

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 480**

51 Int. Cl.:  
**C07K 16/22** (2006.01)  
**A61K 39/395** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07862940 .9**  
96 Fecha de presentación: **14.12.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2115003**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.11.2009**

54 Título: **Anticuerpos humanos para ligando 4 similar a delta humano**

30 Prioridad:  
**14.12.2006 US 874922 P**  
**07.05.2007 US 916415 P**  
**05.11.2007 US 985323 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**21.08.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**21.08.2012**

73 Titular/es:  
**REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.**  
**777 OLD SAW MILL RIVER ROAD**  
**TARRYTOWN, NY 10591, US**

72 Inventor/es:  
**PAPADOPOULOS, Nicholas J.;**  
**MARTIN, Joel H.;**  
**SMITH, Eric;**  
**NOGUERA-TROISE, Irene y**  
**THURSTON, Gavin**

74 Agente/Representante:  
**Ungría López, Javier**

ES 2 386 480 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**

Anticuerpos humanos para ligando 4 similar a delta humano

**5 Antecedentes**

La ruta de señalización de Notch es un sistema para la comunicación célula a célula usada por una amplia gama de eucariotas para muchos procesos biológicos tales como diferenciación, proliferación y homeostasis. 4 similar a delta (DI4) o ligando 4 similar a delta (DII4) (denominado en lo sucesivo "DII4") es un miembro de la familia delta de ligandos Notch que presenta expresión altamente selectiva por endotelio vascular (Shutter y col. (2000) Genes Develop. 14:1313-1318). DII4 es un ligando para receptores Notch, que incluyen Notch1 y Notch 4. Las secuencias de ácido nucleico y de aminoácidos para DII4 humano se muestran en SEC ID N°: 1-2, respectivamente.

Los procedimientos para producir anticuerpos útiles como agentes terapéuticos humanos incluyen generación de anticuerpos quiméricos y anticuerpos humanizados (véase, por ejemplo, el documento U.S. 6.949.245). Véanse, por ejemplo, los documentos WO 94/02602 (Abgenix) y U.S. 6.596.541 (Regeneron Pharmaceuticals) que describen procedimientos de generación de ratones transgénicos no humanos que pueden producir anticuerpos humanos. Hainaud y col. (Cancer Research 2006 66 : (17)) desvelan la función de DLL4 en el remodelado de receptores de tumores.

La solicitud de patente japonesa 2003/047470A2 (Asahi Kasei Kogyo) describe anticuerpos para la porción extracelular de la proteína del ligando Notch humana.

**Breve resumen de la invención**

En un primer aspecto, la invención proporciona anticuerpos humanos, preferentemente anticuerpos humanos recombinantes, que se unen específicamente a ligando 4 similar a delta humano (hDII4). El anticuerpo de la invención es un anticuerpo humano o fragmento de anticuerpo que se une específicamente a ligando 4 similar a delta humano (hDII4), comprendiendo dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo una región variable de la cadena pesada/región variable de la cadena ligera (HCVR/LCVR) seleccionada de los pares de secuencias de aminoácidos de SEC ID N°: 429/437 y 901/903. Estos anticuerpos se caracterizan por unirse a hDII4 con alta afinidad y por la capacidad para neutralizar la actividad de DII4. Los anticuerpos de la invención pueden bloquear la unión de DII4 a su(s) receptor(es) Notch, y por tanto, inhibir la señalización por DII4. Los anticuerpos pueden ser de longitud completa (por ejemplo, un anticuerpo IgG1 o IgG4) o pueden comprender sólo una porción de unión a antígeno (por ejemplo, un fragmento Fab, F(ab')<sub>2</sub> o scFv), y pueden modificarse para efectuar la funcionalidad, por ejemplo, para eliminar funciones efectoras residuales (Glu que elimina funciones efectoras residuales (Reddy y col. (2000) J. Immunol. 164:1925-1933).

La invención proporciona además una molécula de ácido nucleico aislada que codifica un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la invención y un vector que comprende dicha molécula de ácido nucleico.

La invención proporciona adicionalmente una célula huésped que comprende un vector de la invención. En un aspecto relacionado, la invención también proporciona un procedimiento para producir un anticuerpo anti-DII4 humano o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende cultivar células huésped de la invención en condiciones que permitan la producción del anticuerpo o fragmento del mismo y la recuperación del anticuerpo o fragmento así producido.

La invención proporciona además el uso de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo de la invención en la preparación de un medicamento para tratar cáncer en un ser humano.

La invención también proporciona un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la invención para su uso en un procedimiento para tratar cáncer en un paciente humano.

Por tanto, en este documento se describe un anticuerpo que comprende una región variable de la cadena pesada (HCVR) seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 4, 20, 36, 52, 68, 84, 100, 116, 132, 148, 164, 180, 196, 212, 228, 244, 260, 276, 292, 308, 324, 340, 356, 372, 397, 413, 429, 445, 461, 477, 493, 509, 525, 541, 557, 573, 589, 605, 621, 637, 653, 669, 685, 701, 717, 733, 749, 765, 781, 797, 813, 893, 897, 901, 905, 909, 913, 917, 921, 925, 935, 939, 943 y 947 o una secuencia sustancialmente idéntica de la misma. En la invención, la HCVR es la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 429 ó 901.

Adicionalmente, en este documento se describe un anticuerpo que comprende una región variable de la cadena ligera (LCVR) seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 12, 28, 44, 60, 76, 92, 108, 124, 140, 156, 172, 188, 204, 220, 236, 252, 268, 284, 300, 316, 332, 348, 364, 380, 405, 421, 437, 453, 469, 485, 501, 517, 533, 549, 565, 581, 597, 613, 629, 645, 661, 677, 693, 709, 725, 741, 757, 773, 789, 805, 821, 895, 899, 903, 907, 911, 915, 919, 923, 927, 937, 941, 945 y 949 o una secuencia sustancialmente idéntica de la misma. En la invención, la LCVR es la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 437 ó 903.

Adicionalmente, en este documento se describe un anticuerpo que comprende una HCVR seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 4, 20, 36, 52, 68, 84, 100, 116, 132, 148, 164, 180, 196, 212, 228, 244, 260, 276, 292, 308, 324, 340, 356, 372, 397, 413, 429, 445, 461, 477, 493, 509, 525, 541, 557, 573, 589, 605, 621, 637, 653, 669, 685, 701, 717, 733, 749, 765, 781, 797, 813, 893, 897, 901, 905, 909, 913, 917, 921, 925, 935, 939, 943 y 947 o una  
 5 secuencia sustancialmente idéntica de la misma, y una LCVR seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 12, 28, 44, 60, 76, 92, 108, 124, 140, 156, 172, 188, 204, 220, 236, 252, 268, 284, 300, 316, 332, 348, 364, 380, 405, 421, 437, 453, 469, 485, 501, 517, 533, 549, 565, 581, 597, 613, 629, 645, 661, 677, 693, 709, 725, 741, 757, 773, 789, 805, 821, 895, 899, 903, 907, 911, 915, 919, 923, 927, 937, 941, 945 y 949 o una secuencia  
 10 sustancialmente idéntica de la misma. En una realización preferida de la invención, las HCVR/LCVR son los pares de secuencias de aminoácidos SEC ID N°: 429/437 ó 901/903.

Por tanto, en este documento se describe un anticuerpo humano o fragmento de anticuerpo que comprende una región determinante de la complementariedad de la cadena pesada 1 (CDR1) seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 6, 22, 38, 54, 70, 86, 102, 118, 134, 150, 166, 182, 198, 214, 230, 246, 262, 278 294, 310, 326, 342,  
 15 358, 374, 399, 415, 431, 447, 463, 479, 495, 511, 527, 543, 559, 575, 591, 607, 623, 639, 655, 671, 687, 703, 711119, 735, 751, 767, 783, 799, 815, 831, 847, 863 y 879, o una secuencia sustancialmente idéntica de la misma.

Adicionalmente, en este documento se describe un anticuerpo humano o fragmento de anticuerpo que comprende una CDR2 de la cadena pesada seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 8, 24, 40, 56, 72, 88, 104, 120, 136, 152, 168, 184, 200, 216, 232, 248, 264, 280, 296, 312, 328, 344, 360, 376, 401, 417, 433, 449, 465, 481, 497, 513, 529, 545, 561, 577, 593, 609, 625, 641, 657, 673, 689, 705, 721, 737, 753, 769, 785, 801, 817, 833, 849, 865 y  
 20 881, o una secuencia sustancialmente idéntica de la misma.

Adicionalmente, en este documento se describe un anticuerpo humano o fragmento de anticuerpo que comprende una CDR3 de la cadena pesada seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 10, 26, 42, 58, 74, 90, 106, 122, 138, 154, 170, 186, 202, 218, 234, 250, 266, 282, 298, 314, 330, 346, 362, 378, 403, 419, 435, 451, 467, 483, 499, 515, 531, 547, 563, 579, 595, 611, 627, 643, 659, 675, 691, 707, 723, 739, 755, 771, 787, 803, 819, 835, 851, 867 y  
 25 883, o una secuencia sustancialmente idéntica de la misma.

Por tanto, en este documento se describe un anticuerpo humano o fragmento de anticuerpo que comprende una CDR1 de la cadena pesada seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 6, 22, 38, 54, 70, 86. 102, 118, 134, 150, 166, 182, 198, 214, 230, 246, 262, 278 294, 310, 326, 342, 358, 374, 399, 415, 431, 447, 463, 479, 495, 511, 527, 543, 559, 575, 591, 607, 623, 639, 655, 671, 687, 703, 711119, 735, 751, 767, 783, 799, 815, 831, 847, 863 y  
 30 879, o una secuencia sustancialmente idéntica de la misma; una CDR2 de la cadena pesada seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 8, 24, 40, 56, 72, 88, 104, 120, 136, 152, 168, 184, 200, 216, 232, 248, 264, 280, 296, 312, 328, 344, 360, 376, 401, 417, 433, 449, 465, 481, 497, 513, 529, 545, 561, 577, 593, 609, 625, 641, 657, 673, 689, 705, 721, 737, 753, 769, 785, 801, 817, 833, 849, 865 y 881, o una secuencia sustancialmente idéntica de la  
 35 misma; y una CDR3 de la cadena pesada seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 10, 26, 42, 58, 74, 90, 106, 122, 138, 154, 170, 186, 202, 218, 234, 250, 266, 282, 298, 314, 330, 346, 362, 378, 403, 419, 435, 451, 467, 483, 499, 515, 531, 547, 563, 579, 595, 611, 627, 643, 659, 675, 691, 707, 723, 739, 755, 771, 787, 803, 819, 835, 851, 867 y 883, o una secuencia sustancialmente idéntica de la misma. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo puede comprender CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada seleccionadas del grupo que consiste en SEC ID N°: 431/433/435; 374/376/378; 783/785/787; y 799/801/803.

Adicionalmente, en este documento se describe un anticuerpo humano o fragmento de anticuerpo que comprende una CDR1 de la cadena ligera seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 14, 30, 46, 62, 78, 94, 110, 126, 142, 158, 174, 190, 206, 222, 238, 254, 270, 286, 302, 318, 334, 350, 366, 382, 407, 423, 439, 455, 471, 487, 503, 519, 535, 551, 567, 583, 599, 615, 631, 647, 663, 679, 695, 711, 727, 743, 759, 775, 791, 807, 823, 839, 855, 871 y  
 45 887, o una secuencia sustancialmente idéntica de la misma.

Por tanto, en este documento se describe un anticuerpo humano o fragmento de anticuerpo que comprende una CDR2 de la cadena ligera seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:16, 32, 48, 64, 80, 96, 112, 128, 144, 160, 176, 192, 208, 224, 240, 256, 272, 288, 304, 320, 336, 352, 368, 384, 409. 425, 441, 457, 473, 489, 505, 521, 537, 553, 569, 585, 601, 617, 633, 649, 665, 681, 697, 713, 729, 745, 761, 777, 793, 809, 825, 841, 857, 873 y 889,  
 50 o una secuencia sustancialmente idéntica de la misma.

Adicionalmente, en este documento se describe un anticuerpo humano o fragmento de anticuerpo que comprende una CDR3 de la cadena ligera seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 18, 34, 50, 66, 82, 98, 11, 130, 146, 162, 178, 194, 210, 226, 242, 258, 274, 290, 306, 322, 338, 354, 370, 386, 411, 427, 443, 459, 475, 491, 507, 523, 539, 555, 571, 587, 603, 619, 635, 651, 667, 683, 699, 715, 731, 747, 763, 779, 795, 811, 827, 843, 859, 875 y  
 60 891, o una secuencia sustancialmente idéntica de la misma.

Adicionalmente, en este documento se describe un anticuerpo humano o fragmento de anticuerpo que comprende una CDR1 de la cadena ligera seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 14, 30, 46, 62, 78, 94, 110, 126, 142, 158, 174, 190, 206, 222, 238, 254, 270, 286, 302, 318, 334, 350, 366, 382, 407, 423, 439, 455, 471, 487, 503, 519, 535, 551, 567, 583, 599, 615, 631, 647, 663, 679, 695, 711, 727, 743, 759, 775, 791, 807, 823, 839, 855, 871 y  
 65 887, o una secuencia sustancialmente idéntica de la misma.

887, o una secuencia sustancialmente idéntica de la misma; una CDR2 de la cadena ligera seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 16, 32, 48, 64, 80, 96, 112, 128, 144, 160, 176, 192, 208, 224, 240, 256, 272, 288, 304, 320, 336, 352, 368, 384, 409, 425, 441, 457, 473, 489, 505, 521, 537, 553, 569, 585, 601, 617, 633, 649, 665, 681, 697, 713, 729, 745, 761, 777, 793, 809, 825, 841, 857, 873 y 889, o una secuencia sustancialmente idéntica de la misma; y una CDR3 de la cadena ligera seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 18, 34, 50, 66, 82, 98, 11, 130, 146, 162, 178, 194, 210, 226, 242, 258, 274, 290, 306, 322, 338, 354, 370, 386, 411, 427, 443, 459, 475, 491, 507, 523, 539, 555, 571, 587, 603, 619, 635, 651, 667, 683, 699, 715, 731, 747, 763, 779, 795, 811, 827, 843, 859, 875 y 891, o una secuencia sustancialmente idéntica de la misma. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo puede comprender la CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 439/441/443; 382/384/386; 791/793/795; y 807/809/811.

La invención proporciona moléculas de ácidos nucleicos que codifican los anticuerpos, o porciones de unión a antígeno, de la invención. Vectores de expresión recombinantes que llevan los ácidos nucleicos que codifican el anticuerpo de la invención, y células huésped en las que se han introducido tales vectores, también se describen en este documento, ya que son procedimientos de preparación de los anticuerpos de la invención cultivando las células huésped de la invención.

Por tanto, en este documento se describe un anticuerpo que comprende una HCVR codificada por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 3, 19, 35, 51, 67, 83, 99, 115, 131, 147, 163, 179, 195, 211, 227, 243, 259, 275, 291, 307, 323, 339, 355, 371, 396, 412, 428, 444, 460, 476, 492, 508, 524, 540, 556, 572, 588, 604, 620, 636, 652, 668, 684, 700, 716, 732, 748, 764, 780, 796, 812, 892, 896, 900, 904, 908, 912, 916, 920, 924, 934, 938, 942 y 946, o una secuencia sustancialmente similar que tiene al menos el 95% de homología con la misma.

Adicionalmente, en este documento se describe un anticuerpo que comprende una LCVR codificada por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 11, 27, 43, 59, 75, 91, 107, 123, 139, 155, 171, 187, 203, 219, 235, 251, 267, 283, 299, 315, 331, 347, 363, 379, 404, 420, 436, 452, 468, 484, 500, 516, 532, 548, 564, 580, 596, 612, 628, 644, 660, 676, 692, 708, 724, 740, 756, 772, 788, 804, 820, 894, 898, 902, 906, 910, 914, 918, 922, 926, 936, 940, 944 y 948, o una secuencia sustancialmente similar que tiene al menos el 95% de homología con la misma.

Adicionalmente, en este documento se describe un anticuerpo que comprende una HCVR codificada por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 3, 19, 35, 51, 67, 83, 99, 115, 131, 147, 163, 179, 195, 211, 227, 243, 259, 275, 291, 307, 323, 339, 355, 371, 396, 412, 428, 444, 460, 476, 492, 508, 524, 540, 556, 572, 588, 604, 620, 636, 652, 668, 684, 700, 716, 732, 748, 764, 780, 796, 812, 892, 896, 900, 904, 908, 912, 916, 920, 924, 934, 938, 942 y 946, o una secuencia sustancialmente similar que tiene al menos el 95% de homología con la misma, y una LCVR codificada por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 11, 27, 43, 59, 75, 91, 107, 123, 139, 155, 171, 187, 203, 219, 235, 251, 267, 283, 299, 315, 331, 347, 363, 379, 404, 420, 436, 452, 468, 484, 500, 516, 532, 548, 564, 580, 596, 612, 628, 644, 660, 676, 692, 708, 724, 740, 756, 772, 788, 804, 820, 894, 898, 902, 906, 910, 914, 918, 922, 926, 936, 940, 944 y 948, o una secuencia sustancialmente similar que tiene al menos el 95% de homología con la misma.

Adicionalmente, en este documento se describe un anticuerpo humano o fragmento de anticuerpo que comprende una CDR1 de la cadena pesada codificada por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 5, 21, 37, 53, 69, 85, 101, 117, 133, 149, 165, 181, 197, 213, 229, 245, 261, 277, 293, 309, 325, 341, 357, 373, 398, 414, 430, 446, 462, 478, 494, 510, 526, 542, 558, 574, 590, 606, 622, 638, 654, 670, 686, 702, 718, 734, 750, 766, 782, 798, 814, 830, 846, 862 y 878, o una secuencia sustancialmente similar que tiene al menos el 95% de homología con la misma.

Por tanto, en este documento se describe un anticuerpo humano o fragmento de anticuerpo que comprende una CDR2 de la cadena pesada codificada por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 7, 23, 39, 55, 71, 87, 103, 119, 135, 151, 167, 183, 100, 215, 231, 247, 263, 279, 295, 311, 327, 343, 359, 375, 400, 416, 432, 448, 464, 480, 496, 512, 528, 544, 560, 576, 592, 608, 624, 640, 656, 672, 688, 704, 720, 736, 752, 768, 784, 800, 816, 832, 848, 864 y 880, o una secuencia sustancialmente similar que tiene al menos el 95% de homología con la misma.

Adicionalmente, en este documento se describe un anticuerpo humano o fragmento de anticuerpo que comprende una CDR3 de la cadena pesada codificada por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 9, 25, 41, 57, 73, 89, 105, 121, 137, 153, 169, 185, 201, 217, 233, 249, 265, 281, 297, 313, 329, 345, 361, 377, 402, 418, 434, 450, 466, 482, 498, 514, 530, 546, 562, 578, 594, 610, 626, 642, 658, 674, 690, 706, 722, 738, 754, 770, 786, 802, 818, 834, 850, 866 y 882, o una secuencia sustancialmente similar que tiene al menos el 95% de homología con la misma.

Adicionalmente, en este documento se describe un anticuerpo humano o fragmento de anticuerpo que comprende una CDR1 de la cadena pesada codificada por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 5, 21, 37, 53, 69, 85, 101, 117, 133, 149, 165, 181, 197, 213, 229, 245, 261, 277, 293, 309, 325, 341,

357, 373, 398, 414, 430, 446, 462, 478, 494, 510, 526, 542, 558, 574, 590, 606, 622, 638, 654, 670, 686, 702, 718, 734, 750, 766, 782, 798, 814, 830, 846, 862 y 878, o una secuencia sustancialmente similar que tiene al menos el 95% de homología con la misma; una CDR2 de la cadena pesada codificada por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 7, 23, 39, 55, 71, 87, 103, 119, 135, 151, 167, 183, 100, 215, 231, 247, 263, 279, 295, 311, 327, 343, 359, 375, 400, 416, 432, 448, 464, 480, 496, 512, 528, 544, 560, 576, 592, 608, 624, 640, 656, 672, 688, 704, 720, 736, 752, 768, 784, 800, 816, 832, 848, 864 y 880, o una secuencia sustancialmente similar que tiene al menos el 95% de homología con la misma; y una CDR3 de la cadena pesada codificada por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 9, 25, 41, 57, 73, 89, 105, 121, 137, 153, 169, 185, 201, 217, 233, 249, 265, 281, 297, 313, 329, 345, 361, 377, 402, 418, 434, 450, 466, 482, 498, 514, 530, 546, 562, 578, 594, 610, 626, 642, 658, 674, 690, 706, 722, 738, 754, 770, 786, 802, 818, 834, 850, 866 y 882, o una secuencia sustancialmente similar que tiene al menos el 95% de homología con la misma. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo puede comprender CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada codificada por una secuencia de ácidos nucleicos seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 430/432/434; 373/375/377; 782/784/786; y 798/800/802.

Por tanto, en este documento se describe un anticuerpo humano o fragmento de anticuerpo que comprende una CDR1 de la cadena ligera codificada por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 13, 29, 45, 61, 77, 93, 109, 125, 141, 157, 173, 189, 205, 221, 237, 253, 269, 285, 301, 317, 333, 349, 365, 381, 406, 422, 438, 454, 470, 486, 502, 518, 534, 550, 566, 582, 598, 614, 630, 646, 662, 678, 694, 710, 726, 742, 758, 774, 790, 806, 822, 838, 854, 870 y 886, o una secuencia sustancialmente similar que tiene al menos el 95% de homología con la misma.

Adicionalmente, en este documento se describe un anticuerpo humano o fragmento de anticuerpo que comprende una CDR2 de la cadena ligera codificada por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 15, 31, 47, 63, 79, 95, 111, 127, 143, 159, 175, 191, 207, 223, 239, 255, 271, 287, 303, 319, 335, 351, 367, 383, 408, 424, 440, 456, 472, 488, 504, 520, 536, 552, 568, 584, 600, 616, 632, 648, 664, 680, 696, 712, 728, 744, 760, 776, 792, 808, 824, 840, 856, 872, y 888, o una secuencia sustancialmente similar que tiene al menos el 95% de homología con la misma.

Adicionalmente, en este documento se describe un anticuerpo humano o fragmento de anticuerpo que comprende una CDR3 de la cadena ligera codificada por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 17, 33, 49, 65, 81, 97, 113, 129, 145, 161, 177, 193, 209, 225, 241, 257, 273, 289, 305, 321, 337, 353, 369, 385, 410, 426, 442, 458, 474, 490, 506, 522, 538, 554, 570, 586, 602, 618, 634, 650, 666, 682, 698, 714, 730, 746, 762, 778, 794, 810, 826, 842, 858, 874 y 890, o una secuencia sustancialmente similar que tiene al menos el 95% de homología con la misma.

Por tanto, en este documento se describe un anticuerpo humano o fragmento de anticuerpo que comprende una CDR1 de la cadena ligera codificada por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 13, 29, 45, 61, 77, 93, 109, 125, 141, 157, 173, 189, 205, 221, 237, 253, 269, 285, 301, 317, 333, 349, 365, 381, 406, 422, 438, 454, 470, 486, 502, 518, 534, 550, 566, 582, 598, 614, 630, 646, 662, 678, 694, 710, 726, 742, 758, 774, 790, 806, 822, 838, 854, 870 y 886, o una secuencia sustancialmente similar que tiene al menos el 95% de homología con la misma; una CDR2 de la cadena ligera codificada por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 15, 31, 47, 63, 79, 95, 111, 127, 143, 159, 175, 191, 207, 223, 239, 255, 271, 287, 303, 319, 335, 351, 367, 383, 408, 424, 440, 456, 472, 488, 504, 520, 536, 552, 568, 584, 600, 616, 632, 648, 664, 680, 696, 712, 728, 744, 760, 776, 792, 808, 824, 840, 856, 872 y 888, o una secuencia sustancialmente similar que tiene al menos el 95% de homología con la misma; y una CDR3 de la cadena ligera codificada por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 17, 33, 49, 65, 81, 97, 113, 129, 145, 161, 177, 193, 209, 225, 241, 257, 273, 289, 305, 321, 337, 353, 369, 385, 410, 426, 442, 458, 474, 490, 506, 522, 538, 554, 570, 586, 602, 618, 634, 650, 666, 682, 698, 714, 730, 746, 762, 778, 794, 810, 826, 842, 858, 874 y 890, o una secuencia sustancialmente similar que tiene al menos el 95% de homología con la misma. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo puede comprender la CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera codificada por una secuencia de ácidos nucleicos seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 438/440/442; 381/383/385; 790/792/794; y 806/808/810.

Adicionalmente, en este documento se describe un anticuerpo aislado o fragmento de anticuerpo que se une específicamente a hDII4, que comprende una CDR 1, 2 y 3 seleccionada del grupo que consiste en (a) una región CDR1 de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula  $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$  (SEC ID N°: 928) en la que  $X^1$  es Gly;  $X^2$  es Phe o Tyr;  $X^3$  es Thr;  $X^4$  es Phe;  $X^5$  es Ser, Thr o Asn;  $X^6$  es Ser, Asn o Tyr;  $X^7$  es Tyr o Phe; y  $X^8$  es Gly o Ala; (b) una región CDR2 de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula  $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$  (SEC ID N°: 929) en la que  $X^1$  es Ile o Leu;  $X^2$  es Trp o Ser;  $X^3$  es Tyr, Ala o Gly;  $X^4$  es Asp, Ser o Tyr;  $X^5$  es Gly o Asp;  $X^6$  es Ser, Gly, Thr o Val;  $X^7$  es Asn o Asp; y  $X^8$  es Lys o Arg; (c) una región CDR3 de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula  $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12} - X^{13} - X^{14} - X^{15} - X^{16}$  (SEC ID N°: 930) en la que  $X^1$  es Ala o Ser;  $X^2$  es Arg o Lys;  $X^3$  es Asp o Tyr;  $X^4$  es Ser, Gly o His;  $X^5$  es Asp, Ala o Trp;  $X^6$  es Asn, o Phe;  $X^7$  es Tyr, Arg o Lys;  $X^8$  es His o Ser;  $X^9$  es Gly o Trp;  $X^{10}$  es Tyr o Phe;  $X^{11}$  es Glu o Asp;  $X^{12}$  es Gly, His o Pro;  $X^{13}$  es Tyr, Trp o ausente;  $X^{14}$  es Phe o ausente;  $X^{15}$  es Asp o ausente; y  $X^{16}$  es Pro o ausente.

Un anticuerpo o fragmento de anticuerpo descrito en este documento puede comprender CDR 1, 2 y 3 de la cadena pesada seleccionada del grupo que consiste en (a) una región CDR1 de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula  $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$  (SEC ID N°: 928) en la que  $X^1$  es Gly;  $X^2$  es Phe;  $X^3$  es Thr;  $X^4$  es Phe;  $X^5$  es Ser o Asn;  $X^6$  es Ser o Asn;  $X^7$  es Tyr o Phe; y  $X^8$  es Gly o Ala; (b) una región CDR2 de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula  $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$  (SEC ID N°: 929) en la que  $X^1$  es Ile o Leu;  $X^2$  es Trp o Ser;  $X^3$  es Tyr o Gly;  $X^4$  es Asp o Ser;  $X^5$  es Gly;  $X^6$  es Ser, Thr o Val;  $X^7$  es Asn o Asp; y  $X^8$  es Lys o Arg; (c) una región CDR3 de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula  $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12} - X^{13} - X^{14} - X^{15} - X^{16}$  (SEC ID N°: 930) en la que  $X^1$  es Ala o Ser;  $X^2$  es Arg o Lys;  $X^3$  es Asp;  $X^4$  es Gly o His;  $X^5$  es Asp o Ala;  $X^6$  es Phe;  $X^7$  es Tyr o Arg;  $X^8$  es Ser;  $X^9$  es Gly;  $X^{10}$  es Tyr;  $X^{11}$  es Glu;  $X^{12}$  es Gly o His;  $X^{13}$  es Tyr o Trp;  $X^{14}$  es Phe o ausente;  $X^{15}$  es Asp o ausente; y  $X^{16}$  es Pro o ausente.

El anticuerpo aislado o fragmento de anticuerpo descrito en este documento puede comprender adicionalmente (d) una región CDR1 de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula  $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7$  (SEC ID N°: 931) en la que  $X^1$  es Gln;  $X^2$  es Ser;  $X^3$  es Val;  $X^4$  es Arg, Ser o Thr;  $X^5$  es Ser o Gly;  $X^6$  es Ser o Tyr; y  $X^7$  es Tyr o ausente; (e) una región CDR2 de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula  $X^1 - X^2 - X^3$  (SEC ID N°: 932) en la que  $X^1$  es Gly o Asp;  $X^2$  es Ala o Thr; y  $X^3$  es Ser; y (f) una región CDR3 de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula  $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9$  (SEC ID N°: 933) en la que  $X^1$  es Gln;  $X^2$  es Gln o His;  $X^3$  es Tyr, Arg o Ser;  $X^4$  es Gly, Ser o Ala;  $X^5$  es Ser, Asn o Phe;  $X^6$  es Trp o Ser;  $X^7$  es Pro;  $X^8$  es Trp, Pro o Arg; y  $X^9$  es Thr.

El anticuerpo aislado o fragmento de anticuerpo descrito en este documento puede comprender adicionalmente (d) una región CDR1 de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula  $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7$  (SEC ID N°: 931) en la que  $X^1$  es Gln;  $X^2$  es Ser;  $X^3$  es Val;  $X^4$  es Arg o Ser;  $X^5$  es Ser;  $X^6$  es Ser o Tyr; y  $X^7$  es Tyr o ausente; (e) una región CDR2 de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula  $X^1 - X^2 - X^3$  (SEC ID N°: 932) en la que  $X^1$  es Gly o Asp;  $X^2$  es Ala o Thr; y  $X^3$  es Ser; y (f) una región CDR3 de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula  $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9$  (SEC ID N°: 933) en la que  $X^1$  es Gln;  $X^2$  es Gln o His;  $X^3$  es Tyr o Arg;  $X^4$  es Gly o Ser;  $X^5$  es Ser o Asn;  $X^6$  es Trp o Ser;  $X^7$  es Pro;  $X^8$  es Pro o Arg; y  $X^9$  es Thr.

Por tanto, en este documento se describe un anticuerpo completamente humano o fragmento de anticuerpo que se une a hDII4 con una  $CI_{50}$  inferior a aproximadamente 10 nM, como se mide en ensayo *in vitro* o ensayo de bloqueo de DII4 basado en ELISA (descrito más adelante). Un anticuerpo tal puede presentar una  $CI_{50}$  de aproximadamente 500 pM o menos. Un anticuerpo tal puede presentar preferentemente una  $CI_{50}$  de aproximadamente 100 pM o menos.

Adicionalmente, en este documento se describe un anticuerpo monoclonal completamente humano que se une específicamente a e inhibe DII4 humano y presenta una  $CI_{50}$  inferior a o igual a aproximadamente 150 pM, 100 pM, 75 pM o 50 pM, como se mide por el bioensayo de luciferasa inducible por Notch con hDII4-Fc. Como se muestra en la sección experimental más adelante, los anticuerpos anti-hDII4 de la invención no reaccionan de forma cruzada con proteínas delta estrechamente relacionadas tales como hDII1 y hDII3.

Adicionalmente, en este documento se describe un anticuerpo humano aislado, o una porción de unión a antígeno del mismo, que se une a hDII4 con una  $K_D$  inferior a aproximadamente 500 pM, preferentemente inferior a aproximadamente 300 pM, incluso más preferentemente inferior a aproximadamente 100 pM, inferior a aproximadamente 50 pM, inferior a aproximadamente 10 pM, como se ha determinado por resonancia de plasmones superficiales (BIACORE™), por ejemplo, usando hDII4 dímérico (Tabla 2).

En este documento se describen anticuerpos anti-hDII4 que tienen un patrón de glicosilación modificado. En algunas aplicaciones puede ser útil la modificación para eliminar sitios de glicosilación no deseables, o un anticuerpo que carece de un resto de fucosa presente en la cadena de oligosacárido, por ejemplo, para aumentar la función de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) (véase Shield y col. (2002) JBC 277:26733). En otras aplicaciones puede hacerse la modificación de una galactosilación con el fin de modificar la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC).

Por tanto, en este documento se describen anticuerpos anti-hDII4 que se unen a epítopes específicos de hDII4 y pueden bloquear la actividad biológica de hDII4. El dominio extracelular de DII4 está compuesto por un dominio del extremo N, un dominio Delta/Serrate/Lag-2 (DSL) y un tándem de ocho repeticiones similares a factor de crecimiento epidérmico (EGF). Generalmente, los dominios de EGF son reconocidos ya que se producen en aproximadamente los residuos de aminoácidos 218-251 (dominio 1), 252-282 (dominio 2), 284-322 (dominio 3), 324-360 (dominio 4) y 362-400 (dominio 5), con el dominio DSL en aproximadamente los residuos de aminoácidos 173-217 y el dominio del extremo N en aproximadamente los residuos de aminoácidos 27-172 de hDII4 (SEC ID N°: 2).

Un anticuerpo bloqueante descrito en este documento puede unirse dentro de los residuos de aminoácidos 27 a 524 de SEC ID N°: 2. En una realización más específica, un anticuerpo bloqueante descrito en este documento se une a un epítipo dentro de los dominios del extremo N-DSL 27-217 de SEC ID N°: 2; en una realización incluso más

específica, el anticuerpo bloqueante se une a un epítipo dentro de aproximadamente los residuos de aminoácidos 27-172 (dominio del extremo N) o 173-217 (dominio DSL). En otra realización, un anticuerpo bloqueante descrito en este documento se une al epítipo de EGF-2 dentro de aproximadamente los residuos de aminoácidos 252-282 de SEC ID N°: 2.

5 La invención caracteriza una composición que comprende un anticuerpo humano anti-DII4 humano recombinante de la invención y un vehículo aceptable. Adicionalmente, en este documento se describen vectores y células huésped que comprenden vectores que contienen moléculas de ácido nucleico que codifican el anticuerpo humano anti-DII4 de la invención, además de procedimientos de producción de estos anticuerpos novedosos que comprende cultivar  
10 una célula huésped que comprende ácido nucleico que codifica el anticuerpo anti-hDII4 de la invención o un fragmento de anticuerpo en condiciones que permitan la producción de la proteína y la recuperación de la proteína así producida.

15 Adicionalmente, en este documento se describen procedimientos para inhibir la actividad de hDII4 usando un anticuerpo, o porción de unión a antígeno del mismo, de la invención. En una realización, el procedimiento descrito en este documento puede comprender poner en contacto hDII4 con el presente anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo, de forma que hDII4 inhibe la unión al receptor Notch, por ejemplo Notch-1. En otra realización, el procedimiento descrito en este documento comprende administrar un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la invención a un sujeto humano que padece un trastorno que es mejorado por la inhibición de actividad de DII4. El  
20 trastorno tratado es una enfermedad o afección que es superada, mejorada, inhibida o prevenida por eliminación, inhibición o reducción de la actividad de DII4, por ejemplo, vascularización patológica asociada a angiogénesis tumoral y cáncer, enfermedades de inmunodeficiencia, rechazo de trasplante o inflamación; y afecciones neurodegenerativas, por ejemplo, asociadas a enfermedad de priones. Por tanto, en este documento se describe el uso de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo, como se ha descrito anteriormente, en la  
25 preparación de un medicamento para su uso para atenuar o inhibir una enfermedad o trastorno mediado por DII4 en un ser humano.

Otros objetos y ventajas serán evidentes a partir de una revisión de la siguiente descripción detallada.

### 30 Descripción detallada

Antes de describir los presentes procedimientos debe entenderse que la presente invención no se limita a procedimientos particulares y condiciones experimentales descritas, ya que tales procedimientos y condiciones pueden variar. También debe entenderse que la terminología usada en este documento es con el fin de sólo  
35 describir realizaciones particulares, y no pretende ser limitante, ya que el alcance de la presente invención sólo se limitará por las reivindicaciones adjuntas.

Como se usa en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una” y “el”, “la” incluyen referencias plurales, a menos que el contexto dicte claramente de otro modo. Por tanto, por ejemplo, una  
40 referencia a “un procedimiento” incluye uno o más procedimientos y/o etapas del tipo descrito en este documento y/o que serán evidentes para aquellos expertos en la materia tras la lectura de esta divulgación.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que comúnmente es entendido por un experto en la materia a la que pertenece la presente  
45 invención. Aunque cualquier procedimiento y material similar o equivalente a aquellos descritos en este documento puede usarse en la práctica o prueba de la presente invención, ahora se describen procedimientos preferidos y materiales.

### Definiciones

50 “Ligando 4 similar a delta”, “DII4”, “hDII4” se usan indistintamente para referirse a la proteína codificada por la secuencia de ácidos nucleicos de SEC ID N°: 1 y la proteína que tiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 2.

55 El término “anticuerpo”, como se usa en este documento, pretende referirse a moléculas de inmunoglobulina que comprenden cuatro cadenas de polipéptidos, dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) conectadas entre sí por enlaces disulfuro. Cada cadena pesada comprende una región variable de la cadena pesada (abreviada en este documento HCVR o VH) y una región constante de la cadena pesada. La región constante de la cadena pesada comprende tres dominios, CH1, CH2 y CH3. Cada cadena ligera comprende una región variable de la cadena ligera  
60 (abreviada en este documento LCVR o VL) y una región constante de la cadena ligera. La región constante de la cadena ligera comprende un dominio, CL. Las regiones VH y VL pueden subdividirse adicionalmente en regiones de hipervariabilidad, llamadas regiones determinantes de la complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, llamadas regiones estructurales (FR). Cada VH y VL está compuesta por tres CDR y cuatro  
65 FR, dispuestas desde el extremo amino hasta el extremo carboxi en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

El término anticuerpo de “alta afinidad” se refiere a aquellos anticuerpos que tienen una afinidad de unión a hDII4 de al menos  $10^{-8}$  M; preferentemente  $10^{-9}$  M; incluso más preferentemente  $10^{-10}$  M, como se mide por resonancia de plasmones superficiales, por ejemplo, BIACORE™ o ELISA de afinidad por disolución.

- 5 Por el término “constante de disociación lenta” o “Kdis” se indica un anticuerpo que se disocia de hDII4 con una tasa constante de  $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$  o menos, preferentemente  $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$  o menos, como se ha determinado por resonancia de plasmones superficiales, por ejemplo, BIACORE™.

10 Un anticuerpo “neutralizante” o “bloqueante” pretende referirse a un anticuerpo cuya unión a DII4 produce la inhibición de la actividad biológica de DII4. Esta inhibición de la actividad biológica de DII4 puede evaluarse midiendo uno o más indicadores de actividad de DII4 biológica. Estos indicadores de actividad de DII4 biológica pueden evaluarse por uno o más de varios ensayos *in vitro* o *in vivo* convencionales conocidos en la técnica (véanse los ejemplos más adelante). Preferentemente, la capacidad de un anticuerpo para neutralizar la actividad de DII4 se evalúa por la inhibición de la unión de DII4 a un receptor Notch.

15 El término “porción de unión a antígeno” de un anticuerpo (o simplemente “porción de anticuerpo” o “fragmento de anticuerpo”), como se usa en este documento, se refiere a uno o más fragmentos de un anticuerpo que retienen la capacidad para unirse específicamente a un antígeno (por ejemplo, hDII4). Se ha mostrado que la función de unión a antígeno de un anticuerpo puede realizarse por fragmentos de un anticuerpo de longitud completa. Ejemplos de fragmentos de unión englobados dentro del término “porción de unión a antígeno” de un anticuerpo incluyen (i) un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste en los dominios VL, VH, CL y CH1; (ii) un fragmento  $F(ab')_2$ , un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab ligados por un puente disulfuro en la región bisagra; (iii) un fragmento Fd que consiste en los dominios VH y CH1; (iv) un fragmento Fv que consiste en los dominios VL y VH de un único brazo de un anticuerpo, (v) un fragmento dAb (Ward y col. (1989) Nature 241:544-546) que consiste en un dominio VH; y (vi) una CDR aislada. Además, aunque los dos dominios del fragmento Fv, VL y VH, están codificados por genes separados, pueden unirse, usando procedimientos recombinantes, por un ligador sintético que les permite prepararse como una cadena de única proteína en la que las regiones VL y VH se aparean para formar moléculas monovalentes (conocidas como Fv monocatenaria (scFv); véase, por ejemplo, Bird y col. (1988) Science 242:423-426; y Huston y col. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883). Tales anticuerpos monocatenarios también pretenden estar englobados dentro del término “porción de unión a antígeno” de un anticuerpo. También están englobadas otras formas de anticuerpos monocatenarios, tales como diacuerpos. Los diacuerpos son anticuerpos biespecíficos bivalentes en los que los dominios VH y VL se expresan en una única cadena de polipéptidos, pero usando un ligador que es demasiado corto para permitir el apareamiento entre los dos dominios en la misma cadena, forzándose así los dominios a aparearse con dominios complementarios de otra cadena y creando dos sitios de unión a antígeno (véase, por ejemplo, Holliger y col. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448; Poljak y col. (1994) Structure 2:1121-1123).

20 Todavía más, un anticuerpo o porción de unión a antígeno del mismo puede ser parte de una molécula de inmunoadhesión mayor, formada por la asociación covalente o no covalente del anticuerpo o porción de anticuerpo con una o varias proteínas o péptidos. Ejemplos de tales moléculas de inmunoadhesión incluyen el uso de la región de núcleo de estreptavidina para preparar una molécula de scFv tetramérica (Kipriyanov y col. (1995) Human Antibodies and Hybridomas 6:93-101) y el uso de un residuo de cisteína, un péptido de marcador y una marca de polihistidina del extremo C para preparar moléculas scFv bivalentes y biotiniladas (Kipriyanov y col. (1994) Mol. Immunol. 31:1047-1058). Las porciones de anticuerpo, tales como fragmentos Fab y  $F(ab')_2$ , pueden prepararse a partir de anticuerpos completos usando técnicas convencionales, tales como digestión con papaína o pepsina, respectivamente, de anticuerpos completos. Además, los anticuerpos, porciones de anticuerpo y moléculas de inmunoadhesión pueden obtenerse usando técnicas de ADN recombinante convencionales como se describen en este documento.

25 El término “anticuerpo humano”, como se usa en este documento, está previsto que incluya anticuerpos que tienen regiones variables y constantes derivadas de secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana. Los anticuerpos humanos de la invención pueden incluir residuos de aminoácidos no codificados por secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana (por ejemplo, mutaciones introducidas por mutagénesis al azar o específicas para sitio *in vitro* o por mutación somática *in vivo*), por ejemplo, en las CDR y en particular CDR3. Sin embargo, el término “anticuerpo humano”, como se usa en este documento, no pretende incluir anticuerpos en los que secuencias de CDR derivadas de la línea germinal de otras especies de mamífero, tales como un ratón, han sido injertadas en secuencias de la región estructural humana.

30 El término “anticuerpo humano recombinante”, como se usa en este documento, está previsto que incluya todos los anticuerpos humanos que se preparan, expresan, crean o aíslan por medios recombinantes, tales como anticuerpos expresados usando un vector de expresión recombinante transfectado en una célula huésped (descrito adicionalmente más adelante), anticuerpos aislados de una biblioteca de anticuerpos humanos combinatoria recombinante (descrita adicionalmente más adelante), anticuerpos aislados de un animal (por ejemplo, un ratón) que es transgénico para genes de inmunoglobulina humana (véase, por ejemplo, Taylor y col. (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295) o anticuerpos preparados, expresados, creados o aislados por otros medios que implican el corte y empalme de secuencias del gen de inmunoglobulina humana con otras secuencias de ADN. Tales anticuerpos



humanos recombinantes tienen regiones variables y constantes derivadas de las secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana. Sin embargo, en ciertas realizaciones, tales anticuerpos humanos recombinantes se someten a mutagénesis *in vitro* (o, si se usa un animal transgénico para secuencias de Ig humana, mutagénesis somática *in vivo*) y, por tanto, las secuencias de aminoácidos de las regiones VH y VL de los anticuerpos recombinantes son secuencias que, aunque se deriven de y estén relacionadas con las secuencias VH y VL de la línea germinal humana, no pueden existir naturalmente dentro del repertorio de la línea germinal de anticuerpos humanos *in vivo*.

Un “anticuerpo aislado”, como se usa en este documento, pretende referirse a un anticuerpo que está sustancialmente libre de otros anticuerpos que tienen diferentes especificidades antigénicas (por ejemplo, un anticuerpo aislado que se une específicamente a hDII4 está sustancialmente libre de anticuerpos que se unen específicamente a antígenos distintos de hDII4). Sin embargo, un anticuerpo aislado que se une específicamente a hDII4 puede tener reactividad cruzada con otros antígenos, tales como moléculas de hDII4 de otras especies. Además, un anticuerpo aislado puede estar sustancialmente libre de otro material celular y/o productos químicos.

El término “resonancia de plasmones superficiales”, como se usa en este documento, se refiere a un fenómeno óptico que permite el análisis de interacciones bioespecíficas en tiempo real por detección de alteraciones en concentraciones de proteína dentro de una matriz de biosensores, por ejemplo, usando el sistema BIACORE™ (Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Sweden y Piscataway, N.J.).

El término “ $K_D$ ”, como se usa en este documento, pretende referirse a la constante de disociación de una interacción anticuerpo-antígeno particular.

El término “epítotope” incluye cualquier determinante, preferentemente un determinante de polipéptidos, que puede unirse específicamente con una inmunoglobulina o receptor de linfocitos T. En ciertas realizaciones, los determinantes de epítotope incluyen agrupaciones superficiales químicamente activas de moléculas tales como aminoácidos, cadenas laterales de azúcares, grupos fosforilo o grupos sulfonilo y en ciertas realizaciones pueden tener características estructurales tridimensionales específicas, y/o características de carga específicas. Un epítotope es una región de un antígeno que está unida por un anticuerpo. En ciertas realizaciones se dice que un anticuerpo se une específicamente a un antígeno cuando reconoce preferencialmente su antígeno diana en una mezcla compleja de proteínas y/o macromoléculas. En realizaciones preferidas, un anticuerpo se dice que se une específicamente a antígeno cuando la constante de disociación en equilibrio es inferior a o igual a  $10^{-8}$  M, más preferentemente cuando la constante de disociación en equilibrio es inferior a o igual a  $10^{-9}$  M, y lo más preferentemente cuando la constante de disociación es inferior a o igual a  $10^{-10}$  M.

Una proteína o polipéptido es “sustancialmente puro”, “sustancialmente homogéneo” o “sustancialmente purificado” cuando al menos aproximadamente del 60 al 75% de una muestra presenta una única especie de polipéptido. El polipéptido o proteína puede ser monomérico o multimérico. Un polipéptido o proteína sustancialmente puro comprenderá normalmente aproximadamente el 50%, 60, 70%, 80% o el 90% en peso/peso de una muestra de proteína, más normalmente aproximadamente el 95%, y preferentemente será superior al 99% de pureza. La pureza u homogeneidad de la proteína puede indicarse por varios medios muy conocidos en la técnica, tales como electroforesis en gel de poli(acrilamida) de una muestra de proteína, seguido de visualización de una única banda de polipéptidos tras la tinción del gel con una tinción muy conocida en la técnica. Para ciertos fines puede proporcionarse mayor resolución usando HPLC u otros medios muy conocidos en la técnica para la purificación.

El término “análogo o variante de polipéptido” como se usa en este documento se refiere a un polipéptido que comprende un segmento de al menos 25 aminoácidos que tiene identidad sustancial con una parte de una secuencia de aminoácidos y que tiene al menos una de las siguientes propiedades: (1) unión específica a hDII4 bajo condiciones de unión adecuadas, o (2) capacidad para bloquear la unión de DII4 a un receptor Notch. Normalmente, los análogos o variantes de polipéptidos comprenden una sustitución de aminoácidos conservativa (o inserción o delección) con respecto a la secuencia que se produce naturalmente. Los análogos tienen normalmente al menos 20 aminoácidos de longitud, preferentemente al menos 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150 ó 200 aminoácidos de longitud o más, y frecuentemente puede ser tan largo como un polipéptido que se produce naturalmente de longitud completa.

Sustituciones de aminoácidos preferidas son aquellas que: (1) reducen la susceptibilidad a la proteólisis, (2) reducen la susceptibilidad a la oxidación, (3) alteran la afinidad de unión para formar complejos de proteínas, (4) alteran las afinidades de unión, y (4) confieren o modifican otras propiedades fisicoquímicas o funcionales de tales análogos. Los análogos pueden incluir diversas mutaciones de una secuencia distintas de la secuencia de péptidos que se produce naturalmente. Por ejemplo, pueden hacerse sustituciones de un único o de múltiples aminoácidos (preferentemente sustituciones de aminoácidos conservativas) en la secuencia que se produce naturalmente (preferentemente en la porción del polipéptido fuera del (de los) dominio(s) que forma(n) contactos intermoleculares). Una sustitución de aminoácidos conservativa no debería cambiar sustancialmente las características estructurales de la secuencia parental (por ejemplo, un aminoácido de sustitución no debería tender a la rotura de una hélice que se produce en la secuencia parental, o alterar otros tipos de estructura secundaria que caracterizan la secuencia parental). Ejemplos de estructuras secundarias y terciarias de polipéptidos reconocidas en la técnica se describen en Proteins, Structures and Molecular Principles (Creighton 1984 W. H. Freeman and Company, New York; Introduction

to Protein Structure (Branden & Tooze, eds., 1991, Garland Publishing, NY); y Thornton y col. 1991 Nature 354:105.

Los análogos de no péptido se usan comúnmente en la industria farmacéutica como fármacos con propiedades análogas a las del péptido molde. Estos tipos de compuesto no peptídico se llaman “miméticos de péptidos” o “peptidomiméticos” (véase, por ejemplo, Fauchere (1986) J. Adv. Drug Res. 15:29; y Evans y col. (1987) J. Med. Chem. 30:1229). La sustitución sistemática de uno o más aminoácidos de una secuencia consenso con un D-aminoácido del mismo tipo (por ejemplo, D-lisina en lugar de L-lisina) también puede usarse para generar péptidos más estables. Además, los péptidos constreñidos que comprenden una secuencia consenso o una variación de secuencia consenso sustancialmente idéntica pueden generarse mediante procedimientos conocidos en la técnica (Rizo y col. (1992) Ann. Rev. Biochem. 61:387), por ejemplo, añadiendo residuos de cisteína internos que pueden formar puentes disulfuro intramoleculares que ciclan el péptido.

El término “identidad de secuencias en porcentaje” en el contexto de secuencias de ácidos nucleicos se refiere a los residuos en dos secuencias que son los mismos cuando se alinean para correspondencia máxima. La longitud de la comparación de identidad de secuencias puede ser sobre una extensión de al menos aproximadamente nueve nucleótidos o más, normalmente al menos aproximadamente 18 nucleótidos, más normalmente al menos aproximadamente 24 nucleótidos, normalmente al menos aproximadamente 28 nucleótidos, más normalmente al menos aproximadamente 32 nucleótidos, y preferentemente al menos aproximadamente 36, 48 o más nucleótidos. Hay varios algoritmos diferentes conocidos en la técnica que pueden usarse para medir la identidad de secuencias de nucleótidos. Por ejemplo, las secuencias de polinucleótidos pueden compararse usando FASTA, Gap o Bestfit, que son programas en Wisconsin Package versión 10.0, Genetics Computer Group (GCG), Madison, Wis. FASTA, que incluye, por ejemplo, los programas FASTA2 y FASTA3, proporciona alineamientos e identidad de secuencias en porcentaje de las regiones del mejor solapamiento entre las secuencias de consulta y de búsqueda (Pearson (1990) Methods Enzymol. 183:63-98 y (2000) Methods Mol. Biol. 132:185-219). A menos que se especifique de otro modo se usan los parámetros por defecto para un programa o algoritmo particular. Por ejemplo, la identidad de secuencias en porcentaje entre secuencias de ácidos nucleicos pueden determinarse usando FASTA con sus parámetros por defecto (un tamaño de palabra de 6 y el factor NOPAM para la matriz de puntuación) o usando Gap con sus parámetros por defecto como se proporciona en GCG versión 6.1.

Una referencia a una secuencia de ácidos nucleicos engloba su complemento, a menos que se especifique de otro modo. Por tanto, una referencia a una molécula de ácido nucleico que tiene una secuencia particular debería entenderse que engloba su hebra complementaria, con su secuencia complementaria. Generalmente, la materia usa los términos “identidad de secuencias en porcentaje”, “similitud de secuencias en porcentaje” y “homología de secuencias en porcentaje”, indistintamente. En la presente solicitud, estos términos deben tener el mismo significado con respecto a secuencias de ácidos nucleicos.

El término “similitud sustancial” o “similitud de secuencias sustancial”, cuando es con referencia a un ácido nucleico o fragmento del mismo, indica que, cuando se alinean óptimamente con inserciones o deleciones de nucleótidos apropiadas con otro ácido nucleico (o su hebra complementaria), hay identidad de secuencias de nucleótidos en al menos aproximadamente el 90%, preferentemente al menos aproximadamente el 95%, y más preferentemente al menos aproximadamente el 96%, 97%, 98% o el 99% de las bases de nucleótidos, como se mide por cualquier algoritmo de identidad de secuencias muy conocido tal como FASTA, BLAST o Gap, como se trata anteriormente.

Como se aplica a polipéptidos, el término “identidad sustancial” o “sustancialmente idéntico” significa que dos secuencias de péptidos, cuando están óptimamente alineadas, tal como por los programas GAP o BESTFIT usando pesos de hueco por defecto, comparten al menos el 80% de identidad de secuencias, preferentemente al menos el 90% o el 95% de identidad de secuencias, incluso más preferentemente al menos el 98% o el 99% de identidad de secuencias. Preferentemente, las posiciones de residuos que no son idénticas se diferencian por sustituciones de aminoácidos conservativas. Una “sustitución de aminoácidos conservativa” es una en la que un residuo de aminoácido está sustituido por otro residuo de aminoácido que tiene una cadena lateral (grupo R) con propiedades químicas similares (por ejemplo, carga o hidrofobia). En general, una sustitución de aminoácidos conservativa no cambiará sustancialmente las propiedades funcionales de una proteína. En casos en los que dos o más secuencias de aminoácidos se diferencian entre sí por sustituciones conservativas, la identidad de secuencias en porcentaje o el grado de similitud pueden ajustarse al alza para corregir la naturaleza conservativa de la sustitución. Los medios para preparar este ajuste son muy conocidos para aquellos expertos en la materia. Véase, por ejemplo, Pearson (1994) Methods Mol. Biol. 24: 307-331. Ejemplos de grupos de aminoácidos que tienen cadenas laterales con propiedades químicas similares incluyen 1) cadenas laterales alifáticas: glicina, alanina, valina, leucina e isoleucina; 2) cadenas laterales de hidroxilo alifáticas: serina y treonina; 3) cadenas laterales que contienen amida: asparagina y glutamina; 4) cadenas laterales aromáticas: fenilalanina, tirosina y triptófano; 5) cadenas laterales básicas: lisina, arginina e histidina; y 6) cadenas laterales que contienen azufre son cisteína y metionina. Grupos de sustitución de aminoácidos conservativos preferidos son: valina-leucina-isoleucina, fenilalanina-tirosina, lisina-arginina, alanina-valina, glutamato-aspartato y asparagina-glutamina. Alternativamente, una sustitución conservativa es cualquier cambio que tenga un valor positivo en la matriz de probabilidades logarítmicas PAM250 desvelada en Gonnet y col. (1992) Science 256: 1443 45. Una sustitución “moderadamente conservativa” es cualquier cambio que tenga un valor no negativo en la matriz de probabilidades logarítmicas PAM250.

La similitud de secuencias para polipéptidos, que también se denomina en lo sucesivo identidad de secuencias, se mide normalmente usando software de análisis de secuencias. El software de análisis de proteínas hace corresponder secuencias similares usando medidas de similitud asignadas a diversas sustituciones, deleciones y otras modificaciones, que incluyen sustituciones de aminoácidos conservativas. Por ejemplo, GCG contiene programas tales como "Gap" y "Bestfit" que pueden usarse con parámetros por defecto para determinar homología de secuencias o identidad de secuencias entre polipéptidos muy relacionados, tales como polipéptidos homólogos de diferentes especies de organismos o entre una proteína natural y una muteína del mismo. Véase, por ejemplo, GCG versión 6.1. Las secuencias de polipéptidos también pueden compararse usando FASTA usando parámetros por defecto o recomendados, un programa en GCG versión 6.1. FASTA (por ejemplo, FASTA2 y FASTA3) proporciona alineamientos de identidad de secuencias en porcentaje de las regiones del mejor solapamiento entre las secuencias de consulta y de búsqueda (Pearson (2000), arriba). Otro algoritmo preferido cuando se compara una secuencia de la invención con una base de datos que contiene un gran número de secuencias de diferentes organismos es el programa informático BLAST, especialmente blastp o tblastn, usando parámetros por defecto. Véanse, por ejemplo, Altschul y col. (1990) J. Mol. Biol. 215: 403 410 y Altschul y col. (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389 402.

La longitud de secuencias de polipéptidos comparada para homología tendrá generalmente al menos aproximadamente 16 residuos de aminoácidos, normalmente al menos aproximadamente 20 residuos, más normalmente al menos aproximadamente 24 residuos, normalmente al menos aproximadamente 28 residuos, y preferentemente más de aproximadamente 35 residuos. Cuando se busca en una base de datos que contiene secuencias de un gran número de organismos diferentes es preferible comparar secuencias de aminoácidos.

#### Preparación de anticuerpos humanos

Los procedimientos para generar anticuerpos humanos incluyen, por ejemplo, tecnología VELOCIMMUNE® (Regeneron Pharmaceuticals), XENOMOUSE™ (Abgenix), el enfoque de "minilocus" y expresión en fago. La tecnología VELOCIMMUNE® (documento U.S. 6.596.541) engloba un procedimiento de generación de un anticuerpo completamente humano de alta especificidad para un antígeno seleccionado. Esta tecnología implica la generación de un ratón transgénico que tiene un genoma que comprende regiones variables de la cadena pesada y ligera humanas operativamente ligadas a loci de la región constante de ratón endógeno de forma que el ratón produzca un anticuerpo que comprende una región variable humana y una región constante de ratón en respuesta a estimulación antigénica. El ADN que codifica las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras del anticuerpo se aísla y se liga operativamente a ADN que codifica las regiones constantes de la cadena pesada y ligera humanas. Entonces, el ADN se expresa en una célula que puede expresar el anticuerpo completamente humano. En una realización específica, la célula es una célula CHO.

La tecnología XENOMOUSE™ (Green y col. (1994) Nature Genetics 7:13-21) genera un ratón que tiene regiones tanto variables como constantes humanas de loci de tanto la cadena pesada como la cadena ligera kappa. En un enfoque alternativo, otros han utilizado un enfoque de "minilocus" en el que un locus de Ig exógena se imita mediante la inclusión de genes individuales del locus de Ig (véase, por ejemplo, el documento U.S. 5.545.807). El ADN que codifica las regiones variables puede aislarse con o sin ligarse operativamente al ADN que codifica la región constante de la cadena pesada y ligera humana.

Se conocen otros procedimientos de generación de anticuerpos humanos, que incluyen aislamiento de un donante humano. Véase, por ejemplo, el documento U.S. 6.787.637.

Los anticuerpos pueden ser terapéuticamente útiles en el bloqueo de una interacción ligando-receptor o la inhibición de la interacción de componentes del receptor, en vez de en la destrucción de células mediante fijación de complemento y participación en CDC. La región constante de un anticuerpo es importante en la capacidad de un anticuerpo para fijar el complemento y participar en CDC o destrucción de células directa mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC). Por tanto, el isotipo de un anticuerpo puede seleccionarse basándose en la deseabilidad del anticuerpo para fijar el complemento.

Las inmunoglobulinas humanas pueden existir en dos formas que están asociadas a la heterogeneidad bisagra. En una forma, una molécula de inmunoglobulina comprende una construcción de cuatro cadenas estable de aproximadamente 150-160 kDa en la que los dímeros se mantienen juntos por un enlace disulfuro de cadenas pesadas entre las cadenas. En una segunda forma, los dímeros no están ligados por enlaces disulfuro entre las cadenas pesadas y se forma una molécula de aproximadamente 75-80 kDa compuesta por una única cadena ligera y pesada. Estas formas han sido difíciles de separar, incluso después de la purificación por afinidad.

La frecuencia de aparición de la segunda forma en diversos isotipos de IgG intactos es debida a, pero no se limita a, diferencias estructurales asociadas al isotipo de región bisagra del anticuerpo. En realidad, una única sustitución de aminoácidos en la región bisagra de la bisagra de IgG4 humana puede reducir significativamente la aparición de la segunda forma (Angal y col. 1993 Molecular Immunology 30:105) a niveles normalmente observados usando una bisagra de IgG1 humana. La presente invención engloba anticuerpos que tienen una o más mutaciones en la región bisagra, CH2 o CH3 que pueden ser deseables, por ejemplo, en la producción para mejorar el rendimiento, o

modular funciones efectoras.

Los anticuerpos de la invención se preparan preferentemente usando tecnología VELOCIMMUNE®. Un ratón transgénico en el que las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras de la inmunoglobulina endógena se reemplazan por las regiones variables correspondientes humanas se expone al antígeno de interés, y células linfáticas (tales como linfocitos B) se recuperan de ratones que expresan anticuerpos. Las células linfáticas pueden fusionarse con una línea celular de tipo mielóide para preparar líneas celulares de hibridoma inmortales, y tales líneas celulares de hibridoma se criban y se seleccionan para identificar líneas celulares de hibridoma que producen anticuerpos específicos para el antígeno de interés. El ADN que codifica las regiones variables de la cadena pesada y cadena ligera pueden aislarse y ligarse a regiones constantes de la cadena pesada y cadena ligera isotípicas deseables. Una proteína de anticuerpo tal puede producirse en una célula, tal como una célula CHO. Alternativamente, el ADN que codifica los anticuerpos quiméricos específicos para antígeno puede aislarse directamente de linfocitos específicos para antígeno. En diversas realizaciones, el ratón transgénico comprende 12 genes de la cadena pesada variable humana funcional y 11 genes de la cadena ligera kappa variable humana funcional; 25 a 30 genes de la cadena pesada variable humana y de 18 a 20 genes de la cadena ligera kappa variable humana; 43 a 48 genes de la cadena pesada variable humana y 20 a 22 genes de la cadena ligera kappa variable humana; o aproximadamente 80 genes de la cadena pesada variable humana y aproximadamente 40 genes de la cadena ligera kappa variable humana.

En general, los anticuerpos de la presente invención poseen afinidades muy altas, poseyendo normalmente  $K_D$  de aproximadamente  $10^{-9}$  a aproximadamente  $10^{-11}$  M, cuando se mide por unión a antígeno tanto inmovilizado sobre fase sólida como en fase de disolución. Las regiones constantes de ratón se reemplazan por regiones constantes humanas deseadas para generar los anticuerpos completamente humanos de la invención, por ejemplo, IgG1 o IgG4 naturales o modificadas (por ejemplo, SEC ID N°: 950, 951 ó 952). Aunque la región constante seleccionada puede variar según el uso específico, las características de unión a antígeno de alta afinidad y especificidad por diana residen en la región variable.

Cáncer, enfermedades infecciosas, autoinmunidad, inmunodeficiencia, trasplantes, inflamación, lesión y afecciones degenerativas pueden tratarse por modulación del sistema inmunitario. En casos de enfermedad debida a función o hiperactividad inapropiada del sistema inmunitario, tal como autoinmunidad o inflamación, puede mejorarse mediante inhibición de la función de células inmunitarias o reducción de los números de células inmunitarias. Esto puede llevarse a cabo por el bloqueo de señales positivas o la estimulación de señales negativas en poblaciones de células inmunitarias críticas para el proceso de enfermedad, tales como linfocitos T, B o NK, neutrófilos, macrófagos, células presentadoras de antígeno, mastocitos u otros tipos de células. La actividad en exceso también puede inhibirse mediante la eliminación de diversas poblaciones de células inmunitarias por estimulación de apoptosis, elección como diana de receptores de superficie específicos con anticuerpos de agotamiento o conjugados anticuerpo-fármaco, o el bloqueo o alteración de la diferenciación de linajes de células inmunitarias o tipos de células específicos. La función inmunitaria ineficiente o reducida puede producir o agravar trastornos tales como cáncer, enfermedad infecciosa y otras inmunodeficiencias. La hipoactividad del sistema inmunitario puede mejorarse mediante la activación de células inmunitarias por estimulación de señales positivas por reticulación o anticuerpos agonistas o bloqueo de señales negativas. Las poblaciones de células inmunitarias pueden aumentarse por estimulación del desarrollo de algunos o todos los linajes de células inmunitarias, prevención de apoptosis o eliminación de señales inhibidoras. En una aplicación específica, los anticuerpos de la invención son útiles para el tratamiento, inhibición o mejora de una afección o enfermedad tal como, por ejemplo, inmunodeficiencia al cáncer, rechazo de trasplante o inflamación.

### Mapeo de epítopes y tecnologías relacionadas

Para cribar para anticuerpos que se unen a un epítipo particular (por ejemplo, aquellos que bloquean la unión de IgE a su receptor de alta afinidad) puede realizarse un ensayo de bloqueo cruzado rutinario tal como el descrito en Harlow y Lane (1990), arriba. Otros procedimientos incluyen mutantes de cribado de alanina, transferencias de péptidos (Reineke (2004) *Methods Mol Biol* 248:443-63) o análisis de escisión de péptidos. Además, pueden emplearse procedimientos tales como escisión de epítipo, extracción de epítopes y modificación química de antígenos (Tomer (2000) *Protein Science* 9: 487-496).

El término "epítipo" se refiere a un sitio sobre un antígeno al que responden los linfocitos B y/o T. Los epítopes de linfocitos B pueden formarse tanto a partir de aminoácidos contiguos como aminoácidos no contiguos yuxtapuestos por plegamiento terciario de una proteína. Los epítopes formados a partir de aminoácidos contiguos son normalmente retenidos con la exposición a disolventes desnaturizantes, mientras que los epítopes formados por plegamiento terciario se pierden normalmente con el tratamiento con disolventes desnaturizantes. Un epítipo normalmente incluye al menos 3, y más normalmente al menos 5 u 8-10 aminoácidos en una conformación espacial única.

El perfilado asistido por modificación (MAP), también conocido como perfilado de anticuerpos basado en estructura de antígenos (ASAP), es un procedimiento que clasifica grandes números de anticuerpos monoclonales (mAb) dirigidos contra el mismo antígeno según las similitudes del perfil de unión de cada anticuerpo a superficies de

antígeno químicamente o enzimáticamente modificadas (publicación de patente de EE.UU. nº 2004/0101920). Cada categoría puede reflejar un epítipo único tanto distintamente diferente de como parcialmente solapante con epítipo representado por otra categoría. Esta tecnología permite el rápido filtrado de anticuerpos genéticamente idénticos, de forma que la caracterización puede basarse en anticuerpos genéticamente distintos. Si se aplica al cribado de hibridomas, MAP puede facilitar la identificación de clones de hibridomas raros que producen mAb que tienen las características deseadas. MAP puede usarse para clasificar los anticuerpos para hDII4 de la invención en grupos de anticuerpos que se unen a diferentes epítopes.

Agentes útiles para alterar la estructura del antígeno inmovilizado son enzimas tales como, por ejemplo, enzimas proteolíticas, por ejemplo, tripsina, endoproteinasa Glu-C, endoproteinasa Asp-N, quimotripsina, etc. Agentes útiles para alterar la estructura del antígeno inmovilizado también pueden ser agentes químicos tales como ésteres de succinimidilo y su derivado, compuestos que contienen aminos primarias, hidracinas y carbohidracinas, aminoácidos libres, etc.

La proteína de antígeno puede inmovilizarse sobre cualquier superficie de chip de biosensor o perlas de poliestireno. Estas últimas pueden procesarse con, por ejemplo, un ensayo tal como ensayo de detección LUMINEX™ de múltiple (Luminex Corp., Austin, TX). Debido a la capacidad de LUMINEX™ para manipular análisis de múltiple con hasta 100 tipos diferentes de perlas, LUMINEX™ proporciona superficies de antígeno casi ilimitadas con diversas modificaciones, produciendo resolución mejorada en el perfilado de epítopes de anticuerpos durante un ensayo de biosensor.

#### Administración terapéutica y formulaciones

La administración de entidades terapéuticas según la invención se administrará con vehículos, excipientes adecuados y otros agentes que se incorporan en formulaciones para proporcionar transferencia, administración, tolerancia mejorada y similares. Puede encontrarse una multitud de formulaciones apropiadas en el formulario conocido para todo los químicos farmacéuticos: Remington's Pharmaceutical Sciences (15ª ed, Mack Publishing Company, Easton, PA). Estas formulaciones incluyen, por ejemplo, polvos, pastas, pomadas, gelatinas, ceras, aceites, lípidos, vesículas que contienen lípidos (catiónicos o aniónicos) (tales como LIPOFECTIN™), conjugados de ADN, pastas de absorción anhidra, emulsiones de aceite en agua y agua en aceite, emulsiones carbocera (polietilenglicoles de diversos pesos moleculares), geles semisólidos y mezclas semisólidas que contienen carbocera. Cualquiera de las mezclas anteriores puede ser apropiada en los tratamientos y terapias según la presente invención, siempre que el principio activo en la formulación no esté inactivado por la formulación y la formulación sea fisiológicamente compatible y tolerable con la vía de administración. Véase también Powell y col. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol. 52:238-311 y las citas en su interior para información adicional relacionada con excipientes y vehículos muy conocidos para los químicos farmacéuticos.

#### Ejemplos

##### Ejemplo 1. Generación de anticuerpos humanos para DII4 humano.

Pueden inmunizarse ratones mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica (véase, por ejemplo, Harlow y Lane, arriba). En una realización, el antígeno de hDII4 se administra directamente a ratones VELOCIMMUNE® que comprenden loci de ADN que codifican regiones variables de la cadena pesada y regiones variables de la cadena ligera kappa de Ig humana, con un adyuvante para estimular la respuesta inmunitaria. Un adyuvante tal incluye adyuvante completo e incompleto de Freund, sistema de adyuvantes MPL+TDM (Sigma) o RIBI (muramildipéptidos) (véase O'Hagan 2000 Vaccine Adjuvant, de Human Press, Totawa, NJ). La respuesta inmunitaria del anticuerpo se monitoriza por inmunoensayo específico para antígeno convencional. Cuando se logra una respuesta inmunitaria deseada, los linfocitos B que expresan anticuerpo se recogen y se fusionan con células de mieloma de ratón para preservar su viabilidad, formando líneas celulares de hibridoma. Tales líneas celulares de hibridoma se criban y se seleccionan para identificar líneas celulares que producen anticuerpos específicos para antígeno usando ensayos como se describen más adelante.

Alternativamente, células de hibridoma específicas para antígeno pueden aislarse por citometría de flujo. Brevemente, después de la fusión con células de mieloma, las células de hibridoma recogidas se cultivaron durante 10 días en medio HAT. Entonces, las células se recogieron y se tiñeron con DII4 marcado con biotina a 2 mg/ml durante una hora, seguido de la adición de ficoeritrina-estreptavidina. Las células marcadas con fluorescencia se clasificaron por citometría de flujo (una única célula por pocillo en placas de 96 pocillos que contenían medio de crecimiento de hibridomas), se cultivaron durante 8-10 días y los medios acondicionados se cribaron para la presencia de anticuerpos monoclonales funcionalmente deseables, como se describe más adelante.

Anticuerpos anti-hDII4 generados por aislamiento directo de esplenocitos. Anticuerpos específicos para antígeno también pueden aislarse directamente a partir de linfocitos B inmunizados con antígeno sin fusión a células de mieloma, como se describe en la publicación de patente de EE.UU. 2007/0280945A1. Líneas celulares CHO que expresan anticuerpos recombinantes estables se establecieron a partir de los recombinantes apropiados aislados.

**Ejemplo 2. Determinación de la afinidad de unión a antígeno.**

Las constantes de disociación en equilibrio (valores de  $K_D$ ) para la unión de antígeno a los anticuerpos seleccionados anteriormente descritos se determinaron por la superficie cinética en un ensayo de resonancia de plasmones superficiales en biosensores en tiempo real (BIAcore™ 2000). El anticuerpo se capturó en una superficie de anticuerpo policlonal de cabra dirigido contra IgG de ratón creada mediante acoplamiento químico directo a un chip BIAcore™ para formar una superficie de anticuerpo capturado. Concentraciones variables de hDII4 monomérico o hDII4-hFc dimérico se inyectaron sobre las superficies de anticuerpo capturado, y la unión antígeno-anticuerpo y la disociación se monitorizaron en tiempo real. El análisis cinético se realizó para calcular  $K_D$ , constantes de velocidad de disociación y la semivida de la disociación del complejo antígeno /anticuerpo (Tabla 1). Un procedimiento similar se aplicó para medir anticuerpos monoclonales derivados de un único linfocito B modificado para contener un dominio constante de IgG humana. Los anticuerpos se presentaron por reactivo de anticuerpo policlonal de cabra anti-hFc (Jackson Immuno Research Lab) inmovilizado sobre el chip BIAcore™ y se expusieron tanto a proteína DII4-mFc dimérica como a DII4 monomérica (Tabla 2).

La afinidad de unión a antígeno del anticuerpo también puede evaluarse usando un ensayo de competencia en disolución basado en ELISA. Brevemente, sobre una placa de microtitulación de 96 pocillos, los anticuerpos (proteínas purificadas o en medio acondicionado) se mezclaron previamente con diluciones seriadas de proteína de antígeno (monomérica o dimérica) que oscila de 0 a 10  $\mu\text{g/ml}$  con una concentración constante de anticuerpo. Después de una incubación de 2 h del antígeno con el anticuerpo, las disoluciones se transfirieron a una placa de microtitulación previamente recubierta con antígeno para la medición de anticuerpo libre (MAXISORB™, VWR, West Chester, PA). La placa se recubrió con 1  $\mu\text{g/ml}$  de proteína hDII4-hFc en disolución de PBS durante la noche a 4°C y los sitios de unión no específica se bloquearon con BSA durante 2 h. Después de una incubación de 1 h tras la transferencia, la placa se lavó y los anticuerpos unidos a la placa se detectaron con un reactivo de anticuerpo policlonal de cabra dirigido contra IgG de ratón conjugada con HRP (Jackson Immuno Laboratory) y se revelaron usando sustratos colorimétricos (OPTEIA™; BD Biosciences Pharmingen, San Diego, CA). La reacción enzimática se detuvo con ácido fosfórico 1 M, las absorciones ópticas a 450 nm se registraron y los datos se analizaron usando un modelo de respuesta a dosis sigmoide y se informaron los valores de  $CI_{50}$  (Tabla 1).

**TABLA 1**

Anticuerpo	$K_D$ de DII4 (nM)	$K_D$ de DII4-Fc (nM)	$CI_{50}$ de DII4-Fc (nM)
13B6	2,79	0,188	0,06
15E10	0,55	0,023	0,58
22G12	1,29	0,076	0,03
24C8	0,52	0,047	0,01
VAV 2H4-19	1,51	0,611	0,10
VAV 4H10-9	13,70	0,662	0,30
VAV 7B9-9	0,88	0,021	0,27
VAW 10E4-9	89,00	0,468	0,06
VAW 10G11-2	31,30	1,430	1,66
VAW 1C6-1	45,80	0,092	0,25
VAW 1G2-4	83,80	0,035	0,40
VAW 1H2-2	67,00	0,148	0,30
VAW 2H3-2	0,30	0,150	0,26
VAW 3A7-2	1,64	0,162	0,02
VAW 3A9-5	NA	2,510	16,00
VAW 3F12-8	8,12	0,648	0,07
VAW 6B8-12	0,89	0,060	0,43
VAW 6C6-2	91,70	0,092	0,50
VAW 6G12-10	3,74	0,527	0,19
VAW 7C10-11	17,10	0,853	0,28
VAW 8A10-14	1,41	0,648	0,08
VAW 8G1-12	6,09	8,300	8,60

Anticuerpo	K <sub>D</sub> de DII4 (nM)	K <sub>D</sub> de DII4-Fc (nM)	CI <sub>50</sub> de DII4-Fc (nM)
VAW 9B11-2	62,20	0,048	0,00
VAW 9F12-6	16,00	1,350	0,02
VAW 9G10-1	56,10	0,555	0,10

**TABLA 2**

Anticuerpo	K <sub>D</sub> de DII4 (nM)	K <sub>D</sub> de DII4-Fc (nM)
314266-06F12-B7	2,17	0,075
318518-01A04-D5	0,237	0,244
318518-01A10-D8	0,399	0,018
318518-01B09-C3	0,833	0,180
318518-01B11-D4	0,382	0,088
318518-01E07-H2	0,165	0,238
318518-01G04-F3	0,501	0,107
318518-01G05-B5	1,06	0,196
318518-02A07-B3	0,208	0,148
318518-02B06-E2	2,15	0,193
318518-02B08-F7	N/A	N/A
318518-02C04-D1	0,478	0,331
318518-02F05-D10	1,28	0,035
318518-02G03-F2	1,31	0,042
318518-02G04-B11	0,813	0,048
318518-02G08-F11	N/A	N/A
318518-03A03-B2	0,136	0,124
318518-03C10-F2	1,18	0,131
318518-03D04-B5	0,904	0,136
318518-03D07-G11	3,74	0,163
318518-03F04-A6	0,501	0,088
318518-03F06-A3	0,556	0,037
318518-03H03-F3	8,89	0,084
318518-14A06-E7	4,54	0,282
318518-14A07-C4	0,235	0,035
318518-14D08-G1	0,541	0,046
318518-14H08-A2	6,67	0,128
318518-1H08-E9	0,225	0,050

**Ejemplo 3. Inhibición de DII4 e interacción de Notch**

5 La capacidad de los anticuerpos para bloquear la unión de D114 a Notch se evaluó con un inmunoensayo basado en ELISA. Brevemente, la proteína recombinante Notch-hFc se recubrió sobre una placa de 96 pocillos en tampón PBS durante la noche a 4°C a 1 mg/ml, y los sitios de unión no específica se bloquearon con BSA. Esta placa se usó para medir biotina-DII4-hFc libre de las disoluciones de muestras de valoración de anticuerpo. Para preparar las muestras de valoración de anticuerpo, una cantidad constante de biotina-DII4-hFc a 25 pM se mezcló previamente con cantidades variadas de anticuerpo, tanto en medio de acondicionamiento de hibridomas brutos como en proteína de anticuerpo purificada, que oscila de 0 a -50 nM en diluciones seriadas, seguido de incubación de 2 h a temperatura ambiente para permitir la unión anticuerpo-antígeno para alcanzar el equilibrio. Entonces, las disoluciones de muestra equilibrada se transfirieron a las placas recubiertas con Notch-hFc para la medición de biotina-DII4-hFc

10

## ES 2 386 480 T3

libre. Después de 1 hora de unión, la placa se lavó y la biotina-DII4-hFc unida se detectó usando estreptavidina conjugada con HRP (estreptavidina Poly HRP, Pierce Endogen) y se reveló usando sustrato TMB (BD Pharmigen). Los datos se analizaron usando el software GraphPad Prism y los valores de  $CI_{50}$  se determinaron como la cantidad de anticuerpo requerida para lograr el 50% de reducción de biotina-DII4-hFc unida a Notch-Fc recubierta sobre la placa (Tabla 3)

5

**TABLA 3**

<b>Anticuerpo</b>	<b><math>CI_{50}</math> (nM)</b>
VAV 2H4-19	0,01
VAW 3A7-2	0,017
VAW 9G10-1	0,019
VAW 10E4-9	0,032
VAW 8A10-11	0,04
VAW 9F12-6	0,059
VAW 3F12-8	0,066
VAW 1C6-1	0,086
VAW 1G2-4	0,11
VAW 6C6-2	0,119
VAV 7B9-4	0,123
VAW 1H2-2	0,154
VAW 2H3-2	0,168
VAW 6B8-12	0,255
VAW 6G12-10	0,257
VAW 7C10-11	0,273
VAV 4H10-9	0,599
VAW 10G11-2	0,931
VAW 3A9-5	3,8
VAW 8G1-12	10,7
VAW 9B11-2	0,069
15E10*	0,04
22G12	0,10
13B6	0,11
24C8	0,031
314266-06F12-B7	0,07
318518-01A04-D5	0,11
318518-01A10-D8	0,05
318518-01B09-C3	0,03
318518-01B11-D4	0,03
318518-01E07-H2	1,17
318518-01G04-F3	0,02
318518-01G05-B5	1,08
318518-02A07-B3	0,03
318518-02B06-E2	0,09
318518-02B08-F7	N/A
318518-02C04-D1	0,60



Anticuerpo	CI <sub>50</sub> (nM)
318518-02F05-D10	0,16
318518-02G03-F2	0,07
318518-02G04-B11	1,09
318518-02G08-F11	N/A
318518-03A03-B2	0,57
318518-03C10-F2	0,12
318518-03D04-B5	0,04
318518-03D07-G11	0,45
318518-03F04-A6	0,01
318518-03F06-A3	0,02
318518-03H03-F3	0,17
318518-14A06-E7	0,04
318518-14A07-C4	0,02
318518-14D08-G1	0,14
318518-14H08-A2	0,25
318518-1H08-E9	0,03

La capacidad de anticuerpos anti-hDII4 purificados seleccionados para bloquear la unión de DII4 a Notch también se evaluó con el inmunoensayo basado en ELISA descrito anteriormente, modificado reemplazando 25 pM de biotina-DII4-hFc con 30 pM de biotina-DII4-hFc, y reduciendo la duración de la incubación de anticuerpo-antígeno de 2 h a 1 h. Por comodidad, el anticuerpo 318518-01A10-D8 se renombró "REGN281" (HCVR/LCVR de SEC ID N°: 429/437 y hlgG1 de SEC ID N°: 950). Los anticuerpos derivados probados incluyeron REGN421 (HCVR/LCVR de SEC ID N°: 901/903, hlgG1 de SEC ID N°: 950); y REGN422 (HCVR/LCVR de SEC ID N°: 901/903, con hlgG4 modificada de SEC ID N°: 952). Los resultados se muestran en la Tabla 4.

TABLA 4

Anticuerpo	CI <sub>50</sub> (nM)
REGN281	0,042
REGN421	0,045
REGN422	0,039

La capacidad del anticuerpo para neutralizar la función celular mediada por DII4 también se probó *in vitro* usando DII4 que expresa células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC). La inhibición de la expresión génica de hHes1 y EphB2 mediada por Notch en HUVEC con los anticuerpos derivados se monitorizó del siguiente modo: se cultivaron HUVEC de bajo pase en medio MCDB-131 (Vec Technologies). Un día antes del análisis, las células HUVEC se sembraron a una densidad de  $2 \times 10^5$  células/pocillo en placas de 24 pocillos en 1 ml de volumen de medio total. El anticuerpo de prueba u otro inhibidor se añadió directamente a los pocillos de muestra individuales por triplicado seguido de cultivo de 5 horas a 37°C. Al final del periodo de cultivo, el medio se eliminó y el ARN total se aisló usando QIAZOL™ y el kit de tejidos de lípido RNEASY™ (Qiagen). La cuantificación del nivel de ARNm se realizó usando PCR y el ensayo de nucleasa fluorogénica en 5' (ensayo TAQMAN®, Applied Biosystems). Para cada muestra, el ADNc se sintetizó a partir de 1-2 mg de ARN total. El ADNc generado a partir de una cantidad equivalente de ARN de partida (normalmente 25 ng) se cargó por triplicado sobre placas de reacción óptica ABI PRISM™. Para cada muestra de ARN también se ejecutó un control de "no RT" en el que no se añadió transcriptasa inversa para permitir la resta de cualquier contribución de ADN genómico posible a la señal. Se añadió 2x Mastermix (TAQMAN® 2x PCR Mastermix; ABI) a cada reacción para una concentración final de 1x. Adicionalmente, a cada reacción se añadieron la sonda TASMAN® y cebadores para el gen de interés. Cada cebador se usó a una concentración final de 900 nM y la sonda se añadió a una concentración final de 200 nM. Se usó ADN genómico humano como patrón. Los ensayos se realizaron bajo condiciones de TASMAN® convencionales en un instrumento ABI 7900HT. Los niveles de Hes1 y efrina B2 se midieron y se normalizaron a un gen de control endógeno (ciclofilina) (Tabla 5). Sondas y cebadores: sonda Hes1 humana (SEC ID N°: 387); oligonucleótidos: hHes1-869F (SEC ID N°: 388); hHes1-940R (SEC ID N°: 389), sonda efrina B2 humana: hEphB2-773T (SEC ID N°: 390); oligonucleótidos: hEphB2-752F (SEC ID N°: 391), hEphB2-812R (SEC ID N°: 392); ciclofilina humana: sonda: hCiclofilina-343T (SEC ID N°: 393); oligonucleótidos: hCiclofilina-323F (SEC ID N°: 394); hCiclofilina-389R (SEC ID

Nº: 395).

TABLA 5

Anticuerpo	CI <sub>50</sub> de expresión de efrina B2 (nM)	CI <sub>50</sub> de expresión de Hes1 (nM)
22G12	0,379	0,381
15E10	2,56	4,49
VAW 3A7-2	0,409	0,533
314266-06F12-B7	0,239	0,405
318518-01A10-D8	0,305	0,329
318518-01G04-F3	0,088	0,172
318518-01H08-E9	0,413	0,548
318518-02A07-B3	0,398	0,128
318518-03F04-A6	0,158	0,115
318518-03F06-A3	0,304	0,692
318518-014A07-C4	0,175	0,312
318518-014 D08-G1	0,510	0,568
hDII4-hFc	0,843	0,974

- 5 Ensayo de proliferación de HUVEC. La capacidad del anticuerpo para bloquear la inhibición mediada por DII4 del crecimiento de células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC) se probó en un ensayo de proliferación celular *in vitro*. Se obtuvieron células HUVEC de bajo pase y se cultivaron en medio MCDB-131 (Vec Technologies). Un día antes del análisis, placas de cultivo de tejido de 12 pocillos se recubrieron con hDII4-hFc en PBS a 4°C durante la noche (0,2 µg/ml; 0,5 ml de PBS/pocillo). Las placas se lavaron 1x con PBS y se sembraron células HUVEC a una densidad de  $4 \times 10^3$  células/pocillo en 1,0 ml de volumen de medio total. Inmediatamente tras la adición de las células, los anticuerpos anti-hDII4 se añadieron en 0,5 ml de volumen total durante un intervalo de concentraciones para generar una curva de inhibición. Las células se cultivaron durante 96 horas a 37°C. El número de células se cuantificó usando el reactivo CCK-8 (Dojindo). Todos los ensayos se ejecutaron por triplicado (Tabla 6, SB, sin bloqueo).

15

TABLA 6

Anticuerpo	CI <sub>50</sub> (nM)
15E10	0,284
VAW9B11-2	1,868
VAW8D8-12	NB
13B6	5,01
VAW2H4-19	SB
VAW3A7-2	0,198
VAW8A10-14	0,214
22G12	0,888
318518-06F12-B7	2,067
318518-01A10-D8	0,096
318518-01G04-F3	0,106
318518-01H08-E9	0,188
318518-02A07-B3	0,200
318518-03F04-A6	0,184
318518-03F06-A3	0,188
318518-014A07-C4	0,159
318518-014D08-G1	0,165

**Ensayo de luciferasa inducible por Notch.** Se desarrolló un bioensayo para determinar la capacidad de anticuerpos purificados seleccionados para neutralizar la función celular mediada por DII4 *in vitro* usando una línea celular HEK293 manipulada (ATCC) que expresa constitutivamente Notch 1 humano y contiene una luciferasa de acción promotora sensible a Notch. La inhibición de la actividad de luciferasa inducible por Notch se determinó del siguiente modo: 1 día antes del ensayo, cada pocillo de una placa de cultivo de tejido de 96 pocillos opaca se recubrió con 100  $\mu$ l de hDII4-hFc tanto 1 nM como 1,5 nM en PBS durante la noche a 4°C. Las células se sembraron sobre las placas recubiertas a  $2 \times 10^4$  células/pocillo en medio. La proteína de anticuerpo purificada, en diluciones seriadas empezando en 2 nM en medio de células, se incubó con las células a 37°C durante 24 h. La actividad de luciferasa se determinó añadiendo un volumen de pocillo igual de sustrato STEADY-GLO® (Promega) (Tabla 7).

TABLA 7

Anticuerpo	CI <sub>50</sub> (pM)	
	hDII4-hFc 1 nM	hDII4-hFc 1,5 nM
REGN281	50,5	78,7
REGN421	54,4	87,3
REGN422	88,2	131,1

#### Ejemplo 4. Inhibición de la escisión de Notch1

La capacidad de los anticuerpos anti-hDII4 seleccionados para inhibir la escisión de Notch1 se probó por examen de proteína Notch1 escindida total por SDS-PAGE/transferencia Western. Se cultivaron células HUVEC de pase bajo como se ha descrito anteriormente. Un día antes del análisis, placas de 6 pocillos se recubrieron con hDII4-hFc en PBS a 4°C durante la noche (0,2  $\mu$ g/ml; 1,0 ml de PBS/pocillo). Las placas se lavaron 1x con PBS y las células HUVEC se sembraron a  $7,5 \times 10^5$  células/pocillo en 2,0 ml de volumen de medio total. Inmediatamente tras la siembra de las células, el anticuerpo anti-hDII4 se añadió a cada pocillo a cada pocillo a concentración final 10 nM. Las células se cultivaron durante 24 horas a 37°C, tras lo cual se prepararon extractos de células completas y se analizaron por SDS-PAGE. Los niveles de Notch1 escindido se determinaron usando un anticuerpo anti-Notch1 escindido (Va11744) (Cell Signaling) y técnicas de transferencia Western convencionales. Los anticuerpos anti-hDII4 pudieron bloquear enteramente la escisión de Notch1 inducida por placa recubierta con hDII4-hFc (datos no mostrados).

#### Ejemplo 5. Ensayos de ADCC y CDC

La citotoxicidad mediada por célula dependiente de anticuerpo (ADCC) inducida por los dos anticuerpos de prueba (REGN421, REGN422) se evaluó usando un panel de ocho líneas celulares diana con niveles de expresión de hDII4 variables. Las ocho líneas celulares diana fueron (1) HUVEC; (2) HUVEC estimuladas con VEGF 10 nM durante 24 horas; (3) Colo205; (4) células de glioma de rata C6 manipuladas que expresan eGFP; (5) células de glioma de rata C6 manipuladas que expresan hDII4; (6) células HT1080 manipuladas que expresan eGFP; (7) células HT1080 manipuladas que expresan hDII4; y (8) HT29. DII4 o eGFP humano se integraron en la célula C6 o genoma de HT1080 mediante transfección retroviral. Brevemente, células de cada línea celular diana (10.000 células/pocillo en 50  $\mu$ l) se mezclaron primero con un volumen igual de REGN421 o REGN422 seriadamente diluido, produciendo una concentración de anticuerpo final que oscila de 0,169 pM a 10 nM, y se incubó durante 10 min a temperatura ambiente en un formato de placa de 96 pocillos (control = pocillos sin anticuerpo). Por separado, células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC, células efectoras) se prepararon siguiendo un procedimiento de enriquecimiento por centrifugación en gradiente Ficoll-Hypaque convencional. Aproximadamente 300.000 PBMC se añadieron a cada mezcla de anticuerpo y células diana para dar una relación final de células efectoras con respecto a diana de aproximadamente 30:1. Entonces, las placas de 96 pocillos se incubaron durante 4 h a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub> seguido de centrifugación a 250 x g. Los sobrenadantes se recogieron y se ensayaron para actividad de lactato-deshidrogenasa (LDH) usando el sistema de ensayo de citotoxicidad no radiactivo CYTOTOX 96® (Promega). Los resultados se muestran en la Tabla 8. La lisis de células dependiente de dosis inducida por REGN421 sólo se observó en células C6 que expresan hDII4 (col. 5), que presentaron la mayor expresión de hDII4 entre todas las líneas celulares (como se determina por inmunoprecipitación/transferencia Western y citometría de flujo). La máxima citotoxicidad de células en la línea celular C6-hDII4 osciló del 20% al 60%. No se observó lisis de células inducida por REGN421 en las siete líneas celulares diana restantes. REGN422 no indujo lisis de células en ninguna de las líneas celulares diana.

TABLA 8

Ab	% de citotoxicidad máxima							
	1	2	3	4	5	6	7	8
REGN421	0	0	0	0	20-60	0	0	0
REGN422	0	0	0	0	0	0	0	0

La citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) inducida por REGN421 se evaluó usando el mismo panel de líneas celulares descrito anteriormente. Brevemente, células de cada una de las líneas celulares diana (50.000 células/pocillo en 50 µl) se mezclaron primero con un volumen igual de REGN421 seriadamente diluido, produciendo una concentración de anticuerpo final que oscilaba de 0,169 pM a 10 nM, y se incubó durante 10 min a temperatura ambiente en un formato de placa de 96 pocillos. A cada pocillo se añadió suero humano normal, con componentes de complemento (Quidel Corp., San Diego, CA) para dar una concentración de suero final del 5%. Entonces, las placas se incubaron a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub> durante 2 horas, seguido de adición de reactivo CELLTITER-BLUE® (Promega) (controles = pocillos sin anticuerpo y pocillos con anticuerpo pero no suero). Las placas se incubaron durante la noche y se ensayó la supervivencia de células (niveles de CDC). Como control positivo, células Daudi se trataron con rituximab. REGN421 no presentó CDC hacia ninguna de las líneas celulares diana probadas (datos no mostrados).

**Ejemplo 6. Mapeo de epítopes y especificidad**

Con el fin de determinar la especificidad de unión de los epítopes se generó una serie de siete proteínas D114 quiméricas en las que los dominios D114 humanos específicos se sustituyeron en una proteína D114 de ratón del siguiente modo: nº 1 contuvo dominios del extremo N humano y DSL (S27-Q218); nº 2 contuvo dominios del extremo N humano, DSL y EGF-1 (S27-N252); nº 3 contuvo dominios del extremo N humano, DSL, EGF-1 y EGF-2 (S27-Q283); nº 4 contuvo el extremo N humano, DSL, EGF-1, EGF-2, EGF-3, EGF-4 y EGF-5; nº 5 contuvo el dominio del extremo N humano (S27-R172); nº 6 contuvo el dominio DSL humano (V173-Q218); y nº 7 contuvo el dominio EGF-2 humano (E252-D282). Las proteínas quiméricas se fusionaron con un fragmento IgG2a-Fc de ratón y se expresaron en célula CHO-K1. Se recogieron los medios acondicionados y la expresión de proteínas se confirmó por transferencia Western.

La especificidad de unión de anticuerpos de prueba para hDII4, mDII4, y las proteínas quiméricas nº 1, nº 2, nº 3 y nº 4, se probaron del siguiente modo: anticuerpos 22G12, VAW3A7-2 y 15E10 purificados se acoplaron a amina entre 5000-6000 UR sobre el chip CM5. Los medios acondicionados de células CHO K1 que contienen las proteínas DII4 quiméricas, hDII4-mFc, y mDII4-mFc se inyectaron secuencialmente, seguido de regeneración superficial sobre superficies acopladas a anticuerpo. Se usó una superficie de celda de flujo acoplada a amina de blanco como control para la unión no específica de los medios acondicionados. Los resultados se resumen en la Tabla 9. 22G12 se unió a un epítipo entre S27-Q218 de hDII4; VAW3A7-2 se unió a un epítipo entre Q283-E400 hDII4; y 15E10 se unió a un epítipo entre E252-D282 de hDII4.

**TABLA 9**

Anticuerpo	hDII4-mFc	mDII4-mFc	Proteínas quiméricas			
			Nº 1	Nº 2	Nº 3	Nº 4
22G12	+	-	+	+	+	+
VAW3A7-2	+	-	-	-	-	+
15E10	+	-	-	-	+	+

Se determinó la especificidad de unión de mAb de prueba purificados por hDII4, mDII4 y las proteínas quiméricas (descritas anteriormente) (REGN279 = 314266-6F12-B7; REGN287= 318518-1 G04-F3; REGN289= 318518-1H08-E9; REGN290=318518-2A07-B3; REGN306= 318518-3F06-A3). Brevemente, cada proteína DII4 se capturó (70-130 UR) sobre superficies de anticuerpo de cabra dirigido contra IgG de ratón, seguido de inyección de mAb de prueba a una concentración de 100 µg/ml. Un anticuerpo que se unió a mDII4-mFc se usó como control positivo (control positivo= 6C10). Los resultados (Tabla 10) muestran que REGN279 se unió a un epítipo entre S27-Q218 de hDII4; REGN287 se unió entre Q283-E400 de hDII4; REGN289, REGN290 y REGN306 se unieron entre S27-E400 de hDII4.

**TABLA 10**

Anticuerpo	hDII4-mFc	mDII4-mFc	Proteínas de fusión quiméricas de DII4 humano-de ratón						
			nº 1	nº 2	nº 3	nº 4	nº 5	nº 6	nº 7
REGN279	+	-	+	+	+	+	+	-	-
REGN287	+	-	-	-	-	+	-	-	-
REGN289	+	-	+	+	+	+	-	+	-
REGN290	+	-	+	+	+	+	-	+	-
REGN306	+	-	+	+	+	+	-	+	-
Control	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Se realizaron otras determinaciones de especificidad de unión por epítipo como se ha descrito anteriormente con los siguientes anticuerpos de prueba purificados: REGN281=318518-1A10-D8; REGN305=318518-3F04-A6; REGN309=318518-14A07-C4; REGN310=318518-14D08-G1; REGN421 y REGN422. Brevemente, cada una de las proteínas DII4 se capturó (240-470 UR) sobre superficies de anticuerpo de cabra dirigido contra IgG de ratón, seguido de inyección del anticuerpo de prueba a una concentración de 100 µg/ml (Tabla 11).

TABLA 11

Anticuerpo	hDII4-mFc	mDII4-mFc	Proteínas de fusión quiméricas de DII4 humano-de ratón						
			nº 1	nº 2	nº 3	nº 4	nº 5	nº 6	nº 7
REGN281	+	-	+	+	+	+	+	+	-
REGN305	+	-	-	-	-	+	-	-	-
REGN309	+	-	+	+	+	-	+	+	-
REGN310	+	-	-	-	+	+	-	+	+
REGN421	+	-	+	+	+	+	+	+	-
REGN422	+	-	+	+	+	+	+	+	-

**Análisis de transferencia Western.** La especificidad de unión de anticuerpos seleccionados por DII4 quimérico, de ratón y humano se determinó por transferencia Western. Brevemente, hDII4-mFc (200 ng por carril), mDII4-mFc (200 ng por carril) y proteínas quiméricas nº 1 - nº 7 (aproximado 150 ng por carril) se sometieron a electroforesis sobre geles de SDS-PAGE duplicados usando tampón no reductor de muestra. Entonces, cada gel se transfirió a una membrana PVDF. Las transferencias se expusieron primero a REGN421 a 0,2 µg/ml y luego a anticuerpo dirigido contra hIgG conjugada con HRP (Pierce). Las transferencias de control se expusieron a anticuerpo anti-mFc conjugado con HRP (Pierce). **Resultados:** REGN421 reconoció hDII4-mFc y proteínas quiméricas que contienen el dominio del extremo N humano (nº 5), un dominio DSL humano (nº 6), o ambos (nº 1, nº 2, nº 3 y nº 4). REGN421 no reconoció una proteína quimérica que contenía un dominio de EGF-2 humano (nº 7).

**Análisis de la digestión con proteasa.** La unión entre REGN281 y hDII4 se evaluó adicionalmente por digestión con proteasa protectora y cromatografía líquida/espectrometría de masas (EM/CL) usando un HPLC1100 (Agilent) y espectrómetro de masas de trampa iónica clásico LCQ (Thermo). Brevemente, una mezcla de hDII4 y REGN281, en una relación molar de 1:5, o hDII4 solo, se incubó con proteasa durante la noche a tanto 25°C (para la proteasa GluC) como 37°C (para tripsina). Entonces, cada una de las mezclas de digestión proteolíticas resultantes se sometió a EM/CL. Los picos de péptidos únicos presentes en digestos proteolíticos realizados en ausencia de REGN281, que tanto disminuyeron como desaparecieron en digestos proteolíticos realizados en presencia de REGN281, indican posibles sitios de unión de REGN281 sobre hDII4 que se protegieron de la digestión con proteasa por la unión de REGN281 a hDII4. Estos picos de péptidos únicos se analizaron por espectrometría de masas. La masa observada, masa predicha y las secuencias del extremo N de los péptidos se muestran en la Tabla 12.

TABLA 12

Pico	Masa observada	Masa predicha	Péptido hDII4 (SEC ID Nº: 2)	Proteasa	Dominio
G1	521	521,5	Phe37-Glu40	GluC	Extremo N
G2	1362,8	1363,4	Ala121-Glu132	Gluc	Extremo N
T1	758	760,8	Pro49-Arg55	Tripsina	Extremo N
T2	587,1	587,2	Tyr169-Arg172	Tripsina	Extremo N
T3	1607,4	1607,6	Va1173-Arg186	Tripsina	DSL
T4	1399	1400,7	Gly42-Arg55	Tripsina	Extremo N
T5	569,2	569,3	Thr56-Arg59	Tripsina	Extremo N
T7	2615	2613,4	Ile143-Arg166	Tripsina	Extremo N
T8	1807,2	1806,9	Ser27-Arg41	Tripsina	Extremo N

#### Ejemplo 7. Afinidad de unión de anticuerpos purificados por DII4 humano y de mono.

Las afinidades de unión de anticuerpos purificados seleccionados por monómeros de hDII4, DII4 de *M. fascicularis* (mfDII4, SEC ID nº: 956) y DII4 de *M. mulatta* (mmDII4, SEC ID Nº: 957) se determinaron usando BIACORE™ 2000 & 3000. Se usó reactivo de anticuerpo policlonal de cabra anti-hFc inmovilizado sobre un chip BIACORE™ para presentar REGN281, REGN421 y REGN422. Se usaron concentraciones variables de cada proteína, hDII4 (de 12,5

nM a 100 nM), mfDII4 (de 3,13 nM a 100 nM) o mmDII4 (de 12,5 nM a 100 nM) como analito, y se inyectaron sobre las superficies del anticuerpo. La unión antígeno-anticuerpo y la disociación del complejo unido se monitorizaron en tiempo real (Tabla 13).

5

TABLA 13

	ka (M-1s-1)			kd (s-1)			K <sub>D</sub> (nM)		
	hDII4	mfDII4	mmDII4	hDII4	mfDII4	mmDII4	hDII4	mfDII4	mmDII4
REGN281	1,56 x 10 <sup>5</sup>	6,64 x 10 <sup>4</sup>	9,27 x 10 <sup>4</sup>	2,30 x 10 <sup>-5</sup>	2,04 x 10 <sup>-5</sup>	3,05 x 10 <sup>-5</sup>	0,148	0,307	0,329
REGN421	1,63 x 10 <sup>5</sup>	7,28 x 10 <sup>4</sup>	9,70 x 10 <sup>4</sup>	2,17 x 10 <sup>-5</sup>	2,02 x 10 <sup>-5</sup>	3,23 x 10 <sup>-5</sup>	0,133	0,278	0,333
REGN422	1,64 x 10 <sup>5</sup>	8,01 x 10 <sup>4</sup>	9,27 x 10 <sup>4</sup>	2,36 x 10 <sup>-5</sup>	2,88 x 10 <sup>-5</sup>	3,41 x 10 <sup>-5</sup>	0,144	0,360	0,375

Las afinidades de unión de anticuerpos anti-hDII4 hacia dímeros de hDII4 y mmDII4 también se determinaron usando BIACORE™ 2000 y el procedimiento descrito anteriormente, excepto que hDII4 se sustituyó con hDII4-mFc (de 3,13 nM a 100 nM), o mmDII4 con mmDII4-mFc (de 0,78 nM a 25 nM) como analito (Tabla 14).

10

TABLA 14

	ka (M-1 s-1)		kd (s-1)		K <sub>D</sub> (nM)	
	hDII4-mFc	mmDII4-mFc	hDII4-mFc	mmDII4-mFc	hDII4-mFc	mmDII4-mFc
REGN281	3,02 x 10 <sup>5</sup>	3,16 x 10 <sup>5</sup>	4,96 x 10 <sup>-6</sup>	4,64 x 10 <sup>-6</sup>	0,0163	0,0147
REGN421	3,43 x 10 <sup>5</sup>	3,35 x 10 <sup>5</sup>	4,70 x 10 <sup>-6</sup>	3,80 x 10 <sup>-6</sup>	0,0137	0,013
REGN422	3,46 x 10 <sup>5</sup>	4,23 x 10 <sup>6</sup>	4,60 x 10 <sup>-6</sup>	4,15 x 10 <sup>-6</sup>	0,0133	0,0098

#### Ejemplo 8. Reactividad cruzada de anticuerpos con hDII1, hDII3, mDII4 o mfDII4

15 Se determinó la reactividad cruzada de los anticuerpos para proteínas de ligando 1 similar a delta humano (SEC ID N°: 953) y ligando 3 similar a delta humano (SEC ID N°: 954). REGN281, REGN421 y REGN422 se presentaron por un reactivo de anticuerpo policlonal de cabra anti-kappa humana (hK) (Southern Biotech) inmovilizado sobre un chip BIACORE™, y tanto la proteína hDII4-hFc como hDII1-hFc a 100 µg/ml se usaron como analito inyectado sobre las superficies del anticuerpo. Los tres anticuerpos anti-hDII4 sólo se unieron a hDII4-hFc, y no se unieron a hDII1-hFc.

20

Se usó un formato de BIACORE™ alternativo para evaluar la reactividad cruzada entre el anticuerpo anti-hDII4 y tanto hDII1-hFc como hDII3-hFc. Brevemente, los ligandos de hDII4-hFc, hDII1-hFc y hDII3-hFc se ligaron cada uno covalentemente a un chip CM-5, mediante acoplamiento de amina, a un intervalo de UR de aproximadamente 8.000 a 10.000. REGN421, a 300 µg/ml; se inyectó sobre la superficie de cada chip. REGN421 sólo se unió a hDII4-hFc; no se observó unión a tanto hDII1-hFc como a hDII3-hFc. El mismo resultado se observó para REGN422 en lugar de REGN421.

25

Los ensayos de unión basados en OCTET™ se emplearon para determinar la unión entre anticuerpos anti-hDII4 purificados seleccionados y hDII4-hFc, hDII3-hFc, hDII1-hFc, mfDII4-mmh o mDII4-mFc. Brevemente, biosensores FA de alta unión a estreptavidina (ForteBio, Inc., Menlo Park, CA) se incubaron primero con biotina-anti-hK a 5 µg/ml durante 10 min a 30°C para lograr la saturación. Entonces, los biosensores unidos a biotina-anti-hK- se incubaron con anticuerpos REGN281, REGN421 o REGN422, a 20 µg/ml durante 10 min a 30°C, para lograr la saturación. Entonces, los biosensores unidos a anticuerpo se incubaron con tanto hDII4-hFc hDII3-hFc, hDII1-hFc como con mDII4-mFc, a 200 nM, o mfDII4-mmh a 100 nM, durante 10 min a 30°C. Se midieron los cambios en el espesor de la capa biológica después de cada incubación. DII4 humano-hFc y mfDII4-mmh se unió a biosensores unidos a anticuerpo anti-hDII4, mientras que hDII3-hFc, hDII1-hFc y mDII4-mFc no se unieron a biosensores unidos a anticuerpo anti-hDII4.

30

35

#### Ejemplo 9. Efecto del anticuerpo anti-hDII4 sobre el crecimiento tumoral

40

El efecto de REGN421 sobre el crecimiento tumoral se evaluó sobre tumores implantados en ratones con inmunodeficiencia combinada grave (SCID) que expresan una proteína DII4 humanizada (SCIDxhDII4). Brevemente, el ratón con DII4 humanizado se produjo reemplazando el dominio extracelular completo del gen DII4 de ratón con la región extracelular correspondiente del gen DII4 humano (7kb) en citoblastos embrionarios (ES). Ratones con hDII4 homocigóticos se generaron y se reprodujeron en población de referencia de SCID. Entonces, a cada ratón se le implantó subcutáneamente (SC) 2,5 x 10<sup>6</sup> células tumorales HT1080 humanas. Después de establecerse los tumores en los ratones (~ 100-150 mm<sup>3</sup>, 18 días después de la implantación), los ratones se midieron y se trataron con hFc, hDII4-Fc o REGN421. Un total de 7 ratones se dividieron en tres grupos. El primer grupo (n=3) se trató subcutáneamente con hFc a 25 mg/kg; el segundo grupo (n=1) se trató con hDII4-Fc a 25 mg/kg; y el tercer grupo (n=3) se trató con REGN421 a 10 mg/kg. Los tratamientos se repitieron cada 48 horas empezando en el día 18. Las

45

50

mediciones de tumores *in vivo* se obtuvieron tres días antes del tratamiento inicial (día 15), en el mismo día de cada tratamiento (días 18, 20 y 22) y en el día 25. El tamaño del tumor se calculó usando la fórmula  $l \times w^2/2$ . Los resultados se muestran en la Tabla 15. En el día 25, los ratones se sacrificaron y cada tumor se extirpó y se midió *ex vivo* y se calculó (longitud x ancho x profundidad) (Tabla 16).

5 Además, un grupo de ratones con SCID que expresa mDII4 endógeno (n=2) se implantó con células tumorales y se trató con hDII4-Fc (25 mg/kg) siguiendo el mismo programa de dosificación.

**TABLA 15**

Ratón	Tratamiento	Tamaño del tumor (mm <sup>3</sup> )				
		Día 15	Día 18	Día 20	Día 22	Día 25
SCID	hDII4-hFc	162,0	232,8	320,0	336,0	253,1
SCID	hDII4-hFc	22,5	117,0	117,0	108,0	68,8
SCIDxhDI14	hDII4-h Fc	288,0	320,0	352,0	446,0	320,0
SCIDxhDII4	hFc	162,0	288,0	320,0	500,0	550,0
SCIDxhDII4	hFc	162,0	220,5	352,0	662,0	661,5
SCIDxhDII4	hFc	93,8	135,0	179,6	352,0	726,0
SCIDxhDII4	REGN421	144,0	245,0	320,0	162,0	144,0
SCIDxhDII4	REGN421	87,5	162,0	153,0	225,0	135,0
SCIDxhDII4	REGN421	144,0	196,0	272,0	162,0	152,5

10

**TABLA 16**

Ratón	Tratamiento	Tamaño del tumor (mm <sup>3</sup> )
SCID	hDII4-hFc	308,0
SCID	hDII4-hFc	105,0
SCIDxhDII4	hDII4-hFc	480,0
SCIDxhDII4	hFc	924,0
SCIDxhDII4	hFc	1020,0
SCIDxhDII4	hFc	792,0
SCIDxhDII4	REGN421	168,0
SCIDxhDII4	REGN421	84,0
SCIDxhDII4	REGN421	189,0

ES 2 386 480 T3

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

5 <120> Anticuerpos humanos para ligando 4 similar a delta humano

<130> 6040A-WO

<140> Para asignar

10 <141> 14-12-2007

<150> 60/874.922

<151> 14-12-2006

15 <150> 60/916.415

<151> 07-05-2007

<150> 60/985.323

<151> 05-11-2007

20 <160> 957

<170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

25 <210> 1

<211> 2058

<212> ADN

<213> Homo sapiens

30 <400> 1

```

atggcggcag cgtcccggag cgcctctggc tgggcgctac tgctgctggt ggcactttgg 60
cagcagcgcg cggccggctc cggcgtcttc cagctgcage tgcaggagtt catcaacgag 120
cgcggcgctac tggccagtgg gcggccttgc gagcccggct gccggacttt cttccgcgtc 180
tgcccttaagc acttccaggc ggtcgtctcg cccggaccct gcaccttcgg gacctctccc 240
acgccgggat tgggcaccaa ctecttcgct gtccgggacg acagtagcgg cggggggcgc 300
aacctctccc aactgccott caatttcacc tggccgggta ccttctcgtc catcatcgaa 360
gcttggcagc cgcagggaga cgacctgcgg ccagaggcct tgccaccaga tgcactcctc 420
agcaagatcg ccattccagg ctccctagct gtgggtcaga actggttatt ggatgagcaa 480
accagcacc cacaaggct gcgctactct taccgggtca tctgcagtga caactactat 540
ggagacaact gctcccgcct gtgcaagaag cgcaatgacc acttcggcca ctatgtgtgc 600
cagccagatg gcaacttgtc ctgcctgccc ggttggactg gggaatattg ccaacagcct 660
atctgtcttt cgggctgtca tgaacagaat ggctactgca gcaagccagc agagtgcctc 720
tgccgcccag gctggcaggg cgggctgtgt aacgaatgca tccccacaa tggctgtcgc 780
cacggcacct gcagcactcc ctggcaatgt acttgtgatg agggctgggg aggcctggtt 840
tgtgaccaag atctcaacta ctgcaccac cactcccctat gcaagaatgg ggcaacgtgc 900
tccaacagtg ggcagcgaag ctacacctgc acctgtcgcc caggctacac tgggtgtggc 960
tgtgagctgg agctcagcga gtgtgacagc aacctctgtc gcaatggagg cagctgtaag 1020
gaccaggagg atggtacca ctgcctgtgt cctccgggct actatggcct gcattgtgaa 1080
cacagcact tgagctgcgc cgactcccc tgettcaatg ggggctcctg ccgggagcgc 1140
aaccaggggg ccaactatgc ttgtgaatgt ccccccact tcaccggctc caactgcgag 1200
aagaaagtgg acaggtgcac cagcaacccc tgtgccaacg ggggacagtg cctgaaccca 1260
ggtccaagcc gcatgtgccg ctgccgtcct ggattcacgg gcacctactg tgaactccac 1320
gtcagcgact gtgccgtaa cccttgcgcc caagggtgca cttgccatga cctggagaat 1380
gggctcatgt gcacctgcc tgcggcttc tctggccgac gctgtgaggt gcgacatcc 1440
atcgatgctt gtgcctcgag tccctgcttc aacagggcca cctgctacac cgacctctcc 1500
acagacacct ttgtgtgcaa ctgcccttat ggctttgtgg gcagccgctg cgagtcccc 1560
gtgggcttgc cgcacagctt cccctgggtg gccgtctcgc tgggtgtggg gctggcagtg 1620
ctgctggtac tgetgggcat ggtggcagtg gctgtgcggc agctgcccgt tcgacggccg 1680
gacgagggca gcagggaagc catgaacaac ttgtcggact tccagaagga caacctgatt 1740
cctgcccgcc agcttaaaaa cacaaaccag aagaaggagc tggaaagtga ctgtggcctg 1800
gacaagtcca actgtggcaa acagcaaac cacacattgg actataatct ggcccagggg 1860
cccctggggc gggggaccat gccaggaaag tttcccaca gtgacaagag cttaggagag 1920
aaggcggcac tgcggttaca cagtgaaaag ccagagtgtc ggatattcag gatattctcc 1980
cccagggact ccatgtacca gtctgtgtgt ttgatattcag aggagaggaa tgaatgtgtc 2040

```



**attgccacgg aggtataa**

**2058**

5  
<210> 2  
<211> 685  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 2

Met Ala Ala Ala Ser Arg Ser Ala Ser Gly Trp Ala Leu Leu Leu Leu  
 1 5 10 15  
 Val Ala Leu Trp Gln Gln Arg Ala Ala Gly Ser Gly Val Phe Gln Leu  
 20 25 30  
 Gln Leu Gln Glu Phe Ile Asn Glu Arg Gly Val Leu Ala Ser Gly Arg  
 35 40 45  
 Pro Cys Glu Pro Gly Cys Arg Thr Phe Phe Arg Val Cys Leu Lys His  
 50 55 60  
 Phe Gln Ala Val Val Ser Pro Gly Pro Cys Thr Phe Gly Thr Val Ser  
 65 70 75 80  
 Thr Pro Val Leu Gly Thr Asn Ser Phe Ala Val Arg Asp Asp Ser Ser  
 85 90 95  
 Gly Gly Gly Arg Asn Pro Leu Gln Leu Pro Phe Asn Phe Thr Trp Pro  
 100 105 110  
 Gly Thr Phe Ser Leu Ile Ile Glu Ala Trp His Ala Pro Gly Asp Asp  
 115 120 125  
 Leu Arg Pro Glu Ala Leu Pro Pro Asp Ala Leu Ile Ser Lys Ile Ala  
 130 135 140  
 Ile Gln Gly Ser Leu Ala Val Gly Gln Asn Trp Leu Leu Asp Glu Gln  
 145 150 155 160  
 Thr Ser Thr Leu Thr Arg Leu Arg Tyr Ser Tyr Arg Val Ile Cys Ser  
 165 170 175  
 Asp Asn Tyr Tyr Gly Asp Asn Cys Ser Arg Leu Cys Lys Lys Arg Asn  
 180 185 190  
 Asp His Phe Gly His Tyr Val Cys Gln Pro Asp Gly Asn Leu Ser Cys  
 195 200 205  
 Leu Pro Gly Trp Thr Gly Glu Tyr Cys Gln Gln Pro Ile Cys Leu Ser  
 210 215 220  
 Gly Cys His Glu Gln Asn Gly Tyr Cys Ser Lys Pro Ala Glu Cys Leu  
 225 230 235 240  
 Cys Arg Pro Gly Trp Gln Gly Arg Leu Cys Asn Glu Cys Ile Pro His  
 245 250 255  
 Asn Gly Cys Arg His Gly Thr Cys Ser Thr Pro Trp Gln Cys Thr Cys  
 260 265 270  
 Asp Glu Gly Trp Gly Gly Leu Phe Cys Asp Gln Asp Leu Asn Tyr Cys  
 275 280 285  
 Thr His His Ser Pro Cys Lys Asn Gly Ala Thr Cys Ser Asn Ser Gly  
 290 295 300  
 Gln Arg Ser Tyr Thr Cys Thr Cys Arg Pro Gly Tyr Thr Gly Val Asp  
 305 310 315 320  
 Cys Glu Leu Glu Leu Ser Glu Cys Asp Ser Asn Pro Cys Arg Asn Gly  
 325 330 335  
 Gly Ser Cys Lys Asp Gln Glu Asp Gly Tyr His Cys Leu Cys Pro Pro  
 340 345 350  
 Gly Tyr Tyr Gly Leu His Cys Glu His Ser Thr Leu Ser Cys Ala Asp  
 355 360 365  
 Ser Pro Cys Phe Asn Gly Gly Ser Cys Arg Glu Arg Asn Gln Gly Ala  
 370 375 380  
 Asn Tyr Ala Cys Glu Cys Pro Pro Asn Phe Thr Gly Ser Asn Cys Glu  
 385 390 395 400  
 Lys Lys Val Asp Arg Cys Thr Ser Asn Pro Cys Ala Asn Gly Gly Gln  
 405 410 415  
 Cys Leu Asn Arg Gly Pro Ser Arg Met Cys Arg Cys Arg Pro Gly Phe  
 420 425 430  
 Thr Gly Thr Tyr Cys Glu Leu His Val Ser Asp Cys Ala Arg Asn Pro  
 435 440 445  
 Cys Ala His Gly Gly Thr Cys His Asp Leu Glu Asn Gly Leu Met Cys

450		455		460
Thr Cys Pro Ala Gly Phe Ser Gly Arg Arg Cys Glu Val Arg Thr Ser				
465		470		475
Ile Asp Ala Cys Ala Ser Ser Pro Cys Phe Asn Arg Ala Thr Cys Tyr				480
		485		490
Thr Asp Leu Ser Thr Asp Thr Phe Val Cys Asn Cys Pro Tyr Gly Phe				495
		500		505
Val Gly Ser Arg Cys Glu Phe Pro Val Gly Leu Pro Pro Ser Phe Pro				510
		515		520
Trp Val Ala Val Ser Leu Gly Val Gly Leu Ala Val Leu Leu Val Leu				525
		530		535
Leu Gly Met Val Ala Val Ala Val Arg Gln Leu Arg Leu Arg Arg Pro				540
545		550		555
Asp Asp Gly Ser Arg Glu Ala Met Asn Asn Leu Ser Asp Phe Gln Lys				560
		565		570
Asp Asn Leu Ile Pro Ala Ala Gln Leu Lys Asn Thr Asn Gln Lys Lys				575
		580		585
Glu Leu Glu Val Asp Cys Gly Leu Asp Lys Ser Asn Cys Gly Lys Gln				590
		595		600
Gln Asn His Thr Leu Asp Tyr Asn Leu Ala Pro Gly Pro Leu Gly Arg				605
		610		615
Gly Thr Met Pro Gly Lys Phe Pro His Ser Asp Lys Ser Leu Gly Glu				620
625		630		635
Lys Ala Pro Leu Arg Leu His Ser Glu Lys Pro Glu Cys Arg Ile Ser				640
		645		650
Ala Ile Cys Ser Pro Arg Asp Ser Met Tyr Gln Ser Val Cys Leu Ile				655
		660		665
Ser Glu Glu Arg Asn Glu Cys Val Ile Ala Thr Glu Val				670
		675		680
				685

<210> 3  
 <211> 358  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

<400> 3

```

gaggtgcaac tggaggagtc tgggggagggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt acctattgga tgaactgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg aatcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agtcgaggac acggctgtat attactgtgc gngaaaatgg 300
aacaactgga acccggagga gaactggggc caggaaccc tggtcaccgt ctctcag 358
    
```

<210> 4  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

<400> 4

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

5 <210> 5  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 5  
 ggattcacct ttagtaccta ttgg 24

15 <210> 6  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 6

**Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Trp**  
**1 5**

25 <210> 7  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 7  
 ataaaccaag atggaagtga gaaa 24

40 <210> 8  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 8

**Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys**  
**1 5**

5 <210> 9  
 <211> 36  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 9  
 gcgagaaaat ggaacaactg gaaccggag gagaac 36

15 <210> 10  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 10

**Ala Arg Lys Trp Asn Asn Trp Asn Pro Glu Glu Asn**  
**1 5 10**

25 <210> 11  
 <211> 337  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 11

```

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggctcc 60
atctcctgca ggtctagtea gagcctcctg cataatagtg gatacaactt tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctctgatct atttgcgttc taatcgggcc 180
tccggggctc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaagatc 240
agaagagtgg aggetgagga tgttgggatt tattactgca tgcaagctct acacactcct 300
tacacttttg gccaggggac caaggtggag atcaaac 337
  
```

40 <210> 12  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintético

<400> 12

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

5 <210> 13  
 <211> 33  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 13  
 cagagcctcc tgcataatag tggatacaac ttt 33

15 <210> 14  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 14

**Gln Ser Leu Leu His Asn Ser Gly Tyr Asn Phe**  
**1 5 10**

25 <210> 15  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 15  
 ttgcgttct 9

40 <210> 16  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 16

**Leu Arg Ser**  
**1**

5  
 <210> 17  
 <211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

10  
 <400> 17  
 atgcaagctc tacacactcc ttacact 27

15  
 <210> 18  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

20  
 <400> 18

**Met Gln Ala Leu His Thr Pro Tyr Thr**  
**1 5**

25  
 <210> 19  
 <211> 376  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30  
 <220>  
 <223> Sintético

<400> 19

```

gagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt cacctttagt agctattgga tgacctgggt ccgccagget 120
ccaggggaagg ggctggagt ggtggccaac ataaaacaag atggaagtga gaaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcacctgc tccagagaca acgccaagaa ctcagtgtat 240
ctgcaaatga gcagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagattgg 300
aactatggcc ccgattacta ctactaccac ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcacctctc cctcag 376
    
```

35  
 <210> 20  
 <211> 125  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

40  
 <400> 20

45

```

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

```

5 <210> 21  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 21  
 ggattcacct ttagtagcta ttgg 24

15 <210> 22  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 22

**Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp**  
**1 5**

25 <210> 23  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 23  
 ataaaacaag atggaagtga gaaa 24

40 <210> 24  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 24



**Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys**  
**1 5**

5 <210> 25  
 <211> 54  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 25  
 gcgagagatt ggaactatgg ccccgattac tactactacc acggtttgga cgtc 54

15 <210> 26  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 26

**Ala Arg Asp Trp Asn Tyr Gly Pro Asp Tyr Tyr Tyr Tyr His Gly Leu**  
**1 5 10 15**  
**Asp Val**

25 <210> 27  
 <211> 322  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 27

**gacctccaga tgaccagtc tccgtcctcc ctgtctgtat ctgtaggaga cagagtcacc 60**  
**atcaacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtttca gcagaaacca 120**  
**gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180**  
**aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgctgcct 240**

**gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatactt acccgtacac ttttggccag 300**  
**gggaccaagc tggagatcaa ac 322**

40 <210> 28  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintético

<400> 28

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

5  
 <210> 29  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10  
 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 29  
 cagggcatta gaaatgat 18

15  
 <210> 30  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20  
 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 30

25  
**Gln Gly Ile Arg Asn Asp**  
**1 5**

30  
 <210> 31  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

35  
 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 31  
 gctgcatcc 9

40  
 <210> 32  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45  
 <220>  
 <223> Sintético

<400> 32

**Ala Ala Ser**  
**1**

<210> 33

<211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> Sintético

<400> 33  
 ctacagcata atactaccc gtacact 27

10

<210> 34  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15

<220>  
 <223> Sintético

20

<400> 34

Leu	Gln	His	Asn	Thr	Tyr	Pro	Tyr	Thr
1								5

<210> 35  
 <211> 361  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25

<220>  
 <223> Sintético

30

<400> 35

```

caggggcagt tggaggagtc tgggggaggc gtgggccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tccctgtgaag catctggatt cagtttcaga agttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaggg gactggagtg gatggcagtt atttggtaag atggcagtaa gacatactat 180
acagagtccg tgacgggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctatat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgttt attactgtgc gagcggtttt 300
tcagtgcctg ccacgatcct tgacaactgg ggccagggaa ccctggtctc cgtctcctca 360
g                                                                                               361
  
```

35

<210> 36  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40

<220>  
 <223> Sintético

<400> 36

Gln Gly Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg  
 1 5 10  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Ser Phe Arg Ser Tyr  
 20 25 30

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

5 <210> 37  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 37  
 ggattcagtt tcagaagtta tggc 24

15 <210> 38  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 38

Gly Phe Ser Phe Arg Ser Tyr Gly  
 1 5

25 <210> 39  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 39  
 attggtacg atggcagtaa gaca 24

40 <210> 40  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 40

Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Thr  
 1 5

5 <210> 41  
 <211> 39  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 41  
 gcgagcgggtt ttcagtgcc tgccacgatc ctgacaac 39

15 <210> 42  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 42

Ala Ser Gly Phe Ser Val Pro Ala Thr Ile Leu Asp Asn  
 1 5 10

25 <210> 43  
 <211> 322  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 43

**gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60**  
**atcaattgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtttca gcagaaacca 120**  
**gggaaagccc ctaaccgect gatctatgga gcatccagtt tggaaagggtgg ggtcccatca 180**  
**aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca caatcagcag cctgcagcca 240**  
**gaagatthtg caacttatta ctgtctacag cataattctt acccgtggac gttcggccaa 300**  
**gggaccaagg tggaaatcaa ac 322**

40 <210> 44  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintético

<400> 44

```

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

```

5 <210> 45  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 45  
 cagggcatta gaaatgat 18

15 <210> 46  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 46

```

Gln Gly Ile Arg Asn Asp
1 5

```

25 <210> 47  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 47  
 ggagcatcc 9

35 <210> 48  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

<400> 48

```

Gly Ala Ser
1

```

<210> 49  
 <211> 27

ES 2 386 480 T3

<212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Sintético

<400> 49  
 ctacagcata attcttaccg gtggacg 27

10 <210> 50  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Sintético

<400> 50

**Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr**

20 **1 5**

<210> 51  
 <211> 367  
 <212> ADN  
 25 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

30 <400> 51

**cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggagge gtagtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60**  
**tcctgtgcag egtctggatt cacottcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120**  
**ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaataa taaatactat 180**  
**atagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240**  
**ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaccgt 300**  
**ggatatagtg gctacgaggg atacttcgat ctctggggcc gtggcaccct ggtaactgtc 360**  
**tcctcag 367**

35 <210> 52  
 <211> 122  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

<400> 52

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

5 <210> 53  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 53  
 ggattcacct tcagtagcta tggc 24

15 <210> 54  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 54

**Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly**  
**1 5**

25 <210> 55  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 55  
 atatggtatg atggaataa taaa 24

40 <210> 56  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 56

**Ile Trp Tyr Asp Gly Asn Asn Lys**  
**1 5**



ES 2 386 480 T3

<210> 57  
 <211> 45  
 <212> ADN  
 5 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
  
 10 <400> 57  
 gcgagagacc gtggatatag tggctacgag ggatacttcg atctc 45  
  
 <210> 58  
 <211> 15  
 15 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
 20  
 <400> 58  
  

<b>Ala</b>	<b>Arg</b>	<b>Asp</b>	<b>Arg</b>	<b>Gly</b>	<b>Tyr</b>	<b>Ser</b>	<b>Gly</b>	<b>Tyr</b>	<b>Glu</b>	<b>Gly</b>	<b>Tyr</b>	<b>Phe</b>	<b>Asp</b>	<b>Leu</b>
<b>1</b>				<b>5</b>					<b>10</b>					<b>15</b>

  
 25 <210> 59  
 <211> 337  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 30 <220>  
 <223> Sintético  
  
 <400> 59  
  

<b>gacatcgtga</b>	<b>tgaccacgtc</b>	<b>tccagactcc</b>	<b>ctggctgtgt</b>	<b>ctctgggcga</b>	<b>gagggccacc</b>	<b>60</b>
-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-----------

  

<b>ctcaactgta</b>	<b>agtcacgcca</b>	<b>gagtgttta</b>	<b>tacagctcca</b>	<b>acaataagaa</b>	<b>ctacttagct</b>	<b>120</b>
<b>tggtaccagc</b>	<b>agaaaccagg</b>	<b>acagcctect</b>	<b>aagctgetca</b>	<b>ttactgggc</b>	<b>atctaccegg</b>	<b>180</b>
<b>gaatccgggg</b>	<b>tccctgaccg</b>	<b>attcagtggc</b>	<b>agcgggtctg</b>	<b>ggacagattt</b>	<b>cactctcacc</b>	<b>240</b>
<b>atcagcagcc</b>	<b>tgacggctga</b>	<b>agatgtggca</b>	<b>gtttatttct</b>	<b>gtcagcaata</b>	<b>ttatactact</b>	<b>300</b>
<b>tgacggttcg</b>	<b>gccaagggac</b>	<b>caaggtggaa</b>	<b>atcaaac</b>			<b>337</b>

  
 35  
  
 <210> 60  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 40 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
  
 45 <400> 60

```

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

5 <210> 61  
 <211> 36  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 61  
 cagagtgttt tatacagctc caacaataag aactac 36

15 <210> 62  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 62

```

Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
 1           5           10
    
```

25 <210> 63  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 63  
 tgggcatct 9

40 <210> 64  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 64

Trp Ala Ser  
 1

ES 2 386 480 T3

5  
 <210> 65  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 65  
 cagcaatatt atactacttg gacg 24

10  
 <210> 66  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 66

**Gln Gln Tyr Tyr Thr Thr Trp Thr**  
**1 5**

25  
 <210> 67  
 <211> 385  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 67

```

caggtgcagt tgggtggagtc tgggggagge gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctgcac cacccttcagt aggcattggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg gactggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaaataa taaatactat 180
gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga atagcctgag aactgacgac acggctgtgt attattgttc gaaagagtta 300
gtaggtatta ctggaaacct ggtctactac tactactacg gaatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctcag 385
  
```

35  
 <210> 68  
 <211> 128  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 68  
 40  
 45

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

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

5 <210> 69  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 69  
 gcatccacct tcagtaggca tggc 24

15 <210> 70  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 70

Ala Ser Thr Phe Ser Arg His Gly  
 1 5

25 <210> 71  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 71  
 atatcatatg atggaaataa taaa 24

40 <210> 72  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 72

Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys  
 1 5

5 <210> 73  
 <211> 63  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 73

**tcgaaagagt tagtaggtat tactggaaac ctggtctact actactacta cggaatggac 60**  
**gtc 63**

15 <210> 74  
 <211> 21  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 74

**Ser Lys Glu Leu Val Gly Ile Thr Gly Asn Leu Val Tyr Tyr Tyr Tyr**  
**1 5 10 15**  
**Tyr Gly Met Asp Val**  
**20**

25 <210> 75  
 <211> 325  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 75

**gaaattgtgt tgacgcagtc tccagggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60**  
**ctctcctgca gggccagtca gactattaac agcagctact taggctggta ccagcagaaa 120**  
**cctggccagg ctcccagact cctcatctat ggtgcatcca acagggccac tggcatceca 180**  
**gacagtttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240**  
**cctgaagatt ttgcagtgtt ttactgtcaa cattataaca actcacctta cacttttggc 300**  
**caggggacca agctggagat caaac 325**

40 <210> 76  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 76

ES 2 386 480 T3

```

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

```

100

105

5 <210> 77  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 77  
 cagactatta acagcagcta c 21

15 <210> 78  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 78

Gln Thr Ile Asn Ser Ser Tyr  
 1 5

25 <210> 79  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 79  
 ggtgcatcc 9

40 <210> 80  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 80

**Gly Ala Ser**  
**1**

5 <210> 81  
<211> 27  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintético

<400> 81  
caacattata acaactcacc ttacact 27

15 <210> 82  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintético

<400> 82

**Gln His Tyr Asn Asn Ser Pro Tyr Thr**  
**1 5**

25 <210> 83  
<211> 361  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Sintético

35 <400> 83

```

caggtgcagc tgcaggagtc gggccccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtg ctcataaage agtggtggtt actactggag ctggatcegc 120
cactacccag ggaagggcct ggagtggatt ggctacgtcc attacagtgg gaacaccccac 180
tacaatacgt ccctcaagag gcacttacc atatcaatag acacttctaa gagccaattc 240
tcctggatc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcc 300
cccgtggat accattactt tgcctactgg ggccagggaa ccctggtcac cgttctcctca 361
g

```

40 <210> 84  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintético

<400> 84

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

5 <210> 85  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
 10  
 <400> 85  
 ggtggctcca taagcagtgg tggttactac 30

15 <210> 86  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 20 <220>  
 <223> Sintético  
  
 <400> 86

**Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr**  
**1 5 10**

25 <210> 87  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 30  
 <220>  
 <223> Sintético  
  
 35 <400> 87  
 gtccattaca gtgggaacac c 21

40 <210> 88  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
 45 <400> 88

**Val His Tyr Ser Gly Asn Thr**  
**1 5**



<210> 89  
 <211> 36  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> Sintético

<400> 89  
 10 gcgagagccc cccgtggata ccattacttt gcctac 36

<210> 90  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 15 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

20

<400> 90

**Ala Arg Ala Pro Arg Gly Tyr His Tyr Phe Ala Tyr**  
**1 5 10**

<210> 91  
 <211> 325  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25

<220>  
 <223> Sintético

30

<400> 91  
**gaaattgggt tgacgcagtc tccaggcacc ctgttettgt ctccagggga aagagccacc 60**  
**ctctcctgca gggccagtc gagtattagc agcaggtact tagcctggta ccagcagaaa 120**  
**cctggccagg ctcccaggct cctcatcttt ggtgcatcca gcagggccac tggcatacca 180**  
**gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240**  
**cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccgct cactttcggc 300**  
**ggagggacca aggtggagat caaac 325**

35

<210> 92  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40

<220>  
 <223> Sintético

<400> 92

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

45

5 <210> 93  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

10 <400> 93  
 cagagtatta gcagcaggta c 21

<210> 94  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

20 <400> 94

**Gln Ser Ile Ser Ser Arg Tyr**  
**1 5**

25 <210> 95  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 95  
 ggtgcatcc 9

<210> 96  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

45 <400> 96

**Gly Ala Ser**  
**1**

50 <210> 97  
 <211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

55 <400> 97  
 cagcagtatg gtagctcacc gctcact 27

60 <210> 98  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

ES 2 386 480 T3

<220>  
<223> Sintético

<400> 98

5

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr  
1 5

<210> 99  
<211> 361  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10

<220>  
<223> Sintético

15

<400> 99

```

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcaactg tctctgggtgg ctccatcagc agtagtggtt actactggag ttggatccgc 120
cagcaccagc ggaagggcct ggagtggatt gggtagctcc attacagtgg gaacaccac 180
tacagcccggt ccctcaagag tcgacttacc atatcagttg acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagcc 300
ccccgtggat accattactt tgcctactgg ggccagggaa ccttgggtcac cgtctcctca 360
g
    
```

20

<210> 100  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

25

<220>  
<223> Sintético

<400> 100

```

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

30

<210> 101  
<211> 30  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

35

<220>  
<223> Sintético

40

<400> 101  
ggtggctcca tcagcagtag tggttactac 30

ES 2 386 480 T3

5 <210> 102  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

10 <400> 102

**Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Gly Tyr Tyr**  
**1 5 10**

15 <210> 103  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 103  
 gtccattaca gtgggaacac c 21

25 <210> 104  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 104

**Val His Tyr Ser Gly Asn Thr**  
**1 5**

35 <210> 105  
 <211> 36  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 105  
 gcgagagccc cccgtggata ccattactt gcctac 36

50 <210> 106  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

55 <400> 106

**Ala Arg Ala Pro Arg Gly Tyr His Tyr Phe Ala Tyr**  
**1 5 10**

60 <210> 107

<211> 325  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Sintético

<400> 107

```

    aaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga gagagccacc 60
    ctctcctgca gggccagtca gagtattagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
    cctggccagg ctcccagget cctcatcttt ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
    gacaggttca gtggcagtgg gtctgggcca gacttcactc tcaccattag gagactggag 240
    cctgaagatt ttgcggtgta ttactgtcag cagtatggta gttcacogct cactttcggc 300
    ggagggacca aggtggagat caaac                                     325
    
```

15 <210> 108  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

20 <400> 108

```

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

    Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
           85           90           95
    Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
           100          105
    
```

25 <210> 109  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 109  
 cagagtatta gcagcagcta c 21

35 <210> 110  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

<400> 110

ES 2 386 480 T3

**Gln Ser Ile Ser Ser Ser Tyr**  
**1 5**

5 <210> 111  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 111  
 ggtgcatcc 9

15 <210> 112  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 112

**Gly Ala Ser**  
**1**

25 <210> 113  
 <211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 113  
 cagcagtatg gtagttcacc gctcact 27

40 <210> 114  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 114

**Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr**  
**1 5**

50 <210> 115  
 <211> 358  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

55 <220>  
 <223> Sintético

<400> 115

**caggttcagt tggcgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60**  
**tectgcaagg cttctgggta caccttttcc acctatggta teagctgggt gcgacaggcc 120**  
**cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atcagcgctt acgacaataa cggggactat 180**  
**gcacagaact tccaggccag agtcacatg accacagaca catccacgac cacagcctac 240**  
**atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gaggtatagc 300**  
**tggaacttcc actggttcga cccctggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctcagc 358**

5 <210> 116  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 116

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

15 <210> 117  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 117  
 gggtacacct ttccaccta tggc 24

25 <210> 118  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 118

35 **Gly Tyr Thr Phe Ser Thr Tyr Gly**  
**1 5**

40 <210> 119  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

ES 2 386 480 T3

<220>  
 <223> Sintético  
 5 <400> 119  
 atcagcgctt acgacaataa cgcg 24

<210> 120  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 10 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético  
 15 <400> 120

**Ile Ser Ala Tyr Asp Asn Asn Ala**  
**1 5**

20 <210> 121  
 <211> 36  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 121  
 gcgaggata gctggaact tcaactggtc gacccc 36

30 <210> 122  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

35 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 122

**Ala Arg Tyr Ser Trp Asn Phe His Trp Phe Asp Pro**  
**1 5 10**

40 <210> 123  
 <211> 325  
 <212> ADN  
 45 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético  
 50 <400> 123

**gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtotttgt ctccagggga aagagccacc 60**  
**ctctcctgca gggccagtc gagtgttagc agtacctact tagcctggta ccagcagcaa 120**  
**ctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcattca gcagggccac tggcatccca 180**  
**gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240**  
**cctgaagatt ttgcagtgtt ttactgtcag cagtatggta actcaccgtg gacgttcggc 300**  
**caagggacca aggtggaaat caaac 325**

55 <210> 124  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial



<220>  
<223> Sintético

5 <400> 124

```

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

10 <210> 125  
<211> 21  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

15 <220>  
<223> Sintético

<400> 125  
cagagtgta gcagtaccta c 21

20 <210> 126  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

25 <220>  
<223> Sintético

<400> 126

```

Gln Ser Val Ser Ser Thr Tyr
 1           5
    
```

30 <210> 127  
<211> 9  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintético

40 <400> 127  
ggtgcatcc 9

45 <210> 128  
<211> 3  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintético

50

<400> 128

**Gly Ala Ser**  
1

5 <210> 129  
<211> 27  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintético

<400> 129  
cagcagtatg gtaactcacc gttggacg 27

15 <210> 130  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintético

25 <400> 130

**Gln Gln Tyr Gly Asn Ser Pro Trp Thr**  
1 5

30 <210> 131  
<211> 358  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintético

35 <400> 131

```

caggttcacc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggte 60
tcctgcaggg cttctgggta cacctttacc aactatggta tcacctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acagtggtaa cacagactat 180
gcacagaagt tccaggccag aatcaccatg accacagaca catccacgac cacagcctac 240
atggaactga ggagcctgac atctgacgac acggcctgtg attactgtgc gaggtatagc 300
tggaactttc actggttcga cccctggggc caggggaacc ttggtcaccgt ctctcag 358
    
```

40 <210> 132  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintético

<400> 132

```

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

```

5 <210> 133  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 133  
 gggtacacct ttaccaacta tggg 24

15 <210> 134  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 134

```

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly
 1          5

```

25 <210> 135  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 135  
 atcagcgctt acagtggtaa caca 24

40 <210> 136  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 136

```

Ile Ser Ala Tyr Ser Gly Asn Thr
 1          5

```

<210> 137

ES 2 386 480 T3

<211> 36  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Sintético

<400> 137  
 gcgaggtata gctggaactt tcaactggtc gacccc 36

10 <210> 138  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Sintético

20 <400> 138

<b>Ala</b>	<b>Arg</b>	<b>Tyr</b>	<b>Ser</b>	<b>Trp</b>	<b>Asn</b>	<b>Phe</b>	<b>His</b>	<b>Trp</b>	<b>Phe</b>	<b>Asp</b>	<b>Pro</b>
<b>1</b>				<b>5</b>					<b>10</b>		

<210> 139  
 <211> 325  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> Sintético

30 <400> 139

```

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga cagagtcacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagt agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccagget cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagtctggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtgtggtg gtcaccctg gacgttcggc 300
caagggacca gggaggagat caaac 325
  
```

35 <210> 140  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

<400> 140

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

5 <210> 141  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 141  
 cagagtgtta gtagcagcta c 21

15 <210> 142  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 142

**Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr**  
**1 5**

25 <210> 143  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 143  
 ggtgcatcc 9

40 <210> 144  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

<400> 144

**Gly Ala Ser**  
**1**

5 <210> 145  
 <211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

10 <400> 145  
 cagcagtgtg gtggtcacc gggacg 27

15 <210> 146  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

20 <400> 146

**Gln Gln Cys Gly Gly Ser Pro Trp Thr**  
**1 5**

25 <210> 147  
 <211> 358  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 147

**caggttcaac tgggtgcagtc tgggcctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60**  
**gcctgcaagg cttctgggta cacctttacc cactatgggt tcacctgggt gcgacaggcc 120**  
**cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atcagcgctt acagtgggtca tacagactat 180**  
**gcacggaagt tccaggccag agtcaccatg accacagaca cattcacgac cacagcctac 240**  
**atggaactga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagttatagc 300**  
**tggaaactttc actggttcga cccctggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctctcag 358**

35  
 40 <210> 148  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 148

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

5 <210> 149  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
 10 <400> 149  
 ggttacacct ttaccacta tggg 24

15 <210> 150  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 20 <220>  
 <223> Sintético  
  
 <400> 150

**Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr Gly**  
**1 5**

25 <210> 151  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 30 <220>  
 <223> Sintético  
  
 35 <400> 151  
 atcagcgctt acagtggtca taca 24

40 <210> 152  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
 45 <400> 152

**Ile Ser Ala Tyr Ser Gly His Thr**  
**1 5**

ES 2 386 480 T3

5 <210> 153  
 <211> 36  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

10 <400> 153  
 gcgagtata gctggaact tcaactgggc gacccc 36

15 <210> 154  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

20 <400> 154

**Ala Ser Tyr Ser Trp Asn Phe His Trp Phe Asp Pro**  
**1 5 10**

25 <210> 155  
 <211> 325  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 155

**caaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60**  
**ctctcctgca gggccagtca gagtgttagt accacctact tagcctggta ccagcagaaa 120**  
**cctggccagg ctcccagtct cctcatctat ggtacatcca ccagggccac tggcatccca 180**  
**gacaggttca gtggcagtgg gtctgggact gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240**  
**cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtgtggtg gctcaccgtg gacgttcggc 300**  
**caagggacca aggtgaaaat caaac 325**

35 <210> 156  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

40 <400> 156



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

5 <210> 157  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 157  
 cagagtgtta gtaccaccta c 21

15 <210> 158  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 158

**Gln Ser Val Ser Thr Thr Tyr**  
**1 5**

25 <210> 159  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 159  
 ggtacatcc 9

40 <210> 160  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 160

**Gly Thr Ser**  
**1**

<210> 161

ES 2 386 480 T3

<211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Sintético

<400> 161  
 cagcagtgtg gtggtcacc gtggacg 27

10 <210> 162  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Sintético

20 <400> 162

**Gln Gln Cys Gly Gly Ser Pro Trp Thr**  
**1 5**

<210> 163  
 <211> 367  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> Sintético

30 <400> 163

**caggtgcagt tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggccgc tgtgaaggtc 60**  
**tcctgcaagg cttctggata cacgttcacc agttatgata tcaactgggt gcgacaggcc 120**  
**actggacaag ggcttgagtg gatgggatgg ataaacccta acagtggtaa cacaggctat 180**  
**gcacagaagt ttcagggcag agtcaccttg accaggaaca cctccataag cacagcctac 240**  
**atggaactga gcagcctgag atctgaggac acggccgttt attactgtgc gagagagggg 300**  
**tattgtggtg gtgattgcta tgcctttgat atctggggcc aagggacaat ggtcaccgtc 360**  
**tcttcag 367**

35 <210> 164  
 <211> 122  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

<400> 164

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

5 <210> 165  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 165  
 ggatacacgt tcaccagta tgat 24

15 <210> 166  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 166

**Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp**  
**1 5**

25 <210> 167  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 167  
 ataaacccta acagtgtaa caca 24

40 <210> 168  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 168

**Ile Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr**  
**1 5**

ES 2 386 480 T3

5 <210> 169  
 <211> 45  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

10 <400> 169  
 gcgagagagg gatattggtg tgggtattgc tatgcttttg atatc 45

15 <210> 170  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

20 <400> 170

**Ala Arg Glu Gly Tyr Cys Gly Gly Asp Cys Tyr Ala Phe Asp Ile**  
**1 5 10 15**

25 <210> 171  
 <211> 325  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 171

**gaaattgtgt tgacacaate tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60**  
**ctctcctgca gggccagtca gagggttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120**  
**cctggccagg ctcccaggct cctcatcttt ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180**  
**gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240**  
**cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccgct cactttcggc 300**  
**ggagggacca aggtggagat caaac 325**

35 <210> 172  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 172

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

5 <210> 173  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 173  
 cagagtgta gcagcagcta c 21

15 <210> 174  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 174

**Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr**  
**1 5**

25 <210> 175  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 175  
 ggtgcatcc 9

40 <210> 176  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

<400> 176

**Gly Ala Ser**  
**1**

ES 2 386 480 T3

5 <210> 177  
 <211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

10 <400> 177  
 cagcagtatg gtagctcacc gctcact 27

15 <210> 178  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

20 <400> 178

**Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr**  
**1 5**

25 <210> 179  
 <211> 361  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 179

35 **cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc ctcgggagac cctgtccctc 60**  
**acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtagtt actactgggg ctggatccgc 120**  
**cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gagcacctac 180**  
**tacaaccctg ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240**  
**tccttgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacaoggetg tgtattactg tgcggcaaac 300**  
**tgggacgacg ccttcttctt tgactactgg ggcagggaa ccttgggtcac cgtctcctca 360**  
**g 361**

40 <210> 180  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 180

```

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

```

5 <210> 181  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 181  
 ggtggctcca tcagcagtag tagttactac 30

15 <210> 182  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 182

```

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr
 1      5      10

```

25 <210> 183  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 183  
 atctattata gtgggagcac c 21

40 <210> 184  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 184

```

Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr
 1      5

```

ES 2 386 480 T3

5 <210> 185  
 <211> 36  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

10 <400> 185  
 gcggcaaact gggacgacgc cttctctt gactac 36

15 <210> 186  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

20 <400> 186

**Ala Ala Asn Trp Asp Asp Ala Phe Phe Phe Asp Tyr**  
**1 5 10**

25 <210> 187  
 <211> 322  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 187

**gacatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60**  
**atcaactgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120**  
**gggaaagccc ctaagtcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180**  
**aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240**  
**gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attcgtacac ttttggccag 300**  
**gggaccaagc tggagatcaa ac 322**

35  
 40 <210> 188  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 188



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

5 <210> 189  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 189  
 cagagtatta gtagctgg 18

15 <210> 190  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 190

**Gln Ser Ile Ser Ser Trp**  
**1 5**

25 <210> 191  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 191  
 aaggctct 9

40 <210> 192  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 192

**Lys Ala Ser**  
**1**

<210> 193  
 <211> 27

<212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Sintético

<400> 193  
 caacagtata atagttattc gtacact 27

10 <210> 194  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Sintético

<400> 194

**Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Tyr Thr**  
**1 5**

20

<210> 195  
 <211> 352  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25

<220>  
 <223> Sintético

30 <400> 195

**cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60**  
**tcoctgcaagg cttctggata cacottcacc ggctactata ttcactgggt acgacaggcc 120**  
**cctggacaag gccttgagtg gatgggatgg atcaacccta acagtgggtg cacaaactat 180**  
**gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcac cacagcctac 240**  
**atggagctga gcaggctgat atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggacce 300**  
**tgggatttct ttgactactg gggccagga accctggtca ccgtctctc ag 352**

35 <210> 196  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

<400> 196

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

5 <210> 197  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
 10 <400> 197  
 ggatacacct tcaccggcta ctat 24

15 <210> 198  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 198

**Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr**  
**1 5**

25 <210> 199  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 199  
 atcaacccta acagtgtgg caca 24

40 <210> 200  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

<400> 200

**Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr**  
**1 5**

ES 2 386 480 T3

5 <210> 201  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

10 <400> 201  
 gcgagaggac cctgggatt cttgactac 30

15 <210> 202  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

20 <400> 202

Ala	Arg	Gly	Pro	Trp	Asp	Phe	Phe	Asp	Tyr
1				5					10

25 <210> 203  
 <211> 340  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 203

```

gacategtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctect aagctgctca tttactgggc atctaccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtact 300
ccgtacactt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaac 340
  
```

35

40 <210> 204  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 204

ES 2 386 480 T3

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

5 <210> 205  
 <211> 36  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
 10  
 <400> 205  
 cagagtgttt tatacagctc caacaataag aactac 36

15 <210> 206  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético  
  
 <400> 206

**Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr**  
**1 5 10**

25 <210> 207  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 207  
 tgggcatct 9

40 <210> 208  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 208

**Trp Ala Ser**  
**1**

5 <210> 209  
<211> 27  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintético  
<400> 209  
cagcaatatt atagtactcc gtacact 27

15 <210> 210  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintético  
<400> 210

**Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr**  
**1 5**

25 <210> 211  
<211> 352  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Sintético  
<400> 211

35 **caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60**  
**tcctgcaagg cttctggata caccttcacc ggctactata ttcactgggt acgacaggcc 120**  
**cctggacaag gccttgagt gatgggatgg atcaacccta acagtgggtg cacaaactat 180**  
**gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240**  
**atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggaccc 300**  
**tgggatttct ttgactactg gggccagggc accctggtca ccgtctctc ag 352**

40 <210> 212  
<211> 117  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintético  
<400> 212

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

5 <210> 213  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 213  
 ggatacacct tcaccggcta ctat 24

15 <210> 214  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 214

**Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr**  
**1 5**

25 <210> 215  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 215  
 atcaacccta acagtgtgg caca 24

40 <210> 216  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

<400> 216

**Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr**  
**1 5**

ES 2 386 480 T3

5 <210> 217  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

10 <400> 217  
 gcgagaggac cctgggatt cttgactac 30

15 <210> 218  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

20 <400> 218

**Ala Arg Gly Pro Trp Asp Phe Phe Asp Tyr**  
**1 5 10**

25 <210> 219  
 <211> 340  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 219

**gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggetgtgt ctctgggcga gagggccacc 60**  
**atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ctacttaget 120**  
**tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctaccgg 180**  
**gaatccgggg tccctgaccg atcagtgge agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240**  
**atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtact 300**  
**ccgtacactt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaac 340**

35 <210> 220  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

40 <400> 220



```

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

```

5 <210> 221  
 <211> 36  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Sintético  
 10 <400> 221  
 cagagtgttt tatacagctc caacaataag aactac 36

15 <210> 222  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 222

```

Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
1 5 10

```

25 <210> 223  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 223  
 tgggcatct 9

40 <210> 224  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 224

```

Trp Ala Ser
1

```

ES 2 386 480 T3

5 <210> 225  
 <211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

10 <400> 225  
 cagcaatatt atagtactcc gtacact 27

15 <210> 226  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

20 <400> 226

**Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr**  
**1 5**

25 <210> 227  
 <211> 361  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 227

**cagggtgcagt tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60**

**acctgcactg tctctggtgg ctccatcggc agtgggtggt actactggag ctggatccgc 120**  
**cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt gggtagctcc attacagtgg gaacaccac 180**  
**tacaaccggt ccctcaagag tcgactttcc atatcaatag acacgtctaa gatccagttc 240**  
**tccctgaagc tgagctctgt gactgccgog gacacggccg tgtattactg tgcgagagcc 300**  
**ccccgtggat accattactt tgcctactgg gggcagggaa ccctggtcac cgtctcctca 361**  
**g**

35 <210> 228  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

40 <400> 228

45

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

5 <210> 229  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 229  
 ggtggctcca tcggcagtg tggttactac 30

15 <210> 230  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 230

**Gly Gly Ser Ile Gly Ser Gly Gly Tyr Tyr**  
**1 5 10**

25 <210> 231  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 231  
 gtccattaca gtgggaacac c 21

40 <210> 232  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 232

**Val His Tyr Ser Gly Asn Thr**  
**1 5**

ES 2 386 480 T3

<210> 233  
 <211> 36  
 <212> ADN  
 5 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
  
 10 <400> 233  
 gcgagagccc cccgtggata ccattactt gcctac 36  
  
 <210> 234  
 <211> 12  
 15 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
 20  
 <400> 234  
  

**Ala Arg Ala Pro Arg Gly Tyr His Tyr Phe Ala Tyr**  
**1 5 10**

  
 25 <210> 235  
 <211> 325  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 30 <220>  
 <223> Sintético  
  
 <400> 235  
  

**gaaattgtgt tgacacaatc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60**  
**ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120**  
**cctggccagg ctcccaggct cctcatcttt ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180**  
**gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240**  
**cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctaccgct cactttcggc 300**  
**ggagggacca aggtggagat caaac 325**

  
 35  
  
 <210> 236  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 40 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
  
 45 <400> 236

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

5 <210> 237  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 237  
 cagagtgtta gcagcagcta c 21

15 <210> 238  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 238

**Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr**  
**1 5**

25 <210> 239  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 239  
 ggtgcatcc 9

40 <210> 240  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

<400> 240

**Gly Ala Ser**  
**1**

5  
 <210> 241  
 <211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

10  
 <400> 241  
 cagcagtatg gtagctcacc gctcact 27

15  
 <210> 242  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

20  
 <400> 242

**Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr**  
**1 5**

25  
 <210> 243  
 <211> 361  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30  
 <220>  
 <223> Sintético

<400> 243

```

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccdagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtggt actactggag ctggatccgc 120
cagtaccagc ggaagggcct ggagtggatt ggttacgtcc attacagtgg gagcaccac 180
tacaaccogt ccctcaagag tcgacttacc atatcaatag acacgtctaa gagccagttc 240
tccttgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggcog tgtattactg tgcgagagcc 300
ccccgtggat accattactt tgcctactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360
g 361
  
```

35  
 <210> 244  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

40  
 <400> 244

45

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

115

120

5 <210> 245  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

10 <400> 245  
 ggtggctcca tcagcagtgg tgggtactac 30

15 <210> 246  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 246

**Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr**  
**1 5 10**

25 <210> 247  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 247  
 gtccattaca gtgggagcac c 21

40 <210> 248  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

<400> 248

ES 2 386 480 T3

Val His Tyr Ser Gly Ser Thr  
1 5

5 <210> 249  
<211> 36  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintético

<400> 249  
gcgagagccc cccgtggata ccattacttt gcctac 36

15 <210> 250  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintético

<400> 250

Ala Arg Ala Pro Arg Gly Tyr His Tyr Phe Ala Tyr  
1 5 10

25 <210> 251  
<211> 325  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Sintético

35 <400> 251

```

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaggtact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatcttt ggtgcatcca gcagggccac tggcatacca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttacttc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccgct cactttcggc 300
ggagggacca agtggagat caaac 325

```

40 <210> 252  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintético

<400> 252



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

5 <210> 253  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
 10  
 <400> 253  
 cagagtgtta gcagcaggta c 21

15 <210> 254  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético  
  
 <400> 254

**Gln Ser Val Ser Ser Arg Tyr**  
**1 5**

25 <210> 255  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 30

<220>  
 <223> Sintético  
 <400> 255  
 ggtgcatcc 9  
 35

<210> 256  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 40

<220>  
 <223> Sintético  
  
 <400> 256  
 45

**Gly Ala Ser**  
**1**

<210> 257

<211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> Sintético

<400> 257  
 cagcagtatg gtagctcacc gctcact 27

10

<210> 258  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15

<220>  
 <223> Sintético

20

<400> 258

**Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr**  
**1 5**

25

<210> 259  
 <211> 355  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30

<220>  
 <223> Sintético

<400> 259

**caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60**  
**acctgcactg totctggtgg ctccatcagc agtgggtggtt actactggag ctggatccgc 120**  
**cagcaccacag ggaagggcct ggagtggatt ggggtacatct attacagtgg gagcacctac 180**  
**tacaaccctgt ccctcaagag tcgaattatc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240**  
**tccttgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagaa 300**  
**ggggetatgg tttttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctccag 355**

35

<210> 260  
 <211> 118  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40

<220>  
 <223> Sintético

<400> 260

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

5 <210> 261  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 261  
 ggtggctcca tcagcagtg ggttactac 30

15 <210> 262  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 262

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr  
 1 5 10

25 <210> 263  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 263  
 atctattaca gtgggagcac c 21

40 <210> 264  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 264

Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr  
 1 5

ES 2 386 480 T3

5 <210> 265  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

10 <400> 265  
 gcgagagaag gggctatggt tttgactac 30

15 <210> 266  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

20 <400> 266

**Ala Arg Glu Gly Ala Met Val Phe Asp Tyr**  
**1 5 10**

25 <210> 267  
 <211> 322  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 267

**gacatccagt tgaccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60**  
**atcaettgct gggccagtca gggcattagc agttatttag cctggatca gcaaaaacca 120**  
**gggaaagccc ctaaacctct gatttatgct gcatccgctt tgcaaagtgg ggtcccatca 180**  
**aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240**  
**gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt acccgttcac ttttggccag 300**  
**gggaccaagc tggagatcaa ac 322**

35 <210> 268  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

40 <400> 268

```

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

```

5 <210> 269  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 269  
 cagggcatta gcagttat 18

15 <210> 270  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 270

**Gln Gly Ile Ser Ser Tyr**  
**1 5**

25 <210> 271  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 271  
 gctgcatcc 9

35 <210> 272  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

45 <400> 272

**Ala Ala Ser**  
**1**

<210> 273  
 <211> 27

ES 2 386 480 T3

<212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Sintético

<400> 273  
 caacagctta atagttaccc gttcact 27

10 <210> 274  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Sintético

<400> 274

**Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Phe Thr**

20 **1 5**

<210> 275  
 <211> 355  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> Sintético

30 <400> 275

**caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctgggtgaagc ettcacagac cctgtccctc 60**  
**acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtggtt actactggag ctggatccgc 120**  
**cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt ggggtacatct attacagtgg gagcacctac 180**  
**tacaaccagt ccccaagag tcgaattatc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240**  
**tcctgaagc tgagctctgt gactgcccgc gacacggccg tgtattactg tgcgagagaa 300**  
**ggggtatgg tttttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcag 355**

35 <210> 276  
 <211> 118  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

<400> 276

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

**Leu Val Thr Val Ser Ser**  
**115**

5 <210> 277  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 277  
 ggtggctcca tcagcagtg gggttactac 30

15 <210> 278  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 278

**Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr**  
**1 5 10**

25 <210> 279  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 279  
 atctattaca gtgggagcac c 21

40 <210> 280  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 280

**Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr**  
**1 5**

5  
 <210> 281  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10  
 <220>  
 <223> Sintético

<400> 281  
 gcgagagaag gggctatggt ttttgactac 30

15  
 <210> 282  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20  
 <220>  
 <223> Sintético

<400> 282

**Ala Arg Glu Gly Ala Met Val Phe Asp Tyr**  
**1 5 10**

25  
 <210> 283  
 <211> 322  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30  
 <220>  
 <223> Sintético

35  
 <400> 283

```

gacatccagt tgaccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcaettgct gggccagtca gggcattagc agttatttag cctgggtatca gcaaaaacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatttatgct gcatccgctt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag chtaataggt acccgttcac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac 322
    
```

40  
 <210> 284  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45  
 <220>  
 <223> Sintético

<400> 284



ES 2 386 480 T3

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

5  
 <210> 285  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10  
 <220>  
 <223> Sintético

<400> 285  
 cagggcatta gcagttat 18

15  
 <210> 286  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20  
 <220>  
 <223> Sintético

<400> 286

**Gln Gly Ile Ser Ser Tyr**  
**1 5**

25  
 <210> 287  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30  
 <220>  
 <223> Sintético

35  
 <400> 287  
 gctgcatcc 9

40  
 <210> 288  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45  
 <400> 288

**Ala Ala Ser**  
**1**

<210> 289

ES 2 386 480 T3

<211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Sintético

<400> 289  
 caacagctta atagttaccc gttcact 27

10 <210> 290  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Sintético

20 <400> 290

**Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Phe Thr**  
**1 5**

25 <210> 291  
 <211> 355  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 291

```

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtg ctccatcagc agtggtggt actactggac ctggatccgc 120
cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtg gagcacctac 180
tacaacccg ccctcaagag tcgagttatc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tcctgaagc tgagctctgt gactgcccg gacacggccg tgtattactg tgcgagagaa 300
ggggctatgg ttttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcag 355
  
```

35 <210> 292  
 <211> 118  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

<400> 292

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

5 <210> 293  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 293  
 ggtggctcca tcagcagtgg tgggtactac 30

15 <210> 294  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 294

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr  
 1 5 10

25 <210> 295  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 295  
 atctattaca gtgggagcac c 21

40 <210> 296  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 296

Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr  
 1 5

ES 2 386 480 T3

5 <210> 297  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

10 <400> 297  
 gcgagagaag gggctatggt tttgactac 30

15 <210> 298  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

20 <400> 298

**Ala Arg Glu Gly Ala Met Val Phe Asp Tyr**  
**1 5 10**

25 <210> 299  
 <211> 322  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 299

35 **gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60**  
**atcacttget gggccagtea gggcattagc agttatttag cctggatca gcaaaaacca 120**  
**gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccgctt tgcaaagtgg ggtcccatca 180**  
**aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240**  
**gaagatthttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt acccgttcac ttttggccag 300**  
**gggaccaagc tggagatcaa ac 322**

40 <210> 300  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 300

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

5 <210> 301  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 301  
 cagggcatta gcagttat 18

15 <210> 302  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 302

**Gln Gly Ile Ser Ser Tyr**  
**1 5**

25 <210> 303  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 303  
 gctgcatcc 9

40 <210> 304  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 304

**Ala Ala Ser**

**1**

5 <210> 305  
 <211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 305  
 caacagctta atagttaccc gttcact 27

15 <210> 306  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 306

**Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Phe Thr**  
**1 5**

25 <210> 307  
 <211> 355  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 307

```

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcage agtgggtggtt actactggac ctggatccgc 120
cagtaccagc ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gaggacctac 180
tacaaccgct ccctcaagag tcgagttatc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgagge tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagaa 300
ggggctatgg tttttgacta ctggggccag ggaaccctgg teaccgtctc ctcag 355
  
```

40 <210> 308  
 <211> 118  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintético

<400> 308

```

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

```

100
105
110  
Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

5 <210> 309  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 309  
 ggtggctcca tcagcagtg gggttactac 30

15 <210> 310  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 310

```

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr
 1           5           10

```

25 <210> 311  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 311  
 atctattaca gtgggagcac c 21

40 <210> 312  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 312

ES 2 386 480 T3

Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr  
 1 5

5 <210> 313  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 313  
 gcgagagaag gggctatggt tttgactac 30

15 <210> 314  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 314

Ala Arg Glu Gly Ala Met Val Phe Asp Tyr  
 1 5 10

25 <210> 315  
 <211> 322  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 315

```

gacatccagt tgaccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtc gggcattagc agttatttag cctgggatca gcaaaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccgctt tgcaasagtgg ggtcccatca 180
aggtcagcg gcagtgatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagatcttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt acccgttcac ttttgccag 300
gggaccaagc tgggatcaa ac 322
  
```

40 <210> 316  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintético

<400> 316



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

5 <210> 317  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 317  
 cagggcatta gcagttat 18

15 <210> 318  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 318

**Gln Gly Ile Ser Ser Tyr**  
**1 5**

25 <210> 319  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 319  
 gctgcatcc 9

40 <210> 320  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 320

**Ala Ala Ser**  
**1**

ES 2 386 480 T3

5 <210> 321  
 <211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

10 <400> 321  
 caacagctta atagttaccc gttcact 27

15 <210> 322  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

20 <400> 322

**Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Phe Thr**  
**1 5**

25 <210> 323  
 <211> 358  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 323

35 **caggttcacc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60**  
**tcctgcaggg cttctggta cacctttacc aactatggta tcacctgggt gcgacaggcc 120**  
**cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atcagcgcta acagtggtaa cacagactct 180**  
**gcacagaagt tccaggccag agtcaccatg accacagaca catccacgac cacagcctac 240**  
**atggaactga ggagcctgag atctgacgac acggcctgtg attattgtgc gacgtatagt 300**  
**tggaactttc actggttcga cccctggggc caggggaacc tggtcaccgt ctctcag 358**

40 <210> 324  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 324

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

5 <210> 325  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 325  
 ggttacacct ttaccaacta tggt 24

15 <210> 326  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 326

**Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly**  
**1 5**

25 <210> 327  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 327  
 atcagcgcta acagtggtaa caca 24

40 <210> 328  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 328

**Ile Ser Ala Asn Ser Gly Asn Thr**  
**1 5**

5 <210> 329  
 <211> 36  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 329  
 gcgacgtata gttggaact tctactggtc gacccc 36

15 <210> 330  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 330

**Ala Thr Tyr Ser Trp Asn Phe His Trp Phe Asp Pro**  
**1 5 10**

25 <210> 331  
 <211> 325  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 331

**gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcact ctgtctttgt ctccagggga aagagtcacc 60**  
**ctctcctgca gggccagtca gagtgtcagt accaactact taacctggtg ccagcagaaa 120**  
**cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180**  
**gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcattc tcaccatcag aagtctggag 240**  
**cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtgtggtg gtcaccggtg gacgttcggc 300**  
**caagggacca gggtggaat caaac 325**

40 <210> 332  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintético

<400> 332

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

5 <210> 333  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
  
 10 <400> 333  
 cagagtgca gtaccaacta c 21

15 <210> 334  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
  
 20 <400> 334

**Gln Ser Val Ser Thr Asn Tyr**  
**1 5**

25 <210> 335  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético  
  
 <400> 335  
 ggtgcatcc 9

35 <210> 336  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético  
  
 <400> 336

45 **Gly Ala Ser**  
**1**

<210> 337  
 <211> 27

ES 2 386 480 T3

<212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Sintético

<400> 337  
 cagcagtgtg gtggctcacc gtggacg 27

10 <210> 338  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Sintético

<400> 338

20 **Gln Gln Cys Gly Gly Ser Pro Trp Thr**  
**1 5**

<210> 339  
 <211> 355  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> Sintético

30 <400> 339

**caggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc gtggtecagc ctgggaggtc tctgagactc 60**  
**tctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120**  
**ccaggcaagg gactggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatattat 180**  
**ggagactccg tgaagggccg attcaaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240**  
**ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtat attactgtgc gagagatgga 300**  
**gtagacggtg cttttgatat ttggggccaa gggacaacgg tcaccgtctc ttcag 355**

35 <210> 340  
 <211> 118  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

<400> 340

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

**Ala Arg Asp Gly Val Asp Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr**  
**100 105 110**  
**Thr Val Thr Val Ser Ser**  
**115**

5 <210> 341  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 341  
 ggattcacct tcagtagcta tggc 24

15 <210> 342  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 342

**Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly**  
**1 5**

25 <210> 343  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 343  
 atatggtatg atggaagtaa taaa 24

40 <210> 344  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 344

Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys  
 1 5

5 <210> 345  
 <211> 33  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 345  
 gcgagagatg gagtagacgg tgctttgat att 33

15 <210> 346  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 346

Ala Arg Asp Gly Val Asp Gly Ala Phe Asp Ile  
 1 5 10

25 <210> 347  
 <211> 322  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 347

35 **gccatccaga tgaccaggc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60**  
**atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120**  
**gggaaagccc ctaaactcct gatctatget gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180**  
**aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag actgcagcct 240**  
**gaagatthtg caacttatta ctgtcaacaa gattacaatt acctgtatac ttttggccag 300**  
**gggaccaacc tggagatcaa ac 322**

40 <210> 348  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintético

<400> 348



```

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

```

5 <210> 349  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 349  
 caggacatta gaaatgat 18

15 <210> 350  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 350

**Gln Asp Ile Arg Asn Asp**  
**1 5**

25 <210> 351  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400>  
 gctgcatcc 9

351

35 <210> 352  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintética

<400> 352

45 **Ala Ala Ser**  
**1**

<210> 353  
 <211> 27

ES 2 386 480 T3

<212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Sintético

<400> 353  
 caacaagatt acaattacct gtatact 27

10 <210> 354  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Sintético

<400> 354

**Gln Gln Asp Tyr Asn Tyr Leu Tyr Thr**

20 **1 5**

<210> 355  
 <211> 364  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> Sintético

30 <400> 355

```

gagggtgcagt tggaggagtc ggggggaggc ttggccagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgaag cctctggatt cacctttgat aactattata tgacctgggt cgcagact 120
ccaggaagg ggtggagtg ggtggccaac ataaaggaag atggaaatga tagatactat 180
gtggactctg tgaagggccg cttcaccatc tccagagaca acgccaagca gtcactgttt 240
ctacaaatga acagtctgag agccgaggac acggctgttt attactgtgc gagagaattt 300
tggagtggcc ctcactacgg tttggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360
tcag 364

```

35 <210> 356  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

<400> 356

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

5 <210> 357  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 357  
 ggattcacct ttgataacta ttat 24

15 <210> 358  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 358

**Gly Phe Thr Phe Asp Asn Tyr Tyr**  
**1 5**

25 <210> 359  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 359  
 ataaaggaag atggaaatga taga 24

40 <210> 360  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

<400> 360

**Ile Lys Glu Asp Gly Asn Asp Arg**  
**1 5**

5 <210> 361  
 <211> 42  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 361  
 gcgagagaat ttggagtg cccctactac ggttggagc tc 42

15 <210> 362  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 362

**Ala Arg Glu Phe Trp Ser Gly Pro His Tyr Gly Leu Asp Val**  
**1 5 10**

25 <210> 363  
 <211> 322  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 363

**gccctccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgca ctgtaggcga cagagtcacc 60**  
**atcaattgcc gggcaagtca ggacgttaga aataatttag gctggatca gcagaaacca 120**  
**gggaatgccc ctaaattcct gatctatgct gcatcagtt taaaagtgg aatcccatca 180**  
**aggttcagcg gcagtggatc tggctcagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240**  
**gaagattttg caactatta ctgtctacaa gattacaatt accctccgac gttcggccag 300**  
**gggaccaagg tggaaatcaa gc 322**

40 <210> 364  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintético

<400> 364

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

5 <210> 365  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 365  
 caggacgta gaaataat 18

15 <210> 366  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 366

Gln Asp Val Arg Asn Asn  
 1 5

25 <210> 367  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 367  
 gctgcatcc 9

40 <210> 368  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 368

Ala Ala Ser  
 1

<210> 369

ES 2 386 480 T3

<211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Sintético

<400> 369  
 ctacaagatt acaattacc tccgacg 27

10 <210> 370  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Sintético

20 <400> 370

**Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Pro Thr**  
**1 5**

25 <210> 371  
 <211> 370  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 371

```

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt ttatggtatg atggaagtaa taaaaactat 180
gtagactccg tgaaggccg attcaccatc tcaagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatcac 300
gatttttagga gtggttatga ggggtggttc gaccctggg gccagggaac cttggtcacc 360
gtctcctcag 370
  
```

35 <210> 372  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

<400> 372

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

5 <210> 373  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético  
  
 <400> 373  
 ggattcacct tcagtagtta tggc 24

15 <210> 374  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético  
  
 <400> 374

**Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly**  
**1 5**

25 <210> 375  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético  
  
 <400> 375  
 ttatggtatg atggaagtaa taaa 24

40 <210> 376  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintético  
  
 <400> 376

ES 2 386 480 T3

**Leu Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys**  
**1 5**

5 <210> 377  
 <211> 48  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 377  
 gcgagagatc acgatttag gagtgggtat gaggggtgt tgcacccc 48

15 <210> 378  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 378

**Ala Arg Asp His Asp Phe Arg Ser Gly Tyr Glu Gly Trp Phe Asp Pro**  
**1 5 10 15**

25 <210> 379  
 <211> 322  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 379

**gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60**  
**ctctcctgca gggccagtca gagtgttcgc agctacttag cctgggtacca acagaaacct 120**  
**ggccaggctc ccaggetcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180**  
**aggttcagtg gcagtggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240**  
**gaagattttg cagtttatta ctgtcagcac cgtagcaact ggctcccac ttcggcgga 300**  
**gggaccgagg tggaggtcag ac 322**

40 <210> 380  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintético

<400> 380



```

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

```

5 <210> 381  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 381  
 cagagtgttc gcagctac 18

15 <210> 382  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 382

```

Gln Ser Val Arg Ser Tyr
 1           5

```

25 <210> 383  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 383  
 gatgcatcc 9

40 <210> 384  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 384

```

Asp Ala Ser
 1

```

<210> 385

<211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> Sintético

<400> 385  
 cagcaccgta gcaactggcc tcccact 27

10

<210> 386  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15

<220>  
 <223> Sintético

20

<400> 386

**Gln His Arg Ser Asn Trp Pro Pro Thr**  
**1 5**

<210> 387  
 <211> 16  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25

<220>  
 <223> Sintético

30

<400> 387  
 taccggctcc cgatgg 16

35

<210> 388  
 <211> 19  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

40

<220>  
 <223> Sintético

<400> 388  
 ggcggctaag gtgtttgga 19

45

<210> 389  
 <211> 22  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

50

<220>  
 <223> Sintético

<400> 389  
 ttgggaatga gaaagcaaa ct 22

55

<210> 390  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

60

<220>  
 <223> Sintético

65

<400> 390  
 ctgaagtacc ggaggaga 18

5 <210> 391  
 <211> 20  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
  
 10 <400> 391  
 atcacgctgg tggctctctt 20  
  
 15 <210> 392  
 <211> 16  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 20 <220>  
 <223> Sintético  
  
 <400> 392  
 gctgcggcga gtgctt 16  
  
 25 <210> 393  
 <211> 23  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 30 <220>  
 <223> Sintético  
  
 <400> 393  
 tggcaaatgc tggaccaac aca 23  
  
 35 <210> 394  
 <211> 19  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 40 <220>  
 <223> Sintético  
  
 45 <400> 394  
 gggctctggc atctgtcc 19  
  
 50 <210> 395  
 <211> 22  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
  
 55 <400> 395  
 gcagatgaaa aactgggaac ca 22  
  
 60 <210> 396  
 <211> 372  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
  
 65 <400> 396

ES 2 386 480 T3

```

caggtgcagc tgggtgcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagaa cctctcactc 60
acctgtgcca tctccggaga cagtgtctct agtgatagtg ctgcttggaa ctggatcagg 120
cagtcceccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtgggat 180
aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcca ataacctca acccagatac atccaagaac 240
cacatctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctatota ttactgtgca 300
agagaggggg ataattggaa ttacggctgg ctcgaccctt gggggccaggg aaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

```

5 <210> 397  
 <211> 124  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 397

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1          5          10          15
Asn Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asp
 20          25          30
Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
 35          40          45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
 50          55          60
Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Phe Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
 65          70          75          80
His Ile Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Ile
 85          90          95
Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Asp Asn Trp Asn Tyr Gly Trp Leu Asp
100          105          110
Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115          120

```

15 <210> 398  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 398  
 ggagacagtg tctctagtga tagtgctgct 30

25 <210> 399  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 399

35 Gly Asp Ser Val Ser Ser Asp Ser Ala Ala  
 1 5 10

<210> 400  
 <211> 27  
 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintético

5 <400> 400  
acatactaca ggtccaagtg gtataat 27

10 <210> 401  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

15 <220>  
<223> Sintético

<400> 401

**Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn**  
**1 5**

20 <210> 402  
<211> 42  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

25 <220>  
<223> Sintético

30 <400> 402  
gcaagagagg gggataattg gaattacggc tggctcgacc cc 42

35 <210> 403  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintético

40 <400> 403

**Ala Arg Glu Gly Asp Asn Trp Asn Tyr Gly Trp Leu Asp Pro**  
**1 5 10**

45 <210> 404  
<211> 336  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

50 <220>  
<223> Sintético

<400> 404

**gacatccagt tgaccaggtc tcaactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60**  
**atctcctgca ggtctagtc gagcctcctt cttagtaatg gatacaacta tttggattgg 120**  
**tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctcctgatct atttggtttc tagtcgggac 180**  
**tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatccggca cagattttac actgaaaac 240**  
**agcagagtgg aggctgagga ttttgggaatt tattattgta tgcaagctct acaaaactccg 300**  
**tacacttttg gccgggggac caaggtggaa atcaaa 336**

55 <210> 405  
<211> 112

<212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Sintético

<400> 405

```

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

10 <210> 406  
 <211> 33  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Sintético

20 <400> 406  
 cagagcctcc ttcttagtaa tggatacaac tat 33

<210> 407  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

30 <400> 407

```

Gln Ser Leu Leu Leu Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
1 5 10
    
```

35 <210> 408  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

<400> 408  
 ttggtttct 9

45 <210> 409  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

50 <220>  
 <223> Sintético

<400> 409

**Leu Val Ser**  
**1**

5

<210> 410  
<211> 27  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10

<220>  
<223> Sintético

15

<400> 410  
atgcaagctc tacaactcc gtacact 27

20

<210> 411  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

25

<400> 411

**Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr**  
**1 5**

30

<210> 412  
<211> 360  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

35

<220>  
<223> Sintético

<400> 412

**cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60**  
**acctgcactg tctctggtgg ctccgtcagc agtggttaatt actactggag ctgggtccgc 120**  
**caacacccag ggaagggect ggagtggttt ggttacatca aaaacagtgg gggcacctac 180**  
**tacaacccgt cctcaagag tcgaattacc atatcagtag acacgtctaa gaaccacttc 240**  
**tcctgagge tgagctctat gacggccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagct 300**  
**ggttcgggga gtcactactt tgactactgg ggccagggaa ccctggteac cgtctcctca 360**

40

<210> 413  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45

<220>  
<223> Sintético

<400> 413

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

<210> 414

<211> 30

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

10

<400> 414

ggtggctccg tcagcagtg taattactac 30

<210> 415

<211> 10

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

20

<400> 415

**Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly Asn Tyr Tyr**  
**1 5 10**

25

<210> 416

<211> 21

<212> ADN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 416

35 atcaaaaaca gtgggggcac c 21

<210> 417

<211> 7

<212> PRT

40 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

45

<400> 417



Ile Lys Asn Ser Gly Gly Thr  
1 5

5 <210> 418  
<211> 36  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintético

<400> 418  
gcgagagctg gttcggggag tcactactt gactac 36

15 <210> 419  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintético

<400> 419

Ala Arg Ala Gly Ser Gly Ser His Tyr Phe Asp Tyr  
1 5 10

25 <210> 420  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Sintético

35 <400> 420

gacatccagt tgaccagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60  
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaactact tagcctggta ccagcagaaa 120  
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatcca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240  
cctgaagatt gtgcagtgtt ttactgtcag cagtacgggt actcaccgat caccttcggc 300  
caagggacca agctggagat caaa 324

40 <210> 421  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintético

<400> 421

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

5 <210> 422  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 422  
 cagagtgtta gcagcaacta c 21

15 <210> 423  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 423

**Gln Ser Val Ser Ser Asn Tyr**  
**1 5**

25 <210> 424  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 424  
 ggtgcatcc 9

40 <210> 425  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 425

**Gly Ala Ser**  
**1**

<210> 426

ES 2 386 480 T3

<211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Sintético

<400> 426  
 cagcagtacg gttactcacc gatcacc 27

10 <210> 427  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Sintético

<400> 427

20

Gln	Gln	Tyr	Gly	Tyr	Ser	Pro	Ile	Thr
1				5				

<210> 428  
 <211> 369  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> Sintético

30 <400> 428

```

gaggtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agttatggca tgcactgggt ccgccagggt 120
ccaggcaagg ggtctggagtg ggtgtcattt ttatgggatg atggaactaa taaaaactat 180
gtagagtccg tgaagggccg attcaccatc tcaagagaca attccaagaa tatgctgtat 240
ctggaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatcac 300
gatttttagga gtgggtatga ggggtgggtc gaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctca
  
```

35 <210> 429  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

<400> 429

ES 2 386 480 T3

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

- 5 <210> 430  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial
  
- 10 <220>  
 <223> Sintético
  
- 15 <400> 430  
 ggattcacct tcagtagtta tggc 24
  
- 20 <210> 431  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial
  
- 25 <220>  
 <223> Sintético
  
- 30 <400> 431
  
- 35 **Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly**  
**1 5**  
 <210> 432  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial
  
- 40 <220>  
 <223> Sintético
  
- 45 <400> 432  
 ttatggtatg atggaactaa taaa 24  
 <210> 433  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial
  
- <220>  
 <223> Sintético
  
- <400> 433

ES 2 386 480 T3

**Leu Trp Tyr Asp Gly Thr Asn Lys**  
**1 5**

5 <210> 434  
 <211> 48  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 434  
 gcgagagatc acgatttag gagtggtat gaggggtgt tgcacccc 48

15 <210> 435  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 435

**Ala Arg Asp His Asp Phe Arg Ser Gly Tyr Glu Gly Trp Phe Asp Pro**  
**1 5 10 15**

25 <210> 436  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 436

**gaaatagtga tgacacagtc tccagccacc ctgtotttgt ctccagggga aagagccacc 60**  
**ctctcctgca gggccagtc gagtggtage agctaacttag cctggtacca acagaaacct 120**  
**ggccaggctc ccaggctect catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180**  
**aggttcagtg gcagtggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240**  
**gaagattttg cagtttatta ctgtcaacac cgtagcaact ggcctcccac tttcggcgga 300**  
**gggaccaagg tggaaatcaa a 321**

40 <210> 437  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintético

<400> 437

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

5  
 <210> 438  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10  
 <220>  
 <223> Sintético

<400> 438  
 cagagtgtta gcagctac 18

15  
 <210> 439  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20  
 <220>  
 <223> Sintético

<400> 439

**Gln Ser Val Ser Ser Tyr**  
**1 5**

25  
 <210> 440  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30  
 <220>  
 <223> Sintético

35  
 <400> 440  
 gatgcatcc 9

40  
 <210> 441  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45  
 <220>  
 <223> Sintético

<400> 441

**Asp Ala Ser**  
**1**

5  
 <210> 442  
 <211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

10  
 <400> 442  
 caacaccgta gcaactggcc tcccact 27

15  
 <210> 443  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

20  
 <400> 443

**Gln His Arg Ser Asn Trp Pro Pro Thr**  
**1 5**

25  
 <210> 444  
 <211> 366  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30  
 <220>  
 <223> Sintético

<400> 444

```

caggtacagc tgcagcagtc ggggccagga ctgctgaaac cttcacagac cctgtccctc 60
acctgctctg tctctggcgg ctccatcagc agtggttaatt actactggac ctggatccgc 120
cagcaccag ggaagggcct ggagtgatt gggctacatca agaacagtgg aagcgcctac 180
tacaatccgt ccctcaagag tgcacttacc atgtcaatag acacgtctca gaaccacttc 240
tcottgattt tgacttctgt gactgcccgc gacacggcct tatattactg tgcgagagat 300
gaaaatatag cagttcgtca tgcttttgat atctggggcc aagggacatc ggtcaccgtc 360
tcctca 366
    
```

35  
 <210> 445  
 <211> 122  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

40  
 <400> 445

45

```

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

```

5 <210> 446  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 446  
 ggtggctcca tcagcagtg taattactac 30

15 <210> 447  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 447

```

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Asn Tyr Tyr
 1      5      10

```

25 <210> 448  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 448  
 atcaagaaca gtggaagcgc c 21

40 <210> 449  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 449

```

Ile Lys Asn Ser Gly Ser Ala
 1      5

```



ES 2 386 480 T3

5 <210> 450  
 <211> 42  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

10 <400> 450  
 gcgagagatg aaaatatagc agttcgtcat gctttgata tc 42

15 <210> 451  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

20 <400> 451

**Ala Arg Asp Glu Asn Ile Ala Val Arg His Ala Phe Asp Ile**  
**1 5 10**

25 <210> 452  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 452

**gaaatagtgt tgacacagtc tccaggcgcc ctgtctttgt ctccaggaga aagagccacc 60**  
**ctctcctgta gggccagtcg gactgttagc agcagetact tagcctggta ccaacagaaa 120**  
**cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtacatcca gccgggccac tggcatccca 180**  
**gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcac cagactggag 240**  
**cctgaagatt ttgcaatata ttactgtcag cagtctggtt actcacctct cactttcggc 300**  
**ggagggacca aggtggaat caaa 324**

35 <210> 453  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 453

```

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

```

5 <210> 454  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 455

```

Arg Thr Val Ser Ser Ser Tyr
 1           5

```

15 <210> 456  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

25 <400> 456  
 ggtacatcc 9

30 <210> 457  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

35 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 457

```

Gly Thr Ser
 1

```

40 <210> 458  
 <211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintético

45 <400> 458  
 cagcagtctg gttactacc tctcact 27

<210> 459  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> Sintético

<400> 459

10

**Gln Gln Ser Gly Tyr Ser Pro Leu Thr**  
**1 5**

<210> 460  
 <211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

15

<220>  
 <223> Sintético

20

<400> 460

**caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60**  
**acctgcactg tctctgatga ctccatcaac aatggtgaat cctactggac ctggatccgc 120**  
**caacacccag ggaagggcct ggagtggatt ggatacatca aatacactgg gggcatccac 180**  
**tataaccogt ccctcaagag tegactcgcc atatcagtgg acacgtcaaa gaaccagtc 240**  
**tcctgaaaa tgaactctgt gactgccgcg gacacggcca aatattactg tgcgagagca 300**  
**cgtggaagtc atacttttga tgtctggggc caggggacaa cggtcaccgt ctctctca 357**

25

<210> 461  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30

<220>  
 <223> Sintético

<400> 461

**Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln**

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

35

<210> 462  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

40

ES 2 386 480 T3

<220>  
 <223> Sintético

5 <400> 462  
 gatgactcca tcaacaatgt tgaatcctac 30

<210> 463  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10

<220>  
 <223> Sintético

15 <400> 463

**Asp Asp Ser Ile Asn Asn Val Glu Ser Tyr**  
**1 5 10**

20 <210> 464  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> Sintético

<400> 464  
 atcaaataca ctgggggcat c 21

30 <210> 465  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

35 <220>  
 <223> Sintético

<400> 465

40

**Ile Lys Tyr Thr Gly Gly Ile**  
**1 5**

<210> 466  
 <211> 33  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

45

<220>  
 <223> Sintético

50 <400> 466  
 gcgagagcac gtggaagtca tacttttgat gtc 33

<210> 467  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

55

<220>  
 <223> Sintético

60 <400> 467

Ala Arg Ala Arg Gly Ser His Thr Phe Asp Val  
 1 5 10

5 <210> 468  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

10 <400> 468

```

gccatccggt tgaccagtc tccaggcacc ctgtcttggc ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtggttagc agtaactact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctccccgact cctcatttat ggtgcatcca gcagggtcgc tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgactgta ttattgtcag caatatagta ggtcaccgat caccttcggc 300
caagggacca agctggagat caaa 324
    
```

15 <210> 469  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

20 <400> 469

```

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

25 <210> 470  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 470  
 cagagtgtta gcagtaacta c 21

40 <210> 471  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 471

ES 2 386 480 T3

**Gln Ser Val Ser Ser Asn Tyr**  
**1 5**

5 <210> 472  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 472  
 ggtgcatcc 9

15 <210> 473  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 473

**Gly Ala Ser**  
**1**

25 <210> 474  
 <211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 474  
 cagcaatata gtaggtcacc gatcacc 27

40 <210> 475  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 475

**Gln Gln Tyr Ser Arg Ser Pro Ile Thr**  
**1 5**

50 <210> 476  
 <211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

55 <220>  
 <223> Sintético

<400> 476

```

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaage cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcaac agtggtactt actactggac ctggatecgc 120
cagcaccagc ggaggggctt agagtggatt gggtagatca aattcagtgg gagcacctac 180
tacaaccogt ccctcaaggg tcgagtcacc atatcagtgg acacgtctaa gaaccaatte 240
tcccttaaaa ttaactctgt gactgccgcg gacacggccg tgttttactg tgcgagagct 300
tctggaagtc atacttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctectca 357
    
```

5 <210> 477  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 477

```

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

15 <210> 478  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 478  
 ggtggctcca tcaacagtgt tacttactac 30

25 <210> 479  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 479

```

Gly Gly Ser Ile Asn Ser Val Thr Tyr Tyr
 1          5          10
    
```

40 <210> 480  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

ES 2 386 480 T3

<220>  
<223> Sintético

5 <400> 480  
atcaaattca gtgggagcac c 21

<210> 481  
<211> 7  
<212> PRT  
10 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintético

15 <400> 481

**Ile Lys Phe Ser Gly Ser Thr**  
**1 5**

20 <210> 482  
<211> 33  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintético

25 <400> 482  
gcgagagctt ctggaagtca tactttgat atc 33

30 <210> 483  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

35 <220>  
<223> Sintético

<400> 483

**Ala Arg Ala Ser Gly Ser His Thr Phe Asp Ile**  
**1 5 10**

40 <210> 484  
<211> 321  
<212> ADN  
45 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintético

50 <400> 484

**gccatccgga tgaccagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60**  
**ctctcctgct gggccagtca gagtattagc ggctatcttg cctggatca acagaaacct 120**  
**ggccaggctc ccaggctcct catctatgat acatcctaca gggccactga cgtcccagcc 180**  
**aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcaacaa cctagagcct 240**  
**gaagatcttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagegact ggccgctcag cttcggcgga 300**  
**gggaccaaac tggagatcaa a 321**

55 <210> 485  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial



<220>  
<223> Sintético

<400> 485

5

```

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

<210> 486  
<211> 18  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10

<220>  
<223> Sintético

15

<400> 486  
cagagtatta gcgctat 18

<210> 487  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20

<220>  
<223> Sintético

25

<400> 487

```

Gln Ser Ile Ser Gly Tyr
 1           5
    
```

30

<210> 488  
<211> 9  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

35

<220>  
<223> Sintético

<400> 488  
gatacatcc 9

40

<210> 489  
<211> 3  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45

<220>  
<223> Sintético

<400> 489

50

**Asp Thr Ser**  
**1**

5 <210> 490  
<211> 27  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintético

<400> 490  
cagcagcgta gcgactggcc gctcagc 27

15 <210> 491  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintético

<400> 491

**Gln Gln Arg Ser Asp Trp Pro Leu Ser**  
**1 5**

25 <210> 492  
<211> 357  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintético

35 <400> 492

**caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc ettcacagac cctgtccctc 60**  
**acctgcactg tctctggtgg ctccatcaac agtgttactt actactggac ctggatccgc 120**  
**cagcaccceag ggaggggacct agagtggatt gggatcatca aattcagtgg gaggacctac 180**  
**tacaaccctg cctcaaggg tcgagtcacc atatcagtgg acacgtctaa gaaccaatte 240**  
**tcccttaaaa ttaactctgt gactgcccgc gacacggccg tgttttactg tgcgagagct 300**  
**tctggaagtc atacttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctctca 357**

40 <210> 493  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintético

<400> 493

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

5 <210> 494  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 494  
 ggtggctcca tcaacagtgt tactactac 30

15 <210> 495  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 495

**Gly Gly Ser Ile Asn Ser Val Thr Tyr Tyr**  
**1 5 10**

25 <210> 496  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 496  
 atcaaattca gttgggagcac c 21

40 <210> 497  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

<400> 497

**Ile Lys Phe Ser Gly Ser Thr**  
**1 5**

5 <210> 498  
 <211> 33  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

10 <400> 498  
 gcgagagctt ctggaagtca tactttgat ate 33

15 <210> 499  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

20 <400> 499

**Ala Arg Ala Ser Gly Ser His Thr Phe Asp Ile**  
**1 5 10**

25 <210> 500  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 500

gatattgtga tgaccagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60  
 ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc aacagctact tagcctggta ccagcagaaa 120  
 cctggccagg ctcccaggt cctcatctct ggtgcgtcca gcagggteac tggcatccca 180  
 gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240  
 cctgaagatt ttggaatgta ttactgtcag cagtatagta ggtcaccgat caccttcggc 300  
 caagggacca aggtggaat caaa 324

35 <210> 501  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

40 <400> 501

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

5 <210> 502  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
 10 <400> 502  
 cagagtgtta gcaacagcta c 21

15 <210> 503  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 503

**Gln Ser Val Ser Asn Ser Tyr**  
**1 5**

25 <210> 504  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 504  
 ggtgcgtcc 9

40 <210> 505  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 505

**Gly Ala Ser**  
**1**

<210> 506  
 <211> 27

ES 2 386 480 T3

<212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Sintético

<400> 506  
 cagcagtata gtaggtcacc gatcacc 27

10 <210> 507  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Sintético

<400> 507

**Gln Gln Tyr Ser Arg Ser Pro Ile Thr**

20 **1 5**

<210> 508  
 <211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> Sintético

30 <400> 508

**gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60**  
**tcttgcaagg cttctggtta ctcctttaac agctttggtt tcagctgggt gcgacaggcc 120**  
**cctggacaag gacttgagtg gctgggatgg atcagcgctt acagtgggtga cacagactat 180**  
**gcacagaagt tccagggcag agtcaccctg accactgaca catccacgac cactgcctac 240**  
**atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggcctct attactgtgc gcgatataac 300**  
**tggaaacctcc actggttcga ccctggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctcctca 357**

35 <210> 509  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

<400> 509

```

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

```

5 <210> 510  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 510  
 ggttactcct ttaccagctt tggt 24

15 <210> 511  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 511

**Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Phe Gly**  
**1 5**

25 <210> 512  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 512  
 atcagcgctt acagtgggtga caca 24

40 <210> 513  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 513

**Ile Ser Ala Tyr Ser Gly Asp Thr**  
**1 5**

ES 2 386 480 T3

5 <210> 514  
 <211> 36  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

10 <400> 514  
 gcgcgatata actggaacct ccaactggtc gacccc 36

15 <210> 515  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

20 <400> 515

**Ala Arg Tyr Asn Trp Asn Leu His Trp Phe Asp Pro**  
**1 5 10**

25 <210> 516  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 516

**gacatccgga tgaccagtc tccaggcatc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60**  
**ctctcctgca gggccagtca gaatattaaa agcaactact tagcctggta ccagcagaaa 120**  
**cctggccagg ctcccaggct cctcatcttt ggtacatcca acagggccac tgccatttca 180**  
**gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttccttt tcaccatcag cagactggag 240**  
**cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta actcaccgtg gacgttcggc 300**  
**caagggacca aagtggatat caaa 324**

35 <210> 517  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

40 <400> 517



```

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

```

5 <210> 518  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 518  
 cagaatatta aaagcaacta c 21

15 <210> 519  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 519

```

Gln Asn Ile Lys Ser Asn Tyr
 1           5

```

25 <210> 520  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 520  
 ggtacatcc 9

40 <210> 521  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 521

```

Gly Thr Ser
 1

```

<210> 522

<211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Sintético

<400> 522  
 cagcagtatg gtaactcacc gtggacg 27

10 <210> 523  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Sintético

20 <400> 523

	Gln	Gln	Tyr	Gly	Asn	Ser	Pro	Trp	Thr
	1				5				

<210> 524  
 <211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> Sintético

30 <400> 524

<b>caggtgcagc</b>	<b>tgccaggagtc</b>	<b>gggcccagga</b>	<b>ctggtgaagc</b>	<b>cttcacagac</b>	<b>cctgtccctc</b>	<b>60</b>
<b>acctgcactg</b>	<b>tctctgatgg</b>	<b>ctccatcaac</b>	<b>agtgttgaat</b>	<b>cctactggac</b>	<b>ctggatccgc</b>	<b>120</b>
<b>cagcaccacg</b>	<b>ggaagggcct</b>	<b>ggagtggatt</b>	<b>ggatacatca</b>	<b>aatacactgg</b>	<b>gggcatccac</b>	<b>180</b>
<b>tataaccctg</b>	<b>ccctcaagag</b>	<b>tgcacttggc</b>	<b>atatcagtgg</b>	<b>acacgtcaaa</b>	<b>gaaccagttc</b>	<b>240</b>
<b>tccctgaaaa</b>	<b>tgagctctgt</b>	<b>gactgcccgc</b>	<b>gacacggccg</b>	<b>tgtattactg</b>	<b>tgcgagagca</b>	<b>300</b>
<b>cgtggaagtc</b>	<b>atacttttga</b>	<b>tgtctggggc</b>	<b>caggggacaa</b>	<b>tggtcacccg</b>	<b>ctcttca</b>	<b>357</b>

35 <210> 525  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

<400> 525

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

5 <210> 526  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 526  
 gatggctcca tcaacagtgt tgaatcctac 30

15 <210> 527  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

Asp Gly Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Tyr  
 1 5 10

25 <210> 528  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 528  
 atcaaataca ctgggggcat c 21

35 <210> 529  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

<400> 529

Ile Lys Tyr Thr Gly Gly Ile  
 1 5

45 <210> 530

ES 2 386 480 T3

<211> 33  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> Sintético

<400> 530  
 gcgagagcac gtggaagtca tactttgat gtc 33

10

<210> 531  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15

<220>  
 <223> Sintético

<400> 531

20

Ala	Arg	Ala	Arg	Gly	Ser	His	Thr	Phe	Asp	Val
1				5					10	

<210> 532  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25

<220>  
 <223> Sintético

30

<400> 532

```

gaaattgtgc tgactcagtc tccaggcacc ctgtettggt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtattagc agtaactact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccagact cctcatttat ggtgcatcca gcagggtcac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcaactga ttattgtcag cagtatagta ggtcaccgat caccttcggc 300
caagggacca aagtggatat caaa 324
  
```

35

<210> 533  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40

<220>  
 <223> Sintético

<400> 533

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

5 <210> 534  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 534  
 cagagtatta gcagtaacta c 21

15 <210> 535  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 535

**Gln Ser Ile Ser Ser Asn Tyr**  
**1 5**

25 <210> 536  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 536  
 ggtgcatcc 9

40 <210> 537  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 537

**Gly Ala Ser**  
**1**

<210> 538

ES 2 386 480 T3

<211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Sintético

<400> 538  
 cagcagtata gtaggtcacc gatcacc 27

10 <210> 539  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Sintético

20 <400> 539

**Gln Gln Tyr Ser Arg Ser Pro Ile Thr**  
**1 5**

25 <210> 540  
 <211> 360  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 540

**caggtgcage tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtecctc 60**  
**acctgcactg tctctggtgg ctccgtcagc agtggttaatt actactggag ctggatccgc 120**  
**cagcaccacag ggaagggcct ggagtggttt gggtacatca aaaacagtgg gggcacctac 180**  
**tacaaccctg ccctcaagag tcgaattacc atatcagtag acaegtctaa gaaccacttc 240**  
**tccttgaggc tgagctctat gacggcccg gacacggccg tgtattactg tgcgagagct 300**  
**ggttcgggga gtcactactt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctctca 360**

35 <210> 541  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

<400> 541

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

5 <210> 542  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 542  
 ggtggctccg tcagcagtgg taattactac 30

15 <210> 543  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 543

**Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly Asn Tyr Tyr**  
**1 5 10**

25 <210> 544  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 544  
 atcaaaaaca gtgggggcac c 21

40 <210> 545  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 545

**Ile Lys Asn Ser Gly Gly Thr**  
**1 5**

ES 2 386 480 T3

5 <210> 546  
 <211> 36  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

10 <400> 546  
 gcgagagctg gttcggggag tcactacttt gactac 36

15 <210> 547  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

20 <400> 547

**Ala Arg Ala Gly Ser Gly Ser His Tyr Phe Asp Tyr**  
**1 5 10**

25 <210> 548  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 548

**gaaacgacac tcacgcagtc tccagggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60**  
**ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120**  
**cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatocca 180**  
**gacaggctca gtggcagtgg gtctgggaca gaettcactc tcaccatcag cagactggag 240**  
**cctgaagatt gtgcagtgta ttactgtcag cagtatggtt actcaccgat caccttcggc 300**  
**caagggacca aggtggaat caaa 324**

35  
 40 <210> 549  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 549



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

5 <210> 550  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 550  
 cagagtgtta gcagcagcta c 21

15 <210> 551  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 551

**Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr**  
**1 5**

25 <210> 552  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 552  
 ggtgcatcc 9

40 <210> 553  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 553

**Gly Ala Ser**  
**1**

<210> 554

<211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Sintético

<400> 554  
 cagcagtatg gttactcacc gatcacc 27

10 <210> 555  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Sintético

<400> 555

20 **Gln Gln Tyr Gly Tyr Ser Pro Ile Thr**  
**1 5**

<210> 556  
 <211> 369  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> Sintético

30 <400> 556

**gaagtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60**  
**tcctgtacag cgtctggatt caccttcagt agctatgcca tgtactgggt ccgccaggct 120**  
**ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaaaactat 180**  
**gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240**  
**ctgcaagtga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatcac 300**  
**gattttttga gtggttatga ggggtggttc gaccctctggg gccagggaac cctggtcacc 360**  
**gtctctctca 369**

35 <210> 557  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

<400> 557

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

5 <210> 558  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 558  
 ggattcacct tcagtagcta tgcc 24

15 <210> 559  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 559

**Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala**  
**1 5**

25 <210> 560  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 560  
 atatggtatg atggaagtaa taaa 24

40 <210> 561  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

<400> 561

**Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys**  
**1 5**

ES 2 386 480 T3

<210> 562  
 <211> 48  
 <212> ADN  
 5 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
  
 10 <400> 562  
 gcgagagatc acgattttt gagtgggtat gaggggtggt tcgacccc 48  
  
 <210> 563  
 <211> 16  
 15 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
 20 <400> 563  
  

	<b>Ala</b>	<b>Arg</b>	<b>Asp</b>	<b>His</b>	<b>Asp</b>	<b>Phe</b>	<b>Leu</b>	<b>Ser</b>	<b>Gly</b>	<b>Tyr</b>	<b>Glu</b>	<b>Gly</b>	<b>Trp</b>	<b>Phe</b>	<b>Asp</b>	<b>Pro</b>
	<b>1</b>				<b>5</b>					<b>10</b>					<b>15</b>	

  
 25 <210> 564  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 30 <223> Sintético  
  
 <400> 564  
  

	<b>gaaattgtgc</b>	<b>tgactcagtc</b>	<b>tccagccacc</b>	<b>ctgtctttgt</b>	<b>ctccagggga</b>	<b>aagagccacc</b>	<b>60</b>
	<b>ctctcctgca</b>	<b>gggccagtca</b>	<b>gagtgttagt</b>	<b>agctacttag</b>	<b>cctggtacca</b>	<b>acagaaacct</b>	<b>120</b>
	<b>ggccaggctc</b>	<b>ccaggctcct</b>	<b>catctatgat</b>	<b>gcatccaaca</b>	<b>gggcactg</b>	<b>catccagcc</b>	<b>180</b>
	<b>aggttcagtg</b>	<b>gcagtgggtc</b>	<b>tgggacagac</b>	<b>ttcactctca</b>	<b>ccatcagtag</b>	<b>cctagagcct</b>	<b>240</b>
	<b>gaagattttg</b>	<b>cagtttatta</b>	<b>ctgtcagcaa</b>	<b>cgtagcaact</b>	<b>ggcctcccac</b>	<b>tttcggcgga</b>	<b>300</b>
	<b>gggaccaaag</b>	<b>tggatatcaa</b>	<b>a</b>				<b>321</b>

  
 35 <210> 565  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 40 <220>  
 <223> Sintético  
  
 <400> 565

ES 2 386 480 T3

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

5 <210> 566  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 566  
 cagagtgta gtagctac 18

15 <210> 567  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 567

**Gln Ser Val Ser Ser Tyr**  
**1 5**

25 <210> 568  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 568  
 gatgcatcc 9

40 <210> 569  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 569

**Asp Ala Ser**  
**1**

<210> 570  
 <211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 5  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
  
 10 <400> 570  
 cagcaacgta gcaactggcc tcccact 27  
  
 <210> 571  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 15  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
 20  
 <400> 571  
  

<b>Gln</b>	<b>Gln</b>	<b>Arg</b>	<b>Ser</b>	<b>Asn</b>	<b>Trp</b>	<b>Pro</b>	<b>Pro</b>	<b>Thr</b>
<b>1</b>				<b>5</b>				

  
 <210> 572  
 <211> 375  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 25  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
 30  
 <400> 572  
  

<b>gaggtgcagc</b>	<b>tggtgcagtc</b>	<b>tggagctgaa</b>	<b>gtgaagaacc</b>	<b>ctggggcctc</b>	<b>agttagggtc</b>	<b>60</b>
<b>tcctgcaagg</b>	<b>cttctgggta</b>	<b>cacctttacc</b>	<b>acctatggta</b>	<b>tcacctgggt</b>	<b>gcgacagggc</b>	<b>120</b>
<b>cctggacaag</b>	<b>ggcttgagtg</b>	<b>gatgggatgg</b>	<b>atcagcgctt</b>	<b>tcaatgggtg</b>	<b>cacaaacttt</b>	<b>180</b>
<b>gcacagaacc</b>	<b>tccagaacag</b>	<b>agtcaccctg</b>	<b>accacagaca</b>	<b>catccactag</b>	<b>cacagcctat</b>	<b>240</b>
<b>atggaactga</b>	<b>ggagcctgag</b>	<b>atctgacgac</b>	<b>acggccgttt</b>	<b>attactgtgc</b>	<b>gagaggggga</b>	<b>300</b>
<b>ggagctogtc</b>	<b>cggggaactt</b>	<b>cttcttctac</b>	<b>ggtatggacg</b>	<b>tctggggcca</b>	<b>ggggaccacg</b>	<b>360</b>
<b>gtcaccgtct</b>	<b>cctca</b>					<b>375</b>

  
 35  
  
 <210> 573  
 <211> 125  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 40  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
  
 <400> 573

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

5 <210> 574  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 574  
 gggtacacct ttaccaccta tggt 24

15 <210> 575  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 575

**Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Gly**  
**1 5**

25 <210> 576  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 576  
 atcagcgctt tcaatggtga caca 24

40 <210> 577  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

<400> 577

**Ile Ser Ala Phe Asn Gly Asp Thr**  
**1 5**

5 <210> 578  
 <211> 54  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 578  
 gcgagagggg gaggagctcg tccggggaac ttcttctct acggtatgga cgtc 54

15 <210> 579  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 579  
**Ala Arg Gly Gly Gly Ala Arg Pro Gly Asn Phe Phe Phe Tyr Gly Met**  
**1 5 10 15**  
**Asp Val**

25 <210> 580  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 580

35 **gatgttgtga tgactcagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60**  
**ctctcctgta gggccagtea gaggtttgcc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120**  
**ggccaggctc ccaggctcct catctatgat acctcctaca gggccactgg cgtcccagcc 180**  
**aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactetca acatcagcaa cctggagcct 240**  
**gaagattttg cagtttatta ctgtcagcaa cgtggcaact ggccgctcac tttcggcgga 300**  
**gggaccaagg tggaaatcaa a 321**

40 <210> 581  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 581



ES 2 386 480 T3

```

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

```

5 <210> 582  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 582  
 cagagttttg ccagctac 18

15 <210> 583  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 583

**Gln Ser Phe Ala Ser Tyr**  
**1 5**

25 <210> 584  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 584  
 gataacctcc 9

40 <210> 585  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 585

**Asp Thr Ser**  
**1**

<210> 586

ES 2 386 480 T3

<211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Sintético

<400> 586  
 cagcaacgtg gcaactggcc gctcact 27

10 <210> 587  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Sintético

20 <400> 587

**Gln Gln Arg Gly Asn Trp Pro Leu Thr**  
**1 5**

25 <210> 588  
 <211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 588

**caggtgcagc tgggtgcagtc tggaaactgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60**  
**tcctgcaagy cttctgggta cacctttagc tacaatgggtg tcacttgggt acgacaggcc 120**  
**cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acgatggtaa cacagactat 180**  
**gcacagaagt tccaagacag aatcaccatg accacagaca catccacgag tacagcctac 240**  
**atggaactga ggagccttag atctgacgac acggccgtct attactgtgc gaggtatagt 300**  
**tggaacaacc actggttega cccctggggc caggaaccc tggtcaccgt ctctca 357**

35 <210> 589  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

<400> 589

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

5 <210> 590  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 590  
 ggttacacct ttagtacaa tggg 24

15 <210> 591  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 591

Gly Tyr Thr Phe Ser Tyr Asn Gly  
 1 5

25 <210> 592  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 592  
 atcagcgctt acgatggtaa caca 24

40 <210> 593  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 593

Ile Ser Ala Tyr Asp Gly Asn Thr  
 1 5

ES 2 386 480 T3

5 <210> 594  
 <211> 36  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

10 <400> 594  
 gcgaggata gttgaacaa ccaactggtc gacccc 36

15 <210> 595  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

20 <400> 595

**Ala Arg Tyr Ser Trp Asn Asn His Trp Phe Asp Pro**  
 1 5 10

25 <210> 596  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 596

35 **gatattgtga tgactcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccaggaga cggggccacc 60**  
**ctctectgca gggccagtca gagtgttcc ggcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120**  
**cctggccagg ctcccaggct cctcatttat ggtgcatcca acagggccac tggcatccca 180**  
**gacaggttca ctggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240**  
**cctgaagatt ttgcagtgta tttctgtcag cagagtgctt tctcaccgtg gacgttcggc 300**  
**caagggacca agctggagat caaa 324**

40 <210> 597  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 597

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

5 <210> 598  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 598  
 cagagtgttt ccggcagcta c 21

15 <210> 599  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 599

**Gln Ser Val Ser Gly Ser Tyr**  
**1 5**

25 <210> 600  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 600  
 ggtgcatcc 9

40 <210> 601  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 601

**Gly Ala Ser**  
**1**

ES 2 386 480 T3

5 <210> 602  
 <211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

10 <400> 602  
 cagcagagtg cttctcacc gtggacg 27

15 <210> 603  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

20 <400> 603

**Gln Gln Ser Ala Phe Ser Pro Trp Thr**  
**1 5**

25 <210> 604  
 <211> 351  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 604

```

gaagtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt atgtacgaca tgcactgggt ccgccaaact 120
ataggaaaag gtctggagtg ggtctcagca attggtactg ctggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtttctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtttatt actgtgtaag atccgggact 300
acagagtggg tcgaccctg gggccagga accccggtea ctgtctctc a 351
  
```

35 <210> 605  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

<400> 605

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

5 <210> 606  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 606  
 ggattcacct tcagtatgta cgac 24

15 <210> 607  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 607

**Gly Phe Thr Phe Ser Met Tyr Asp**  
**1 5**

25 <210> 608  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 608  
 attggtactg ctggtgacac a 21

35 <210> 609  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

<400> 609

45 **Ile Gly Thr Ala Gly Asp Thr**  
**1 5**

ES 2 386 480 T3

5  
 <210> 610  
 <211> 33  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

10  
 <400> 610  
 gtaagatccg ggactacaga gtggttcgac ccc 33

15  
 <210> 611  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

20  
 <400> 611

**Val Arg Ser Gly Thr Thr Glu Trp Phe Asp Pro**  
**1 5 10**

25  
 <210> 612  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30  
 <220>  
 <223> Sintético

<400> 612

```

gacatccggt tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60
atcacttgte ggacgagtca gggatttagt agctggtag cctgggatca gcagaaacca 120
ggaaaagccc ctaacctcct gatctatgct gcatccagtt taaaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactetca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtctacag gctaacagtt tcccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

```

35  
 <210> 613  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40  
 <220>  
 <223> Sintético

45  
 <400> 613



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

5 <210> 614  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 614  
 cagggtatta gtagctgg 18

15 <210> 615  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 615

**Gln Gly Ile Ser Ser Trp**  
**1 5**

25 <210> 616  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 616  
 gctgcatcc 9

35 <210> 617  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

<400> 617

45 **Ala Ala Ser**  
**1**

<210> 618  
 <211> 27

ES 2 386 480 T3

<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

5 <220>  
<223> Sintético

<400> 618  
ctacaggcta acagtttccc gtacact 27

10 <210> 619  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

15 <220>  
<223> Sintético

<400> 619

20 **Leu Gln Ala Asn Ser Phe Pro Tyr Thr**  
**1 5**

<210> 620  
<211> 369  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

25 <220>  
<223> Sintético

30 <400> 620

**caggtccagc tgggtgcagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60**  
**tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120**  
**ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt ttatggtatg atggaagtaa taaaaactat 180**  
**gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tcaagagaca attccaagaa cacgctttat 240**  
**ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attattgtgc gagagatcat 300**  
**gattttagga gtggttatga ggggtggttc gaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360**  
**gtctcctca 369**

35 <210> 621  
<211> 123  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

40 <220>  
<223> Sintético

<400> 621

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

5 <210> 622  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
 10 <400> 622  
 ggattcacct tcagtagtta tggc 24

15 <210> 623  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 623

**Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly**  
**1 5**

25 <210> 624  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 624  
 ttatggtatg atggaagtaa taaa 24

40 <210> 625  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 625

ES 2 386 480 T3

**Leu Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys**  
**1 5**

5 <210> 626  
 <211> 48  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 626  
 gcgagagatc atgatttag gagtgggtat gaggggtggt tcgacccc 48

15 <210> 627  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 627

**Ala Arg Asp His Asp Phe Arg Ser Gly Tyr Glu Gly Trp Phe Asp Pro**  
**1 5 10 15**

25 <210> 628  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 628

```

gaaattgtgc tgacgcagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgttcgc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggetcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactetca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcaaacac cgtagcaact ggcctccac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321
  
```

40 <210> 629  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintético

<400> 629

```

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1           5           10           15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Tyr
 20           25           30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

          35           40           45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50           55           60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65           70           75           80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Arg Ser Asn Trp Pro Pro
          85           90           95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
          100           105

```

5 <210> 630  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 630  
 cagagtgttc gcagctac 18

15 <210> 631  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 631

```

Gln Ser Val Arg Ser Tyr
 1           5

```

25 <210> 632  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 632  
 gatgcatcc 9

40 <210> 633  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 633

```

Asp Ala Ser
 1

```

ES 2 386 480 T3

5 <210> 634  
 <211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

10 <400> 634  
 caacaccgta gcaactggcc tcccact 27

15 <210> 635  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

20 <400> 635

**Gln His Arg Ser Asn Trp Pro Pro Thr**  
**1 5**

25 <210> 636  
 <211> 354  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 636

35 **caggcacct tgaaggagtc gggcccagga ctggtgaagt ctcgggagac cctgtccctc 60**  
**acttgcactg tctctactgg ctccatcagc agtagtagtt actactgggc ctggatccgc 120**  
**cagccccag ggaagggact ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gagtaaattc 180**  
**tacagccogt ccctcaagag tcgagtcacc atatacgttg acacgtccaa gaatcagttc 240**  
**tccttgcaac tgagctcggc gaccgccgca gacacggctg tatattactg tgcgagacag 300**  
**gtcggtgcaa tctttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354**

40 <210> 637  
 <211> 118  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 637

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

5 <210> 638  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
 10  
 <400> 638  
 actggctcca tcagcagtag tagttactac 30  
  
 15 <210> 639  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 20 <220>  
 <223> Sintético  
  
 <400> 639  
  
 25 **Thr Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr**  
**1 5 10**  
  
 <210> 640  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 30  
 <220>  
 <223> Sintético  
  
 35 <400> 640  
 atctattata gtggagtaa a 21  
  
 40 <210> 641  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
 45 <400> 641

**Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Lys**  
**1 5**

5 <210> 642  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 642  
 gcgagacagg tcggtgcaat cttgactac 30

15 <210> 643  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 643

**Ala Arg Gln Val Gly Ala Ile Phe Asp Tyr**

**1 5 10**

25 <210> 644  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 644

**gcatccggt tgaccagtc tcttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60**  
**atctcttgcc gggccagtca gagtattagt agttggttgg cctggtatca gcacaaacca 120**  
**gggaaagccc ctaaactcct gctctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180**  
**aggttcagcg gcagtggate tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240**  
**gatgatcttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attctcggac gttcggccaa 300**  
**gggaccaagg tggagatcaa a 321**

35 <210> 645  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

45 <400> 645



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

5 <210> 646  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 646  
 cagagtatta gtagttgg 18

15 <210> 647  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 647

Gln Ser Ile Ser Ser Trp

25 1 5  
 <210> 648  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 648  
 aaggcgtct 9

40 <210> 649  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 649

**Lys Ala Ser**  
1

5 <210> 650  
<211> 27  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintético

<400> 650  
caacagtata atagttattc tcggacg 27

15 <210> 651  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintético

<400> 651

**Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Arg Thr**  
1 5

25 <210> 652  
<211> 372  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Sintético

35 <400> 652

**gagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60**  
**tectgcaagg cctctgggta cacctttaac atctatggta tcagctgggt acgacaggcc 120**  
**cctggacaag ggettgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat 180**  
**gcacagaaac tccagggcag agtcaccatg accacagaaa cateccagac cacagcctac 240**  
**atggagttga ggagcctgag atctgacgac acggccctgt attactgtgc gagagattct 300**

**gattggggaa etccctacca ctactacggg atggacgtct ggggcccaagg gaccacggtc 360**  
**accgtctcct ca 372**

40 <210> 653  
<211> 124  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintético

<400> 653

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

5 <210> 654  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 654  
 ggttacacct ttaacatcta tggg 24

15 <210> 655  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 655

**Gly Tyr Thr Phe Asn Ile Tyr Gly**  
**1 5**

25 <210> 656  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 656  
 atcagcgctt acaatggtaa caca 24

40 <210> 657  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

<400> 657

**Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr**  
**1 5**

ES 2 386 480 T3

<210> 658  
 <211> 51  
 <212> ADN  
 5 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
  
 10 <400> 658  
 gcgagagatt ctgattgggg aactccctac cactactacg gtagggacgt c 51  
  
 <210> 659  
 <211> 17  
 15 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
 20  
 <400> 659  
  

<b>Ala</b>	<b>Arg</b>	<b>Asp</b>	<b>Ser</b>	<b>Asp</b>	<b>Trp</b>	<b>Gly</b>	<b>Thr</b>	<b>Pro</b>	<b>Tyr</b>	<b>His</b>	<b>Tyr</b>	<b>Tyr</b>	<b>Gly</b>	<b>Met</b>	<b>Asp</b>
1				5					10					15	
<b>Val</b>															

  
 25 <210> 660  
 <211> 339  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 30 <220>  
 <223> Sintético  
  
 <400> 660  
  

<b>gatattgtga</b>	<b>tgaccagtc</b>	<b>tccagactcc</b>	<b>ctggctgtgt</b>	<b>ctctgggcga</b>	<b>gagggccacc</b>	<b>60</b>
<b>atcaactgca</b>	<b>agtccagcca</b>	<b>gaatatttta</b>	<b>tacacctcca</b>	<b>acaataagaa</b>	<b>ctacttagct</b>	<b>120</b>
<b>tggtaccagc</b>	<b>agaaccagg</b>	<b>acagcctcct</b>	<b>aagctgctca</b>	<b>tttactgggc</b>	<b>atttaccggg</b>	<b>180</b>
<b>aaatccgggg</b>	<b>tccctgaccg</b>	<b>attcagtggc</b>	<b>agcgggtctg</b>	<b>ggacagattt</b>	<b>cactctcacc</b>	<b>240</b>
<b>atcagcagcc</b>	<b>tcgaggctga</b>	<b>agatgtggca</b>	<b>gtttattact</b>	<b>gtcagcaata</b>	<b>ttataatact</b>	<b>300</b>
<b>cctcggacgt</b>	<b>tcggccaagg</b>	<b>gaccaaagtg</b>	<b>gatateaaa</b>			<b>339</b>

  
 35  
  
 <210> 661  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 40 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
  
 45 <400> 661

**Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly**

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

5 <210> 662  
 <211> 36  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético  
  
 <400> 662  
 cagaatatt tatacacctc caacaataag aactac 36

15 <210> 663  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético  
  
 <400> 663

		<b>Gln</b>	<b>Asn</b>	<b>Ile</b>	<b>Leu</b>	<b>Tyr</b>	<b>Thr</b>	<b>Ser</b>	<b>Asn</b>	<b>Asn</b>	<b>Lys</b>	<b>Asn</b>	<b>Tyr</b>
		<b>1</b>				<b>5</b>					<b>10</b>		

25 <210> 664  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 664  
 tgggcattt 9

40 <210> 665  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintético

<400> 665

**Trp Ala Phe**  
**1**

5 <210> 666  
<211> 27  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintético

<400> 666  
cagcaatatt ataatactcc tcggacg 27

15 <210> 667  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintético

<400> 667

**Gln Gln Tyr Tyr Asn Thr Pro Arg Thr**  
**1 5**

25 <210> 668  
<211> 357  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Sintético

35 <400> 668

```

cagatcacct tgaaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctgatgg ctocatcaac agtgggtggt cctactggag ctggatccgc 120
cagcaccggg ggaagggcct ggagtggatt gggatcatca aatacagtgg gggcgtccac 180
tataaccogt ccctcaagag tcgaatcacc atatcagtgg acacgtctaa gaaccatttc 240
tcctgaaaa tgacctctgt gactgcccgc gacacggccg tgtatttctg tgcgagagca 300
cctggaagtc acacttttga tatctggggc caggggacaa tggtcaccgt ctcttca 357
    
```

40 <210> 669  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintético

<400> 669

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

5 <210> 670  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 670  
 gatggctcca tcaacagtgg tggttcctac 30

15 <210> 671  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 671

**Asp Gly Ser Ile Asn Ser Gly Gly Ser Tyr**  
**1 5 10**

25 <210> 672  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 672  
 atcaaatata gtggggcgt c 21

40 <210> 673  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 673

Ile Lys Tyr Ser Gly Gly Val  
 1 5

5 <210> 674  
 <211> 33  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 674  
 gcgagagcac ctggaagtca cactttgat atc 33

15 <210> 675  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 675

Ala Arg Ala Pro Gly Ser His Thr Phe Asp Ile  
 1 5 10

25 <210> 676  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 676

```

gatattgtga tgactcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc aacaactact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccagact cctcatctat ggtacatcca atagggtcag tggcatccca 180
gacagggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgaactata ttattgtcag cagtatagta ggtcaccgat caccttcggc 300
caagggacac gactggagat taaa 324
    
```

40 <210> 677  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintético

<400> 677



ES 2 386 480 T3

```

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

```

5 <210> 678  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 678  
 cagagtgta gcaacaacta c 21

15 <210> 679  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 679

**Gln Ser Val Ser Asn Asn Tyr**  
**1 5**

25 <210> 680  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 680  
 ggtacatcc 9

40 <210> 681  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 681

**Gly Thr Ser**  
**1**

<210> 682

ES 2 386 480 T3

<211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Sintético

<400> 682  
 cagcagtata gtaggtcacc gatcacc 27

10 <210> 683  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Sintético

20 <400> 683

**Gln Gln Tyr Ser Arg Ser Pro Ile Thr**  
**1 5**

25 <210> 684  
 <211> 360  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 684

**gaggtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttggtacaac ctggggggtc cctgagactc 60**  
**tcctgtgcag cctctggatt cacctttaac aactttgcca tgacctgggt cgcgcaggct 120**  
**ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaact attagtggta gtggcggtga cacatactgc 180**  
**gcagactccg tgaagggcog gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240**  
**ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatggc 300**  
**gccttctata gtggctacga acactactgg ggccagggaa caatggtcac cgtctectca 360**

35 <210> 685  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

<400> 685

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

5 <210> 686  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 686  
 ggattcacct ttaacaactt tgcc 24

15 <210> 687  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 687

**Gly Phe Thr Phe Asn Asn Phe Ala**  
**1 5**

25 <210> 688  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 688  
 attagtgga gtggcgttga caca 24

40 <210> 689  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

<400> 689

**Ile Ser Gly Ser Gly Val Asp Thr**  
**1 5**

ES 2 386 480 T3

5 <210> 690  
 <211> 39  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

10 <400> 690  
 gcgaaagatg ggccttcta tagtggctac gaactac 39

15 <210> 691  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

20 <400> 691

**Ala Lys Asp Gly Ala Phe Tyr Ser Gly Tyr Glu His Tyr**  
**1 5 10**

25 <210> 692  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 692

35 **gaaacgacac tcacgcagtc tccaggeacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60**  
**ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120**  
**cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtacatcca acagggcctc tggcatccca 180**  
**gacaggetca ttggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240**  
**tctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcacctcg gacgttcggc 300**  
**caagggacca aagtggatat caaa 324**

40 <210> 693  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 693

ES 2 386 480 T3

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

5  
 <210> 694  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10  
 <220>  
 <223> Sintético

<400> 694  
 cagagtgtta gcagcagcta c 21

15  
 <210> 695  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20  
 <220>  
 <223> Sintético

<400> 695

**Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr**  
**1 5**

25  
 <210> 696  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30  
 <220>  
 <223> Sintético

35  
 <400> 696  
 ggtacatcc 9

40  
 <210> 697  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45  
 <400> 697

**Gly Thr Ser**  
**1**

5  
 <210> 698  
 <211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

10  
 <400> 698  
 cagcagtatg gtagctcacc tcggacg 27

15  
 <210> 699  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

20  
 <400> 699

**Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Arg Thr**  
**1 5**

25  
 <210> 700  
 <211> 363  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30  
 <220>  
 <223> Sintético

<400> 700

```

gaggtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caecttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatgggatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa catgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc ggcttacgat 300
atthtgattg gttattcccc ggttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
tca 363
  
```

35  
 <210> 701  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40  
 <220>  
 <223> Sintético

<400> 701

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

5 <210> 702  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 702  
 ggattcacct tcagtagcta tggc 24

15 <210> 703  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 703

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly  
 1 5

25 <210> 704  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 704  
 atatggtatg atggaagtaa taaa 24

40 <210> 705  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 705

**Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys**  
**1 5**

5 <210> 706  
 <211> 42  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 706  
 gcggttaccg atatttgat tggttattcc ccggttgact ac 42

15 <210> 707  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 707

**Ala Ala Tyr Asp Ile Leu Ile Gly Tyr Ser Pro Val Asp Tyr**  
**1 5 10**

25 <210> 708  
 <211> 318  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 708

```

gatattgtga tgaccagtc tccagccaacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gactgttagt agcaacttag cctggttcca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccagactcct catctatgat gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagaa ttcactetca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggtacacttt tggccagggg 300
accaagctgg agatcaaa 318
  
```

40 <210> 709  
 <211> 106  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintético

<400> 709



ES 2 386 480 T3

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

5 <210> 710  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 710  
 cagactgta gttagcaac 18

15 <210> 711  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 711

**Gln Thr Val Ser Ser Asn**  
**1 5**

25 <210> 712  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 712  
 gatgcatcc 9

40 <210> 713  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 713

**Asp Ala Ser**  
**1**

<210> 714

<211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Sintético

<400> 714  
 cagcagtata ataactggta cact 24

10 <210> 715  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Sintético

20 <400> 715

**Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Tyr Thr**  
**1 5**

25 <210> 716  
 <211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 716

```

gaggtgcagc tgggtgcagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccattacc agtgggtggtt actactggac ctggatecgc 120
cagcaccagc ggaagggcct ggaatggatt ggatacatca aatttagtgg gaacacctac 180
tacaaccctg ccctcaggag tcgagtcacc atatcacttg acacgtctaa gaatcagttc 240
tcctgaata tgacctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattattg tgcgagagca 300
cctggaagtc ataactttga catctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttca 357
    
```

35 <210> 717  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

<400> 717

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

5 <210> 718  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 718  
 ggtggctcca ttaccagtgg tgggtactac 30

15 <210> 719  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 719

25 **Gly Gly Ser Ile Thr Ser Gly Gly Tyr Tyr**  
**1 5 10**

30 <210> 720  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

35 <400> 720  
 atcaaattta gtggaacac c 21

40 <210> 721  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 721

ES 2 386 480 T3

Ile Lys Phe Ser Gly Asn Thr  
1 5

5 <210> 722 <211> 33  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintético

10 <400> 722  
gcgagagcac ctggaagtca taacttgac ate 33

15 <210> 723  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintético

<400> 723

Ala Arg Ala Pro Gly Ser His Asn Phe Asp Ile  
1 5 10

25 <210> 724  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Sintético

<400> 724

35 **gcatccggg tgaccagtc tccagacacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60**  
**ctctcctgca gggccagtgt gagtattagt aataactatt tagcctggta ccagcagaaa 120**  
**cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatcca 180**  
**gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttactc tcaccatcag aagactggag 240**  
**totgcagatt ttgcaccgta ttactgtcag caatatagta ggtcaccgat caccttggc 300**  
**caagggacac gactggagat taaa 324**

40 <210> 725  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintético

45 <400> 725

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

5 <210> 726  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 726  
 gtgagtatta gtaataacta t 21

15 <210> 727  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 727

**Val Ser Ile Ser Asn Asn Tyr**  
**1 5**

25 <210> 728  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 728  
 ggtgcatcc 9

40 <210> 729  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 729

**Gly Ala Ser**  
**1**

<210> 730

ES 2 386 480 T3

<211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Sintético

<400> 730  
 cagcaatata gtaggtcacc gatcacc 27

10 <210> 731  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Sintético

20 <400> 731

**Gln Gln Tyr Ser Arg Ser Pro Ile Thr**  
**1 5**

<210> 732  
 <211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> Sintético

30 <400> 732

**cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60**  
**acctgcactg tctctggtgg ctccatcaac agtgttactt actactggac ctggatccgc 120**  
**cagcaccagc ggaggggcct agagtggatt gggatcatca aattcagtgg gagcacctac 180**  
**tacaaccctg ccctcaaggc tgcagtcacc atatcagtgg acacgtctaa gaaccaattc 240**  
**tcccttaaaa ttaactctgt gactgccgcg gacacggccg tgttttactg tgcgagagct 300**  
**tctggaagtc atacttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctctca 357**

35 <210> 733  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

<400> 733

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

5 <210> 734  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 734  
 ggtggctcca tcaacagtgt tacttactac 30

15 <210> 735  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 735

**Gly Gly Ser Ile Asn Ser Val Thr Tyr Tyr**  
**1 5 10**

25 <210> 736  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 736  
 atcaaattca gttgggagcac c 21

40 <210> 737  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 737

**Ile Lys Phe Ser Gly Ser Thr**  
**1 5**

5 <210> 738  
 <211> 33  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 738

gcgagagct ctggaagtca tactttgat atc 33

15 <210> 739  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 739

**Ala Arg Ala Ser Gly Ser His Thr Phe Asp Ile**  
**1 5 10**

25 <210> 740  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 740

**gaaacgacac tcacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60**  
**ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc aacagctact tagcctggta ccagcagaaa 120**  
**cctggccagg ctcccaggct cctcatctct ggtgcgtcca gcagggtcac tggcatocca 180**  
**gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240**  
**cctgaagatt ttggaatgta ttactgtcag cagtatagta ggteaccgat caccttcgge 300**  
**caagggacca agctggagat caaa 324**

40 <210> 741  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 741



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

5 <210> 742  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 742  
 cagagtgtta gcaacagcta c 21

15 <210> 743  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 743

**Gln Ser Val Ser Asn Ser Tyr**  
**1 5**

25 <210> 744  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 744  
 ggtgcgtcc 9

40 <210> 745  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

<400> 745

**Gly Ala Ser**  
**1**

5  
 <210> 746  
 <211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

10  
 <400> 746  
 cagcagtata gtaggtcacc gatcacc 27

15  
 <210> 747  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

20  
 <400> 747

**Gln Gln Tyr Ser Arg Ser Pro Ile Thr**  
**1 5**

25  
 <210> 748  
 <211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30  
 <220>  
 <223> Sintético

<400> 748

```

gaggtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggagt caccttggat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaagt attagttgga atagtggtag tataggctat 180
gctgactctg tgaagggccg cttcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatggg 300
tggaaccctg actactttga ctattggggc cagggataaa cggtcaccgt ctcctca 357
  
```

35  
 <210> 749  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40  
 <220>  
 <223> Sintético

45  
 <400> 749

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

5 <210> 750  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
 10  
 <400> 750  
 ggagtcacct tggatgatta tgcc 24

15 <210> 751  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético  
  
 <400> 751

**Gly Val Thr Leu Asp Asp Tyr Ala**  
**1 5**

25 <210> 752  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 752  
 attagttgga atagtgtag tata 24

40 <210> 753  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintético  
  
 <400> 753

**Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile**  
**1 5**

ES 2 386 480 T3

<210> 754  
 <211> 36  
 <212> ADN  
 5 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
  
 10 <400> 754  
 gcaaaagatg ggtggaacct gtactacttt gactat 36  
  
 <210> 755  
 <211> 12  
 15 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
 20  
 <400> 755  
  

<b>Ala</b>	<b>Lys</b>	<b>Asp</b>	<b>Gly</b>	<b>Trp</b>	<b>Asn</b>	<b>Pro</b>	<b>Tyr</b>	<b>Tyr</b>	<b>Phe</b>	<b>Asp</b>	<b>Tyr</b>
1				5					10		

  
 25 <210> 756  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 30 <220>  
 <223> Sintético  
  
 <400> 756  
  

<b>gacatccagt</b>	<b>tgacccagtc</b>	<b>tccatcctcc</b>	<b>ctgtctgcat</b>	<b>ctgtaggaga</b>	<b>cagagtcacc</b>	<b>60</b>
<b>atcacttgcc</b>	<b>gggcaagtca</b>	<b>gggcattaga</b>	<b>agtgatttag</b>	<b>gctggtatca</b>	<b>gcagaaacca</b>	<b>120</b>
<b>gggaaagccc</b>	<b>ctaagcgcct</b>	<b>gatctatgct</b>	<b>gcatccagtt</b>	<b>tgcaaagtgg</b>	<b>ggtcccatca</b>	<b>180</b>
<b>aggttcagcg</b>	<b>gcagtggatc</b>	<b>tgggacagaa</b>	<b>ttcactctca</b>	<b>caatcagcag</b>	<b>cctgcagcct</b>	<b>240</b>
<b>gaagattttg</b>	<b>caacttatta</b>	<b>ctgtctacag</b>	<b>cataatagtt</b>	<b>accctctcac</b>	<b>tttggcgga</b>	<b>300</b>
<b>gggaccaagg</b>	<b>tggaatcaa</b>	<b>a</b>				<b>321</b>

  
 35  
  
 <210> 757  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 40 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
  
 45 <400> 757

ES 2 386 480 T3

```

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

```

5 <210> 758  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 758  
 cagggcatta gaagtgat 18

15 <210> 759  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 759

```

Gln Gly Ile Arg Ser Asp
 1           5

```

25 <210> 760  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 760  
 gctgcatcc 9

40 <210> 761  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 761

```

Ala Ala Ser
 1

```

ES 2 386 480 T3

5  
 <210> 762  
 <211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

10  
 <400> 762  
 ctacagcata atagttaccc tctcact 27

15  
 <210> 763  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

20  
 <400> 763

**Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Leu Thr**  
**1 5**

25  
 <210> 764  
 <211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30  
 <220>  
 <223> Sintético

<400> 764

```

cagatcacct tgaaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcgccg tctctggtga ctccctcagc agtggtaatt actactggag ctggatccgc 120
caacacccag ggaagggcct ggagtggatt gggatcatca agtacctgg gagcacctac 180
tacaaccctg ccctcaagag tcgagttatt atattagtag acacgtctaa gaccagttc 240
tccttgaagc tgagctctgt gaatgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagca 300
cctggaactc atgcttttga tgtttggggc caagggacaa tggtcaccgt ctctctca 357
  
```

35  
 <210> 765  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40  
 <220>  
 <223> Sintético

<400> 765

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

5 <210> 766  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 766  
 ggtgactcct tcagcagtgg taattactac 30

15 <210> 767  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 767

**Gly Asp Ser Phe Ser Ser Gly Asn Tyr Tyr**  
**1 5 10**

25 <210> 768  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 768  
 atcaagtaca ctgggagcac c 21

40 <210> 769  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 769

**Ile Lys Tyr Thr Gly Ser Thr**  
**1 5**

5 <210> 770  
 <211> 33  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 770  
 gcgagagcac ctggaactca tgctttgat gtt 33

15 <210> 771  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 771

**Ala Arg Ala Pro Gly Thr His Ala Phe Asp Val**  
**1 5 10**

25 <210> 772  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

35 <400> 772

```

gaaacgacac tcacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ttccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agtagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgtgaca gactccaactc tcaccatcag cagcctggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatagta ggtcaccgat caccttcggc 300
caagggacca agctggagat caaa 324
  
```

40 <210> 773  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintético

<400> 773



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

5 <210> 774  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 774  
 cagagtgta gcagtagcta c 21

15 <210> 775  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 775

**Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr**  
**1 5**

25 <210> 776  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 776  
 ggtgcatcc 9

40 <210> 777  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 777

**Gly Ala Ser**  
**1**

50 <210> 778  
 <211> 27

ES 2 386 480 T3

<212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Sintético

<400> 778

10 cagcagtata gtaggtcacc gatcacc 27

<210> 779  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Sintético

20 <400> 779

**Gln Gln Tyr Ser Arg Ser Pro Ile Thr**  
**1 5**

25 <210> 780  
 <211> 360  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 780

**gaagtgcagc tgggtgcagtc tgggggagcc ttggtacaac ctgggggggtc cctgagactc 60**  
**tcctgtgcag cctctggatt cacctttaac aactttgcca tgacctgggt ccgccagget 120**  
**ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaact attagtggta gtggcggtga cacatactgc 180**  
**gcagactecg tgaagggccg gttcaccate tccagagaca attccaagaa cactactgtat 240**  
**ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgttc gaaagatgge 300**  
**gccttctata gtggetacga acactactgg ggccagggaa ccacggtcac cgtctcctca 360**

35 <210> 781  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

<400> 781

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

5 <210> 782  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 782  
 ggattcacct ttaacaactt tgcc 24

15 <210> 783  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 783

**Gly Phe Thr Phe Asn Asn Phe Ala**  
**1 5**

25 <210> 784  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 784  
 attagtggta gtggcgttga caca 24

40 <210> 785  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 785

**Ile Ser Gly Ser Gly Val Asp Thr**  
**1 5**

5 <210> 786  
 <211> 39  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

10 <400> 786  
 tcgaaagatg ggccttcta tagtggctac gaacactac 39

15 <210> 787  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

20 <400> 787

**Ser Lys Asp Gly Ala Phe Tyr Ser Gly Tyr Glu His Tyr**  
 1 5 10

25 <210> 788  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 788

35 **gaaacgacac tcacgcagtc tccagggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60**  
**ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120**  
**cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtacateca acagggccac tggcatccca 180**  
**gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240**  
**tctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcacctcg gacgttcggc 300**  
**caagggacca aggtggagat caaa 324**

40 <210> 789  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 789

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

5 <210> 790  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 790  
 cagagtgtta gcagcagcta c 21

15 <210> 791  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 791

**Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr**  
**1 5**

25 <210> 792  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 792  
 ggtacatcc 9

40 <210> 793  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 793

**Gly Thr Ser**  
**1**

<210> 794

<211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Sintético

<400> 794  
 cagcagtatg gtagctcacc tggacg 27

10 <210> 795  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Sintético

20 <400> 795

**Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Arg Thr**  
**1 5**

25 <210> 796  
 <211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 796

**gaagtgcagc tggcgcagtc tggacctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60**  
**tcttgcaagg cttctggta cacctttacc tactatggta tcagttggat acgacagacc 120**  
**cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atcagcgtt acgatggtaa cacagactat 180**  
**gcacagaagt tccaagacag aatcaccatg accacagaca catctctgac cacagcctac 240**  
**atggaactga ggagcctgag atctgacgac acggccgtct attactgtgc gaggtatagt 300**  
**tggaacaagc actggttcga cccctggggc caggaacca tggtcaccgt ctcttca 357**

35 <210> 797  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

<400> 797

ES 2 386 480 T3

```

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

        65          70          75          80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85          90          95
Ala Arg Tyr Ser Trp Asn Lys His Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
          100          105          110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115

```

5 <210> 798  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 798  
 ggttacacct ttacctacta tggg 24

15 <210> 799  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 799

**Gly Tyr Thr Phe Thr Tyr Tyr Gly**  
**1 5**

25 <210> 800  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 800  
 atcagcgctt acgatggtaa caca 24

40 <210> 801  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 801

**Ile Ser Ala Tyr Asp Gly Asn Thr**  
**1 5**

5 <210> 802  
 <211> 36  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

10 <400> 802  
 gcgaggata gttggaacaa gcactggtc gacccc 36

15 <210> 803  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 803

**Ala Arg Tyr Ser Trp Asn Lys His Trp Phe Asp Pro**  
**1 5 10**

25 <210> 804  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 804

35 **gaaattgtga tgacacagtc tccagggcacc ctgtctttgt ctccagggga cagagecacc 60**  
**ctctcctgca gggccagtca gagggttacc ggcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120**  
**cctggccagg ctcccagact cctcatctat ggtgcatcca acagggccac tggcatccca 180**  
**gacaggttca ctggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240**  
**cctgaagatt ttgcagtgta tttctgtcaa cagtctgctt tctcaccgtg gacgttcggc 300**  
**caggggacca aggtggaat caaa 324**

40 <210> 805  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 805



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

5 <210> 806  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 806  
 cagagtgtta ccggcagcta c 21

15 <210> 807  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 807

**Gln Ser Val Thr Gly Ser Tyr**  
**1 5**

25 <210> 808  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 808  
 ggtgcatcc 9

35 <210> 809  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

<400> 809

45 **Gly Ala Ser**  
**1**

<210> 810

<211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Sintético

<400> 810  
 caacagtctg ctttctcacc gtggacg 27

10 <210> 811  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Sintético

20 <400> 811

**Gln Gln Ser Ala Phe Ser Pro Trp Thr**  
**1 5**

25 <210> 812  
 <211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 812

```

gaggtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tctgtgcag cctctggagt caccttggat gattatgcca tgcactgggt cgggcaagct 120
ccaggggaagg gcctggagt ggtctcaagt attagtggga atagtggtag tataggetat 180
gcggactctg tgaagggccg cttcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatggg 300
tggaaccogt actactttga ctattggggc caggggaatac cggtcaccogt ctctctca 357
    
```

35 <210> 813  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

<400> 813

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

5 <210> 814  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 814  
 ggagtcacct tggatgatta tgcc 24

15 <210> 815  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 815

**Gly Val Thr Leu Asp Asp Tyr Ala**  
**1 5**

25 <210> 816  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 816  
 attagttgga atagtgtag tata 24

40 <210> 817  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 817

**Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile**  
**1 5**

ES 2 386 480 T3

5 <210> 818  
 <211> 36  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

10 <400> 818  
 gcaaaagatg ggtggaacct gtactacttt gactat 36

15 <210> 819  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

20 <400> 819

**Ala Lys Asp Gly Trp Asn Pro Tyr Tyr Phe Asp Tyr**  
 1 5 10

25 <210> 820  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 820

35 **gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60**  
**atcacttgcc gggcaagtc gggcattaga agtgatttag gctggtatca gcagaaacca 120**  
**gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180**  
**aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240**  
**gaagattttg caacctatta ctgtctacag cataatagtt accctctcac tttcggcgga 300**  
**gggaccaagc tggagatcaa a 321**

40 <210> 821  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 821

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

5 <210> 822  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 822  
 cagggcatta gaagtgat 18

15 <210> 823  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 823

**Gln Gly Ile Arg Ser Asp**  
**1 5**

25 <210> 824  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 30 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 824  
 gctgcatcc 9

35 <210> 825  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 825

**Ala Ala Ser**  
**1**

45 <210> 826  
 <211> 27  
 <212> ADN

ES 2 386 480 T3

<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintético

5  
<400> 826  
ctacagcata atagttaccc tctcact 27

10  
<210> 827  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

15  
<220>  
<223> Sintético

<400> 827

**Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Leu Thr**  
**1 5**

20  
<210> 828  
<211> 357  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

25  
<220>  
<223> Sintético

30  
<400> 828

	<b>caggtacagc</b>	<b>tgccagcagtc</b>	<b>gggcccagga</b>	<b>ctggtgaagc</b>	<b>cttcacagac</b>	<b>cctgtccctc</b>	<b>60</b>
	<b>acctgcgctg</b>	<b>tctctggtga</b>	<b>ctccttcagc</b>	<b>agtggtaatt</b>	<b>actactggag</b>	<b>ctggatccgc</b>	<b>120</b>
	<b>caacacccag</b>	<b>ggaagggcct</b>	<b>ggagtggatt</b>	<b>gggtacatca</b>	<b>agtacactgg</b>	<b>gagcacctac</b>	<b>180</b>
	<b>tacaacccgt</b>	<b>ccctcaagag</b>	<b>tcgagttacc</b>	<b>atattagtag</b>	<b>acacgtctaa</b>	<b>gacccagttc</b>	<b>240</b>
	<b>tcctgaagc</b>	<b>tgagctctgt</b>	<b>gactgccgcg</b>	<b>gacacggccg</b>	<b>tgtattactg</b>	<b>tgccgagagca</b>	<b>300</b>
	<b>cctggaactc</b>	<b>atgtttttga</b>	<b>tgtctggggc</b>	<b>caagggacaa</b>	<b>tggtcacccgt</b>	<b>ctcttca</b>	<b>357</b>

35  
<210> 829  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

40  
<220>  
<223> Sintético

<400> 829

```

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

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Leu Val Asp Thr Ser Lys Thr Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Ala Pro Gly Thr His Val Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

```

5 <210> 830  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 830  
 ggtgactcct tcagcagtgg taattactac 30

15 <210> 831  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 831

```

Gly Asp Ser Phe Ser Ser Gly Asn Tyr Tyr
1 5 10

```

25 <210> 832  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 832  
 atcaagtaca ctgggagcac c 21

40 <210> 833  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 833

ES 2 386 480 T3

**Lys Tyr Thr Gly Ser Thr**  
**1 5**

5 <210> 834  
 <211> 33  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 834  
 gcgagagcac ctggaactca tgttttgat gtc 33

15 <210> 835  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 835

**Ala Arg Ala Pro Gly Thr His Val Phe Asp Val**  
**1 5 10**

25 <210> 836  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 836

```

gacatccagt tgaccagtc tccaggcacc ctgtctttgc ttccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agtagctatt tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgtgaca gacttcactc tcaccatcag cagcctggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatagta ggtcaccgat caccttcggc 300
caagggacca aggtggagat caaa 324
  
```

40 <210> 837  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintético

<400> 837



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

5 <210> 838  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 838  
 cagagtgtta gcagtagcta t 21

15 <210> 839  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 839

**Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr**  
**1 5**

25 <210> 840  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 840  
 ggtgcatcc 9

40 <210> 841  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 841

**Gly Ala Ser**  
**1**

<210> 842

<211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Sintético

<400> 842  
 cagcagtata gtaggtcacc gatcacc 27

10 <210> 843  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Sintético

20 <400> 843

**Gln Gln Tyr Ser Arg Ser Pro Ile Thr**  
**1 5**

25 <210> 844  
 <211> 363  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 844

```

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaage ettcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtggtt actactggag ttggatccgc 120
cagcaccacag ggaagggcct ggagtggatt gggatcatcc attatagtgg gaaccaccac 180
tacaatccga ccctcaagag tcgaattacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccttggagg tgaactctgt gactgccgcg gacacggccg tatactactg tgogaggaat 300
atggttcggg gagttcactg gttcgacccc tggggccagg gaaccacggt caccgtctcc 360
tca 363
    
```

35 <210> 845  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

<400> 845

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

5 <210> 846  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 846  
 ggtggctcca tcagcagtggttggtactac 30

15 <210> 847  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 847

**Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr**

25 **1 5 10**

30 <210> 848  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

35 <400> 848  
 atccattata gtggaacac c 21

40 <210> 849  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintético

<400> 849

**Ile His Tyr Ser Gly Asn Thr**  
**1 5**

5 <210> 850  
 <211> 39  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 850  
 gcgaggaata tggttcgggg agttcactgg ttcgacccc 39

15 <210> 851  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 851

**Ala Arg Asn Met Val Arg Gly Val His Trp Phe Asp Pro**  
**1 5 10**

25 <210> 852  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 852

**gaaatagtgt tgacacagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga gagagccacc 60**  
**ctcttctggt gggccagtcg gagtgttagc agcagetact tagcctggta ccagcagaaa 120**  
**cctggccagg ctcccagget cctcatctct ggtgcatcca gcagggccac tggcatocca 180**  
**gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcaetc tcaccatcag cagactggag 240**  
**cctgaagatt ttgcagtata tttctgtcaa cagtatagta gttcaccgct cactttcggc 300**

**ggagggacca agctggagat caaa 324**

40 <210> 853  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintético

<400> 853

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

5 <210> 854  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 854  
 cggagtggtta gcagcagcta c 21

15 <210> 855  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 855

**Arg Ser Val Ser Ser Ser Tyr**  
**1 5**

25 <210> 856  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 856  
 ggtgcatcc 9

40 <210> 857  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 857

**Gly Ala Ser**  
**1**

<210> 858

ES 2 386 480 T3

<211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Sintético

<400> 858  
 caacagtata gtagttcacc gctcact 27

10 <210> 859  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Sintético

<400> 859

20

Gln	Gln	Tyr	Ser	Ser	Ser	Pro	Leu	Thr
1				5				

<210> 860  
 <211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> Sintético

30 <400> 860

```

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctagtga ctccatcagc agtggtaata actactggac ctggatccgc 120
cagcaccagc ggaggggcct ggagtggatt ggtacatca aatacactgg ggcgcccac 180
tacaaccctg ccctcaagag tgcagtcacc atgtcagtag acacgtctaa gaatcagttc 240
tccctgaaaa tgacctctgt gactgacgcg gacacggccg tgtattattg tgcgagggca 300
cctggaagcc attcttttga tatatggggc cgagggacaa tggtcaccgt ctctca 357
  
```

35 <210> 861  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

<400> 861

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

5 <210> 862  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 862  
 agtgactcca tcagcagtgg taataactac 30

15 <210> 863  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 863

**Ser Asp Ser Ile Ser Ser Gly Asn Asn Tyr**  
**1 5 10**

25 <210> 864  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 864  
 atcaaataca ctgggagcgc c 21

40 <210> 865  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 865

ES 2 386 480 T3

**Ile Lys Tyr Thr Gly Ser Ala**  
**1 5**

5 <210> 866  
 <211> 33  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 866  
 gcgagggcac ctggaagcca ttctttgat ata 33

15 <210> 867  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 867

**Ala Arg Ala Pro Gly Ser His Ser Phe Asp Ile**  
**1 5 10**

25 <210> 868  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 868

**gatgttgtga tgaccagtc tccaggcacc ctgtttttgt ctccagggga aagagccacc 60**  
**ctctcctgca gggccagtca gagggttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120**  
**cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180**  
**gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaacatcag cagactggag 240**  
**cctgaagatt ttgcaactgta ttactgtcag cagtatagta ggtcaccgat caccttcggc 300**  
**caagggacac gactggagat taas 324**

40 <210> 869  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintético

<400> 869



```

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

```

5 <210> 870  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 870  
 cagagtgta gcagcagcta c 21

15 <210> 871  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 871

```

Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5

```

25 <210> 872  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 872  
 ggtgcatcc 9

40 <210> 873  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 873

```

Gly Ala Ser
1

```

<210> 874

<211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Sintético

<400> 874  
 cagcagtata gtaggtcacc gatcacc 27

10 <210> 875  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Sintético

20 <400> 875

**Gln Gln Tyr Ser Arg Ser Pro Ile Thr**  
**1 5**

<210> 876  
 <211> 360  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> Sintético

30 <400> 876

**caggtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttggtacaac ctggggggtc cctaagactc 60**  
**tcctgtgcag cctctggatt cacctctaac aactttgcca tgacctgggt ccgccaggct 120**  
**ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaact attagtggtg gtggcggtga cacatactgc 180**  
**gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240**  
**ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggccgtat attactgtgc taaagatggc 300**  
**gccttctata gtggctacga aactactggt ggccaggaa ccctggtcac cgtctcctca 360**

35 <210> 877  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

<400> 877

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

5 <210> 878  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 878  
 ggattcacct ctaacaactt tgcc 24

15 <210> 879  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 879

**Gly Phe Thr Ser Asn Asn Phe Ala**  
**1 5**

25 <210> 880  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 880  
 attagtggta gtggcgttga caca 24

40 <210> 881  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 881

Ile Ser Gly Ser Gly Val Asp Thr  
 1 5

5 <210> 882  
 <211> 39  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 882  
 gctaaagatg ggccttcta tagtggctac gaacactac 39

15 <210> 883  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 883

Ala Lys Asp Gly Ala Phe Tyr Ser Gly Tyr Glu His Tyr  
 1 5 10

25 <210> 884  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 884

**gatgttgtga tgaccagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60**  
**ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120**  
**cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtacatcca acagggcctc tggcatccca 180**

35 **gacaagtca ttggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240**  
**tctgaagatt ttgcagtga ttactgtcag cagtatgga gctcacctcg gacgttcggc 300**  
**caagggacca aagtggatat caaa 324**

40 <210> 885  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 885

ES 2 386 480 T3

```

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

```

5 <210> 886  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 886  
 cagagtgta gcagcagcta c 21

15 <210> 887  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 887

```

Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
 1      5

```

25 <210> 888  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 888  
 ggtacatcc 9

40 <210> 889  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 889

```

Gly Thr Ser
 1

```

<210> 890

<211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> Sintético

<400> 890  
 cagcagtatg gtagctcacc tcggacg 27

10

<210> 891  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15

<220>  
 <223> Sintético

<400> 891

20

Gln	Gln	Tyr	Gly	Ser	Ser	Pro	Arg	Thr
1				5				

<210> 892  
 <211> 360  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25

<220>  
 <223> Sintético

30

<400> 892

```

caggtgcagc tgcaggagtc cggccccggc ctggtgaagc cctcccagac cctgtccctg 60
acctgcaccg tgtccggcgg ctccatcggc tccggcggct actactggtc ctggatccgg 120
cagcaceccg gcaagggcct ggagtggatc ggctacgtgc actactccgg caacacctac 180
tacaaccct cctgaagtc ccgggtgacc atctccgtgg acacctcaa gaaccagttc 240
tcctgaagc tgtctccgt gaccgcgcc gacaccgcc tgtactactg cgccccggcc 300
ccccgggct accactactt cgcctactgg ggccagggca cctggtgac cgtgtcctcc 360
  
```

35

<210> 893  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40

<220>  
 <223> Sintético

<400> 893

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln  
 1 5 10 15  
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Gly Ser Gly

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

5 <210> 894  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 894

gagatcgtgc tgaaccagtc ccccggcacc ctgtccctgt cccccggcga gggggccacc 60  
 ctgtcctgcc gggcctccca gtccgtgtcc tctcctacc tggcctggta ccagcagaag 120  
 cccggccagg cccccggct gctgatctac ggcgcctcct cccggggccac cggcatcccc 180  
 gaccggttct cgggtccgg ctccggcacc gacttcacc tgaccatctc ccggetggag 240  
 cccgaggact teccgtgta ctactgccag cagtaaggct cctccccct gacettcggc 300  
 gggggcacca aggtggagat caag 324

15 <210> 895  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 895

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

25

<210> 896  
 <211> 369  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> Sintético

<400> 896

10

```

caggtgcagc  tggtaggagtc  eggeggegge  gtggtgcage  ceggccggtc  cctggggetg  60
tcctgcgccc  cctccggcct  caccttctcc  tcctacggca  tgcactgggt  gcggcaggcc  120
cccggcaagg  gctgggagtg  ggtggccgtg  ctgtggtacg  acggcaccaa  caagtactac  180
gccgactccg  tgaagggccc  gttcaccatc  tcccgggaca  actccaagaa  caccctgtac  240
ctgcagatga  actccctgcg  ggccgaggac  accgccgtgt  actactgcgc  ccgggaccac  300
gactccgggt  ccggctacga  gggctggttc  gaccctctgg  gccagggcac  cctggtgacc  360
gtgtcctcc  369
    
```

<210> 897  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15

<220>  
 <223> Sintético

<400> 897

20

```

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

<210> 898  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25

<220>  
 <223> Sintético

30

<400> 898

```

gagatcgtgc  tgaccagtc  ccccgccacc  ctgtccctgt  cccccggcga  gggggccacc  60
ctgtcctgcc  gggcctccca  gtccgtgtcc  tcctacctgg  cctggtacca  gcagaagccc  120
ggccaggccc  cccggctgct  gatctacgac  gccccaacc  gggccaaccg  catccccgcc  180
cggttctccg  gctccggctc  oggcaccgac  ttcaccctga  ccatctctcc  cctggagccc  240
gaggacttcg  ccgtgtacta  ctgccagcac  cggctccaact  ggccccccac  cttcggcggc  300
ggcaccaagg  tggagatcaa  g  321
    
```

35

<210> 899



ES 2 386 480 T3

<211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Sintético

<400> 899

```

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

10

<210> 900  
 <211> 369  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

15

<220>  
 <223> Sintético

<400> 900

20

```

caggtgcagc tggtagagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agttatggca tgcactgggt ccgccagget 120
ccaggcaagg ggtctggagtg ggtgtcattt ttatggtatg atggaactaa taaaaactat 180
gtagagtccg tgaagggccg attcaccatc tcaagagaca attccaagaa tatgctgtat 240
ctggaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatcac 300
gatttttaga gtggttatga ggggtgggtc gaccctggg gccagggaac cctggteacc 360
gtctcctca 369
    
```

25

<210> 901  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30

<220>  
 <223> Sintético

<400> 901

```

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

```

5  
 <210> 902  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10  
 <220>  
 <223> Sintético

<400> 902

```

gaaatagtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctectgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca ggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagttatta ctgtcaacac cgtagcaact ggctccacc tttcggcgga 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

```

15  
 <210> 903  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20  
 <220>  
 <223> Sintético

25  
 <400> 903

```

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

```

30  
 <210> 904  
 <211> 363  
 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

5

<400> 904

```

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctocatcagc agtgggtggt actactggag ttggatccgc 120
cagcaccagc ggaagggcct ggagtggatt gggatcatcc attatagtgga gaacacccac 180
tacaatccga ccctcaagag tgaattacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tcccttgagg tgaactctgt gactgccgag gacacggccg tatactactg tgcgaggaat 300
atggttcggg gagttcactg gttcgacccc tggggccagg gaaccacggt caccgtctcc 360
tea                                                                                   363
    
```

10

<210> 905

<211> 121

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Sintético

<400> 905

```

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

Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65          70          75          80
Ser Leu Glu Val Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
          85          90          95
Cys Ala Arg Asn Met Val Arg Gly Val His Trp Phe Asp Pro Trp Gly
          100          105          110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
          115          120
    
```

20

<210> 906

<211> 324

<212> ADN

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

30

<400> 906

```

gaaatagtgt tgacacagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga gagagccacc 60
ctcttctggt gggccagtcg gagtggttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccagget cctcatctct ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtata tttctgtcaa cagtatagta gttcaccgct cactttcggc 300
ggagggacca agctggagat caaaa                                                                                   324
    
```

35

<210> 907

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

5

<400> 907

```

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

10

<210> 908

<211> 363

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Sintético

<400> 908

```

cagggtgcagc tgcaggagtc cggccccggc ctggtgaagc cctcccagac cctgtccctg 60
acctgcaccg tgtccggcgg ctccatctcc tccggcggct actactggtc ctggatccgg 120
cagcacccecg gcaaggccct ggagtgatc ggctacatcc actactccgg caacacctac 180
tacaaccctt ccctgaagtc ccgggtgacc atctccgtgg acacctcaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgtcctccgt gaccgcccgc gacaccgccc tgtactactg cgcccggaac 300
    
```

20

```

atggtgcggg gcgtgcaactg gttcgacccc tggggccagg gcaccctggt gaccgtgtcc 360
tcc                                                    363
    
```

<210> 909

<211> 121

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Sintético

30

<400> 909

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

<210> 910  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

<400> 910

gagatcgtgc tgaeccagtc ccccggcacc ctgtccctgt ccccgggcga gcggggccacc 60  
 ctgtccctgcc gggcctcccg gtcctgtgtec tcctcctacc tggcctggta ccagcagaag 120  
 cccggccagg cccccggct gctgatctac ggcgcctcct cccggggccac cggcatcccc 180  
 gaccggttct ccggctccgg ctccggcacc gacttcaccc tgaccatctc ccggctggag 240  
 cccgaggact tcgccgtgta ctactgccag cagtactcct cctccccctt gaccttcggc 300  
 ggcggcacca aggtggagat caag 324

<210> 911  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

<400> 911

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

<210> 912  
 <211> 363

ES 2 386 480 T3

<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

5 <220>  
<223> Sintético

<400> 912

```

caggtgcagc tgcaggagtc gggcctagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtggtt actactggag ttggatccgc 120
cagcaccagc ggaagggcct ggagtggatt gggtagatcc attatagtgg gaacaccac 180
tacaatccga ccetcaagag tcgaattacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tcctttgagg tgaactctgt gactgccgcg gacacggccg tatactactg tgcgaggaat 300
atggttcggg gagttcactg gttcgacccc tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
tca 363
    
```

10 <210> 913  
<211> 121  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

15 <220>  
<223> Sintético

20 <400> 913

```

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

25 <210> 914  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Sintético

<400> 914

```

gaaatagtgt tgacacagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga gagagccacc 60
ctcttctggt gggccagtcg gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctct ggtgcatcca gcagggccac tggcatcca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtata tttctgtcaa cagtatagta gttcaccgct cactttcggc 300
ggagggacca aggtggaat caaa 324
    
```

35 <210> 915  
<211> 108  
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

5

<400> 915

```

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

```

10

<210> 916

<211> 357

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Sintético

<400> 916

```

cagggtgcagc tgcaggagtc cggéccccggc ctggtgaagc cctcccagac cctgtccctg 60
acctgcaccg tgtccggcgg ctccatcacc tccggcggct actactggtc ctggatecgg 120
cagcaccocg gcaagggcct ggagtgatc ggetacatca agttctccgg caacacctac 180
tacaaccct ccctgaagtc ccgggtgacc atctccgtgg acacctcaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgtcctcctg gaccgcgcgc gacaccgcgc tgtactactg cgcccgggccc 300
cccggctccc acaacttcga catctggggc cagggcacca tggtgaccgt gtcctcc 357

```

20

<210> 917

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Sintético

30

<400> 917

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

Thr Met Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 918  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

<400> 918

gagatcgtgc tgaccaggc ccccgccacc ctgtccctgt ccccgggcga gggggccacc 60  
 ctgtcctgcc gggcctccgt gtccatctcc aacaactacc tggcctggta ccagcagaag 120  
 cccggccagg cccccggct gctgatctac ggcgcctcct cccgggccac cggcatcccc 180  
 gaccggttct ccggctccgg etccggcacc gacttcacce tgaccatccg ggggctggag 240  
 cccgaggact tcgcccccta ctactgccag cagtactccc ggtcccccat caccttcggc 300  
 cagggcacc ggctggagat caag 324

<210> 919  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

<400> 919

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

<210> 920  
 <211> 360



<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

5 <220>  
<223> Sintético

<400> 920

```

gaggtgcagc tggaggagtc cggcggcggc ctggtgcagc cggcgggctc cctgaggctg 60
tctgagccg cctcgggett caccttcaac aacttcgcca tgcctgggt gcggcaggcc 120
cccggcaagg gcttggagtg ggtgtccgcc atctcggct cggcgtgga cacctactac 180
gcccactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtac 240
ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac acccggctgt actactgctc caaggacggc 300
gccttctact ccggctacga gcactactgg ggccagggca ccctggtgac cgtgtcctcc 360
    
```

10 <210> 921  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

15 <220>  
<223> Sintético

20 <400> 921

```

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

25 <210> 922  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Sintético

<400> 922

```

gagatcgtgc tgaccagtc ccccggcacc ctgtccctgt cccccggcga gcgggcccacc 60
ctgtcctgcc ggccctccca gtcctgtcc tctcctacc tggcctggtc ccagcagaag 120
cccggccagg cccccggct gctgatctac ggcacctct cccgggcccac cggcatcccc 180
gaccggttct ccggtccgg ctcggcacc gacttcacc tgaccatctc ccggtggag 240
cccaggact tcgctgta ctactgccag cagtacggct cctccccccg gaccttcggc 300
cagggcacca aggtggagat caag
324
    
```

35 <210> 923  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintético

5 <400> 923

```

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

10 <210> 924  
<211> 357  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

15 <220>  
<223> Sintético

<400> 924

```

caggtgcagc tgggtgcagtc cggcgccgag gtgaagaagc ccggcgccctc cgtgaaggtg 60
tcttgcaagg cctccggcta caccttcacc tactacggca tctcctgggt gggcaggcc 120
cccggccagg gcctggagtg gatgggctgg atctccgcct acgacggcaa caccaactac 180
gcccagaagc tgcagggccg ggtgaccatg accaccgaca cctccacctc caccgectac 240
atggagctgc ggtccctgcg gtcggacgac accgccgtgt actactgcgc ccggtactcc 300
tggacaagc actggttcga ccctggggc cagggcacc cgggtgaccgt gtcctcc 357
    
```

20 <210> 925  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

25 <220>  
<223> Sintético

<400> 925

30

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

<210> 926  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

<400> 926

gagatcgtgc tgaccagtc ccccgycacc ctgtccctgt cccccggcga gcgggccacc 60  
 ctgtectgcc gggcctccca gtccgtgacc ggctectacc tggcctggta ccagcagaag 120  
 cccggccagg cccccggct gctgatctac ggcgcctcct cccgggccac cggcatcccc 180  
 gaccggttct ccggotccgg ctccggcacc gacttcaccc tgaccatctc ccggctggag 240  
 cccgaggact tcgccgtgta ctactgccag cagtccgcct tctccccctg gaccttcggc 300  
 cagggcacca aggtggagat caag 324

<210> 927  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

<400> 927

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

<210> 928  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

- <220>  
<223> Sintético
- 5 <220>  
<221> VARIANTE  
<222> (1)... (8)  
<223> Xaa = Cualquier aminoácido o ausente
- 10 <400> 928
- Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa**  
**1 5**
- 15 <210> 929  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial
- 20 <220>  
<223> Sintético
- 25 <220>  
<221> VARIANTE  
<222> (1)... (8)  
<223> Xaa = Cualquier aminoácido o ausente
- <400> 929
- Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa**  
**1 5**
- 30 <210> 930  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial
- 35 <220>  
<223> Sintético
- 40 <220>  
<221> VARIANTE  
<222> (1)...(16)  
<223> Xaa = Cualquier aminoácido o ausente
- 45 <400> 930
- Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa**  
**1 5 10 15**
- 50 <210> 931  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial
- 55 <220>  
<223> Sintético
- 60 <220>  
<221> VARIANTE  
<222> (1)...(7)  
<223> Xaa = Cualquier aminoácido o ausente
- <400> 931

**Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa**  
**1 5**

5 <210> 932  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

15 <220>  
 <221> VARIANTE  
 <222> (1)...(3)  
 <223> Xaa = Cualquier aminoácido o ausente

<400> 932

**Xaa Xaa Xaa**  
**1**

20 <210> 933  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> Sintético

30 <220>  
 <221> VARIANTE  
 <222> (1)...(9)  
 <223> Xaa = Cualquier aminoácido o ausente

35 <400> 933

**Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa**  
**1 5**

40 <210> 934  
 <211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintético

<400> 934

**cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60**  
**acctgcaactg tctctggtgg ctccattacc agtggtggtt actactggac ctggatccgc 120**  
**cagcaccag ggaagggcct ggaatggatt ggatacatca aatttagtgg gaacacctac 180**  
**tacaaccctg cctcaggag tggagtcacc atactacttg acacgtctaa gaatcagttc 240**  
**tccctgaata tgacctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattattg tgcgagagca 300**  
**cctggaagtc ataactttga catctggggt caagggacaa tggtcaccgt ctcttca 357**

50 <210> 935  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

55 <220>  
 <223> Sintético

<400> 935

```

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

```

5

<210> 936  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10

<220>  
 <223> Sintético

15

<400> 936

```

gaaatcgtgt tgaccocagtc tccagacacc ctgtotttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtgt gagtattagt aataactatt tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggtca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag aagactggag 240
tctgcagatt ttgcaccgta ttactgtcag caatatagta ggtcaccgat caccttcggc 300
caagggacac gactggagat taaa 324

```

20

<210> 937  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

25

<220>  
 <223> Sintético

<400> 937

```

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

```

30

<210> 938

<211> 360  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Sintético

<400> 938

```

gaagtgcagc tggaggagtc tgggggagcc ttggtacaac ctgggggggc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttaac aactttgcca tgacctgggt cggccagget 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaact attagtggta gtggcggtga cacatactgc 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgttc gaaagatggc 300
gccttctata gtggctacga acactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360
    
```

10

<210> 939  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15

<220>  
 <223> Sintético

<400> 939

20

```

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

25 <210> 940  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 940

```

gaaattgtgc tcacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtacatcca acagggccac tggcatocca 180
gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
tctgaagatt ttgcagtgtt ttactgtcag cagtatggta gctcacctcg gacgttcggc 300
caagggacca aggtggagat caaa 324
    
```

35

<210> 941  
 <211> 108  
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

5

<400> 941

```

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

10

<210> 942

<211> 357

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Sintético

<400> 942

```

caggtgcagc tgggtgcagtc tggacctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttaacc tactatggta tcagttggat acgacagacc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgett acgatggtaa cacagactat 180
gcacagaagt tccaagacag aatcaccatg accacagaca catcctcgac cacagcctac 240
atggaactga ggagcctgag atctgacgac acggcgcgtc attactgtgc gaggtatagt 300
tggacaacag actggttcga cccctggggc caggaaccc tggtcaccgt ctcttca 357
    
```

20

<210> 943

<211> 119

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

30

<400> 943

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1           5           10           15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Tyr Tyr
          20           25           30
    
```



Gly Ile Ser Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asp Gly Asn Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Asp Arg Ile Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Tyr Ser Trp Asn Lys His Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 944  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

<400> 944

gaaattgtgt tgacacagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga cagagccacc 60  
 ctctcctgca gggccagtca gagtgttacc ggcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120  
 cctggccagg ctcccagact cctcatctat ggtgcatcca acagggccac tggcatccca 180  
 gacaggttca ctggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240  
 cctgaagatt ttgcagtgta tttctgtcaa cagtctgett tctcacogtg gacgttoggc 300  
 caggggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 945  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

<400> 945

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

<210> 946  
 <211> 361  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

ES 2 386 480 T3

<400> 945

```

acctgcactg tctctgggtg ctccatcggc agtgggtggtt actactggag ctggatccgc 120
cagcaccagc ggaagggcct ggagtggatt gggtagctcc attacagtgg gaacacccac 180
tacaaccogt ccctcaagag tctgactttcc atatcaatag acacgtctaa gatccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgcccgcg gacacggcccg tgtattactg tgcgagagcc 300
ccccgtggat accattactt tgcctactgg gggcagggaa ccctgggtcac cgtctctctca 360
g

```

5 <210> 947  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 947

```

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

```

15 <210> 948  
 <211> 325  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

25 <400> 948

```

gaaattgtgt tgacacaatc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtcg gactgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatcttt ggtgcateca gcagggccac tggcatecca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctggggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta gctcaccgct cactttcggc 300
ggagggacca aggtggagat caaac

```

30 <210> 949  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

35 <400> 949

```

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1           5           10           15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
          20           25           30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
          35           40           45

Ile Phe Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50           55           60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65           70           75           80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
          85           90           95
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
          100           105

```

<210> 950  
 <211> 330  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

<400> 950

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys  
 1 5 10 15  
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
 20 25 30  
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
 35 40 45  
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
 50 55 60  
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
 65 70 75 80  
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 85 90 95  
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
 100 105 110  
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
 115 120 125  
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
 130 135 140  
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
 145 150 155 160  
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
 165 170 175  
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
 180 185 190  
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
 195 200 205  
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
 210 215 220  
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu  
 225 230 235 240  
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
 245 250 255  
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
 260 265 270  
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
 275 280 285  
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
 290 295 300  
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
 305 310 315 320  
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 325 330

<210> 951  
 <211> 327  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> Sintético

10

<400> 951

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
 20 25 30  
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
 35 40 45  
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
 50 55 60  
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr  
 65 70 75 80  
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 85 90 95  
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro  
 100 105 110  
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
 115 120 125  
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
 130 135 140  
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 145 150 155 160  
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe  
 165 170 175  
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 180 185 190  
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu  
 195 200 205  
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
 210 215 220  
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys  
 225 230 235 240  
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 245 250 255  
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 260 265 270  
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 275 280 285  
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser  
 290 295 300  
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
 305 310 315 320  
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
 325

<210> 952  
 <211> 327  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> Sintético

10

<400> 952

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
 20 25 30  
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

```

          35          40          45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50          55          60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65          70          75          80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
      85          90          95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
      100          105          110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
      115          120          125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
      130          135          140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145          150          155          160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
      165          170          175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
      180          185          190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
      195          200          205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
      210          215          220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225          230          235          240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
      245          250          255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
      260          265          270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
      275          280          285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
      290          295          300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305          310          315          320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
          325

```

<210> 953  
 <211> 544  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 953

5

ES 2 386 480 T3

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

Gln Asp Leu His Ser Ser Gly Arg Thr Asp Leu Lys Tyr Ser Tyr Arg  
 165 170 175  
 Phe Val Cys Asp Glu His Tyr Tyr Gly Glu Gly Cys Ser Val Phe Cys  
 180 185 190  
 Arg Pro Arg Asp Asp Ala Phe Gly His Phe Thr Cys Gly Glu Arg Gly  
 195 200 205  
 Glu Lys Val Cys Asn Pro Gly Trp Lys Gly Pro Tyr Cys Thr Glu Pro  
 210 215 220  
 Ile Cys Leu Pro Gly Cys Asp Glu Gln His Gly Phe Cys Asp Lys Pro  
 225 230 235 240  
 Gly Glu Cys Lys Cys Arg Val Gly Trp Gln Gly Arg Tyr Cys Asp Glu  
 245 250 255  
 Cys Ile Arg Tyr Pro Gly Cys Leu His Gly Thr Cys Gln Gln Pro Trp  
 260 265 270  
 Gln Cys Asn Cys Gln Glu Gly Trp Gly Gly Leu Phe Cys Asn Gln Asp  
 275 280 285  
 Leu Asn Tyr Cys Thr His His Lys Pro Cys Lys Asn Gly Ala Thr Cys  
 290 295 300  
 Thr Asn Thr Gly Gln Gly Ser Tyr Thr Cys Ser Cys Arg Pro Gly Tyr  
 305 310 315 320  
 Thr Gly Ala Thr Cys Glu Leu Gly Ile Asp Glu Cys Asp Pro Ser Pro  
 325 330 335  
 Cys Lys Asn Gly Gly Ser Cys Thr Asp Leu Glu Asn Ser Tyr Ser Cys  
 340 345 350  
 Thr Cys Pro Pro Gly Phe Tyr Gly Lys Ile Cys Glu Leu Ser Ala Met  
 355 360 365  
 Thr Cys Ala Asp Gly Pro Cys Phe Asn Gly Gly Arg Cys Ser Asp Ser  
 370 375 380  
 Pro Asp Gly Gly Tyr Ser Cys Arg Cys Pro Val Gly Tyr Ser Gly Phe  
 385 390 395 400  
 Asn Cys Glu Lys Lys Ile Asp Tyr Cys Ser Ser Ser Pro Cys Ser Asn  
 405 410 415  
 Gly Ala Lys Cys Val Asp Leu Gly Asp Ala Tyr Leu Cys Arg Cys Gln  
 420 425 430  
 Ala Gly Phe Ser Gly Arg His Cys Asp Asp Asn Val Asp Asp Cys Ala  
 435 440 445  
 Ser Ser Pro Cys Ala Asn Gly Gly Thr Cys Arg Asp Gly Val Asn Asp  
 450 455 460  
 Phe Ser Cys Thr Cys Pro Pro Gly Tyr Thr Gly Arg Asn Cys Ser Ala  
 465 470 475 480  
 Pro Val Ser Arg Cys Glu His Ala Pro Cys His Asn Gly Ala Thr Cys  
 485 490 495  
 His Glu Arg Gly His Arg Tyr Val Cys Glu Cys Ala Arg Gly Tyr Gly  
 500 505 510  
 Gly Pro Asn Cys Gln Phe Leu Leu Pro Glu Leu Pro Pro Gly Pro Ala  
 515 520 525  
 Val Val Asp Leu Thr Glu Lys Leu Glu Gly Gln Gly Gly Pro Phe Pro  
 530 535 540

<210> 954  
 <211> 490  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 954



Met Val Ser Pro Arg Met Ser Gly Leu Leu Ser Gln Thr Val Ile Leu  
 1 5 10 15  
 Ala Leu Ile Phe Leu Pro Gln Thr Arg Pro Ala Gly Val Phe Glu Leu  
 20 25 30  
 Gln Ile His Ser Phe Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly Ala Pro Arg Ser  
 35 40 45  
 Pro Cys Ser Ala Arg Leu Pro Cys Arg Leu Phe Phe Arg Val Cys Leu  
 50 55 60  
 Lys Pro Gly Leu Ser Glu Glu Ala Ala Glu Ser Pro Cys Ala Leu Gly  
 65 70 75 80  
 Ala Ala Leu Ser Ala Arg Gly Pro Val Tyr Thr Glu Gln Pro Gly Ala  
 85 90 95  
 Pro Ala Pro Asp Leu Pro Leu Pro Asp Gly Leu Leu Gln Val Pro Phe  
 100 105 110  
 Arg Asp Ala Trp Pro Gly Thr Phe Ser Phe Ile Ile Glu Thr Trp Arg  
 115 120 125  
 Glu Glu Leu Gly Asp Gln Ile Gly Gly Pro Ala Trp Ser Leu Leu Ala  
 130 135 140  
 Arg Val Ala Gly Arg Arg Arg Leu Ala Ala Gly Gly Pro Trp Ala Arg  
 145 150 155 160  
 Asp Ile Gln Arg Ala Gly Ala Trp Glu Leu Arg Phe Ser Tyr Arg Ala  
 165 170 175  
 Arg Cys Glu Pro Pro Ala Val Gly Thr Ala Cys Thr Arg Leu Cys Arg  
 180 185 190  
 Pro Arg Ser Ala Pro Ser Arg Cys Gly Pro Gly Leu Arg Pro Cys Ala  
 195 200 205  
 Pro Leu Glu Asp Glu Cys Glu Ala Pro Pro Val Cys Arg Ala Gly Cys  
 210 215 220  
 Ser Pro Glu His Gly Phe Cys Glu Gln Pro Gly Glu Cys Arg Cys Leu  
 225 230 235 240  
 Glu Gly Trp Thr Gly Pro Leu Cys Thr Val Pro Val Ser Thr Ser Ser  
 245 250 255  
 Cys Leu Ser Pro Arg Gly Pro Ser Ser Ala Thr Thr Gly Cys Leu Val  
 260 265 270  
 Pro Gly Pro Gly Pro Cys Asp Gly Asn Pro Cys Ala Asn Gly Gly Ser  
 275 280 285  
 Cys Ser Glu Thr Pro Arg Ser Phe Glu Cys Thr Cys Pro Arg Gly Phe  
 290 295 300  
 Tyr Gly Leu Arg Cys Glu Val Ser Gly Val Thr Cys Ala Asp Gly Pro  
 305 310 315 320  
 Cys Phe Asn Gly Gly Leu Cys Val Gly Gly Ala Asp Pro Asp Ser Ala  
 325 330 335  
 Tyr Ile Cys His Cys Pro Pro Gly Phe Gln Gly Ser Asn Cys Glu Lys  
 340 345 350  
 Arg Val Asp Arg Cys Ser Leu Gln Pro Cys Arg Asn Gly Gly Leu Cys  
 355 360 365  
 Leu Asp Leu Gly His Ala Leu Arg Cys Arg Cys Arg Ala Gly Phe Ala  
 370 375 380  
 Gly Pro Arg Cys Glu His Asp Leu Asp Asp Cys Ala Gly Arg Ala Cys  
 385 390 395 400  
 Ala Asn Gly Gly Thr Cys Val Glu Gly Gly Gly Ala His Arg Cys Ser  
 405 410 415  
 Cys Ala Leu Gly Phe Gly Gly Arg Asp Cys Arg Glu Arg Ala Asp Pro  
 420 425 430  
 Cys Ala Ala Arg Pro Cys Ala His Gly Gly Arg Cys Tyr Ala His Phe  
 435 440 445  
 Ser Gly Leu Val Cys Ala Cys Ala Pro Gly Tyr Met Gly Ala Arg Cys  
 450 455 460  
 Glu Phe Pro Val His Pro Asp Gly Ala Ser Ala Leu Pro Ala Ala Pro  
 465 470 475 480  
 Pro Gly Leu Arg Pro Gly Asp Pro Gln Arg  
 485 490

ES 2 386 480 T3

<210> 955  
<211> 527  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

5

<400> 955

```
Met Thr Pro Ala Ser Arg Ser Ala Cys Arg Trp Ala Leu Leu Leu Leu
 1           5           10           15
Ala Val Leu Trp Pro Gln Gln Arg Ala Ala Gly Ser Gly Ile Phe Gln
      20           25           30
```

Leu Arg Leu Gln Glu Phe Val Asn Gln Arg Gly Met Leu Ala Asn Gly  
 35 40 45  
 Gln Ser Cys Glu Pro Gly Cys Arg Thr Phe Phe Arg Ile Cys Leu Lys  
 50 55 60  
 His Phe Gln Ala Thr Phe Ser Glu Gly Pro Cys Thr Phe Gly Asn Val  
 65 70 75 80  
 Ser Thr Pro Val Leu Gly Thr Asn Ser Phe Val Val Arg Asp Lys Asn  
 85 90 95  
 Ser Gly Ser Gly Arg Asn Pro Leu Gln Leu Pro Phe Asn Phe Thr Trp  
 100 105 110  
 Pro Gly Thr Phe Ser Leu Asn Ile Gln Ala Trp His Thr Pro Gly Asp  
 115 120 125  
 Asp Leu Arg Pro Glu Thr Ser Pro Gly Asn Ser Leu Ile Ser Gln Ile  
 130 135 140  
 Ile Ile Gln Gly Ser Leu Ala Val Gly Lys Ile Trp Arg Thr Asp Glu  
 145 150 155 160  
 Gln Asn Asp Thr Leu Thr Arg Leu Ser Tyr Ser Tyr Arg Val Ile Cys  
 165 170 175  
 Ser Asp Asn Tyr Tyr Gly Glu Ser Cys Ser Arg Leu Cys Lys Lys Arg  
 180 185 190  
 Asp Asp His Phe Gly His Tyr Glu Cys Gln Pro Asp Gly Ser Leu Ser  
 195 200 205  
 Cys Leu Pro Gly Trp Thr Gly Lys Tyr Cys Asp Gln Pro Ile Cys Leu  
 210 215 220  
 Ser Gly Cys His Glu Gln Asn Gly Tyr Cys Ser Lys Pro Asp Glu Cys  
 225 230 235 240  
 Ile Cys Arg Pro Gly Trp Gln Gly Arg Leu Cys Asn Glu Cys Ile Pro  
 245 250 255  
 His Asn Gly Cys Arg His Gly Thr Cys Ser Ile Pro Trp Gln Cys Ala  
 260 265 270  
 Cys Asp Glu Gly Trp Gly Gly Leu Phe Cys Asp Gln Asp Leu Asn Tyr  
 275 280 285  
 Cys Thr His His Ser Pro Cys Lys Asn Gly Ser Thr Cys Ser Asn Ser  
 290 295 300  
 Gly Pro Lys Gly Tyr Thr Cys Thr Cys Leu Pro Gly Tyr Thr Gly Glu  
 305 310 315 320  
 His Cys Glu Leu Gly Leu Ser Lys Cys Ala Ser Asn Pro Cys Arg Asn  
 325 330 335  
 Gly Gly Ser Cys Lys Asp Gln Glu Asn Ser Tyr His Cys Leu Cys Pro  
 340 345 350  
 Pro Gly Tyr Tyr Gly Gln His Cys Glu His Ser Thr Leu Thr Cys Ala  
 355 360 365  
 Asp Ser Pro Cys Phe Asn Gly Gly Ser Cys Arg Glu Arg Asn Gln Gly  
 370 375 380  
 Ser Ser Tyr Ala Cys Glu Cys Pro Pro Asn Phe Thr Gly Ser Asn Cys  
 385 390 395 400  
 Glu Lys Lys Val Asp Arg Cys Thr Ser Asn Pro Cys Ala Asn Gly Gly  
 405 410 415  
 Gln Cys Gln Asn Arg Gly Pro Ser Arg Thr Cys Arg Cys Arg Pro Gly  
 420 425 430  
 Phe Thr Gly Thr His Cys Glu Leu His Ile Ser Asp Cys Ala Arg Ser  
 435 440 445  
 Pro Cys Ala His Gly Gly Thr Cys His Asp Leu Glu Asn Gly Pro Val  
 450 455 460  
 Cys Thr Cys Pro Ala Gly Phe Ser Gly Arg Arg Cys Glu Val Arg Ile  
 465 470 475 480  
 Thr His Asp Ala Cys Ala Ser Gly Pro Cys Phe Asn Gly Ala Thr Cys  
 485 490 495  
 Tyr Thr Gly Leu Ser Pro Asn Asn Phe Val Cys Asn Cys Pro Tyr Gly  
 500 505 510  
 Phe Val Gly Ser Arg Cys Glu Phe Pro Val Gly Leu Pro Pro Ser  
 515 520 525

<211> 498  
<212> PRT  
<213> *Macaca fascicularis*

5 <400> 956

Ser	Gly	Val	Phe	Gln	Leu	Gln	Leu	Gln	Glu	Phe	Val	Asn	Glu	Arg	Gly
1				5					10					15	
Val	Leu	Ala	Ser	Gly	Arg	Pro	Cys	Glu	Pro	Gly	Cys	Arg	Thr	Phe	Phe
			20					25					30		
Arg	Val	Cys	Leu	Lys	His	Phe	Gln	Ala	Val	Val	Ser	Pro	Gly	Pro	Cys
		35					40					45			
Thr	Phe	Gly	Ser	Val	Ser	Thr	Pro	Val	Leu	Gly	Thr	Asn	Ser	Phe	Ala
	50					55					60				
Val	Arg	Asp	Asp	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Arg	Asn	Pro	Leu	Gln	Leu	Pro
65					70					75					80
Phe	Asn	Phe	Thr	Trp	Pro	Gly	Thr	Phe	Ser	Leu	Ile	Ile	Glu	Ala	Trp
				85					90					95	
His	Ala	Pro	Gly	Asp	Asp	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Leu	Pro	Pro	Asp	Ala
			100					105					110		
Leu	Ile	Ser	Lys	Ile	Ala	Ile	Gln	Gly	Ser	Leu	Ala	Val	Gly	Gln	Asn
		115					120					125			
Trp	Leu	Leu	Asp	Glu	Gln	Thr	Ser	Thr	Leu	Thr	Arg	Leu	Arg	Tyr	Ser
	130					135					140				
Tyr	Arg	Val	Ile	Cys	Ser	Asp	Asn	Tyr	Tyr	Gly	Asp	Asn	Cys	Ser	Arg
145					150					155					160
Leu	Cys	Lys	Lys	Arg	Asn	Asp	His	Phe	Gly	His	Tyr	Val	Cys	Gln	Pro
				165					170					175	
Asp	Gly	Asn	Leu	Ser	Cys	Leu	Pro	Gly	Trp	Thr	Gly	Glu	Tyr	Cys	Gln
			180					185					190		
Gln	Pro	Ile	Cys	Leu	Ser	Gly	Cys	His	Glu	Gln	Asn	Gly	Tyr	Cys	Ser
		195					200					205			
Lys	Pro	Ala	Glu	Cys	Leu	Cys	Arg	Pro	Gly	Trp	Gln	Gly	Arg	Leu	Cys
	210					215					220				
Asn	Glu	Cys	Ile	Pro	His	Asn	Gly	Cys	Arg	His	Gly	Thr	Cys	Ser	Thr
225					230					235					240
Pro	Trp	Gln	Cys	Thr	Cys	Asp	Glu	Gly	Trp	Gly	Gly	Leu	Phe	Cys	Asp
				245					250					255	
Gln	Asp	Leu	Asn	Tyr	Cys	Thr	His	His	Ser	Pro	Cys	Lys	Asn	Gly	Ala
			260					265					270		
Thr	Cys	Ser	Asn	Ser	Gly	Gln	Arg	Ser	Tyr	Thr	Cys	Thr	Cys	Arg	Pro
		275					280					285			
Gly	Tyr	Thr	Gly	Val	Asp	Cys	Glu	Leu	Glu	Leu	Ser	Glu	Cys	Asp	Ser
	290					295					300				
Asn	Pro	Cys	Arg	Asn	Gly	Gly	Ser	Cys	Lys	Asp	Gln	Glu	Asp	Gly	Tyr
305					310					315					320
His	Cys	Leu	Cys	Pro	Pro	Gly	Tyr	Tyr	Gly	Leu	His	Cys	Glu	His	Ser
				325					330					335	
Thr	Leu	Ser	Cys	Ala	Asp	Ser	Pro	Cys	Phe	Asn	Gly	Gly	Ser	Cys	Arg
			340					345					350		
Glu	Arg	Asn	Gln	Gly	Ala	Ser	Tyr	Ala	Cys	Glu	Cys	Pro	Pro	Asn	Phe
		355					360					365			
Thr	Gly	Ser	Asn	Cys	Glu	Lys	Lys	Val	Asp	Arg	Cys	Thr	Ser	Asn	Pro
	370					375					380				
Cys	Ala	Asn	Gly	Gly	Gln	Cys	Leu	Asn	Arg	Gly	Pro	Ser	Arg	Met	Cys
385					390					395					400
Arg	Cys	Arg	Pro	Gly	Phe	Thr	Gly	Thr	Tyr	Cys	Glu	Arg	His	Val	Ser
				405					410					415	
Asp	Cys	Ala	Arg	Asn	Pro	Cys	Ala	His	Gly	Gly	Thr	Cys	His	Asp	Leu
			420					425					430		
Glu	Ser	Gly	Leu	Met	Cys	Thr	Cys	Pro	Ala	Gly	Phe	Ser	Gly	Arg	Arg
		435					440					445			
Cys	Glu	Val	Arg	Thr	Ser	Ile	Asp	Ala	Cys	Ala	Ser	Ser	Pro	Cys	Phe
	450					455					460				
Asn	Arg	Ala	Thr	Cys	Tyr	Thr	Asp	Leu	Ser	Thr	Asp	Thr	Phe	Val	Cys
465						470					475				480

**Asn Cys Pro Tyr Gly Phe Val Gly Ser Arg Cys Glu Phe Pro Met Gly**  
**485 490 495**  
**Leu Pro**

5 <210> 957  
<211> 498  
<212> PRT  
<213> Macaca mulatta  
  
<400> 957

Ser Gly Val Phe Gln Leu Gln Leu Gln Glu Phe Val Asn Glu Arg Gly  
 1 5 10 15  
 Val Leu Ala Ser Gly Arg Pro Cys Glu Pro Gly Cys Arg Thr Phe Phe  
 20 25 30  
 Arg Val Cys Leu Lys His Phe Gln Ala Val Val Ser Pro Gly Pro Cys  
 35 40 45  
 Thr Phe Gly Ser Val Ser Thr Pro Val Leu Gly Thr Asn Ser Phe Ala  
 50 55 60  
 Val Arg Asp Asp Ser Ser Gly Gly Gly Arg Asn Pro Leu Gln Leu Pro  
 65 70 75 80  
 Phe Asn Phe Thr Trp Pro Gly Thr Phe Ser Leu Ile Ile Glu Ala Trp  
 85 90 95  
 His Ala Pro Gly Asp Asp Leu Arg Pro Glu Ala Leu Pro Pro Asp Ala  
 100 105 110  
 Leu Ile Ser Lys Ile Ala Ile Gln Gly Ser Leu Ala Val Gly Gln Asn  
 115 120 125  
 Trp Leu Leu Asp Glu Gln Thr Ser Thr Leu Thr Arg Leu Arg Tyr Ser  
 130 135 140  
 Tyr Arg Val Ile Cys Ser Asp Asn Tyr Tyr Gly Asp Asn Cys Ser Arg  
 145 150 155 160  
 Leu Cys Lys Lys Arg Asn Asp His Phe Gly His Tyr Val Cys Gln Pro  
 165 170 175  
 Asp Gly Asn Leu Ser Cys Leu Pro Gly Trp Thr Gly Glu Tyr Cys Gln  
 180 185 190  
 Gln Pro Ile Cys Leu Ser Gly Cys His Glu Gln Asn Gly Tyr Cys Ser  
 195 200 205  
 Lys Pro Ala Glu Cys Leu Cys Arg Pro Gly Trp Gln Gly Arg Leu Cys  
 210 215 220  
 Asn Glu Cys Ile Pro His Asn Gly Cys Arg His Gly Thr Cys Ser Thr  
 225 230 235 240  
 Pro Trp Gln Cys Thr Cys Asp Glu Gly Trp Gly Gly Leu Phe Cys Asp  
 245 250 255  
 Gln Asp Leu Asn Tyr Cys Thr His His Ser Pro Cys Lys Asn Gly Ala  
 260 265 270  
 Thr Cys Ser Asn Ser Gly Gln Arg Ser Tyr Thr Cys Thr Cys Arg Pro  
 275 280 285  
 Gly Tyr Thr Gly Val Asp Cys Glu Leu Glu Leu Ser Glu Cys Asp Ser  
 290 295 300  
 Asn Pro Cys Arg Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp Gln Glu Asp Gly Tyr  
 305 310 315 320  
 His Cys Leu Cys Pro Pro Gly Tyr Tyr Gly Leu His Cys Glu His Ser  
 325 330 335  
 Thr Leu Ser Cys Ala Asp Ser Pro Cys Phe Asn Gly Gly Ser Cys Arg  
 340 345 350  
 Glu Arg Asn Gln Gly Ala Ser Tyr Ala Cys Glu Cys Pro Pro Asn Phe  
 355 360 365  
 Thr Gly Ser Asn Cys Glu Lys Lys Val Asp Arg Cys Thr Ser Asn Pro  
 370 375 380  
 Cys Ala Asn Gly Gly Gln Cys Leu Asn Arg Gly Pro Ser Arg Met Cys  
 385 390 395 400  
 Arg Cys Arg Pro Gly Phe Thr Gly Thr Tyr Cys Glu Arg His Val Ser  
 405 410 415  
 Asp Cys Ala Arg Asn Pro Cys Ala His Gly Gly Thr Cys His Asp Leu

ES 2 386 480 T3

			420					425				430			
Glu	Ser	Gly	Leu	Met	Cys	Thr	Cys	Pro	Ala	Gly	Phe	Ser	Gly	Arg	Arg
		435					440					445			
Cys	Glu	Val	Arg	Thr	Ser	Ile	Asp	Ala	Cys	Ala	Ser	Ser	Pro	Cys	Phe
	450					455					460				
Asn	Arg	Ala	Thr	Cys	Tyr	Thr	Asp	Leu	Ser	Thr	Asp	Thr	Phe	Val	Cys
465					470					475					480
Asn	Cys	Pro	Tyr	Gly	Phe	Val	Gly	Ser	Arg	Cys	Glu	Phe	Pro	Val	Gly
				485					490					495	
Leu	Pro														



**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un anticuerpo humano o fragmento de anticuerpo que se une específicamente a ligando 4 similar a delta humano (hD114), comprendiendo dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo una región variable de la cadena pesada/región variable de la cadena ligera (HCVR/LCVR) seleccionada de los pares de secuencias de aminoácidos de SEC ID N°: 429/437 y 901/903.
- 10 2. Un anticuerpo humano o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 1 que comprende además una región constante seleccionada del grupo que consiste en SEC ID N°: 950, 951 y 952.
- 15 3. Una molécula de ácido nucleico aislada que codifica un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno según la reivindicación 1 ó 2.
- 20 4. Un vector que comprende la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 3.
- 25 5. Una célula huésped que comprende un vector según la reivindicación 4.
- 30 6. Una célula huésped según la reivindicación 5 que es una célula procariota o eucariota seleccionada de una de una célula de *E. coli* o CHO.
7. Un procedimiento para producir un anticuerpo anti-D114 humano o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende cultivar células huésped según la reivindicación 5 ó 6 en condiciones que permitan la producción del anticuerpo o fragmento del mismo y recuperar el anticuerpo o fragmento así producido.
8. Uso de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo según la reivindicación 1 ó 2 en la preparación de un medicamento para tratar cáncer en un ser humano.
9. Un anticuerpo o fragmento de anticuerpo según la reivindicación 1 ó 2 para su uso en un procedimiento para tratar cáncer en un paciente humano.
10. Una composición que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo según la reivindicación 1 ó 2 y un vehículo aceptable.