Gly Glu Ala Gly Leu Asp Asp Val Ala Arg Val Tyr Ile  
 35 40 45  
 Ile Tyr Arg Gln Arg Arg Ala Glu Leu Arg Thr Ala Lys Ala Leu Leu  
 50 55 60  
 Gly Val Arg Asp Glu Leu Lys Leu Ser Leu Ala Ala Val Thr Val Leu  
 65 70 75 80  
 Arg Glu Arg Tyr Leu Leu His Asp Glu Gln Gly Arg Pro Ala Glu Ser  
 85 90 95  
 Thr Gly Glu Leu Met Asp Arg Ser Ala Arg Cys Val Ala Ala Ala Glu  
 100 105 110  
 Asp Gln Tyr Glu Pro Gly Ser Ser Arg Arg Trp Ala Glu Arg Phe Ala  
 115 120 125  
 Thr Leu Leu Arg Asn Leu Glu Phe Leu Pro Asn Ser Pro Thr Leu Met  
 130 135 140  
 Asn Ser Gly Thr Asp Leu Gly Leu Leu Ala Gly Cys Phe Val Leu Pro  
 145 150 155 160  
 Ile Glu Asp Ser Leu Gln Ser Ile Phe Ala Thr Leu Gly Gln Ala Ala  
 165 170 175  
 Glu Leu Gln Arg Ala Gly Gly Gly Thr Gly Tyr Ala Phe Ser His Leu  
 180 185 190  
 Arg Pro Ala Gly Asp Arg Val Ala Ser Thr Gly Gly Thr Ala Ser Gly  
 195 200 205  
 Pro Val Ser Phe Leu Arg Leu Tyr Asp Ser Ala Ala Gly Val Val Ser  
 210 215 220

Met Gly Gly Arg Arg Arg Gly Ala Cys Met Ala Val Leu Asp Val Ser  
 225 230 235 240

His Pro Asp Ile Cys Asp Phe Val Thr Ala Lys Ala Glu Ser Pro Ser  
 245 250 255

Glu Leu Pro His Phe Asn Leu Ser Val Gly Val Thr Asp Ala Phe Leu  
 260 265 270

Arg Ala Val Glu Arg Asn Gly Leu His Arg Leu Val Asn Pro Arg Thr  
 275 280 285

Gly Lys Ile Val Ala Arg Met Pro Ala Ala Glu Leu Phe Asp Ala Ile  
 290 295 300

Cys Lys Ala Ala His Ala Gly Gly Asp Pro Gly Leu Val Phe Leu Asp  
 305 310 315 320

Thr Ile Asn Arg Ala Asn Pro Val Pro Gly Arg Gly Arg Ile Glu Ala  
 325 330 335

Thr Asn Pro Cys Gly Glu Val Pro Leu Leu Pro Tyr Glu Ser Cys Asn  
 340 345 350

Leu Gly Ser Ile Asn Leu Ala Arg Met Leu Ala Asp Gly Arg Val Asp  
 355 360 365

Trp Asp Arg Leu Glu Glu Val Ala Gly Val Ala Val Arg Phe Leu Asp  
 370 375 380

Asp Val Ile Asp Val Ser Arg Tyr Pro Phe Pro Glu Leu Gly Glu Ala  
 385 390 395 400

Ala Arg Ala Thr Arg Lys Ile Gly Leu Gly Val Met Gly Leu Ala Glu  
 405 410 415

Leu Leu Ala Ala Leu Gly Ile Pro Tyr Asp Ser Glu Glu Ala Val Arg  
 420 425 430

Leu Ala Thr Arg Leu Met Arg Arg Ile Gln Gln Ala Ala His Thr Ala  
 435 440 445

Ser Arg Arg Leu Ala Glu Glu Arg Gly Ala Phe Pro Ala Phe Thr Asp  
 450 455 460

Ser Arg Phe Ala Arg Ser Gly Pro Arg Arg Asn Ala Gln Val Thr Ser  
 465 470 475 480

Val Ala Pro Thr Gly  
 485





(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:73:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 364 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

5

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:73:

**Gly Ala Ala Val Ser Leu Leu Ala Ala Gly Thr Leu Val Leu Thr Ala**  
**1 5 10 15**

**Cys Gly Gly Gly Thr Asn Ser Ser Ser Ser Gly Ala Gly Gly Thr Ser**  
**20 25 30**

**Gly Ser Val His Cys Gly Gly Lys Lys Glu Leu His Ser Ser Gly Ser**  
**35 40 45**

**Thr Ala Gln Glu Asn Ala Met Glu Gln Phe Val Tyr Ala Tyr Val Arg**  
**50 55 60**

**Ser Cys Pro Gly Tyr Thr Leu Asp Tyr Asn Ala Asn Gly Ser Gly Ala**  
**65 70 75 80**

Gly Val Thr Gln Phe Leu Asn Asn Glu Thr Asp Phe Ala Gly Ser Asp  
 85 90 95  
 Val Pro Leu Asn Pro Ser Thr Gly Gln Pro Asp Arg Ser Ala Glu Arg  
 100 105 110  
 Cys Gly Ser Pro Ala Trp Asp Leu Pro Thr Val Phe Gly Pro Ile Ala  
 115 120 125  
 Ile Thr Tyr Asn Ile Lys Gly Val Ser Thr Leu Asn Leu Asp Gly Pro  
 130 135 140  
 Thr Thr Ala Lys Ile Phe Asn Gly Thr Ile Thr Val Trp Asn Asp Pro  
 145 150 155 160  
 Gln Ile Gln Ala Leu Asn Ser Gly Thr Asp Leu Pro Pro Thr Pro Ile  
 165 170 175  
 Ser Val Ile Phe Arg Ser Asp Lys Ser Gly Thr Ser Asp Asn Phe Gln  
 180 185 190  
 Lys Tyr Leu Asp Gly Val Ser Asn Gly Ala Trp Gly Lys Gly Ala Ser  
 195 200 205  
 Glu Thr Phe Ser Gly Gly Val Gly Val Gly Ala Ser Gly Asn Asn Gly  
 210 215 220  
 Thr Ser Ala Leu Leu Gln Thr Thr Asp Gly Ser Ile Thr Tyr Asn Glu  
 225 230 235 240  
 Trp Ser Phe Ala Val Gly Lys Gln Leu Asn Met Ala Gln Ile Ile Thr  
 245 250 255  
 Ser Ala Gly Pro Asp Pro Val Ala Ile Thr Thr Glu Ser Val Gly Lys  
 260 265 270  
 Thr Ile Ala Gly Ala Lys Ile Met Gly Gln Gly Asn Asp Leu Val Leu  
 275 280 285  
 Asp Thr Ser Ser Phe Tyr Arg Pro Thr Gln Pro Gly Ser Tyr Pro Ile  
 290 295 300  
 Val Leu Ala Thr Tyr Glu Ile Val Cys Ser Lys Tyr Pro Asp Ala Thr  
 305 310 315 320  
 Thr Gly Thr Ala Val Arg Ala Phe Met Gln Ala Ala Ile Gly Pro Gly  
 325 330 335  
 Gln Glu Gly Leu Asp Gln Tyr Gly Ser Ile Pro Leu Pro Lys Ser Phe  
 340 345 350  
 Gln Ala Lys Leu Ala Ala Ala Val Asn Ala Ile Ser  
 355 360

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:74:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 309 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

5

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:74:

**Gln Ala Ala Ala Gly Arg Ala Val Arg Arg Thr Gly His Ala Glu Asp**  
**1 5 10 15**

**Gln Thr His Gln Asp Arg Leu His His Gly Cys Arg Arg Ala Ala Val**  
**20 25 30**

**Val Val Arg Gln Asp Arg Ala Ser Val Ser Ala Thr Ser Ala Arg Pro**  
**35 40 45**

**Pro Arg Arg His Pro Ala Gln Gly His Arg Arg Arg Val Ala Pro Ser**  
**50 55 60**

**Gly Gly Arg Arg Arg Pro His Pro His His Val Gln Pro Asp Asp Arg**  
**65 70 75 80**

**Arg Asp Arg Pro Ala Leu Leu Asp Arg Thr Gln Pro Ala Glu His Pro**  
**85 90 95**

**Asp Pro His Arg Arg Gly Pro Ala Asp Pro Gly Arg Val Arg Gly Arg**  
**100 105 110**

**Gly Arg Leu Arg Arg Val Asp Asp Gly Arg Leu Gln Pro Asp Arg Asp**



ES 2 368 572 T3

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

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

Ser Ala Ile Ala Thr Leu Gly Ala Asp Ser Ala Asp Ala Gln Ser Gly  
 450 455 460

Ser Ile Gly Leu Gly Phe Ala Ile Pro Val Asp Gln Ala Lys Arg Ile  
 465 470 475 480

Ala Asp Glu Leu Ile Ser Thr Gly Lys Ala Ser His Ala Ser Leu Gly  
 485 490 495

Val Gln Val Thr Asn Asp Lys Asp Thr Pro Gly Ala Lys Ile Val Glu  
 500 505 510

Val Val Ala Gly Gly Ala Ala Ala Asn Ala Gly Val Pro Lys Gly Val  
 515 520 525

Val Val Thr Lys Val Asp Asp Arg Pro Ile Asn Ser Ala Asp Ala Leu  
 530 535 540

Val Ala Ala Val Arg Ser Lys Ala Pro Gly Ala Thr Val Ala Leu Thr  
 545 550 555 560

Phe Gln Asp Pro Ser Gly Gly Ser Arg Thr Val Gln Val Thr Leu Gly  
 565 570 575

Lys Ala Glu Gln  
 580

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:76:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 233 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

5

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:76:

Met Asn Asp Gly Lys Arg Ala Val Thr Ser Ala Val Leu Val Val Leu  
 1 5 10 15

Gly Ala Cys Leu Ala Leu Trp Leu Ser Gly Cys Ser Ser Pro Lys Pro  
 20 25 30  
 Asp Ala Glu Glu Gln Gly Val Pro Val Ser Pro Thr Ala Ser Asp Pro  
 35 40 45  
 Ala Leu Leu Ala Glu Ile Arg Gln Ser Leu Asp Ala Thr Lys Gly Leu  
 50 55 60  
 Thr Ser Val His Val Ala Val Arg Thr Thr Gly Lys Val Asp Ser Leu  
 65 70 75 80  
 Leu Gly Ile Thr Ser Ala Asp Val Asp Val Arg Ala Asn Pro Leu Ala  
 85 90 95  
 Ala Lys Gly Val Cys Thr Tyr Asn Asp Glu Gln Gly Val Pro Phe Arg  
 100 105 110  
 Val Gln Gly Asp Asn Ile Ser Val Lys Leu Phe Asp Asp Trp Ser Asn  
 115 120 125  
 Leu Gly Ser Ile Ser Glu Leu Ser Thr Ser Arg Val Leu Asp Pro Ala  
 130 135 140  
 Ala Gly Val Thr Gln Leu Leu Ser Gly Val Thr Asn Leu Gln Ala Gln  
 145 150 155 160  
 Gly Thr Glu Val Ile Asp Gly Ile Ser Thr Thr Lys Ile Thr Gly Thr  
 165 170 175  
 Ile Pro Ala Ser Ser Val Lys Met Leu Asp Pro Gly Ala Lys Ser Ala  
 180 185 190  
 Arg Pro Ala Thr Val Trp Ile Ala Gln Asp Gly Ser His His Leu Val  
 195 200 205  
 Arg Ala Ser Ile Asp Leu Gly Ser Gly Ser Ile Gln Leu Thr Gln Ser  
 210 215 220  
 Lys Trp Asn Glu Pro Val Asn Val Asp  
 225 230

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:77:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 66 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:77:

Val Ile Asp Ile Ile Gly Thr Ser Pro Thr Ser Trp Glu Gln Ala Ala  
 1 5 10 15

Ala Glu Ala Val Gln Arg Ala Arg Asp Ser Val Asp Asp Ile Arg Val  
 20 25 30

Ala Arg Val Ile Glu Gln Asp Met Ala Val Asp Ser Ala Gly Lys Ile  
 35 40 45

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

Pro Arg  
 65

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:78:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

5

- (A) LONGITUD: 69 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:78:

Val Pro Pro Ala Pro Pro Leu Pro Pro Leu Pro Pro Ser Pro Ile Ser  
 1 5 10 15

Cys Ala Ser Pro Pro Ser Pro Pro Leu Pro Pro Ala Pro Pro Val Ala  
 20 25 30

Pro Gly Pro Pro Met Pro Pro Leu Asp Pro Trp Pro Pro Ala Pro Pro  
 35 40 45

Leu Pro Tyr Ser Thr Pro Pro Gly Ala Pro Leu Pro Pro Ser Pro Pro  
 50 55 60

Ser Pro Pro Leu Pro  
 65

10

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:79:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

15

- (A) LONGITUD: 355 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:79:

ES 2 368 572 T3

Met Ser Asn Ser Arg Arg Arg Ser Leu Arg Trp Ser Trp Leu Leu Ser  
 1 5 10 15  
 Val Leu Ala Ala Val Gly Leu Gly Leu Ala Thr Ala Pro Ala Gln Ala  
 20 25 30  
 Ala Pro Pro Ala Leu Ser Gln Asp Arg Phe Ala Asp Phe Pro Ala Leu  
 35 40 45  
 Pro Leu Asp Pro Ser Ala Met Val Ala Gln Val Ala Pro Gln Val Val  
 50 55 60  
 Asn Ile Asn Thr Lys Leu Gly Tyr Asn Asn Ala Val Gly Ala Gly Thr  
 65 70 75 80  
 Gly Ile Val Ile Asp Pro Asn Gly Val Val Leu Thr Asn Asn His Val  
 85 90 95  
 Ile Ala Gly Ala Thr Asp Ile Asn Ala Phe Ser Val Gly Ser Gly Gln  
 100 105 110

Thr Tyr Gly Val Asp Val Val Gly Tyr Asp Arg Thr Gln Asp Val Ala  
 115 120 125  
 Val Leu Gln Leu Arg Gly Ala Gly Gly Leu Pro Ser Ala Ala Ile Gly  
 130 135 140  
 Gly Gly Val Ala Val Gly Glu Pro Val Val Ala Met Gly Asn Ser Gly  
 145 150 155 160  
 Gly Gln Gly Gly Thr Pro Arg Ala Val Pro Gly Arg Val Val Ala Leu  
 165 170 175  
 Gly Gln Thr Val Gln Ala Ser Asp Ser Leu Thr Gly Ala Glu Glu Thr  
 180 185 190  
 Leu Asn Gly Leu Ile Gln Phe Asp Ala Ala Ile Gln Pro Gly Asp Ser  
 195 200 205  
 Gly Gly Pro Val Val Asn Gly Leu Gly Gln Val Val Gly Met Asn Thr  
 210 215 220  
 Ala Ala Ser Asp Asn Phe Gln Leu Ser Gln Gly Gly Gln Gly Phe Ala  
 225 230 235 240  
 Ile Pro Ile Gly Gln Ala Met Ala Ile Ala Gly Gln Ile Arg Ser Gly  
 245 250 255  
 Gly Gly Ser Pro Thr Val His Ile Gly Pro Thr Ala Phe Leu Gly Leu  
 260 265 270  
 Gly Val Val Asp Asn Asn Gly Asn Gly Ala Arg Val Gln Arg Val Val  
 275 280 285  
 Gly Ser Ala Pro Ala Ala Ser Leu Gly Ile Ser Thr Gly Asp Val Ile  
 290 295 300  
 Thr Ala Val Asp Gly Ala Pro Ile Asn Ser Ala Thr Ala Met Ala Asp  
 305 310 315 320  
 Ala Leu Asn Gly His His Pro Gly Asp Val Ile Ser Val Asn Trp Gln  
 325 330 335  
 Thr Lys Ser Gly Gly Thr Arg Thr Gly Asn Val Thr Leu Ala Glu Gly  
 340 345 350  
 Pro Pro Ala  
 355

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:80:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

5

(A) LONGITUD: 205 aminoácidos  
 (B) TIPO: aminoácido

(C) TIPO DE CADENA: monocatenario  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:80:

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

5

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:81:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 286 aminoácidos  
 (B) TIPO: aminoácido  
 (C) TIPO DE CADENA: monocatenario  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

10

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:81:

Gly Asp Ser Phe Trp Ala Ala Ala Asp Gln Met Ala Arg Gly Phe Val  
 1 5 10 15  
 Leu Gly Ala Thr Ala Gly Arg Thr Thr Leu Thr Gly Glu Gly Leu Gln  
 20 25 30  
 His Ala Asp Gly His Ser Leu Leu Leu Asp Ala Thr Asn Pro Ala Val  
 35 40 45  
 Val Ala Tyr Asp Pro Ala Phe Ala Tyr Glu Ile Gly Tyr Ile Xaa Glu  
 50 55 60  
 Ser Gly Leu Ala Arg Met Cys Gly Glu Asn Pro Glu Asn Ile Phe Phe  
 65 70 75 80  
 Tyr Ile Thr Val Tyr Asn Glu Pro Tyr Val Gln Pro Pro Glu Pro Glu  
 85 90 95  
 Asn Phe Asp Pro Glu Gly Val Leu Gly Gly Ile Tyr Arg Tyr His Ala  
 100 105 110  
 Ala Thr Glu Gln Arg Thr Asn Lys Xaa Gln Ile Leu Ala Ser Gly Val  
 115 120 125  
 Ala Met Pro Ala Ala Leu Arg Ala Ala Gln Met Leu Ala Ala Glu Trp  
 130 135 140  
 Asp Val Ala Ala Asp Val Trp Ser Val Thr Ser Trp Gly Glu Leu Asn  
 145 150 155 160  
 Arg Asp Gly Val Val Ile Glu Thr Glu Lys Leu Arg His Pro Asp Arg  
 165 170 175  
 Pro Ala Gly Val Pro Tyr Val Thr Arg Ala Leu Glu Asn Ala Arg Gly  
 180 185 190  
 Pro Val Ile Ala Val Ser Asp Trp Met Arg Ala Val Pro Glu Gln Ile  
 195 200 205  
 Arg Pro Trp Val Pro Gly Thr Tyr Leu Thr Leu Gly Thr Asp Gly Phe  
 210 215 220  
 Gly Phe Ser Asp Thr Arg Pro Ala Gly Arg Arg Tyr Phe Asn Thr Asp  
 225 230 235 240  
 Ala Glu Ser Gln Val Gly Arg Gly Phe Gly Arg Gly Trp Pro Gly Arg  
 245 250 255  
 Arg Val Asn Ile Asp Pro Phe Gly Ala Gly Arg Gly Pro Pro Ala Gln  
 260 265 270  
 Leu Pro Gly Phe Asp Glu Gly Gly Gly Leu Arg Pro Xaa Lys  
 275 280 285

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:82:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

5

- (A) LONGITUD: 173 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ 10 NO:82:

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

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:83:

10

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD; 107 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

15

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:83:

Arg Ala Asp Glu Arg Lys Asn Thr Thr Met Lys Met Val Lys Ser Ile  
 1 5 10 15  
 Ala Ala Gly Leu Thr Ala Ala Ala Ala Ile Gly Ala Ala Ala Ala Gly  
 20 25 30  
 Val Thr Ser Ile Met Ala Gly Gly Pro Val Val Tyr Gln Met Gln Pro  
 35 40 45  
 Val Val Phe Gly Ala Pro Leu Pro Leu Asp Pro Xaa Ser Ala Pro Xaa  
 50 55 60  
 Val Pro Thr Ala Ala Gln Trp Thr Xaa Leu Leu Asn Xaa Leu Xaa Asp  
 65 70 75 80  
 Pro Asn Val Ser Phe Xaa Asn Lys Gly Ser Leu Val Glu Gly Gly Ile  
 85 90 95  
 Gly Gly Xaa Glu Gly Xaa Xaa Arg Arg Xaa Gln  
 100 105

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:84:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

5

- (A) LONGITUD: 125 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA:: single
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:84:

Val Leu Ser Val Pro Val Gly Asp Gly Phe Trp Xaa Arg Val Val Asn  
 1 5 10 15  
 Pro Leu Gly Gln Pro Ile Asp Gly Arg Gly Asp Val Asp Ser Asp Thr  
 20 25 30  
 Arg Arg Ala Leu Glu Leu Gln Ala Pro Ser Val Val Xaa Arg Gln Gly  
 35 40 45  
 Val Lys Glu Pro Leu Xaa Thr Gly Ile Lys Ala Ile Asp Ala Met Thr  
 50 55 60  
 Pro Ile Gly Arg Gly Gln Arg Gln Leu Ile Ile Gly Asp Arg Lys Thr  
 65 70 75 80  
 Gly Lys Asn Arg Arg Leu Cys Arg Thr Pro Ser Ser Asn Gln Arg Glu  
 85 90 95  
 Glu Leu Gly Val Arg Trp Ile Pro Arg Ser Arg Cys Ala Cys Val Tyr  
 100 105 110  
 Val Gly His Arg Ala Arg Arg Gly Thr Tyr His Arg Arg  
 115 120 125

10

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:85:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 117 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

5

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:85:

**Cys Asp Ala Val Met Gly Phe Leu Gly Gly Ala Gly Pro Leu Ala Val**  
**1 5 10 15**  
**Val Asp Gln Gln Leu Val Thr Arg Val Pro Gln Gly Trp Ser Phe Ala**  
**20 25 30**  
**Gln Ala Ala Ala Val Pro Val Val Phe Leu Thr Ala Trp Tyr Gly Leu**  
**35 40 45**  
**Ala Asp Leu Ala Glu Ile Lys Ala Gly Glu Ser Val Leu Ile His Ala**  
**50 55 60**  
**Gly Thr Gly Gly Val Gly Met Ala Ala Val Gln Leu Ala Arg Gln Trp**  
**65 70 75 80**  
**Gly Val Glu Val Phe Val Thr Ala Ser Arg Gly Lys Trp Asp Thr Leu**  
**85 90 95**  
**Arg Ala Xaa Xaa Phe Asp Asp Xaa Pro Tyr Arg Xaa Phe Pro His Xaa**  
**100 105 110**  
**Arg Ser Ser Xaa Gly**  
**115**

10 (2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:86:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 103 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

15

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:86:

Met Tyr Arg Phe Ala Cys Arg Thr Leu Met Leu Ala Ala Cys Ile Leu  
 1 5 10 15  
 Ala Thr Gly Val Ala Gly Leu Gly Val Gly Ala Gln Ser Ala Ala Gln  
 20 25 30  
 Thr Ala Pro Val Pro Asp Tyr Tyr Trp Cys Pro Gly Gln Pro Phe Asp  
 35 40 45  
 Pro Ala Trp Gly Pro Asn Trp Asp Pro Tyr Thr Cys His Asp Asp Phe  
 50 55 60  
 His Arg Asp Ser Asp Gly Pro Asp His Ser Arg Asp Tyr Pro Gly Pro  
 65 70 75 80  
 Ile Leu Glu Gly Pro Val Leu Asp Asp Pro Gly Ala Ala Pro Pro Pro  
 85 90 95  
 Pro Ala Ala Gly Gly Gly Ala  
 100

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:87:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

5

- (A) LONGITUD: 88 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:87:

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

10 (2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:88:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

15

- (A) LONGITUD: 95 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:88:

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

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:89:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 5 (A) LONGITUD: 166 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:89:

Met Thr Gln Ser Gln Thr Val Thr Val Asp Gln Gln Glu Ile Leu Asn  
 1 5 10 15  
 Arg Ala Asn Glu Val Glu Ala Pro Met Ala Asp Pro Pro Thr Asp Val  
 20 25 30  
 Pro Ile Thr Pro Cys Glu Leu Thr Xaa Xaa Lys Asn Ala Ala Gln Gln  
 35 40 45  
 Xaa Val Leu Ser Ala Asp Asn Met Arg Glu Tyr Leu Ala Ala Gly Ala  
 50 55 60

10

Lys Glu Arg Gln Arg Leu Ala Thr Ser Leu Arg Asn Ala Ala Lys Xaa  
 65 70 75 80

Tyr Gly Glu Val Asp Glu Glu Ala Ala Thr Ala Leu Asp Asn Asp Gly  
 85 90 95

Glu Gly Thr Val Gln Ala Glu Ser Ala Gly Ala Val Gly Gly Asp Ser  
 100 105 110

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

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

Gln Gly Ala Ser Leu Ala His Xaa Gly Asp Gly Trp Asn Thr Xaa Thr  
 145 150 155 160

Leu Thr Leu Gln Gly Asp  
 165

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:90:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 5 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:90:

**Arg Ala Glu Arg Met**  
 1 5

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:91:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 263 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:91:

ES 2 368 572 T3

Val Ala Trp Met Ser Val Thr Ala Gly Gln Ala Glu Leu Thr Ala Ala  
 1 5 10 15  
 Gln Val Arg Val Ala Ala Ala Ala Tyr Glu Thr Ala Tyr Gly Leu Thr  
 20 25 30  
 Val Pro Pro Pro Val Ile Ala Glu Asn Arg Ala Glu Leu Met Ile Leu  
 35 40 45  
 Ile Ala Thr Asn Leu Leu Gly Gln Asn Thr Pro Ala Ile Ala Val Asn  
 50 55 60  
 Glu Ala Glu Tyr Gly Glu Met Trp Ala Gln Asp Ala Ala Ala Met Phe  
 65 70 75 80  
 Gly Tyr Ala Ala Ala Thr Ala Thr Ala Thr Ala Thr Leu Leu Pro Phe  
 85 90 95  
 Glu Glu Ala Pro Glu Met Thr Ser Ala Gly Gly Leu Leu Glu Gln Ala  
 100 105 110  
 Ala Ala Val Glu Glu Ala Ser Asp Thr Ala Ala Ala Asn Gln Leu Met  
 115 120 125  
 Asn Asn Val Pro Gln Ala Leu Lys Gln Leu Ala Gln Pro Thr Gln Gly  
 130 135 140  
 Thr Thr Pro Ser Ser Lys Leu Gly Gly Leu Trp Lys Thr Val Ser Pro  
 145 150 155 160  
 His Arg Ser Pro Ile Ser Asn Met Val Ser Met Ala Asn Asn His Met  
 165 170 175  
 Ser Met Thr Asn Ser Gly Val Ser Met Thr Asn Thr Leu Ser Ser Met  
 180 185 190  
 Leu Lys Gly Phe Ala Pro Ala Ala Ala Ala Gln Ala Val Gln Thr Ala  
 195 200 205  
 Ala Gln Asn Gly Val Arg Ala Met Ser Ser Leu Gly Ser Ser Leu Gly  
 210 215 220  
 Ser Ser Gly Leu Gly Gly Gly Val Ala Ala Asn Leu Gly Arg Ala Ala  
 225 230 235 240  
 Ser Val Arg Tyr Gly His Arg Asp Gly Gly Lys Tyr Ala Xaa Ser Gly  
 245 250 255  
 Arg Arg Asn Gly Gly Pro Ala  
 260

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:92:



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

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:93:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 28 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

5

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:93:

Gly Cys Gly Glu Thr Asp Ala Ala Thr Leu Ala Gln Glu Ala Gly Asn  
 1 5 10 15  
 Phe Glu Arg Ile Ser Gly Asp Leu Lys Thr Gln Ile  
 20 25

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:94:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 5 (A) LONGITUD: 16 aminoácidos  
 (B) TIPO: aminoácido  
 (C) TIPO DE CADENA: monocatenario  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:94:

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

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:95:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 10 (A) LONGITUD: 27 aminoácidos  
 (B) TIPO: aminoácido  
 (C) TIPO DE CADENA: monocatenario  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

15 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:95:

**Gly Cys Gly Ser Thr Ala Gly Ser Leu Gln Gly Gln Trp Arg Gly Ala**  
**1 5 10 15**

**Ala Gly Thr Ala Ala Gln Ala Ala Val Val Arg**  
**20 25**

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:96:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 20 (A) LONGITUD: 27 aminoácidos  
 (B) TIPO: aminoácido  
 (C) TIPO DE CADENA: monocatenario  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:96:

**Gly Cys Gly Gly Thr Ala Ala Gln Ala Ala Val Val Arg Phe Gln Glu**  
**1 5 10 15**

**Ala Ala Asn Lys Gln Lys Gln Glu Leu Asp Glu**  
**20 25**

25 (2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:97:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 30 (A) LONGITUD: 27 aminoácidos  
 (B) TIPO: aminoácido  
 (C) TIPO DE CADENA: monocatenario  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:97:

**Gly Cys Gly Ala Asn Lys Gln Lys Gln Glu Leu Asp Glu Ile Ser Thr**  
**1 5 10 15**

**Asn Ile Arg Gln Ala Gly Val Gln Tyr Ser Arg**  
**20 25**



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

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:101:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

5

- (A) LONGITUD: 500 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:101:

CGTGGCAATG TCGTTGACCG TCGGGGCCGG GGTGCGCTCC GCAGATCCCC TGGACGCGGT 60  
 CATTAAACACC ACCTGCAATT ACGGGCAGGT AGTAGCTGCG CTCAACGCGA CGGATCCGGG 120  
 GGCTGCCGCA CAGTTC AACG CCTCACCGGT GCGGCAGTCC TATTTGCGCA ATTTCTCTGC 180  
 CGCACCGCCA CCTCAGCGCG CTGCCATGGC CGCGCAATTG CAAGCTGTGC CGGGGGCGGC 240  
 ACAGTACATC GGCCTTGTCG AGTCGGTTGC CGGCTCCTGC AACAACTATT AAGCCCATGC 300  
 GGGCCCCATC CCGCGACCCG GCATCGTCGC CGGGGCTAGG CCAGATTGCC CCGCTCCTCA 360  
 ACGGGCCGCA TCCCGCGACC CGGCATCGTC GCCGGGGCTA GGCCAGATTG CCCCCTCTCT 420  
 CAACGGGCCG CATCTCGTGC CGAATTCCTG CAGCCCGGGG GATCCACTAG TTCTAGAGCG 480  
 GCCGCCACCG CGGTGGAGCT 500

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:102:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 96 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:102:

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

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:103:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 154 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:103:

ATGACAGAGC AGCAGTGGAA TTTCGCGGGT ATCGAGGCCG CGGCAAGCGC AATCCAGGGA 60  
 AATGTCACGT CCATTCATTC CCTCCTTGAC GAGGGGAAGC AGTCCCTGAC CAAGCTCGCA 120  
 GCGGCCTGGG GCGGTAGCGG TTCGGAAGCG TACC 154

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:104:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 5 (A) LONGITUD: 51 aminoácidos  
 (B) TIPO: aminoácido  
 (C) TIPO DE CADENA: monocatenario  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:104:

Met Thr Glu Gln Gln Trp Asn Phe Ala Gly Ile Glu Ala Ala Ala Ser  
 1 5 10 15  
 Ala Ile Gln Gly Asn Val Thr Ser Ile His Ser Leu Leu Asp Glu Gly  
 20 25 30  
 Lys Gln Ser Leu Thr Lys Leu Ala Ala Ala Trp Gly Gly Ser Gly Ser  
 35 40 45  
 Glu Ala Tyr  
 50

10 (2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:105:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 15 (A) LONGITUD: 282 pares de base  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 (C) TIPO DE CADENA: monocatenario  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:105:

CGGTCGCGCA CTTCCAGGTG ACTATGAAAG TCGGCTCCG NCTGGAGGAT TCCTGAACCT 60  
 TCAAGCGCGG CCGATAACTG AGGTGCATCA TTAAGCGACT TTTCCAGAAC ATCCTGACGC 120  
 GCTCGAAACG CGGCACAGCC GACGGTGGCT CCGNCGAGGC GCTGNCTCCA AAATCCCTGA 180  
 GACAATTTCGN CGGGGGCGCC TACAAGGAAG TCGGTGCTGA ATTCGNGGNG TATCTGGTCG 240  
 ACCTGTGTGG TCTGNAGCCG GACGAAGCGG TGCTCGACGT CG 282

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ 10 NO:106:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 20 (A) LONGITUD: 1565 pares de base  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 (C) TIPO DE CADENA: monocatenario  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:106:

GTATGCGGCC ACTGAAGTCG CCAATGCGGC GCGGCCAGC TAAGCCAGGA ACAGTCGGCA	60
CGAGAAACCA CGAGAAATAG GGACACGTAA TGGTGGATTT CGGGGCGTTA CCACCGGAGA	120
TCAACTCCGC GAGGATGTAC GCCGGCCCGG GTTCGGCCTC GCTGGTGGCC GCGGCTCAGA	180
TGTGGGACAG CGTGGCGAGT GACCTGTTTT CGGCCGCGTC GCGTTTCAG TCGGTGGTCT	240
GGGGTCTGAC GGTGGGGTCG TGGATAGGTT CGTCGGCGGG TCTGATGGTG GCGGCGGCC	300
CGCCGTATGT GCGTGGATG AGCGTCACCG CGGGGCAGGC CGAGCTGACC GCCGCCAGG	360
TCCGGGTTGC TCGGCGGCC TACGAGACGG CGTATGGCT GACGGTGCC CCGCCGGTGA	420
TCGCCGAGAA CCGTGCTGAA CTGATGATTC TGATAGCGAC CAACCTCTTG GGGCAAACA	480
CCCCGGCGAT CGCGTCAAC GAGGCCGAAT ACGGCAGAT GTGGGCCAA GACGCCGCC	540
CGATGTTTGG CTACGCCGCG GCGACGCGA CGGCGACGGC GACGTTGCTG CCGTTCGAGG	600
AGGCGCCGGA GATGACCAGC GCGGGTGGC TCCTCGAGCA GGCCGCCGCG GTCGAGGAGG	660
CCTCCGACAC CGCCGCGCG AACCAGTTGA TGAACAATGT GCCCCAGGCG CTGCAACAGC	720
TGGCCAGCC CACGCGGGC ACCACGCTT CTTCCAAGCT GGGTGGCCTG TGAAGACGG	780
TCTCGCCGCA TCGGTCGCG ATCAGCAACA TGGTGTCAAT GGCCAACAAC CACATGTCAA	840
TGACCAACTC GGGTGTGTCA ATGACCAACA CCTTGAGCTC GATGTTGAAG GGCTTTGCTC	900
CGGCGGCGGC CGCCAGGCC GTGCAAACCG CGGCGAAAA CGGGTCCGG GCGATGAGCT	960
CGCTGGGCAG CTCGCTGGT TCTTCGGTC TGGCGGTGG GGTGGCCGC AACTTGGGTC	1020
GGGCGGCTC GGTGCGTTCG TTGTCGGTGC CGCAGGCTG GGCCGCGCC AACCAGGCAG	1080
TCACCCCGGC GCGCGGGCG CTGCCGCTGA CCAGCCTGAC CAGCGCCGCG GAAAGAGGGC	1140
CCGGGCAGAT GCTGGGCGGG CTGCCGGTGG GGCAGATGG CGCCAGGGCC GGTGGTGGC	1200
TCAGTGGTGT GCTGCGTGT CCGCCGCGAC CCTATGTGAT GCCGCATTCT CCGGCGGCCG	1260
GCTAGGAGAG GGGGCGCAGA CTGTCGTTAT TTGACCAGTG ATCGGCGGTC TCGGTGTTTC	1320
CGCGGCCGGC TATGACAACA GTCAATGTGC ATGACAAGTT ACAGGTATTA GGTCCAGGTT	1380
CAACAAGGAG ACAGGCAACA TGGCCTCAG TTTTATGACG GATCCGCACG CGATGCGGGA	1440
CATGGCGGGC CGTTTTGAAG TGCACGCCA GACGGTGGAG GACGAGGCTC GCCGGATGTG	1500
GGCGTCCGCG CAAAACATTT CCGGTGCGGG CTGGAGTGGC ATGGCCGAGG CGACCTCGCT	1560
AGACA	1565

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:107:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 391 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

5

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:107:

Met Val Asp Phe Gly Ala Leu Pro Pro Glu Ile Asn Ser Ala Arg Met  
 1 5 10 15

Tyr Ala Gly Pro Gly Ser Ala Ser Leu Val Ala Ala Ala Gln Met Trp  
 20 25 30

Asp Ser Val Ala Ser Asp Leu Phe Ser Ala Ala Ser Ala Phe Gln Ser  
 35 40 45

Val Val Trp Gly Leu Thr Val Gly Ser Trp Ile Gly Ser Ser Ala Gly  
 50 55 60

Leu Met Val Ala Ala Ala Ser Pro Tyr Val Ala Trp Met Ser Val Thr  
 65 70 75 80

Ala Gly Gln Ala Glu Leu Thr Ala Ala Gln Val Arg Val Ala Ala Ala  
 85 90 95

Ala Tyr Glu Thr Ala Tyr Gly Leu Thr Val Pro Pro Pro Val Ile Ala  
 100 105 110

Glu Asn Arg Ala Glu Leu Met Ile Leu Ile Ala Thr Asn Leu Leu Gly  
 115 120 125

Gln Asn Thr Pro Ala Ile Ala Val Asn Glu Ala Glu Tyr Gly Glu Met  
 130 135 140

Trp Ala Gln Asp Ala Ala Ala Met Phe Gly Tyr Ala Ala Ala Thr Ala  
 145 150 155 160

Thr Ala Thr Ala Thr Leu Leu Pro Phe Glu Glu Ala Pro Glu Met Thr  
 165 170 175

Ser Ala Gly Gly Leu Leu Glu Gln Ala Ala Ala Val Glu Glu Ala Ser  
 180 185 190

Asp Thr Ala Ala Ala Asn Gln Leu Met Asn Asn Val Pro Gln Ala Leu  
 195 200 205

Gln Gln Leu Ala Gln Pro Thr Gln Gly Thr Thr Pro Ser Ser Lys Leu  
 210 215 220

Gly Gly Leu Trp Lys Thr Val Ser Pro His Arg Ser Pro Ile Ser Asn  
 225 230 235 240

Met Val Ser Met Ala Asn Asn His Met Ser Met Thr Asn Ser Gly Val  
 245 250 255

Ser Met Thr Asn Thr Leu Ser Ser Met Leu Lys Gly Phe Ala Pro Ala  
 260 265 270

Ala Ala Ala Gln Ala Val Gln Thr Ala Ala Gln Asn Gly Val Arg Ala  
 275 280 285

Met Ser Ser Leu Gly Ser Ser Leu Gly Ser Ser Gly Leu Gly Gly Gly  
 290 295 300

Val Ala Ala Asn Leu Gly Arg Ala Ala Ser Val Gly Ser Leu Ser Val  
 305 310 315 320

Pro Gln Ala Trp Ala Ala Ala Asn Gln Ala Val Thr Pro Ala Ala Arg  
 325 330 335

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

Gln Met Leu Gly Gly Leu Pro Val Gly Gln Met Gly Ala Arg Ala Gly  
 355 360 365

Gly Gly Leu Ser Gly Val Leu Arg Val Pro Pro Arg Pro Tyr Val Met  
 370 375 380

Pro His Ser Pro Ala Ala Gly  
 385 390

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:108:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

5

- (A) LONGITUD: 259 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:108:

ACCAACACCT TGCACTCNAT GTTGAAGGGC TTAGCTCCGG CGGCGGCTCA GGCCGTGGAA	60
ACCGCGGCGG AAAACGGGGT CTGGGCAATG AGCTCGCTGG GCAGCCAGCT GGGTTCGTGC	120
CTGGGTTCTT CGGGTCTGGG CGCTGGGGTG GCCGCCAACT TGGGTCGGGC GGCCTCGGTC	180
GGTTCGTTGT CGGTGCCGCC AGCATGGGCC GCGGCCAACC AGGCGGTAC CCCGGCGGCG	240
CGGGCGCTGC CGCTGACCA	259

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:109:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

5

- (A) LONGITUD: 86 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:109:

**Thr Asn Thr Leu His Ser Met Leu Lys Gly Leu Ala Pro Ala Ala Ala**  
**1 5 10 15**  
**Gln Ala Val Glu Thr Ala Ala Glu Asn Gly Val Trp Ala Met Ser Ser**  
**20 25 30**  
**Leu Gly Ser Gln Leu Gly Ser Ser Leu Gly Ser Ser Gly Leu Gly Ala**  
**35 40 45**  
**Gly Val Ala Ala Asn Leu Gly Arg Ala Ala Ser Val Gly Ser Leu Ser**  
**50 55 60**  
**Val Pro Pro Ala Trp Ala Ala Ala Asn Gln Ala Val Thr Pro Ala Ala**  
**65 70 75 80**  
**Arg Ala Leu Pro Leu Thr**  
**85**

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:110:

10

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 1109 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

15

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:110:

TACTTGAGAG AATTTGACCT GTTGCCGACG TTGTTTGCTG TCCATCATTG GTGCTAGTTA	60
TGGCCGAGCG GAAGGATTAT CGAAGTGGTG GACTTCGGGG CGTTACCACC GGAGATCAAC	120
TCCGCGAGGA TGTACGCCGG CCCGGGTTCC GCCTCGCTGG TGGCCGCCGC GAAGATGTGG	180
GACAGCGTGG CGAGTGACCT GTTTTCGGCC GCGTCGGCGT TTCAGTCGGT GGTCTGGGGT	240
CTGACGACGG GATCGTGGAT AGGTTCTGTCG GCGGGTCTGA TGGTGGCGGC GGCCTCGCCG	300
TATGTGGCGT GGATGAGCGT CACCGCGGGG CAGGCCGAGC TGACCGCCGC CCAGGTCCGG	360
GTTGCTGCGG CGGCCTACGA GACGGCGTAT GGGCTGACGG TGCCCCGCC GGTGATCGCC	420
GAGAACCGTG CTGAACTGAT GATTCTGATA GCGACCAACC TCTTGGGGCA AAACACCCCG	480
GCGATCGCGG TCAACGAGGC CGAATACGGG GAGATGTGGG CCCAAGACGC CGCCGCGATG	540
TTTGGCTACG CCGCCACGGC GCGGACGGCG ACCGAGGCGT TGCTGCCGTT CGAGGACGCC	600
CCACTGATCA CCAACCCCGG CGGGCTCCTT GAGCAGGCCG TCGCGGTCGA GGAGGCCATC	660
GACACCGCCG CGGCGAACCA GTTGATGAAC AATGTGCCCC AAGCGCTGCA ACAACTGGCC	720
CAGCCCACGA AAAGCATCTG GCCGTTTCGAC CAACTGAGTG AACTCTGGAA AGCCATCTCG	780
CCGCATCTGT CGCCGCTCAG CAACATCGTG TCGATGCTCA ACAACCACGT GTCGATGACC	840
AACTCGGGTG TGTCAATGGC CAGCACCTTG CACTCAATGT TGAAGGGCTT TGCTCCGGCG	900
GCGGCTCAGG CCGTGAAAC CGCGGCGCAA AACGGGGTCC AGGCGATGAG CTCGCTGGGC	960
AGCCAGCTGG GTTCGTCGCT GGGTCTTTCG GGTCTGGGCG CTGGGGTGGC CGCCAACCTG	1020
GGTCGGGCGG CCTCGGTCGG TTCGTTGTCG GTGCCGACGG CCTGGGCCGC GGCCAACCAG	1080
GCGGTCACCC CGGCGGCGCG GCGCTGCC	1109

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:111:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

5

- (A) LONGITUD: 341 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:111:

ES 2 368 572 T3

Val Val Asp Phe Gly Ala Leu Pro Pro Glu Ile Asn Ser Ala Arg Met  
 1 5 10 15  
 Tyr Ala Gly Pro Gly Ser Ala Ser Leu Val Ala Ala Ala Lys Met Trp  
 20 25 30  
 Asp Ser Val Ala Ser Asp Leu Phe Ser Ala Ala Ser Ala Phe Gln Ser  
 35 40 45  
 Val Val Trp Gly Leu Thr Thr Gly Ser Trp Ile Gly Ser Ser Ala Gly  
 50 55 60  
 Leu Met Val Ala Ala Ala Ser Pro Tyr Val Ala Trp Met Ser Val Thr  
 65 70 75 80  
 Ala Gly Gln Ala Glu Leu Thr Ala Ala Gln Val Arg Val Ala Ala Ala  
 85 90 95  
 Ala Tyr Glu Thr Ala Tyr Gly Leu Thr Val Pro Pro Pro Val Ile Ala  
 100 105 110  
 Glu Asn Arg Ala Glu Leu Met Ile Leu Ile Ala Thr Asn Leu Leu Gly  
 115 120 125

Gln Asn Thr Pro Ala Ile Ala Val Asn Glu Ala Glu Tyr Gly Glu Met  
 130 135 140

Trp Ala Gln Asp Ala Ala Ala Met Phe Gly Tyr Ala Ala Thr Ala Ala  
 145 150 155 160

Thr Ala Thr Glu Ala Leu Leu Pro Phe Glu Asp Ala Pro Leu Ile Thr  
 165 170 175

Asn Pro Gly Gly Leu Leu Glu Gln Ala Val Ala Val Glu Glu Ala Ile  
 180 185 190

Asp Thr Ala Ala Ala Asn Gln Leu Met Asn Asn Val Pro Gln Ala Leu  
 195 200 205

Gln Gln Leu Ala Gln Pro Thr Lys Ser Ile Trp Pro Phe Asp Gln Leu  
 210 215 220

Ser Glu Leu Trp Lys Ala Ile Ser Pro His Leu Ser Pro Leu Ser Asn  
 225 230 235 240

Ile Val Ser Met Leu Asn Asn His Val Ser Met Thr Asn Ser Gly Val  
 245 250 255

Ser Met Ala Ser Thr Leu His Ser Met Leu Lys Gly Phe Ala Pro Ala  
 260 265 270

Ala Ala Gln Ala Val Glu Thr Ala Ala Gln Asn Gly Val Gln Ala Met  
 275 280 285

Ser Ser Leu Gly Ser Gln Leu Gly Ser Ser Leu Gly Ser Ser Gly Leu  
 290 295 300

Gly Ala Gly Val Ala Ala Asn Leu Gly Arg Ala Ala Ser Val Gly Ser  
 305 310 315 320

Leu Ser Val Pro Gln Ala Trp Ala Ala Ala Asn Gln Ala Val Thr Pro  
 325 330 335

Ala Ala Arg Ala Leu  
 340

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:112:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 1256 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:112:

CATCGGAGGG AGTGATCACC ATGCTGTGGC ACGCAATGCC ACCGGAGNTA AATACCGCAC	60
GGCTGATGGC CGGCGCGGGT CCGGCTCCAA TGCTTGCGGC GGCCGCGGGA TGGCAGACGC	120
TTTCGGCGGC TCTGGACGCT CAGGCCGTCG AGTTGACCGC GCGCCTGAAC TCTCTGGGAG	180
AAGCCTGGAC TGGAGGTGGC AGCGACAAGG CGCTTGCGGC TGCAACGCCG ATGGTGGTCT	240
GGCTACAAAC CGCGTCAACA CAGGCCAAGA CCCGTGCGAT GCAGGCGACG GCGCAAGCCG	300
CGGCATACAC CCAGGCCATG GCCACGACGC CGTCGCTGCC GGAGATCGCC GCCAACCACA	360
TCACCCAGGC CGTCCTTAGC GCCACCAACT TCTTCGGTAT CAACACGATC CCGATCGCGT	420
TGACCGAGAT GGATTATTTT ATCCGTATGT GGAACCAGGC AGCCCTGGCA ATGGAGGTCT	480
ACCAGGCCGA GACCGCGGTT AACACGCTTT TCGAGAAGCT CGAGCCGATG GCGTCGATCC	540
TTGATCCCGG CGCGAGCCAG AGCACGACGA ACCCGATCTT CGGAATGCCC TCCCCTGGCA	600
GCTCAACACC GGTTGGCCAG TTGCCGCCGG CGGCTACCCA GACCCTCGGC CAACTGGGTG	660
AGATGAGCGG CCCGATGCAG CAGCTGACCC AGCCGCTGCA GCAGGTGACG TCGTTGTTCA	720
GCCAGGTGGG CGGCACCGGC GGC GGCAACC CAGCCGACGA GGAAGCCGCG CAGATGGGCC	780
TGCTCGGCAC CAGTCCGCTG TCGAACCATC CGCTGGCTGG TGGATCAGGC CCCAGCGCGG	840
GCGCGGGCCT GCTGCGCGCG GAGTCGCTAC CTGGCGCAGG TGGGTCGTTG ACCCGCACGC	900
CGCTGATGTC TCAGCTGATC GAAAAGCCGG TTGCCCCCTC GGTGATGCCG GCGGCTGCTG	960
CCGGATCGTC GGCACCGGT GGC GCCGCTC CGGTGGGTGC GGGAGCGATG GGCCAGGGTG	1020
CGCAATCCGG CGGCTCCACC AGGCCGGGTC TGGTCGCGCC GGCACCGCTC GCGCAGGAGC	1080
GTGAAGAAGA CGACGAGGAC GACTGGGACG AAGAGGACGA CTGGTGAGCT CCCGTAATGA	1140
CAACAGACTT CCCGGCCACC CGGGCCGAA GACTTGCCAA CTTTTGGCG AGGAAGGTAA	1200
AGAGAGAAAAG TAGTCCAGCA TGGCAGAGAT GAAGACCGAT GCCGCTACCC TCGCGC	1256

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ 10 NO:113:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

5

- (A) LONGITUD: 432 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:113:

ES 2 368 572 T3

CTAGTGGATG GGACCATGGC CATTCTCTGC AGTCTCACTG CCTTCTGTGT TGACATTTTG	60
GCACGCCGGC GGAAACGAAG CACTGGGGTC GAAGAACGGC TGGCTGCCA TATCGTCCGG	120
AGCTTCCATA CCTTCGTGCG GCCGGAAGAG CTTGTCTGTAG TCGGCCGCCA TGACAACCTC	180
TCAGAGTGCG CTCAAACGTA TAAACACGAG AAAGGGCGAG ACCGACGGAA GGTCGAACTC	240
GCCCGATCCC GTGTTTCGCT ATTCTACGCG AACTCGGCGT TGCCCTATGC GAACATCCCA	300
GTGACGTTGC CTTCGGTCGA AGCCATTGCC TGACCGGCTT CGCTGATCGT CCGCGCCAGG	360
TTCTGCAGCG CGTTGTTTCTAG CTCGGTAGCC GTGGCGTCCC ATTTTTGCTG GACACCCTGG	420
TACGCCTCCG AA	432

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:114:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 368 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

5

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:114:

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

Leu Gly Gln Leu Gly Glu Met Ser Gly Pro Met Gln Gln Leu Thr Gln  
 210 215 220  
 Pro Leu Gln Gln Val Thr Ser Leu Phe Ser Gln Val Gly Gly Thr Gly  
 225 230 235 240  
 Gly Gly Asn Pro Ala Asp Glu Glu Ala Ala Gln Met Gly Leu Leu Gly  
 245 250 255  
 Thr Ser Pro Leu Ser Asn His Pro Leu Ala Gly Gly Ser Gly Pro Ser  
 260 265 270  
 Ala Gly Ala Gly Leu Leu Arg Ala Glu Ser Leu Pro Gly Ala Gly Gly  
 275 280 285  
 Ser Leu Thr Arg Thr Pro Leu Met Ser Gln Leu Ile Glu Lys Pro Val  
 290 295 300  
 Ala Pro Ser Val Met Pro Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ser Ala Thr Gly  
 305 310 315 320  
 Gly Ala Ala Pro Val Gly Ala Gly Ala Met Gly Gln Gly Ala Gln Ser  
 325 330 335  
 Gly Gly Ser Thr Arg Pro Gly Leu Val Ala Pro Ala Pro Leu Ala Gln  
 340 345 350  
 Glu Arg Glu Glu Asp Asp Glu Asp Asp Trp Asp Glu Glu Asp Asp Trp  
 355 360 365

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:115:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 5 (A) LONGITUD: 12 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:115:

**Met Ala Glu Met Lys Thr Asp Ala Ala Thr Leu Ala**  
**1 5 10**

10 (2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:116:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 15 (A) LONGITUD: 396 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:116:

GATCTCCGGC GACCTGAAAA CCCAGATCGA CCAGGTGGAG TCGACGGCAG GTTCGTTGCA 60  
 GGGCCAGTGG CGCGGC GCGG CGGGGACGGC CGCCAGGCC GCGGTGGTGC GCTTCCAAGA 120  
 AGCAGCCAAT AAGCAGAAGC AGGAACTCGA CGAGATCTCG ACGAATATTC GTCAGGCCGG 180  
 CGTCCAATAC TCGAGGGCCG ACGAGGAGCA GCAGCAGGCG CTGTCCTCGC AAATGGGCTT 240  
 CTGACCCGCT AATACGAAAA GAAACGGAGC AAAACATGA CAGAGCAGCA GTGGAATTC 300  
 GCGGGTATCG AGGCCGCGGC AAGCGCAATC CAGGGAAATG TCACGTCCAT TCATTCCCTC 360  
 CTTGACGAGG GGAAGCAGTC CCTGACCAAG CTCGCA 396

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:117:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

5

- (A) LONGITUD: 80 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:117:

Ile Ser Gly Asp Leu Lys Thr Gln Ile Asp Gln Val Glu Ser Thr Ala  
 1 5 10 15  
 Gly Ser Leu Gln Gly Gln Trp Arg Gly Ala Ala Gly Thr Ala Ala Gln  
 20 25 30  
 Ala Ala Val Val Arg Phe Gln Glu Ala Ala Asn Lys Gln Lys Gln Glu  
 35 40 45  
 Leu Asp Glu Ile Ser Thr Asn Ile Arg Gln Ala Gly Val Gln Tyr Ser  
 50 55 60  
 Arg Ala Asp Glu Glu Gln Gln Gln Ala Leu Ser Ser Gln Met Gly Phe  
 65 70 75 80

10 (2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:118:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

15

- (A) LONGITUD: 387 pares de base
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: monocatenario
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:118:

GTGGATCCCG ATCCCGTGT TCGCTATTCT ACGCGAACTC GCGGTTGCC TATGCGAACA 60  
 TCCCAGTGAC GTTGCCCTCG GTCGAAGCCA TTGCCTGACC GGCTTCGCTG ATCGTCCGCG 120  
 CCAGGTTCTG CAGCGCGTTG TTCAGCTCGG TAGCCGTGGC GTCCCATTTT TGCTGGACAC 180  
 CCTGGTACGC CTCCGAACCG CTACCGCCCC AGGCCGCTGC GAGCTTGGTC AGGGACTGCT 240  
 TCCCCTCGTC AAGGAGGGAA TGAATGGACG TGACATTTCC CTGGATTGCG CTTGCCGCGG 300  
 CCTCGATACC CGCGAAATTC CACTGCTGCT CTGTCATGTT TTTGCTCCGT TTCTTTTCGT 360  
 ATTAGCGGGT CAGAAGCCCA TTTGCGA 387

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:119:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 5 (A) LONGITUD: 272 pares de base  
 (B) TIPO: ácido nucleico  
 (C) TIPO DE CADENA: monocatenario  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:119:

CGGCACGAGG ATCTCGGTTG GCCCAACGGC GCTGGCGAGG GCTCCGTTCC GGGGGCGAGC 60  
 TGCGCGCCGG ATGCTTCCTC TGCCCGCAGC CGCGCCTGGA TGGATGGACC AGTTGCTACC 120  
 TTCCCGACGT TTCGTTCCGT GTCTGTGCGA TAGCGGTGAC CCCGGCGCGC ACGTCGGGAG 180  
 TGTTGGGGGG CAGGCCGGGT CGGTGGTTCC GCCGGGGACG CAGACGGTCT GGACGGAAACG 240  
 GGCGGGGGTT CGCCGATTGG CATCTTTGCC CA 272

10 (2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:120:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 15 (A) LONGITUD: 20 aminoácidos  
 (B) TIPO: aminoácido  
 (C) TIPO DE CADENA:  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:120:

**Asp Pro Val Asp Ala Val Ile Asn Thr Thr Cys Asn Tyr Gly Gln Val**  
**1 5 10 15**  
**Val Ala Ala Leu**  
**20**

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:121:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 20 (A) LONGITUD: 15 aminoácidos  
 (B) TIPO: aminoácido  
 (C) TIPO DE CADENA:  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:121:

**Ala Val Glu Ser Gly Met Leu Ala Leu Gly Thr Pro Ala Pro Ser**  
**1 5 10 15**

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:122:

(1) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 5 (A) LONGITUD: 19 aminoácidos  
 (B) TIPO: aminoácido  
 (C) TIPO DE CADENA:  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:122:

**Ala Ala Met Lys Pro Arg Thr Gly Asp Gly Pro Leu Glu Ala Ala Lys**  
**1 5 10 15**

**Glu Gly Arg**

10 (2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:123:

(1) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 15 (A) LONGITUD: 15 aminoácidos  
 (B) TIPO: aminoácido  
 (C) TIPO DE CADENA:  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:123:

**Tyr Tyr Trp Cys Pro Gly Gln Pro Phe Asp Pro Ala Trp Gly Pro**  
**1 5 10 15**

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:124:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 20 (A) LONGITUD: 14 aminoácidos  
 (B) TIPO: aminoácido  
 (C) TIPO DE CADENA:  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:124:

**Asp Ile Gly Ser Glu Ser Thr Glu Asp Gln Gln Xaa Ala Val**  
**1 5 10**

25 (2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:125:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 30 (A) LONGITUD: 13 aminoácidos  
 (B) TIPO: aminoácido  
 (C) TIPO DE CADENA:  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:125:

**Ala Glu Glu Ser Ile Ser Thr Xaa Glu Xaa Ile Val Pro**  
**1 5 10**

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:126:

35 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 17 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA:
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

5 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:126:

**Asp Pro Glu Pro Ala Pro Pro Val Pro Thr Thr Ala Ala Ser Pro Pro**  
**1 5 10 15**

**Ser**

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:127:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 10 (A) LONGITUD: 15 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA:
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ 10 NO:127:

**Ala Pro Lys Thr Tyr Xaa Glu Glu Leu Lys Gly Thr Asp Thr Gly**  
**1 5 10 15**

15 (2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ 10 NO:128:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 20 (A) LONGITUD: 30 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA:
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:128:

**Asp Pro Ala Ser Ala Pro Asp Val Pro Thr Ala Ala Gln Leu Thr Ser**  
**1 5 10 15**

**Leu Leu Asn Ser Leu Ala Asp Pro Asn Val Ser Phe Ala Asn**  
**20 25 30**

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:129:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 25 (A) LONGITUD: 22 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA:
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:129:

**Asp Pro Pro Asp Pro His Gln Xaa Asp Met Thr Lys Gly Tyr Tyr Pro**  
**1 5 10 15**

**Gly Gly Arg Arg Xaa Phe**  
**20**

30

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:130:

(1) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 7 aminoácidos

- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA:
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:130:

5 **Asp Pro Gly Tyr Thr Pro Gly**  
**1 5**

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:131:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 10 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA:
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ix) CARACTERÍSTICA:

(D) OTRA INFORMACIÓN: /nota = "El segundo residuo puede ser Pro o Thr"

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:131:

15 **Xaa Xaa Gly Phe Thr Gly Pro Gln Phe Tyr**  
**1 5 10**

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:132:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 9 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA:
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ix) CARACTERÍSTICA:

(D) OTRA INFORMACIÓN: /nota= "El tercer residuo puede ser Gln o Leu"

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:132:

25 **Xaa Pro Xaa Val Thr Ala Tyr Ala Gly**  
**1 5**

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:133:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 9 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA:
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:133:

**Xaa Xaa Xaa Glu Lys Pro Phe Leu Arg**  
**1 5**

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:134:

35 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 15 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA:
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

40 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:134:

**Xaa Asp Ser Glu Lys Ser Ala Thr Ile Lys Val Thr Asp Ala Ser**  
**1 5 10 15**

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:135:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 5 (A) LONGITUD: 15 aminoácidos  
 (B) TIPO: aminoácido  
 (C) TIPO DE CADENA:  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:135:

**Ala Gly Asp Thr Xaa Ile Tyr Ile Val Gly Asn Leu Thr Ala Asp**  
**1 5 10 15**

10 (2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:136:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 15 (A) LONGITUD: 15 aminoácidos  
 (B) TIPO: aminoácido  
 (C) TIPO DE CADENA:  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:136:

**Ala Pro Glu Ser Gly Ala Gly Leu Gly Gly Thr Val Gln Ala Gly**  
**1 5 10 15**

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEQ ID NO:137:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 20 (A) LONGITUD: 21 aminoácidos  
 (B) TIPO: aminoácido  
 (C) TIPO DE CADENA:  
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO:137:

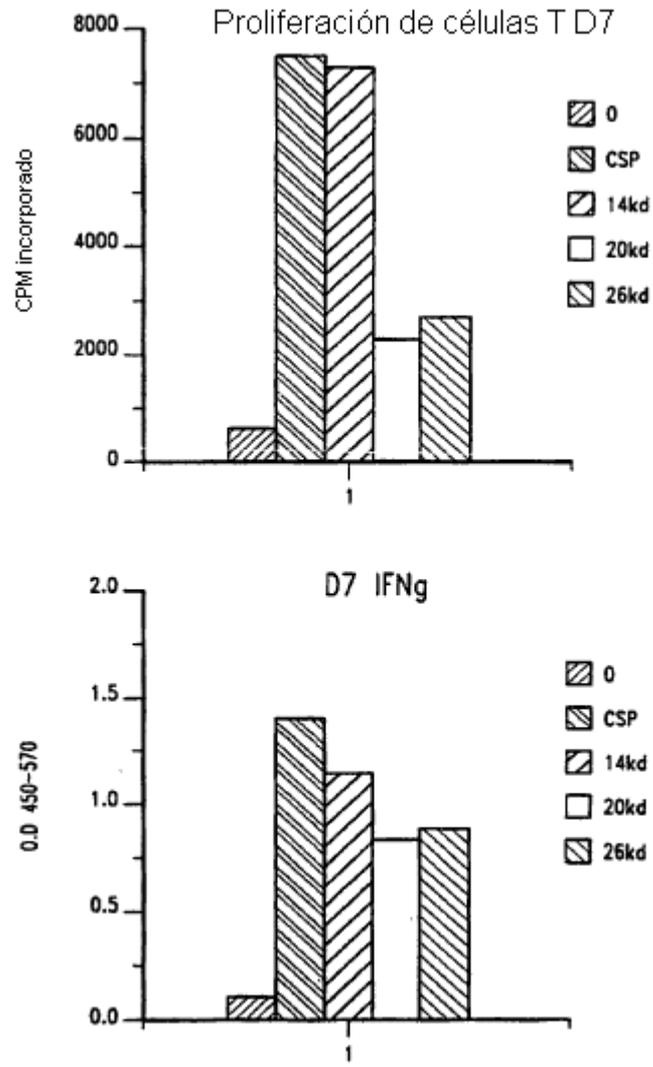
**Xaa Tyr Ile Ala Tyr Xaa Thr Thr Ala Gly Ile Val Pro Gly Lys Ile**  
**1 5 10 15**

25 **Asn Val His Leu Val**  
**20**

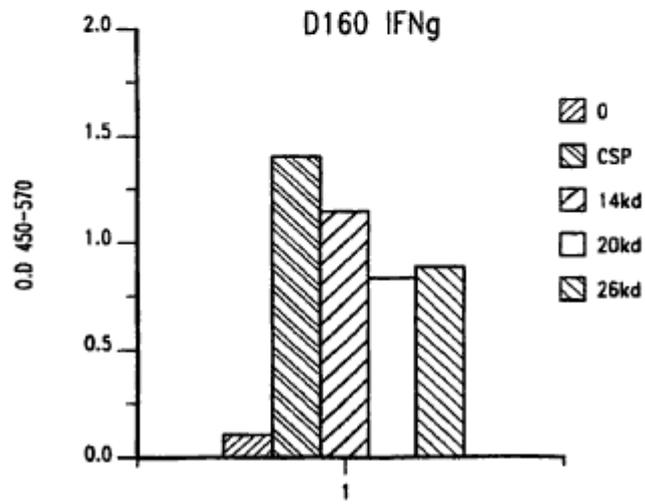
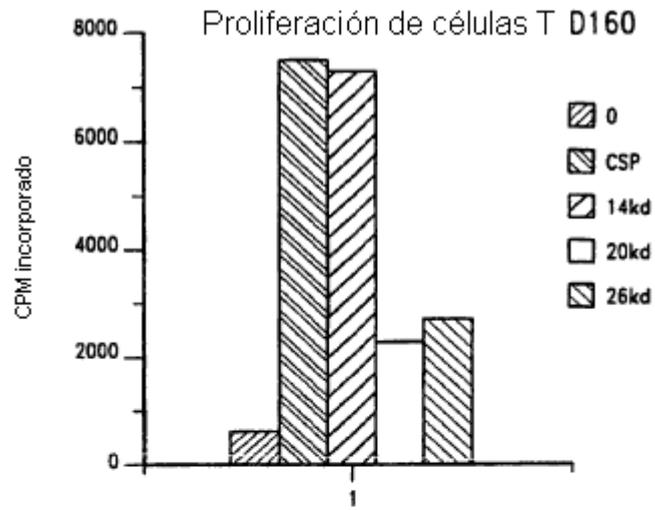
## REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido aislado que comprende:
  - (i) la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 102; o
  - (ii) una porción inmunogénica de SEQ ID NO: 102.
- 5 2. Un polipéptido de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 102.
3. Un polipéptido de acuerdo con la reivindicación 2, que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 102.
4. Un polipéptido de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una porción inmunogénica de SEQ ID NO: 102.
- 10 5. Un polipéptido de acuerdo con la reivindicación 4, que consiste en una porción inmunogénica de SEQ ID NO: 102.
6. Un polipéptido de acuerdo con la reivindicación 4 ó 5, en donde dicha porción inmunogénica tiene una secuencia N-terminal de acuerdo con la SEQ ID NO: 120.
7. Un polipéptido de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dicha porción inmunogénica consiste en residuos 15-96 de la SEQ ID NO: 102.
- 15 8. Una molécula recombinante de ácido desoxirribonucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido que comprende:
  - (i) una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 102; o
  - (ii) una porción inmunogénica de SEQ ID NO: 102.
- 20 9. Una molécula recombinante de ácido desoxirribonucleico de acuerdo con la reivindicación 8, que consiste en una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido que comprende:
  - (i) una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 102; o
  - (ii) una porción inmunogénica de SEQ ID NO: 102.
- 25 10. Una molécula recombinante de ácido desoxirribonucleico de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9, en donde dicho polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 102.
11. Una molécula recombinante de ácido desoxirribonucleico de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicho polipéptido consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 102.
12. Una molécula recombinante de ácido desoxirribonucleico de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9, en donde dicho polipéptido comprende una porción inmunogénica de SEQ ID NO: 102.
- 30 13. Una molécula recombinante de ácido desoxirribonucleico de acuerdo con la reivindicación 12, en donde dicho polipéptido consiste en una porción inmunogénica de SEQ ID NO: 102.
14. Una molécula recombinante de ácido desoxirribonucleico de acuerdo con la reivindicación 12 ó 13, en donde dicha porción inmunogénica tiene una secuencia N-terminal de acuerdo con SEQ ID NO: 120.
15. Una molécula recombinante de ácido desoxirribonucleico de acuerdo con la reivindicación 14, en donde dicha porción inmunogénica consiste en los residuos 15-96 de la SEQ ID NO: 102.
- 35 16. Una molécula recombinante de ácido desoxirribonucleico de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 101.
17. Un vector de expresión que comprende una molécula de ácido desoxirribonucleico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 16.
18. Una célula huésped aislada transformada con un vector de expresión de acuerdo con la reivindicación 17.
- 40 19. Un polipéptido combinado que comprende un polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y una o varias secuencias adicionales de M. tuberculosis inmunogénicas, que se unen por medio de una ligación peptídica.
20. Una composición farmacéutica que comprende un polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un portador fisiológicamente aceptable.

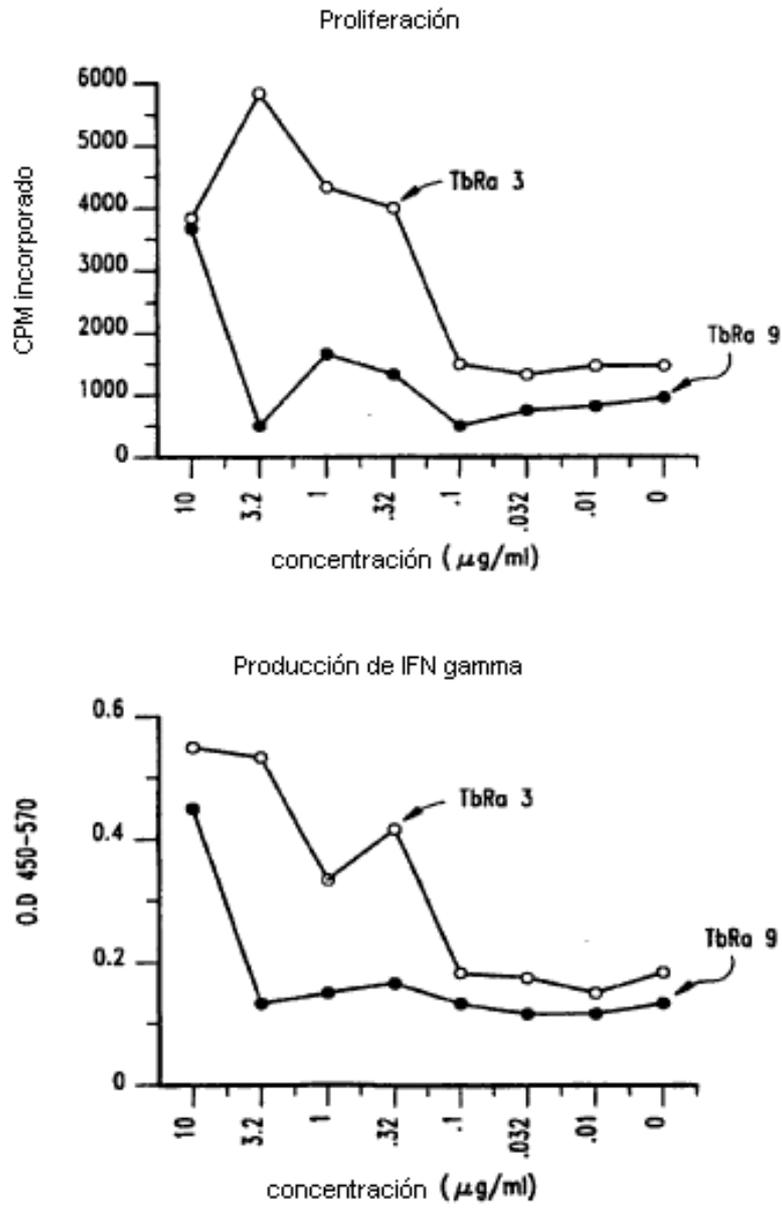
21. Una composición farmacéutica que comprende una molécula de ácido desoxirribonucleico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 16 y un portador fisiológicamente aceptable.
22. Una composición farmacéutica que comprende un polipéptido combinado de acuerdo con la reivindicación 19 y un portador fisiológicamente aceptable.
- 5 23. Una vacuna que comprende un polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un mejorador no específico de respuesta inmune.
24. Una vacuna que comprende una molécula de ácido desoxirribonucleico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 16 y un mejorador no específico de la respuesta inmune.
- 10 25. Una vacuna que comprende un polipéptido combinado de acuerdo con la reivindicación 19 y un mejorador no específico de la respuesta inmune.
26. Una vacuna de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, en donde el mejorador no específico de la respuesta inmune es un adyuvante.
27. Un polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para usar como un medicamento.
28. Un polipéptido de acuerdo con la reivindicación 27 para usar en el tratamiento o la prevención de tuberculosis.
- 15 29. Un polinucleótido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 16 para usar como un medicamento.
30. Un polinucleótido de acuerdo con la reivindicación 29 para usar en el tratamiento o la prevención de tuberculosis.
31. Uso de:
- (i) un polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7;
- (ii) una molécula de ácido desoxirribonucleico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 16; o
- 20 (iii) un polipéptido combinado de acuerdo con la reivindicación 19;
- en la fabricación de una vacuna para inducir inmunidad de protección en un paciente.
32. Uso de un polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la fabricación de un diagnóstico para detectar tuberculosis en un paciente.
33. Un kit de diagnóstico que comprende:
- 25 (a) un polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7; y
- (b) aparato suficiente para poner en contacto dicho polipéptido con las células dérmicas de un paciente.
34. Un método para la producción de un polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que comprende la expresión recombinante de una molécula de ADN de acuerdo con la reivindicación 8 a 16 en una célula huésped.



*Fig. 1A*



*Fig. 1B*



**Fig. 2**