

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 404 206**

51 Int. Cl.:

C07K 16/28 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2009** **E 09744292 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2013** **EP 2356151**

54 Título: **Anticuerpos humanos de alta afinidad dirigidos contra el receptor humano de IL-4**

30 Prioridad:

29.10.2008 US 260307

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

24.05.2013

73 Titular/es:

**REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.
(100.0%)
777 Old Saw Mill River Road
Tarrytown, NY 10591, US**

72 Inventor/es:

**MARTIN, JOEL, H.;
HUANG, TAMMY, T.;
FAIRHURST, JEANETTE, L. y
PAPADOPOULOS, NICHOLAS, J.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 404 206 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 de alta afinidad dirigidos contra el receptor humano de IL-4

5 **Antecedentes**

10 La interleucina-4 (IL-4, conocida también como factor estimulante de células B o BSF-1) se caracterizó originalmente por su capacidad para estimular la proliferación de células B en respuesta a bajas concentraciones de anticuerpos dirigidos contra inmunoglobulinas de superficie. Se ha demostrado que la IL-4 posee un amplio espectro de actividades biológicas, incluyendo estimulación del crecimiento de células T, mastocitos, granulocitos, megacariocitos y eritrocitos. La IL-4 induce la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II en células B en reposo, y potencia la secreción de los isotipos IgE e IgG1 por células B estimuladas.

15 Las actividades biológicas de la IL-4 están mediadas por receptores de la superficie celular específicos de IL-4. Por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos Nos 5.599.905, 5.767.065 y 5.840.869, se describe el receptor alfa humano de IL-4 (hIL-4R) (SEC ID N°: 274). En las patentes de Estados Unidos Nos 5.717.072 y 7.186.809 se describen anticuerpos dirigidos contra el hIL-4R.

20 Para producir anticuerpos útiles como agentes terapéuticos en seres humanos los procedimientos incluyen generar anticuerpos quiméricos y anticuerpos humanizados (véase, por ejemplo, el documento US 6.949.245). Véanse, por ejemplo, los documentos WO 94/02602 y US 6.596.541, que describen procedimientos de generación de ratones transgénicos no humanos capaces de producir anticuerpos humanos.

25 En las patentes de Estados Unidos Nos 5.714.146; 5.985.280 y 6.716.587 se describen procedimientos para el uso de anticuerpos dirigidos contra el hIL-4R.

Breve resumen de la invención

La invención proporciona:

- 30
1. Un anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente al receptor humano de interleucina 4 (hIL-4R) (SEC ID N°: 274), que comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N°: 162 y una región variable de cadena ligera (LCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N°: 164;
 - 35 2. Un anticuerpo humano, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente al receptor humano de interleucina-4 (hIL-4R) (SEC ID N°: 274), que comprende tres secuencias de la región determinante de la complementariedad de cadena pesada (HCDR) que comprenden las SEC ID Nos: 148, 150 y 152, respectivamente, y tres secuencias de la región determinante de la complementariedad de cadena ligera (LCDR) que comprenden las SEC ID Nos: 156, 158 y 160, respectivamente;
 - 40 3. Una molécula de ácido nucleico que codifica el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno, de (2);
 4. Un vector que comprende la molécula de ácido nucleico de (3);
 5. Una célula hospedadora aislada que comprende el vector de (4);
 6. Un procedimiento de producción de un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente al receptor humano de interleucina-4 (hIL-4R), que comprende cultivar la célula hospedadora de (5) en condiciones en las que se exprese el anticuerpo, o el fragmento de unión a antígeno, y recuperar el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno, expresado;
 - 45 7. El uso del anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno, de acuerdo con (1) o (2) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del asma o de la dermatitis atópica;
 8. Una composición terapéutica que comprende el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno, de acuerdo con (1) o (2) y un vehículo aceptable;
 - 50 9. El anticuerpo, o fragmento de anticuerpo, de acuerdo con (1) o (2) para su uso en el tratamiento del asma o de la dermatitis atópica.

55 En el presente documento se desvelan anticuerpos humanos, preferentemente anticuerpos humanos recombinantes, que se unen específicamente al receptor humano de interleucina-4 (hIL-4R). Los anticuerpos humanos se caracterizan por unirse al hIL-4R con una alta afinidad y por la capacidad para neutralizar la actividad de la hIL-4. En realizaciones específicas, los anticuerpos humanos pueden bloquear el complejo hIL-13/hIL-13R1 uniéndose al hIL-4R, y por tanto inhiben la señalización por la hIL-13. Los anticuerpos pueden ser de longitud completa (por ejemplo, un anticuerpo IgG1 o IgG4) o pueden comprender sólo una parte de unión a antígeno (por ejemplo, un fragmento Fab, F(ab)₂ o scFv), y pueden modificarse para efectuar funcionalidades, por ejemplo, eliminar funciones efectoras residuales (Reddy et al. (2000) J. Immunol. 164:1925-1933).

60

En el presente documento también se desvela un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente al hIL-4R (SEC ID N°: 274) con una K_D de aproximadamente 300 pM o menor, medida por resonancia de plasmón superficial en un ensayo monomérico o dimérico. En una realización más específica, el anticuerpo o parte de unión a antígeno del mismo presenta una K_D de aproximadamente 200 pM o menor,

65

aproximadamente 150 o menor, aproximadamente 100 pM o menor, o aproximadamente 50 pM. En diversas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno bloquea la actividad de la hIL-4 con una CI_{50} de aproximadamente 100 pM o menor, medida por bioensayo con luciferasa. En realizaciones más específicas, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno presenta una CI_{50} de aproximadamente 50 pM o menor, aproximadamente 30 pM o menor, o aproximadamente 25 pM o menor, medida por bioensayo con STAT6 luciferasa. En diversas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno bloquea la actividad de la hIL-13 con una CI_{50} de aproximadamente 100 pM o menor, aproximadamente 90 pM o menor, aproximadamente 50 pM o menor, o aproximadamente 20 pM o menor, medida por bioensayo con STAT6 luciferasa.

En una realización, el anticuerpo, o fragmento de anticuerpo, de la invención comprende el par de secuencias HCVR y LCVR (HCVR/LCVR) de la SEC ID N°: 162/164. Los anticuerpos ejemplares que tienen este par de secuencias HCVR/LCVR incluyen el anticuerpo denominado H4H098P.

En una realización, el anticuerpo de la invención comprende una HCVR y LCVR codificada por el par de secuencias de nucleótidos de la SEC ID N°: 161/163.

De acuerdo con determinadas realizaciones, la presente invención proporciona anticuerpos anti-hIL-4R, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, que tienen las secuencias HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3 seleccionadas de las SEC ID Nos: 148/150/152/156/158/160. Los anticuerpos ejemplares que tienen estas secuencias HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3 incluyen el anticuerpo denominado H4H098P (SEC ID Nos: 148/150/152/156/158/160).

En una realización adicional, la invención presenta un anticuerpo humano o fragmento de anticuerpo que comprende las secuencias HCDR y LCDR codificadas por las secuencias de nucleótidos de las SEC ID Nos: 147, 149, 151, 155, 157 y 159.

En una realización específica, el anticuerpo anti-hIL-4R o fragmento de unión a antígeno de la invención comprende la HCVR que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N°: 162 y la LCVR que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N°: 164, y se caracteriza por una K_D de aproximadamente 100 pM o menor (sustrato monomérico) o 70 pM o menor (sustrato dimérico); una K_D de aproximadamente 160 pM o menor (sustrato monomérico) o 40 pM o menor (sustrato dimérico) a 25°C y 37°C, respectivamente; y una CI_{50} de aproximadamente 10 pM o menor (sustrato dimérico 25 pM) o aproximadamente 100 pM o menor (sustrato monomérico 200 pM), que puede bloquear la actividad tanto de la hIL-4 como de la hIL-13 con una CI_{50} de aproximadamente 30 pM o menor (medida por bioensayo) y una reacciona en cruzado con IL-4R de mono.

En el presente documento también se describe un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que comprende las secuencias HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3 de un par HCVR y LCVR, en el que las secuencias HCVR/LCVR se seleccionan de la SEC ID N°: 162/164.

La invención incluye anticuerpos anti-hIL-4R que tienen un modelo de glucosilación modificado. En algunas aplicaciones, para eliminar sitios de glucosilación no deseables puede ser útil la modificación, o un anticuerpo que carezca de un resto de fucosa presente en la cadena del oligosacárido, por ejemplo, para aumentar la función de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) (véase, Shield et al. (2002) JBC 277:26733). En otras aplicaciones, para modificar la citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) puede realizarse la modificación de una galactosilación.

Adicionalmente, en el presente documento se describen vectores de expresión recombinante portadores de moléculas de ácido nucleico de la invención, y células hospedadoras en las que se han incluido dichos vectores, como procedimientos para preparar los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de la invención obtenidos cultivando las células hospedadoras de la invención. La célula hospedadora puede ser una célula procariota o eucariota, preferentemente la célula hospedadora es una célula de *E. coli* o una célula de mamífero, tal como una célula CHO.

Además, en el presente documento se describe una composición que comprende un anticuerpo humano recombinante que se une específicamente al hIL-4R y un vehículo aceptable.

En el presente documento se desvelan procedimientos para inhibir la actividad de la hIL-4 usando un anticuerpo, o una parte de unión a antígeno del mismo, desvelado en el presente documento. En realizaciones específicas, los anticuerpos desvelados en el presente documento también bloquean el complejo hIL-13/hIL-13R1 uniéndose a hIL-4R. En una realización, el procedimiento comprende poner en contacto el hIL-4R con un anticuerpo desvelado en el presente documento, o una parte de antígeno del mismo, de tal manera que la actividad de la hIL-4 o hIL-4/hIL-13 se inhibe. En otra realización, el procedimiento comprende administrar, a un ser humano que padece un trastorno que se mejora inhibiendo la actividad de la hIL-4 o hIL-4/hIL-13, un anticuerpo desvelado en el presente documento, o una parte de unión a antígeno del mismo. El trastorno tratado es cualquier enfermedad o afección que se alivie, se mejore, se inhiba o se impida por eliminación, inhibición o reducción de la actividad de la hIL-4 o hIL-4/hIL-13.

Los trastornos relacionados con la IL-4 que tratan los anticuerpos, o fragmentos de anticuerpo, desvelados en el presente documento incluyen, por ejemplo, artritis (incluyendo artritis séptica), dermatitis herpetiformis, urticaria idiopática crónica, esclerodermia, cicatrización hipertrófica, enfermedad de Whipple, hiperplasia prostática benigna, trastornos pulmonares, tales como asma leve, moderada o grave, trastornos inflamatorios tales como enfermedad intestinal inflamatoria, reacciones alérgicas, enfermedad de Kawasaki, enfermedad de células falciformes, síndrome de Churg-Strauss, enfermedad de Grave, pre-eclampsia, síndrome de Sjogren, síndrome linfoproliferativo autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, esófago de Barrett, uveítis autoinmune, tuberculosis y nefrosis.

Otros objetos y ventajas se pondrán de manifiesto a partir de una revisión de la siguiente descripción detallada.

Descripción detallada

Antes de describir los procedimientos de la presente invención, debe entenderse que la misma no está limitada a procedimientos particulares, y que las condiciones experimentales descritas, tales como los procedimientos y las condiciones, pueden variar. También debe entenderse que la terminología utilizada en el presente documento tiene la únicamente la finalidad de describir realizaciones particulares y no pretende ser limitante, dado que el alcance de la presente invención solo estará limitado por las reivindicaciones adjuntas.

A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado al normalmente entendido por un experto habitual en la técnica a la cual pertenece la presente invención. Aunque en la realización práctica o ensayo de la presente invención pueden usarse muchos procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, los procedimientos y materiales preferidos se describen a continuación.

Definiciones

La expresión "IL4R humano" (hIL-4R), como se usa en el presente documento, pretende referirse al IL-4R α (SEC ID N $^{\circ}$: 274), un receptor humano de citocina que se une específicamente a interleucina-4 (IL-4). La expresión "interleucina-13 humana" (hIL-13) se refiere a una citocina que se une específicamente al receptor de la IL-13, y "complejo hIL-13/hIL-13R1" se refiere al complejo formado por la unión de la hIL-13 al complejo hIL-13R1, cuyo complejo une el receptor de hIL-4 para iniciar la actividad biológica.

La expresión "anticuerpo", como se usa en el presente documento, pretende referirse a moléculas de inmunoglobulina que comprenden cuatro cadenas polipeptídicas, dos cadenas pesadas (H, *heavy*) y dos cadenas ligeras (L, *light*) interconectadas por enlaces disulfuro. Cada cadena pesada comprende una región variable de cadena pesada (HCVR o VH) y una región constante de cadena pesada. La región constante de cadena pesada comprende tres dominios, CH1, CH2 y CH3. Cada cadena ligera comprende una región variable de cadena ligera (LCVR o VL) y una región constante de cadena ligera. La región constante de la cadena ligera comprende un dominio (CL1). Adicionalmente, las regiones VH y VL pueden subdividirse en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de la complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones marco conservadas (FR, *framework regions*). Cada VH y VL se compone de tres CDR y cuatro FR, dispuestas desde el extremo amino al extremo carboxilo en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

La expresión "parte de unión a antígeno" de un anticuerpo (o simplemente "parte de anticuerpo" o "fragmento de anticuerpo"), como se usa en el presente documento, se refiere a uno o más fragmentos de un anticuerpo que conservan la capacidad de unirse específicamente a un antígeno (por ejemplo, hIL-4R). Se ha demostrado que la función de unión a antígeno de un anticuerpo puede realizarla fragmentos de un anticuerpo de longitud completa. Como ejemplos de fragmentos de unión incluidos dentro de la expresión "parte de unión a antígeno" de un anticuerpo se incluyen (i) un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste en los dominios VL, VH, CL1 y CH1; (ii) un fragmento F(ab') $_2$, un fragmento bivalente que comprende dos 'fragmentos F(ab)' unidos 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 solo brazo de un anticuerpo; (v) un fragmento dAb (Ward et al. (1989) Nature 241:544-546), que consiste en un dominio VH; y (vi) una CDR.

Adicionalmente, aunque los dos dominios VL y VH, del fragmento Fv, están codificados por genes distintos, estos pueden unirse, usando procedimientos recombinantes, mediante un engarce sintético que los permite constituirse como una sola cadena contigua en la que el par de regiones VL y VH forman moléculas monovalentes (lo que se conoce como Fv monocatenario (scFv, *single chain Fv*); véase, por ejemplo, Bird et al. (1988) Science 242:423-426; y Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 85:5879-5883. Dichos anticuerpos monocatenarios también pretenden incluirse dentro de la expresión "parte de unión a antígeno" de un anticuerpo. También se incluyen otras formas de anticuerpos monocatenarios, tales como diacuerpos (véase, por ejemplo, Holliger et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 90:6444-6448).

Como se usa en el presente documento, un anticuerpo "neutralizante" o "bloqueante" pretende referirse a un anticuerpo cuya unión al hIL-4R da como resultado la inhibición de la actividad biológica de hIL-4 y/o hIL-13. Esta

inhibición de la actividad biológica de hIL-4 y/o hIL-13 puede evaluarse midiendo uno o más indicadores de la actividad biológica de hIL-4 y/o hIL-13 conocidos en la técnica, tales como activación celular inducida por hIL-4 y/o IL-13 y unión de la hIL-4 al hIL-4R (véanse los ejemplos más adelante).

5 Una "CDR", o región determinante de la complementariedad, es una región de hipervariabilidad intercalada dentro de regiones que están más conservadas, denominadas "regiones marco conservadas" (FR). En diferentes realizaciones del anticuerpo anti-hIL-4R o fragmento de la invención, las FR pueden ser idénticas a las secuencias de la línea germinal humana o pueden modificarse natural o artificialmente.

10 La expresión "resonancia de plasmón superficial", como se usa en el presente documento, se refiere a un fenómeno óptico que permite analizar interacciones en tiempo real detectando alteraciones en las concentraciones de las proteínas con una matriz biodetectora, por ejemplo usando el sistema BIACORE™ (Pharmacia Biosensor AB).

15 El término "epítipo" se refiere a un determinante antigénico que interacciona con un sitio de unión a antígeno específico en la región variable de una molécula de anticuerpo conocido como paratopo. Un solo antígeno puede tener más de un epítipo. Los epítipos pueden ser conformacionales o lineales. Un epítipo conformacional se produce yuxtaponiendo espacialmente aminoácidos de diferentes segmentos de la cadena polipeptídica lineal. Un epítipo lineal es uno producido por restos de aminoácidos adyacentes en una cadena polipeptídica. En algunas circunstancias, un epítipo puede incluir fracciones de sacáridos, grupos fosforilo, o grupos sulfonilo en el antígeno.

20 La expresión "identidad sustancial" o "sustancialmente idéntico", cuando se hace referencia a un ácido nucleico o a un fragmento del mismo, indica que, cuando se alinea óptimamente con inserciones o deleciones de nucleótidos apropiadas con otro ácido nucleico (o su cadena complementaria), existe una identidad de secuencia de nucleótidos de al menos aproximadamente un 95%, y más preferentemente al menos una identidad de secuencia de
25 aproximadamente un 96%, 97%, 98% o 99% de las bases de nucleótidos, medida por cualquier algoritmo de identidad de secuencias bien conocido, tal como FASTA, BLAST o Gap, como se analiza más adelante.

30 Aplicada a polipéptidos, la expresión "similitud sustancial" o "sustancialmente similar" significa que, cuando dos secuencias peptídicas se alinean óptimamente, tal como mediante los programas GAP o BESTFIT usando pesos de hueco por defecto, comparten al menos una identidad de secuencia del 95%, incluso más preferentemente al menos una identidad de secuencia de al menos un 98% o 99%. Preferentemente, posiciones de restos no idénticas difieren por sustituciones conservativas de aminoácidos. Una "sustitución conservativa de aminoácidos" es una en la que un resto de aminoácido se sustituye por otro resto de aminoácido que tiene una cadena lateral (grupo R) con propiedades químicas similares (por ejemplo, carga o hidrofobicidad). En general, una sustitución conservativa de
35 aminoácidos no cambiará sustancialmente las propiedades funcionales de una proteína. En los casos en los que dos o más secuencias de aminoácidos difieran entre sí por sustituciones conservativas, el porcentaje de identidad de secuencia, o grado de similitud, puede ajustarse al alza para corregir la naturaleza de la sustitución conservativa. Los expertos en la técnica conocen bien medios para realizar este ajuste. Véase, por ejemplo, Pearson (1994) *Methods Mol. Biol.* 24: 307-331. Como ejemplos de grupos de aminoácidos que tienen cadenas laterales con propiedades químicas similares se incluyen (1) cadenas laterales alifáticas: glicina, alanina, valina, leucina e isoleucina; (2) cadenas laterales 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; (6) cadenas laterales ácidas: aspartato y glutamato y (7) cadenas laterales que contienen azufre son cisteína y metionina. Los grupos de aminoácidos de sustitución conservativa preferidos son: valina-leucina-isoleucina, fenilalanina-tirosina, lisina-arginina, alanina-valina, glutamato-aspartato, y asparagina-glutamina. Como alternativa, un reemplazo conservativo es cualquier cambio que tenga un valor positivo en la matriz PAM250 de probabilidades logarítmicas desvelada en Gonnet et al. (1992) *Science* 256: 1443-1445. Un reemplazo "moderadamente conservativo" es cualquier cambio que tenga un valor no negativo en la matriz PAM250 de probabilidades logarítmicas.

50 Para polipéptidos, similitud de secuencia, denominada también identidad de secuencia, se mide típicamente utilizando programas informáticos de análisis de secuencia. Los programas informáticos análisis de proteínas emparejan secuencias similares usando mediciones de similitud asignadas a diversas sustituciones, deleciones y otras modificaciones, incluyendo sustituciones conservativas de aminoácidos. Por ejemplo, el programa informático GCG contiene programas tales como Gap y Bestfit que pueden usarse con parámetros por defecto para determinar la homología de secuencia o identidad de secuencia entre polipéptidos estrechamente relacionados, tales como polipéptidos homólogos de diferentes especies de organismos o entre una proteína de tipo silvestre y una mutéina de la misma. Véase, por ejemplo, la Versión 6,1 de GCG. Las secuencias polipeptídicas también pueden compararse usando FASTA que utiliza parámetros por defecto o recomendados, un programa en GCG Versión
55 6,1. FASTA (por ejemplo, FASTA2 y FASTA3) proporciona alineaciones y porcentajes de identidad de secuencia de las regiones del mejor solapamiento entre la secuencia problema y la secuencia buscada (Pearson (2000), citado anteriormente). 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 en el programa informático BLAST, especialmente BLASTP o TBLASTN, que utiliza parámetros por defecto. Véase, por ejemplo, Altschul et al. (1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-410 y Altschul et al. (1997) *Nucleic Acids Res.* 25:3389-402.

Preparación de anticuerpos humanos

Como procedimientos para generar anticuerpos humanos se incluyen, por ejemplo, los descritos en los documentos US 6.596.541, Green et al. (1994) Nature Genetics 7:13-21), US 5.545.807, US 6.787.637.

Los roedores pueden inmunizarse mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica (véase, por ejemplo, Harlow y Lane (1988) Antibodies: A Laboratory Manual 1988 Cold Spring Harbor Laboratory; Malik y Lillehoj (1994) Antibody Techniques, Academic Press, CA). Preferentemente, los anticuerpos de la presente invención se preparan utilizando la tecnología VELOCIMMUNE™ (documento US 6.596.541). Un ratón transgénico en el que las regiones variables de cadena pesada y ligera de inmunoglobulina endógena se han reemplazado por las regiones variables humanas correspondientes se expone al antígeno de interés, y se recuperan células linfáticas (tales como células B) de los ratones que expresan los anticuerpos. Las células linfáticas pueden fusionarse con una línea celular de mieloma para preparar líneas celulares inmortales de hibridoma y dichas líneas celulares de hibridoma se exploran y se seleccionan para identificar líneas celulares de hibridoma que produzcan anticuerpos específicos dirigidos contra el antígeno de interés. El ADN que codifica las regiones variables de la cadena pesada y de la cadena ligera puede aislarse y unirse a regiones constantes isotópicas deseables de la cadena pesada y cadena ligera. Dicha proteína de anticuerpo puede producirse en una célula, tal como una célula CHO. Como alternativa, el ADN que codifica los anticuerpos quiméricos específicos de antígeno o las regiones variables de las cadenas ligera y pesada puede aislarse directamente de linfocitos específicos de antígeno.

El ADN que codifica las regiones variables de las cadenas pesada y ligera del anticuerpo se aísla y se une operativamente al ADN que codifica las regiones constantes de la cadena pesada y ligera humana. Después, el ADN se expresa en una célula que pueda expresar el anticuerpo totalmente humano. En una realización específica, la célula es una célula CHO.

Los anticuerpos pueden ser terapéuticamente útiles bloqueando una interacción ligando-receptor o inhibiendo la interacción receptor-componente, en lugar de destruyendo células a través de la fijación del complemento (citotoxicidad dependiente del complemento) (CDC) y la participación de citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC). La región constante de un anticuerpo es importante en cuanto a la capacidad del anticuerpo para fijar el complemento y mediar la citotoxicidad dependiente de células. Por tanto, el isotipo de un anticuerpo puede seleccionarse en base a si es deseable para que el anticuerpo medie la citotoxicidad.

Las inmunoglobulinas humanas pueden existir en dos formas que están asociadas con la heterogeneidad de la región bisagra. En una forma, una molécula de inmunoglobulina comprende una construcción estable de cuatro cadenas de aproximadamente 150-160 kDa en la que los dímeros se sujetan entre sí mediante un enlace disulfuro de cadena pesada intercatenarior. En una segunda forma, los dímeros no están unidos mediante enlaces disulfuro intercatenarior y se forma una molécula de aproximadamente 75-80 kDa compuesta por una cadena ligera y pesada covalentemente acopladas (medio anticuerpo). Estas formas son extremadamente difíciles de separar, incluso después de purificación por afinidad. La frecuencia de aparición de la segunda forma en diversos isotipos de IgG intactos se debe, pero sin limitación, a diferencias estructurales asociadas con el isotipo de la región bisagra del anticuerpo. De hecho, una sola sustitución de aminoácidos en la región bisagra de la bisagra de la IgG4 humana puede reducir significativamente la aparición de la segunda forma (Angal et al. (1993) Molecular Immunology 30:105) a niveles típicamente observados usando una bisagra de la IgG1 humana. La presente invención incluye 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 de la forma del anticuerpo deseado.

Inicialmente, se aíslan anticuerpos quiméricos de alta afinidad que tienen una región variable humana y una región constante de ratón. Como se describe más adelante, los anticuerpos se caracterizan y se seleccionan por sus características deseables, incluyendo la afinidad de unión al hIL-4R, capacidad para bloquear la unión de la hIL-4 al hIL-4R y/o selectividad por la proteína humana. Las regiones constantes de ratón se reemplazan por regiones constantes humanas deseadas para generar los anticuerpos completamente humanos descritos en el presente documento, por ejemplo IgG4 o IgG1 de tipo silvestre o modificada (por ejemplo, SEC ID N°: 271, 272, 273). Aunque la región constante seleccionada puede variar de acuerdo con el uso específico, las características de unión al antígeno de alta afinidad y especificidad hacia la diana residen en la región variable.

Mapeo epitópico y tecnologías relacionadas

Para explorar anticuerpos que se unen a un epítipo particular, puede realizarse un ensayo de bloqueo cruzado rutinario tal y como se describe en Harlow y Lane, citado anteriormente. Otros procedimientos incluyen análisis de mutantes mediante alanina, transferencias con péptidos (Reineke (2004) Methods Mol Biol. 248:443-63), o escisión peptídica. Además, pueden emplearse procedimientos tales como escisión epitópica, extracción epitópica y modificación química de antígenos (Tomer (2000) Protein Science: 9:487-496).

El Perfilado Asistido con Modificación (MAP), también conocido como Perfilado de Anticuerpos basado en Estructuras de Antígenos (ASAP) es un procedimiento que categoriza grandes cantidades de anticuerpos monoclonales (mAb) dirigidos contra el mismo antígeno de acuerdo con las similitudes del perfil de unión de cada

anticuerpo con superficies de antígeno química o enzimáticamente modificadas (publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N^o. 2004/0101920). Cada categoría puede reflejar un solo epítipo claramente diferente de, o solapando parcialmente con, un epítipo representado por otra categoría. Esta tecnología permite una filtración rápida de anticuerpos genéticamente idénticos, de tal manera que la caracterización puede centrarse en anticuerpos genéticamente distintos. Cuando se aplica a la exploración de hibridomas, el MAP puede facilitar la identificación de clones de hibridoma extraños con características deseadas. El MAP puede usarse para separar los anticuerpos hIL-4R de la invención en grupos de anticuerpos que se unen a diferentes epítipos.

Las enzimas, tales como, por ejemplo, enzimas proteolíticas y agentes químicos, son agentes útiles para alterar la estructura del antígeno inmovilizado. La proteína antigénica puede inmovilizarse en superficies de microplacas biodetectoras o en perlas de poliestireno. Las últimas pueden procesarse, por ejemplo, con un ensayo, tal como un ensayo de detección múltiple LUMINEX™ (Luminex Corp., TX). Debido a la capacidad de LUMINEX™ para manejar análisis múltiples hasta con 100 tipos de perlas diferentes, LUMINEX™ proporciona superficies antigénicas casi ilimitadas con diversas modificaciones, dando como resultado una resolución mejorada en el perfilado epitópico de los anticuerpos sobre un ensayo biodetector.

Biespecíficos

Los anticuerpos de la presente invención pueden ser monoespecíficos, biespecíficos, o multiespecíficos. Los anticuerpos multiespecíficos pueden ser específicos para diferentes epítipos de un polipéptido diana o pueden contener dominios de unión a antígeno específicos para más de un polipéptido diana. Véase, por ejemplo, Tutt et al. (1991) J. Immunol. 147:60-69. Los anticuerpos anti-IL-4R humano pueden unirse a, o co-expresarse con, otra molécula funcional, por ejemplo, otro péptido o proteína. Por ejemplo, un anticuerpo o fragmento del mismo puede unirse funcionalmente (por ejemplo, por acoplamiento químico, fusión genética, asociación no covalente o de otra manera) a una o más entidades moleculares distintas, tales como otro anticuerpo o fragmento de anticuerpo, para producir un anticuerpo biespecífico o un anticuerpo multiespecífico con una segunda especificidad de unión.

Administración y formulaciones terapéuticas

La invención proporciona composiciones terapéuticas que comprenden los anticuerpos anti-IL-4R o fragmentos de unión a antígeno de los mismos de la presente invención. La administración de las composiciones terapéuticas de acuerdo con la invención se administrará con vehículos, excipientes, y otros agentes adecuados que se incorporan en las formulaciones para proporcionar una mejor transferencia, administración, tolerancia y similares. En el formulario conocido por todos los químicos farmacéuticos puede encontrarse una multitud de formulaciones apropiadas: Remington Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. Estas formulaciones incluyen, por ejemplo, polvos, pastas, pomadas, gelatinas, ceras, aceites, lípidos, vesículas que contienen lípidos (catiónicos o no catiónicos) (tales como, LIPOFECTINA), conjugados de ADN, pastas de absorción anhidra, emulsiones de aceite en agua y de agua en aceite, emulsiones carbowax (polietilenglicoles de diversos pesos moleculares), geles semisólidos, y mezclas semisólidas que contienen carbowax. Véase también Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311.

La dosis puede variar dependiendo de la edad y de la talla del sujeto al cual se le va a administrar, de la enfermedad diana, afecciones, vía de administración y similares. Cuando el anticuerpo de la presente invención se usa para el tratamiento de diversas afecciones y enfermedades asociadas con el IL-4R, en un paciente adulto, es ventajoso administrar por vía intravenosa el anticuerpo de la presente invención normalmente a una sola dosis de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 7, de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 5, o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 3 mg/kg de peso corporal. Dependiendo de la gravedad de la afección, pueden ajustarse la frecuencia y la duración del tratamiento.

Se conocen diversos sistemas de administración y pueden usarse para administrar la composición farmacéutica de la invención, por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, células recombinantes que pueden expresar los virus mutantes, endocitosis mediada por receptores (véase, por ejemplo, Wu et al. (1987) J. Biol. Chem. 262:4429-4432). Los procedimientos de introducción incluyen, pero sin limitación, las vías intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural y oral. La composición puede administrarse mediante cualquier vía conveniente, por ejemplo por infusión o inyección en embolada, por absorción a través de los revestimientos epiteliales o mucocutáneos (por ejemplo, mucosa oral, mucosa rectal e intestinal, etc.) y puede administrarse junto con otros agentes biológicamente activos. La administración puede ser sistémica o local.

Las composiciones farmacéuticas también pueden administrarse en una vesícula, en particular un liposoma (véase Langer (1990) Science 249:1527-1533; Treat et al. (1989) in Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez Berestein y Fidler (eds.), Liss, Nueva York, páginas 353-365; Lopez-Berestein, citado anteriormente, páginas, 317-327; véase anteriormente en líneas generales.

En determinadas situaciones, la composición farmacéutica puede administrarse en un sistema de liberación controlado. En una realización, puede usarse una bomba (véase Langer, citado anteriormente; Sefton (1987) CRC

Crit. Ref. Biomed. Ing. 14:201). En otra realización, pueden usarse materiales poliméricos (véase Medical Applications of Controlled Release, Langer y Wise (eds.), Pres CRC., Boca Ratón, Florida (1974). En otra realización más, puede colocarse un sistema de liberación controlado cerca de la diana de la composición, necesitando de esta manera solo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, citado anteriormente, vol. 2, páginas 115-138, 1984). Otros sistemas de liberación controlada se analizan en la revisión de Langer (1990) Science 249:1527-1533.

Las preparaciones inyectables pueden incluir formas de dosificación para inyecciones intravenosas, subcutáneas, intracutáneas e intramusculares, infusiones por goteo, etc. Estas preparaciones inyectables pueden prepararse mediante procedimientos públicamente conocidos. Por ejemplo, las preparaciones inyectables pueden prepararse, por ejemplo, disolviendo, suspendiendo o emulsionando el anticuerpo o su sal, descrito anteriormente, en un medio acuoso estéril o en un medio oleaginoso convencionalmente usado para inyecciones. Como un medio acuoso para inyección, se encuentra, por ejemplo, la solución salina fisiológica, una solución isotónica que contiene glucosa y otros agentes auxiliares, etc., que puede usarse en combinación con un agente solubilizante apropiado tal como un alcohol (por ejemplo, etanol), un polialcohol (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol), un tensioactivo no iónico [por ejemplo, polisorbato 80, HCO-50 (aducto de polioxietileno (50 mol) de aceite de ricino hidrogenado)], etc. Como medio oleaginoso, se emplea, por ejemplo, aceite de sésamo, aceite de semilla de soja, etc., que puede usarse en combinación con un agente solubilizante tal como benzoato de bencilo, alcohol bencílico, etc. La inyección preparada de esta manera se carga preferentemente en una ampolla apropiada.

Ventajosamente, las composiciones farmacéuticas para uso oral o parenteral descritas anteriormente se preparan en formas de dosificación en una dosis unitaria adecuada para ajustar una dosis de los ingredientes activos. Dichas formas de dosificación en una dosis unitaria incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, cápsulas, inyecciones (ampollas), supositorios, etc. La cantidad del anticuerpo anteriormente mencionado, contenida en una dosis unitaria, es generalmente de aproximadamente 5 a 500 mg por forma de dosificación; especialmente en forma de inyección, se prefiere que la cantidad contenida del anticuerpo anteriormente mencionado sea de aproximadamente 5 a 100 mg y de aproximadamente 10 a 250 mg para las otras formas de dosificación.

Terapias sencillas y de combinación. Los anticuerpos y fragmentos de anticuerpo de la invención son útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos que se alivian, inhiben o mejoran reduciendo la actividad de la IL-4. Estos trastornos incluyen los caracterizados por una expresión anómala o excesiva de IL-4, o por una respuesta anómala del hospedador a la producción de IL-4. Los trastornos relacionados con la IL-4 que tratan los anticuerpos o fragmentos de anticuerpo de la invención incluyen, por ejemplo, artritis (incluyendo artritis séptica), dermatitis herpetiformis, urticaria crónica idiopática, esclerodermia, cicatrización hipertrófica, enfermedad de Whipple, hiperplasia prostática benigna, trastornos pulmonares tales como asma (leve, moderado o grave), trastornos inflamatorios tales como enfermedad intestinal inflamatoria, reacciones alérgicas, enfermedad de Kawasaki, enfermedad de las células falciformes, síndrome de Churg-Strauss, enfermedad de Grave, pre-eclampsia, síndrome de Sjogren, síndrome linfoproliferativo autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, esófago de Barrett, uveítis autoinmune, tuberculosis, dermatitis atópica, colitis ulcerosa, fibrosis, y nefrosis (véase el documento US 7.186.809).

La invención incluye terapias de combinación en las que el anticuerpo anti-IL-4R o fragmentos del mismo se administran en combinación con un segundo agente terapéutico. La coadministración y la terapia de combinación no se limitan a la administración simultánea, sino que incluyen regímenes de tratamiento en los que un anticuerpo anti-IL-4R o fragmentos de anticuerpo se administran al menos una vez durante un tramo del tratamiento que implica administrar al paciente al menos un agente terapéutico distinto. Un segundo agente terapéutico puede ser otro antagonista de IL-4, tal como otro anticuerpo/fragmento de anticuerpo, o un receptor de citocina soluble, un antagonista de IgE, una medicación contra el asma (corticosteroides, agentes no esteroideos, beta agonistas, antagonistas de leucotrieno, xantinas, fluticasona, salmeterol, albuterol) que puede administrarse por inhalación u otros medios apropiados. En una realización específica, el anticuerpo anti-IL-4R o fragmento del mismo de la invención puede administrarse con un antagonista de IL-1, tal como riloncept, o un antagonista de IL-13. El segundo agente puede incluir uno o más antagonistas de receptores de leucotrieno para tratar trastornos tales como enfermedades inflamatorias alérgicas, por ejemplo, asma y alergias. Como ejemplos de antagonistas de receptores de leucotrieno se incluyen, pero sin limitación, montelukast, pranlukast y zafirlukast. El segundo agente puede incluir un inhibidor de citocina, tal como uno o más de un TNF (etanercept, ENBREL™), un antagonista de IL-9, IL-5 o IL-17.

La presente invención también incluye el uso de cualquier anticuerpo anti-IL-4R o fragmento de unión a antígeno descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno, en el que la enfermedad o trastorno se alivia, se mejora o se inhibe retirando, inhibiendo, reduciendo la actividad de la interleucina-4 humana (hIL-4). Como ejemplos de dichas enfermedades o trastornos se incluyen, por ejemplo, artritis, dermatitis herpetiformis, urticaria idiopática crónica, esclerodermia, cicatrización hipertrófica, enfermedad de Whipple, hiperplasia prostática benigna, trastornos pulmonares, tales como asma, trastornos inflamatorios, reacciones alérgicas, enfermedad de Kawasaki, enfermedad de células falciformes, síndrome de Churg-Strauss, enfermedad de Grave, pre-eclampsia, síndrome de Sjogren, síndrome linfoproliferativo autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, esófago de Barrett, uveítis autoinmune, tuberculosis, nefrosis, dermatitis atópica y asma.

Ejemplos

Se plantean los siguientes ejemplos para ofrecer a los expertos en la técnica una presentación y una descripción completa de cómo realizar y usar los procedimientos y las composiciones de la invención, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran como su invención. Se han realizado esfuerzos para garantizar precisión con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.) pero deben tenerse en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique de otra manera, las partes son partes en peso, el peso molecular es el peso molecular medio, la temperatura es en grados centígrados y la presión es, o es casi, la atmosférica.

Ejemplo 1. Generación de anticuerpos humanos contra el receptor humano de la IL-4.

Se inmunizaron ratones VELOCIMMUNE™ (Regeneron Pharmaceuticals, Inc; US 6.596.541) con el receptor humano de la IL-4 (hIL-4R, SEC ID N°: 274) o con una combinación de hIL-4R y proteína o ADN de IL-4R de mono (*Macaca fascicularis*) (mIL-4R, SEC ID N°: 275). Para obtener una respuesta inmunitaria óptima, a los animales se les administró posteriormente un refuerzo cada 3-4 semanas y se extrajo sangre 10 días después de cada refuerzo para evaluar la progresión de la respuesta anti-antígeno.

Cuando los ratones alcanzaron una respuesta inmunitaria máxima, se recogieron células B que expresaban el anticuerpo y se fusionan con células de mieloma de ratón para formar hibridomas. Como alternativa, se aislaron anticuerpos específicos de antígeno directamente de las células B sin fusionar con células de mieloma, como se describe en la publicación de patente de Estados Unidos 2007/0280945A1. A partir de los recombinantes apropiados aislados, se establecieron líneas de células CHO que expresaban el anticuerpo recombinante estable. Se seleccionaron anticuerpos monoclonales funcionalmente deseables mediante exploración de los medios acondicionados de los hibridomas o células transfectadas con respecto a la especificidad, afinidad de unión a antígeno y fuerza en el bloqueo de la unión de hIL-4 al hIL-4R (descrito más adelante).

Mediante los procedimientos anteriores, se obtuvieron diversos anticuerpos anti-hIL-4R que incluían los anticuerpos ejemplares denominados H4H083P, H4H094P y H4H095P, H4H098P y H4H099P. En los siguientes ejemplos, estos anticuerpos anti-hIL-4R ejemplares y sus propiedades biológicas, se describen con mayor detalle.

Ejemplo 2. Determinación de la afinidad de unión al antígeno.

La afinidad de unión (K_D) de los anticuerpos seleccionados con respecto al hIL-4R a 25°C o 37°C se determinó usando un ensayo de resonancia de plasmón superficial biodetector en tiempo real (BIACORE™ 2000). En resumen, el anticuerpo se capturó sobre una superficie de anticuerpo policlonal anti-hFc de cabra creada mediante acoplamiento directo con una microplaca BIACORE™ para formar una superficie de anticuerpo capturado. Se inyectaron diversas concentraciones (que variaban de 50 nM a 12,5 nM) de hIL-4R monomérico (R&D Systems) o hIL-4R-mFc dimérico sobre la superficie del anticuerpo capturado a 10 μ l/min durante 2,5 min a 25°C o a 37°C. La unión del antígeno al anticuerpo y la disociación del complejo unido, se controlaron en tiempo real. Las constantes de disociación de equilibrio (K_D) y las constantes de velocidad de disociación se averiguaron realizando análisis cinético usando el programa informático de evaluación BIA. El programa informático de evaluación BIA también se usó para calcular la semivida ($T_{1/2}$) de la disociación del complejo antígeno/anticuerpo. En la Tabla 1 se muestran los resultados. NB (*No Binding*): En condiciones experimentales, no se observó unión de antígeno-anticuerpo. Control: anticuerpo anti-IL-4R completamente humano (patente de Estados Unidos N° 7.186, 809; SEC ID Nos: 10 y 12).

Tabla 1

Anticuerpo	25°C				37°C			
	Monomérico		Dimérico		Monomérico		Dimérico	
	K_D (pM)	$T_{1/2}$ (min)						
Control	1100	18	94	186	3970	4	114	158
H4H083P	48	361	28	245	183	87	38,1	163
H4H094P	NB	-	NB	-	NB	-	NB	-
H4H095P	274	131	302	156	437	49	314	116
H4H098P	94,1	243	67,6	237	157	129	38,8	158
H4H099P	NB	-	NB	-	NB	-	NB	-

También se determinó la afinidad de unión (K_D) de los anticuerpos seleccionados con respecto al IL-4R de mono (*Macaca fascicularis*) (mIL-4R) a 25°C o a 37°C usando un ensayo de resonancia de plasmón superficial

biodetector en tiempo real descrito anteriormente con diversas concentraciones (que variaban de 100 nM a 25 nM) de mFlL-4R-myc-myc-his monomérico (mFlL-4R-mmh) o mFlL-4R-mFc dimérico. Sólo el anticuerpo H4H098P pudo unirse al mFlL-4R tanto monomérico como dimérico a 25°C con una K_D de 552 nM y 9,08 nM, respectivamente. Además, el anticuerpo H4H098P también se unió al mFlL-4R dimérico a 37°C con una K_D de 24,3 nM. La unión de H4H083P al mFlL-4R dimérico fue muy débil.

También se evaluó la afinidad de unión antígeno-anticuerpo usando un ensayo de competencia en solución basado en ELISA. En resumen, en primer lugar se revistió una placa MAXISORP™ de 96 pocillos con 5 µg/ml de avidina durante una noche seguido de BSA bloqueante durante 1 hora. Después, durante 2 horas, la placa revestida con avidina se incubó con 250 ng/ml de hIL4-biotina. La placa se usó para medir el hIL-4R-mFc (hIL-4R dimérico) libre o el hIL-4R-myc-myc-his (hIL4R-mmh, hIL4R monomérico) libre en las soluciones de muestra de titulación del anticuerpo. Para preparar la muestra de titulación de anticuerpo, previamente se mezcló una cantidad constante de 25 pM de hIL-4R-mFc o 200 pM de hIL-4R-mmh con diversas cantidades de anticuerpo, que variaban de 0 a aproximadamente 10 nM en diluciones en serie, seguido por una incubación de 1 h a temperatura ambiente para permitir que la unión antígeno-anticuerpo alcanzase el equilibrio. Las soluciones de muestra equilibrada se transfirieron después a las placas revestidas con hIL-4 para medir tanto el hIL-4R-mFc libre como el hIL-4R-mmh libre. Después de 1 hora de unión, la placa se lavó y el hIL-4R-mFc unido se detectó usando un anticuerpo policlonal anti-mFc de ratón conjugado con HRP o un anticuerpo anti-myc policlonal de cabra conjugado con HRP. Los valores CI_{50} se determinaron (Tabla 2).

Tabla 2

Anticuerpo	CI_{50} (pM)	
	hIL-4R-mFc 25 pM	hIL-4R-mmh 200 pM
Control	8,2	87
H4H083P	9,6	80
H4H094P	> 10, 000	> 10.000
H4H095P	40	90
H4H098P	8,8	74
H4H099P	> 10, 000	> 10, 000

El ensayo de competencia en solución basado en ELISA también se usó para determinar la reactividad cruzada de los anticuerpos contra el IL-4R de mono. El anticuerpo H4H098P presentó una CI_{50} para mFlL-4R-mFc de 300 pM y una CI_{50} para mFlL-4R-mmh de 20 nM.

Ejemplo 3. Neutralización del efecto biológico de hIL-4 y hIL-13 *in vitro*

Para determinar la capacidad de los anticuerpos anti-hIL-4R purificados de neutralizar la función celular mediada por hIL-4R *in vitro*, se desarrolló un bioensayo usando una línea celular HK293 modificada por ingeniería genética que contenía STAT6 humano y un indicador STAT6 luciferasa. La inhibición de la actividad luciferasa inducible por hIL-4R se determinó de la siguiente manera: las células se sembraron en placas de 96 pocillos en medios a una densidad de 1×10^4 células/pocillo y se incubaron durante una noche a 37°C, con CO₂ al 5%. Las proteínas de anticuerpo que variaban de 0 a 20 nM se añadieron en diluciones en serie a las células junto con hIL-4 10 pM o hIL-13 40 pM. Después las células se incubaron a 37°C, con CO₂ al 5% durante 6 horas. El grado de respuesta celular se midió en un ensayo con luciferasa (Promega Biotech). Los resultados se muestran en la Tabla 3. NB: En las condiciones experimentales descritas anteriormente, la actividad luciferasa no se bloqueó. Además, H4H098P pudo bloquear la función celular mediada por mFlL-4R- en presencia de 360 fM de mFlL con una CI_{50} de 150 nM.

Tabla 3

Anticuerpo	CI_{50} (pM)	
	hIL-4 10 pM	hIL-13 40 pM
Control	47	38
H4H083P	25	19
H4H094P	NB	NB
H4H095P	98	86
H4H098P	27	25
H4H099P	NB	11,000

LISTADO DE SECUENCIAS

5 <110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
 <120> Anticuerpos humanos de alta afinidad dirigidos contra el receptor humano de IL-4

10 <130> 6030B-WO
 <140> A asignar
 <141> 28-10-2009

15 <150> 12/260.307
 <151> 29-10-2008

<160> 275

20 <170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

<210> 1
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Sintético

```

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcgcg tcttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcggtc atatcatatg atggaagtaa taaatattat 180
atagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgaat 240
ctgcaaataa acagcctgag acttgaggac acggctgtat attactgtgc gaaagagggg 300
aggggggggat ttgactactg gggccaggga atcccgggtca ccgtctctctc a 351
  
```

30 <210> 2
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Sintético

40 <400> 2

```

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 Arg 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 Ser Tyr Asp Gly Ser 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 Asn
 65          70          75          80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Leu Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85          90          95
Ala Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ile Pro
100          105          110
Val Thr Val Ser Ser
115
  
```

ES 2 404 206 T3

<210> 3
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Sintético
 <400> 3
 10 ggattcacct tccgctcta tggc 24
 <210> 4
 <211> 8
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintético
 20 <400> 4
 Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly
 1 5
 <210> 5
 25 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Sintético
 <400> 5
 atacatattg atggaagtaa taaa 24
 35 <210> 6
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Sintético
 <400> 6
 Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
 1 5
 45
 <210> 7
 <211> 30
 <212> ADN
 50 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintético
 55 <400> 7
 gcgaaagagg ggaggggggg atttgactac 30
 <210> 8
 <211> 10
 <212> PRT
 60 <213> Secuencia artificial

ES 2 404 206 T3

<220>
 <223> Sintético

<400> 8

5

Ala Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 9
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

15

<400> 9

gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtca ggtcataaac aattatttag cctgggttca gcagaaacca 120
 gggaaagtcc ctaagtcct gatccatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
 aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc acccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 10
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 10

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 Val Ile Asn Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Ser Leu Ile
 35 40 45
 His Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys 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 Gln Gln Tyr Asn Ser His Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

30

<210> 11
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

40

<400> 11
 caggcataa acaattat 18

ES 2 404 206 T3

5 <210> 12
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintético
 <400> 12

Gln Val Ile Asn Asn Tyr
1 5

10 <210> 13
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> Sintético
 <400> 13
 20 gctgcatcc 9
 <210> 14
 <211> 3
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintético
 30 <400> 14
 Ala Ala Ser
 1
 <210> 15
 35 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Sintético
 <400> 15
 caacagtata atagtcaccc gggacg 27
 45 <210> 16
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> Sintético
 <400> 16
 Gln Gln Tyr Asn Ser His Pro Trp Thr
 55 1 5
 <210> 17
 <211> 351
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

5 <400> 17
 cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcogc tcttatggca tgcactgggt cgcagggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcggtc atatcatatg atggaagtaa taaatattat 180
 atagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgaat 240
 ctgcaaatga acagcctgag acttgaggac acggctgtat attactgtgc gaaagagggg 300
 aggggggggat ttgactactg gggccagggg accctggtca ccgtctcctc a 351

<210> 18
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Sintético

15

<400> 18

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	Arg	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	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	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	Asn
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Leu	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ala	Lys	Glu	Gly	Arg	Gly	Gly	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
			100					105					110		
Val	Thr	Val	Ser	Ser											
			115												

<210> 19
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

20

<220>
<223> Sintético

25

<400> 19

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtc ggtcataaac aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
 gggaaagtcc ctaagtcctt gatccatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtccatca 180
 aagttcagcg gcagtgatc tgggacagat ttcaacttca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc acccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

30

<210> 20
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35

ES 2 404 206 T3

<220>
<223> Sintético

5 <400> 20

```

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 Val Ile Asn Asn Tyr
           20           25           30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Ser Leu Ile
           35           40           45
His Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys 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 Gln Gln Tyr Asn Ser His Pro Trp
           85           90           95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
           100           105
    
```

<210> 21
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Sintético

15

<400> 21

```

caggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttccgc tcttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cagctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaagagggg 300
aggggggggat ttgactactg gggccaggga accctgggtca cagtctctc a 351
    
```

20

<210> 22
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<223> Sintético

<400> 22

```

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 Arg Ser Tyr
           20           25           30
    
```

30

ES 2 404 206 T3

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 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 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 Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 23
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 23

gacatccaga tgacccagtc tccatocctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtc ggtcataaac aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtgatc tgggacagat ttcaactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc acccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaatcaa ac 322

<210> 24
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 24

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 Val Ile Asn Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser 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 Gln Gln Tyr Asn Ser His Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

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

ES 2 404 206 T3

<220>
<223> Sintético

<400> 25

5

```
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcaga agctatggca tacactgggt cgcagcaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgat aactgaggac acggctgtgt attattgtgt gaaagagggg 300
aggggggggt ttgactactg gggccagga accacgggtca ccgtctctc a 351
```

<210> 26
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Sintético

15

<400> 26

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

20

<210> 27
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<223> Sintético

<400> 27

ggattcacct tcagaagcta tggc 24

30

<210> 28
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35

<220>
<223> Sintético

<400> 28

40

ES 2 404 206 T3

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly
 1 5

5 <210> 29
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 29
 atatcatatg atggaagtaa taaa 24

15 <210> 30
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 30

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
 1 5

25 <210> 31
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 31
 gtgaaagagg ggaggggggg gtttgactac 30

40 <210> 32
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

45 <400> 32

Val Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr
 1 5 10

50 <210> 33
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Sintético

ES 2 404 206 T3

<400> 33

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtc ggtcattaat aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
 gggaaagtcc ctaagtccct gatccatgct gcatccagtt tgcaaagagg ggtcccatca 180
 aagttcagcg gcagtgatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgccaacaa tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
 ggaccaagg tggaaatcaa acga 324

5 <210> 34
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 34

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

15 <210> 35
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintético

25 <400> 35
 caggcatta ataattat 18

30 <210> 36
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Sintético

<400> 36

Gln Val Ile Asn Asn Tyr
 1 5

ES 2 404 206 T3

5 <210> 37
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

10 <400> 37
 gctgcatcc 9

15 <210> 38
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

20 <400> 38

Ala Ala Ser
 1

25 <210> 39
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

30 <400> 39
 caacaatata atagttaccg gtggacg 27

35 <210> 40
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Sintético

<400> 40

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
 1 5

45 <210> 41
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

50 <400> 41

55 cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggagge gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcaga agctatggca tacactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgat aactgaggac acggctgtgt attattgtgt gaaagagggg 300
 aggggggggt ttgactactg gggccagggg accctggtca ccgtctcctc a 351

ES 2 404 206 T3

5 <210> 42
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

10 <400> 42

```

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

15 <210> 43
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

20 <400> 43

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggtcattaat aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagtcc ctaagtcct gatccatgct gcatccagt tgcaaagagg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacaa tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaatcaa a                                     321
  
```

25 <210> 44
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintético

ES 2 404 206 T3

<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 Val Ile Asn Asn Tyr
           20           25           30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Ser Leu Ile
           35           40           45
His Ala Ala Ser Ser Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly
           50           55           60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro

           65           70           75           80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr 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> 351
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 45

```

cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggagggc gtgggtccagc ctgggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcaga agctatggca tgcactgggt cggccaggct. 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cagcgtgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgt gaaagagggg 300
agggggggggg ttgactactg gggccagggg accctgggtca ccgtctctctc a 351
    
```

15 <210> 46
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

ES 2 404 206 T3

<400> 46

```

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 Arg 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 Ser 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 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
Val Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
           100           105           110
Val Thr Val Ser Ser
           115
    
```

5 <210> 47
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 47

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

```

atcacttgtc gggcgagtca ggtcattaat aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatthtg caacttatta ctgccaacaa tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaatcaa ac                                     322
    
```

15 <210> 48
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintético

ES 2 404 206 T3

<400> 48

```

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 Val Ile Asn Asn Tyr
           20           25           30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser 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 Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp
           85           90           95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
           100           105
    
```

5 <210> 49
 <211> 375
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 49

```

caggtgcagc tggaggagtc tgggggagge ttggaacagc cggggggggtc cttgagactc 60
tcctgtgcag gctctggatt cacgtttaga gactatgcca tgacctgggt cgcagggt 120
ccaggaagg gctggagtg gctgcacatc attagtgggt cgggtggtaa cacatacttc 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca aggtccacg 360
gtcaccgtct cctca                                     375
    
```

15 <210> 50
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

25 <400> 50

```

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly
 1           5           10           15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
    
```

ES 2 404 206 T3

				20						25				30			
Ala	Met	Thr	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val		
		35					40					45					
Ala	Ser	Ile	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Asn	Thr	Tyr	Phe	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	Arg	Leu	Ser	Ile	Thr	Ile	Arg	Pro	Arg	Tyr	Tyr	Gly	Leu		
			100					105					110				
Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Ser	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
		115					120						125				

5 <210> 51
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 51
 ggattcacgt ttagagacta tgcc 24

15 <210> 52
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 52

Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala
 1 5

25 <210> 53
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 53
 attagtgggt cgggtgtaa caca 24

40 <210> 54
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

ES 2 404 206 T3

<400> 54

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr

1

5

5 <210> 55
 <211> 54
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 55
 gcgaaagatc gactctctat aacaattcgc ccacgctatt atggtttgga cgtc 54

15 <210> 56
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintético

25 <400> 56

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

30 <210> 57
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Sintético

<400> 57

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgttggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca ggccattaac aatcatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctttgct gtatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tggacagac ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatcttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acga 324
  
```

40 <210> 58
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Sintético

<400> 58

ES 2 404 206 T3

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	Ala	Ile	Asn	Asn	His
			20					25					30		
Leu	Ala	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Ser	Leu	Ile
		35					40					45			
Phe	Ala	Val	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Lys	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	Gln	Gln	Tyr	Asn	Ser	Tyr	Pro	Trp
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg				
			100					105							

5 <210> 59
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 59
 caggccatta acaatcat 18

15 <210> 60
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 60

Gln Ala Ile Asn Asn His
 1 5

25 <210> 61
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 61
 gctgtatcc 9

40 <210> 62
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

ES 2 404 206 T3

<400> 62

Ala Val Ser
1

5 <210> 63
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintético

<400> 63
caacagtata atagttaccc gtggacg 27

15 <210> 64
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sintético

25 <400> 64

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

30 <210> 65
<211> 372
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Sintético

<400> 65

```

gagggtgcagc tgggtggagtc tggggggagge ttggaacagc cggggggggtc cttgagactc 60
tcctgtgcag gctctggatt cacgtttaga gactatgcc a tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaaagg ggctggagtg ggtcgcatcg attagtgggt ccggtggtaa cacatacttc 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgcat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cc 372
    
```

40 <210> 66
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Sintético

<400> 66

ES 2 404 206 T3

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Phe 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 Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 115 120

<210> 67
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 67

gacatccaga tgaccagtc tccatctca ctgtctgcat ctggtggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtca ggccattaac aatcatttag cctggtttca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagtcctt gatctttgct gtatccagtt tgcaaagtgg ggtccatca 180
 aagttcagcg gcagtggatc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaag tggaatcaa a 321

<210> 68
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 68

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 Ala Ile Asn Asn His
 20 25 30
 Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
 35 40 45
 Phe Ala Val Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Ser Lys 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 Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

ES 2 404 206 T3

5 <210> 69
 <211> 373
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

10 <400> 69

```

gagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacgtttaga gactatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtgggt ccggtggtaa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgcat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cct 373
  
```

15 <210> 70
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

20 <400> 70

```

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
20
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 Gly Asn 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
Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
100     105     110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115     120
  
```

25 <210> 71
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintético

ES 2 404 206 T3

<400> 71

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggccattaac aatcatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct gtatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaatcaa ac                                     322
    
```

<210> 72

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 72

```

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 Ala Ile Asn Asn His
          20           25           30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
          35           40           45
Tyr Ala Val 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 Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp
          85           90           95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
          100           105
    
```

<210> 73

<211> 375

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 73

```

caggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttggaacagc cgggggggct cttgagactc 60
tcctgtgcag gctctggatt cacgtttaga gactatgcca tgacctgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg ggctggagtg ggtcgcacgc attagtgggt ccgggtggtaa cacatacttc 180
gcagactccg tgaagggccc gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgcgc acgctattat ggtttgagc tctggggcca aggggtccacg 360
gtcaaccgtct cctca                                     375
    
```

<210> 74

<211> 125

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 74

```

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

5 <210> 75
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 75
 ggattcacgt ttagagacta tgcc 24

15 <210> 76
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintético

25 <400> 76

```

Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala
 1          5
    
```

30 <210> 77
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Sintético

<400> 77
 attagtgggt ccggtggtaa caca 24

40 <210> 78
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Sintético

ES 2 404 206 T3

<400> 78

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr
 1 5

5 <210> 79
 <211> 54
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 79
 gcgaaagatc gactctctat aacaattcgc ccacgctatt atggtttgga cgtc 54

15 <210> 80
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintético

25 <400> 80

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

30 <210> 81
 <211> 339
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Sintético

<400> 81

gaaatagtgt tgacgcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtattg gatacaacta tttggattgg 120
 tacctgcaga agtcagggca gtctccacag ctcttatctc atttgggttc taatcggggc 180
 tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagatcttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttgggttt tattactgca tgcaagctct acaaaactccg 300
 tacacttttg gcccggggac caagctggag atcaaacga 339

40 <210> 82
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Sintético

ES 2 404 206 T3

<400> 82

```

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

5 <210> 83
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 83
 cagagcctcc tgtatagat tggatacaac tat 33

15 <210> 84
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 84

```

          Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ile Gly Tyr Asn Tyr
25           1           5           10
    
```

30 <210> 85
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

35 <400> 85
 ttgggttct 9

40 <210> 86
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Sintético

<400> 86

ES 2 404 206 T3

Leu Gly Ser
1

5 <210> 87
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

10 <400> 87
atgcaagctc tacaaactcc gtacact 27

15 <210> 88
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sintético

<400> 88

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr
1 5

25 <210> 89
<211> 372
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Sintético

35 <400> 89

```

gagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cttgagactc 60
tcctgtgcag gctctggatt cacgtttaga gactatgcca tgacctgggt ccgccaggct 120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtcgcatcg attagtgggt ccggtggtaa cacatacttc 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggagc tctggggcca agggaccacg 360
gtcacccgtct cc 372

```

40 <210> 90
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

ES 2 404 206 T3

<400> 90

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Phe 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 Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 115 120

5 <210> 91
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 91

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttgaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtattg gatacaacta tttggattgg 120

tacctgcaga agtcagggca gtctccacag ctcttatct atttgggttc taatcggggcc 180
 tccgggtcc ctgacagtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttgggttt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
 tacacttttg gcccggggac caagctggag atcaaa 336

15 <210> 92
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 92

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 Tyr Ser
 20 25 30
 Ile Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Ser Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly 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
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Phe Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

ES 2 404 206 T3

5 <210> 93
 <211> 373
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

10 <400> 93

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacgtttaga gactatgcca tgagctgggt ccgccagget 120
ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtgggt ccggtggtaa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cct 373
  
```

15 <210> 94
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 94

```

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 Arg Asp Tyr
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 Gly Asn 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
Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
100         105         110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115         120
  
```

25 <210> 95
 <211> 337
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintético

ES 2 404 206 T3

<400> 95

```

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccttgaga gccggcctcc 60
atctctgca ggtctagtc gagcctcctg tatagtattg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337
    
```

5 <210> 96
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

15 <400> 96

```

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 Tyr Ser
           20           25           30
Ile 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 Gly 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
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
           85           90           95
Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
           100           105           110
    
```

20 <210> 97
 <211> 375
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Sintético

30 <400> 97

```

caggtgcagc tggaggagtc tgagggactc ttggaacagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caactttaga gactttgcca tgacctgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg ggctggagtg ggtctcatct attagtggta gtggtagtaa tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaacca cagctgtat 240
ctgcgaatga acagcctgag agccgaagac acggcctgtt attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattac ggtctggacg tctggggcca agggctccag 360
gtcaccgtct cctca 375
    
```

30 <210> 98
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Sintético

ES 2 404 206 T3

<400> 98

```

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

```

5 <210> 99
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 99
 ggattcaact ttagagactt tgcc 24

15 <210> 100
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintético

25 <400> 100

Gly Phe Asn Phe Arg Asp Phe Ala

1

5

30 <210> 101
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Sintético

<400> 101
 attagtggta gtgtagtaa taca 24

40 <210> 102
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 404 206 T3

```

<220>
<223> Sintético

<400> 102

      Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asn Thr
      1           5

5

<210> 103
<211> 54
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

15
<400> 103
gcgaaagatc gactctctat aacaattcgc ccacgctatt acggtctgga cgtc   54

<210> 104
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

25
<400> 104

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

30
<210> 105
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

35
<220>
<223> Sintético

<400> 105

      gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
      atcacttgcc gggcgagtc ggacattagc aattatcttg cctggatca gcagaagcca 120
      gggaaagttc ctaagctcct gatctttgct gcatccactt tgcattccagg ggtcccatct 180
      cggttcagtg gcagtgatc tgggacagat ttcactctca ccattcgcag cctgcagcct 240
      gaagatggtg caacttatta ctgtcaaaaa tatgacagtg ccccgtagac ttttggccag 300
      gggaccaagg tggaaatcaa acga                                     324

40

<210> 106
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

```

ES 2 404 206 T3

<400> 106
 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 Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Phe Ala Ala Ser Thr Leu His Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

5 <210> 107
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 107
 caggacatta gcaattat 18

15 <210> 108
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 108

Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 1 5

25 <210> 109
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

35 <400> 109
 gctgcatcc 9

40 <210> 110
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

ES 2 404 206 T3

<400> 110

Ala Ala Ser
1

5 <210> 111
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintético

<400> 111
caaaaatag acagtgcccc gtacact 27

15 <210> 112
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sintético

25 <400> 112

Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Pro Tyr Thr
1 5

30 <210> 113
<211> 372
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Sintético

<400> 113

```
gagggtgcagc tgggtggagtc tgaggggactc ttggaacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caactttaga gactttgcca tgacctgggt cgcagggt 120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcatct attagtggta gtggtagtaa tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaacca cacgctgtat 240
ctgcgaatga acagcctgag agccgaagac acggccgtgt attactgtgc gaaagatcga 300
```

```
ctctctataa caattcgccc acgctattac ggtctggaag tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cc 372
```

40 <210> 114
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Sintético

<400> 114

```

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

5 <210> 115
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 115

```

gacatccaga tgaccacgac tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcgagtca ggacattagc aattatcttg cctgggtatca gcagaagcca 120
gggaaagtcc ctaagctcct gatctttgct gcatccactt tgcattccagg ggtcccatct 180
cggttcagtg gcagtggtac tgggacagat ttcactctca ccattcgcag cctgcagcct 240
gaagatggtg caacttatta ctgtcaaaaa tatgacagtg ccccgtagac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a                                     321
    
```

15 <210> 116
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

25 <400> 116

```

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

ES 2 404 206 T3

5 <210> 117
 <211> 373
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

10 <400> 117

```

gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caactttaga gactttgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggtg gtggtagtaa tacatactac 180
gcagactccg tgaaggcccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattac ggtctggagc tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cct 373
  
```

15 <210> 118
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

20 <400> 118

```

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 Asn Phe Arg Asp 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 Ser Asn 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
Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 100          105          110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 115          120
  
```

25 <210> 119
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

30 <400> 119

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcgagtc ggacattagc aattatttag cctgggatca gcagaaacca 120
gggaaagttc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaatcagg ggtcccatct 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatggtg caacttatta ctgtcaaaaa tatgacagtg ccccgtagac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac 322
  
```

ES 2 404 206 T3

5 <210> 120
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

10 <400> 120

```

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 Asp Ile Ser Asn Tyr
           20           25           30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
           35           40           45
Tyr Ala Ala Ser Thr 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 Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Pro Tyr
           85           90           95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
           100           105
  
```

15 <210> 121
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

20 <400> 121

```

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tctctgttag cttctggatt cacccttaac aactttgtca tgaactgggt ccgccagggt 120
ccaggggaagg gactggagtg ggtctctttt attagtgcta gtggtggtag tatatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca cttccaagaa cacattatat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgacgac acggcctgtc attactgtgc gaaatccccg 300
tataactgga acccctttga ctattggggc caggggaacca cggtcaccgt ctctctca 357
  
```

25 <210> 122
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintético

ES 2 404 206 T3

<400> 122

```

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

```

5 <210> 123
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 123
 ggattcaccc ttaacaactt tgtc 24

15 <210> 124
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 124

25 Gly Phe Thr Leu Asn Asn Phe Val
 1 5

30 <210> 125
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

35 <400> 125
 attagtgcta gtggtgtag tata 24

40 <210> 126
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

ES 2 404 206 T3

<400> 126

Ile Ser Ala Ser Gly Gly Ser Ile
 1 5

5 <210> 127
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 127
 gcgaaatccc cgtataactg gaacccttt gactat 36

15 <210> 128
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintético

25 <400> 128
 Ala Lys Ser Pro Tyr Asn Trp Asn Pro Phe Asp Tyr
 1 5 10

30 <210> 129
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Sintético

<400> 129

```

gacatccagt tgaccacgac tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga acgagccacc 60
ctctcctgca gggccagtct gagtgttagc agcaaattag cctggtacca gcagacacct 120
ggccaggctc ccagactcct catctatagt gcctccacc ggccactgg tatccagtc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cggtttatta ctgtcagcag tataatcatt ggccctcgtc cacttttggc 300
caggggacca aggtggagat caaacga 327
  
```

40 <210> 130
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Sintético

ES 2 404 206 T3

<400> 130

```

Asp Ile Gln Leu 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 Leu Ser Val Ser Ser Lys
          20           25           30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
      35           40           45
Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Val 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 His Trp Pro Pro
          85           90           95
Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
          100           105

```

5 <210> 131
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 131
 ctgagtgtta gcagcaaa 18

15 <210> 132
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintético

25 <400> 132

```

Leu Ser Val Ser Ser Lys
 1           5

```

30 <210> 133
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Sintético

<400> 133
 agtgctcc 9

40 <210> 134
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Sintético

ES 2 404 206 T3

<400> 134

Ser Ala Ser
1

5 <210> 135
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintético

<400> 135
cagcagtata atcattggcc tccgtacact 30

15 <210> 136
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sintético

25 <400> 136

Gln Gln Tyr Asn His Trp Pro Pro Tyr Thr
1 5 10

30 <210> 137
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Sintético

<400> 137

```

gagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cttctggatt cacccttaac aactttgtca tgaactgggt ccgccagggt 120
ccaggaagg gactggagtg ggtctctttt attagtgcta gtggtggtag tatatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca cttccaagaa cacattatat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgacgac acggcogtct attactgtgc gaaatccccg 300
tataactgga accccttga ctattggggc caggaaccc tggtcaccgt ctctca 357
    
```

40 <210> 138
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Sintético

ES 2 404 206 T3

<400> 138

```

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

          85          90          95
Ala Lys Ser Pro Tyr Asn Trp Asn Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
          100          105          110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
          115

```

5 <210> 139
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 139

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga acgagccacc 60
ctctcctgca gggccagtct gagtgttagc agcaaattag cctggtacca gcagacacct 120
ggccaggctc ccagactcct catctatagt gcctccaccc gggccactgg tatcccagtc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cggtttatta ctgtcagcag tataatcatt ggctccgta cacttttggc 300
caggggacca agctggagat caaa                                324

```

15 <210> 140
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

ES 2 404 206 T3

<400> 140

```

Glu 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 Leu Ser Val Ser Ser Lys
           20           25           30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
           35           40           45
Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Val 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 His Trp Pro Pro
           85           90           95
Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
           100           105

```

5 <210> 141
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 141

```

gagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacccttaac aactttgtca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtgcta gtgggtggtag tatatactac 180

```

15 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcctgat attactgtgc gaaatccccg 300
 tataactgga acccctttga ctattggggc caggggaacc tggtcaccgt ctctctca 357

20 <210> 142
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

ES 2 404 206 T3

<400> 142

```

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 Leu Asn Asn Phe
          20          25          30
Val Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
          35          40          45
Ser Ala Ile Ser Ala Ser Gly Gly Ser Ile 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 Lys Ser Pro Tyr Asn Trp Asn Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
          100          105          110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
          115

```

5 <210> 143
 <211> 325
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 143

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctctctgca gggccagtct gagtgtagc agcaaattag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatagt gcctccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataatcatt ggcctccgta cacttttggc 300
caggggacca agctggagat caaac 325

```

15 <210> 144
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 144

25

```

Glu 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 Leu Ser Val Ser Ser Lys
          20          25          30

```

ES 2 404 206 T3

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser 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 His Trp Pro Pro
 85 90 95
 Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

5 <210> 145
 <211> 375
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético
 <400> 145

cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cctgagactc 60
 tctctgtcag gctctggatt cacctttaga gactatgccca tgacctgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gactggagtg ggtctcatct attagtggtt ccggttggtaa cacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
 ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggagc tctggggcca aggggtccacg 360
 gtcaccgtct cctca 375

15 <210> 146
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintético
 <400> 146

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn 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
 Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Ser Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

25 <210> 147
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30

ES 2 404 206 T3

<220>
 <223> Sintético

5 <400> 147
 ggattcacct ttagagacta tgcc 24

10 <210> 148
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Sintético

20 <400> 148

 Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala
 1 5

20 <210> 149
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Sintético

30 <400> 149
 attagtgggt ccggtggtaa caca 24

35 <210> 150
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Sintético

45 <400> 150

 Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr
 1 5

50 <210> 151
 <211> 54
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Sintético

60 <400> 151
 gcgaaagatc gactctctat aacaattcgc ccacgctatt atggtttgga cgtc 54

65 <210> 152
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

70 <220>
 <223> Sintético

ES 2 404 206 T3

<400> 152

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

5 <210> 153
 <211> 339
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 153

gacatcgtgt tgaccagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtattg gatacaacta ttggattgg 120
 tacctgcaga agtcagggca gtctccacag ctcttatct atttgggttc taatcggggcc 180
 tccgggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttgggttt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
 tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaacga 339

15 <210> 154
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

25 <400> 154

Asp Ile Val 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 Tyr Ser
 20 25 30
 Ile Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Ser Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly 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
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Phe Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg

30 <210> 155
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Sintético

<400> 155
 cagagcctcc tgtatagatc tggatacaac tat 33

ES 2 404 206 T3

<210> 156
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Sintético
 <400> 156
 10
 Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ile Gly Tyr Asn Tyr
 1 5 10
 <210> 157
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Sintético
 20
 <400> 157
 ttgggtct 9
 <210> 158
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Sintético
 30
 <400> 158
 Leu Gly Ser
 1
 35
 <210> 159
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Sintético
 <400> 159
 atgcaagctc taaaactcc gtacct 27
 45
 <210> 160
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Sintético
 Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr
 1 5
 55
 <210> 161
 <211> 372
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60

ES 2 404 206 T3

<220>
<223> Sintético

5 <400> 161

```
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag gctctggatt cacctttaga gactatgcca tgacctgggt ccgccaggct 120
ccaggaagc gactggagtg ggtctcatct attagtggtt ccggtggtaa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattgccc acgctattat ggtttggagc tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cc 372
```

<210> 162
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Sintético

15

<400> 162

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly
 1          5          10          15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
 20          25          30
Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35          40          45
Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Asn 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
Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
100          105          110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115          120
```

<210> 163
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

20

<220>
<223> Sintético

25

<400> 163

30

```
gacatogtga tgaccagtc tccactctcc ctgcccgtca ccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtattg gatacaacta tttggattgg 120

tacctgcaga agtcagggca gtctccacag ctcttatct atttgggttc taatcgggcc 180
tcgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagatittac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggttt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336
```

ES 2 404 206 T3

5 <210> 164
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

10 <400> 164

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	Tyr	Ser
		20						25				30			
Ile	Gly	Tyr	Asn	Tyr	Leu	Asp	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Ser	Gly	Gln	Ser
		35					40					45			
Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Leu	Gly	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
Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Phe	Tyr	Tyr	Cys	Met	Gln	Ala
			85						90					95	
Leu	Gln	Thr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			100					105					110		

15 <210> 165
 <211> 373
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

20 <400> 165

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttaga gactatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaaag ggctggagtg ggtctcagct attagtggtt ccggtggtaa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cct 373
  
```

25 <210> 166
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

30

<400> 166

```

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
          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 Gly Asn 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
Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
          100          105          110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
          115          120
    
```

5 <210> 167
 <211> 337
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 167

```

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagatttg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctccctgatct atttgggttc taatcggggc 180
tccgggggtc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337
    
```

15 <210> 168
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 168

25

```

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1          5          10
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
          20          25          30
Ile 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 Gly 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
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
          85          90          95
Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
          100          105          110
    
```

ES 2 404 206 T3

5 <210> 169
 <211> 375
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

10 <400> 169

```

cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggagtc ttggagcagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt cacctttaga gactatgcca tgacctgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg ggctggagtg ggtctcatct attagtggta gtgggtggtaa tacatactac 180
gcagactccg tgaggggccc gttcaccatc tccagagaca actccaacca cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaagac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctccataa caattcgccc acgctattac ggtttggacg tctggggcca agggtccacg 360
gtcaccgtct cctca 375
  
```

15 <210> 170
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 170

```

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

25 <210> 171
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 171
 ggattcacct ttagagacta tgcc 24

40 <210> 172
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 404 206 T3

<220>
<223> Sintético

5 <400> 172

Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala

1 5

10 <210> 173
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Sintético

<400> 173
attagtggta gtggtggtaa taca 24

20 <210> 174
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Sintético

<400> 174

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr

1 5

30 <210> 175
<211> 54
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Sintético

40 <400> 175
gcgaaagatc gactctcat acaattcgc ccacgctatt acggtttgga cgtc 54

45 <210> 176
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

50 <400> 176

Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu

1 5 10 15

Asp Val

55 <210> 177
<211> 324

ES 2 404 206 T3

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Sintético

<400> 177

```

gatattgtga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
attacttgcc gggcgagtc ggacattagc aattatattg cctgggatca gcagaagcca 120
gggaaagttc ctaaacctct gatctttgct gcatccactt tgcattccagg ggtcccactc 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattagtag cctgcagcct 240
gaagatggtg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg ccccgtagac ttttggccag 300
gggaccaagg tggaaatcaa acga                                     324
    
```

10 <210> 178
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Sintético

20 <400> 178

```

Asp Ile Val 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 Ser Asn Tyr
           20           25           30
Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
           35           40           45
Phe Ala Ala Ser Thr Leu His Pro 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 Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr
           85           90           95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
           100           105
    
```

25 <210> 179
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Sintético

<400> 179

caggacatta gcaattat 18

35 <210> 180
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Sintético

ES 2 404 206 T3

<400> 180

Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
1 5

5 <210> 181
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintético

<400> 181
gctgcatcc 9

15 <210> 182
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sintético

25 <400> 182

Ala Ala Ser
1

<210> 183
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

35 <400> 183
caaaagtata acagtgcccc gtacact 27

40 <210> 184
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

45 <400> 184

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Thr
1 5

50 <210> 185
<211> 372
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

55 <220>
<223> Sintético

ES 2 404 206 T3

<400> 185

```

gaggtgcagc tggaggagtc tgggggagtc ttggagcagc ctgggggggc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt cacctttaga gactatgcca tgacctgggt ccgccaggct 120
ccaggaagc ggctggagtg ggtctcatct attagtggta gtggtggtaa tacatactac 180
gcagactccg tgaggggccg gttcaccatc tccagagaca actccaacca cacgctgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agccgaagac acggccgtat attactgtgc gaagatcga 300

ctctccataa caattcgccc acgctattac ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cc 372

```

5 <210> 186
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 186

```

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

```

15 <210> 187
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 187

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
attacttgcc gggcgagtc ggacattagc aattatcttg cctggatca gcagaagcca 120
gggaaagtc ctaaactcct gatcttctgt gcatccactt tgcattcagg ggtcccactc 180
cggttcagtg gcagtgatc tggacagat ttcactctca ccattagtag cctgcagcct 240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg ccccgtagac ttttgccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

```

30 <210> 188
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

ES 2 404 206 T3

<400> 188

```

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 Asp Ile Ser Asn Tyr
          20           25           30
Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile

          35           40           45
Phe Ala Ala Ser Thr Leu His Pro 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 Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr
          85           90           95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
          100           105

```

5

<210> 189

<211> 373

<212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

15

<400> 189

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttaga gactatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtgggtggtaa tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctccataa caattcgccc acgctattac ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cct                                     373

```

20

<210> 190

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Sintético

<400> 190

```

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 Arg Asp Tyr
          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 Gly Asn 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
Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
          100          105          110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
          115          120
    
```

5 <210> 191
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 191

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcgagtc ggacattagc aattatttag cctgggatca gcagaaacca 120
gggaaagttc ctaagctcct gatctatget gcatccactt tgcaatcagg ggtcccctct 180
cggttcagtg gcagtgatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg ccccgtagac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac                                     322
    
```

15 <210> 192
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

25 <400> 192

```

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 Asp Ile Ser Asn Tyr
          20          25          30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
          35          40          45
Tyr Ala Ala Ser Thr 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 Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr
          85          90          95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
          100          105
    
```

ES 2 404 206 T3

<210> 193
 <211> 355
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Sintético
 <400> 193
 10
 gaagtgacc tggggaatc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgagg cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcaactgggt cgggcaagct 120
 ccggggaagg gcctggaatg ggtctcaggt cttagtccga caagtgtcag tataggctat 180
 gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctttat 240
 ttggaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttat attactgtgc aaaatggggg 300
 acccgggggt attttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctgag 355

 <210> 194
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Sintético
 20
 <400> 194

 Glu Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe 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 Gly Leu Ser Arg Thr Ser Val 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Trp Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

 25 <210> 195
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Sintético
 <400> 195
 ggattcacct ttgatgatta tgcc 24
 35
 <210> 196
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Sintético

ES 2 404 206 T3

<400> 196

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

5

<210> 197
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Sintético

15

<400> 197
cttagtcgga caaggtcag tata 24

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

20

<220>
<223> Sintético

25

<400> 198

Leu Ser Arg Thr Ser Val Ser Ile
1 5

30

<210> 199
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

35

<220>
<223> Sintético

<400> 199
gcaaaatggg ggacccgggg gtattttgac tac 33

40

<210> 200
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45

<220>
<223> Sintético

<400> 200

Ala Lys Trp Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

50

<210> 201
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

55

<220>
<223> Sintético

ES 2 404 206 T3

<400> 201

```

gacatccaga tgaccoagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca ggatattagt atttggtag cctgggtatca gcagagtcca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatcaatggt gcatcccgtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacag tctgcagcct 240
gaagattttg taacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggcgaccaa ac 322
    
```

5 <210> 202
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 202

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1           5           10           15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ile Trp
                20                25                30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Ser Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
                35                40                45
Asn Val Ala Ser Arg 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 Asn Ser Leu Gln Pro
65           70           75           80
Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile
                85                90                95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Ala Thr Lys
                100                105
    
```

15 <210> 203
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

25 <400> 203
 caggatatta gtatttgg 18

30 <210> 204
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

35 <400> 204

```

Gln Asp Ile Ser Ile Trp
1           5
    
```

40 <210> 205
 <211> 9
 <212> ADN

ES 2 404 206 T3

```

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético
5
<400> 205
gttgcattcc          9

<210> 206
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético
15
<400> 206

Val Ala Ser
1

20
<210> 207
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25
<220>
<223> Sintético

<400> 207
30 caacaggcta acagttccc gatcacc      27

<210> 208
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
35

<220>
<223> Sintético

40
<400> 208

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile Thr
1          5

45
<210> 209
<211> 355
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
50 <223> Sintético

<400> 209

gaggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgagg cctctggatt caccttggat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccggggaagg gcctggaatg ggtctcaggc cttagtccga caagtgtcag tataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctttat 240
ttggaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttat attactgtgc aaaatggggg 300
accggggggg attttgacta ctggggccag ggaacctggg tcaccgtctc ctccag      355

55
<210> 210
<211> 118

```

ES 2 404 206 T3

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Sintético

<400> 210

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1          5          10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe 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 Gly Leu Ser Arg Thr Ser Val 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

          85          90          95
Ala Lys Trp Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
          100          105          110
Leu Val Thr Val Ser Ser
          115
  
```

10 <210> 211
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Sintético

20 <400> 211

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggatattagt atttggttag cctggtatca gcagagtcca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatcaatggt gcatcccggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacag tctgcagcct 240
gaagattttg taacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac                                     322
  
```

25 <210> 212
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

ES 2 404 206 T3

<400> 212

```

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

5 <210> 213
 <211> 355
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 213

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgccca tgcactgggt cgggcaagct 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt cttagtcgga caagtgtcag tataggctat 180
    
```

```

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaatggggg 300
accggggggt attttgacta ctggggccaa ggaaccctgg tcaccgtctc ctacag 355
    
```

15 <210> 214
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 214

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1           5           10           15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe 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 Gly Leu Ser Arg Thr Ser Val 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
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
           85           90           95
Ala Lys Trp Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
           100           105           110
Leu Val Thr Val Ser Ser
           115
    
```

5 <210> 215
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 215

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcttc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcactgtc gggcgagtca ggatattagt atttggttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgtt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggtgc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac                                     322
    
```

15 <210> 216
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 216

```

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

ES 2 404 206 T3

5
 <210> 217
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

10
 <400> 217

```

gagggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttgctacagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggaat cacctttagc acctatgccca tgagctgggt ccgtcaggct 120
ccaggaggagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgatag cacatcctac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccagc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagtcata 300
gcagctcgtc ctcactggaa cttegatctc tggggccgtg gcaccctggt cactgtctcc 360
tca 363
  
```

15
 <210> 218
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

20
 <400> 218

```

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

25
 <210> 219
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30
 <220>
 <223> Sintético

35
 <400> 219
 ggaatcacct ttagcaccta tgcc 24

<210> 220
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40
 <220>
 <223> Sintético

ES 2 404 206 T3

<400> 220

Gly Ile Thr Phe Ser Thr Tyr Ala
1 5

5

<210> 221
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Sintético

15

<400> 221
attagtggta gtggtgatag caca 24

20

<210> 222
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25

<400> 222

Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Thr
1 5

30

<210> 223
<211> 42
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

35

<220>
<223> Sintético

40

<400> 223
gcgaaagtca tagcagctcg tcctcactgg aactcgatc tc 42

45

<210> 224
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 224

50

Ala Lys Val Ile Ala Ala Arg Pro His Trp Asn Phe Asp Leu
1 5 10

55

<210> 225
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

ES 2 404 206 T3

<400> 225

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtcg gagtggttagt agatatttag cctgggtatca acagaaacct 120
ggccaggttc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagatttg gagtttatta ctgtcagcag cgtagtgact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acgg                                     324
    
```

5 <210> 226
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 226

```

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

15 <210> 227
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

25 <400> 227
 cagagtgtta gtagatat 18

30 <210> 228
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

35 <400> 228

```

Gln Ser Val Ser Arg Tyr
 1           5
    
```

40 <210> 229
 <211> 9
 <212> ADN

ES 2 404 206 T3

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

5 <400> 229
gatgcatcc 9

10 <210> 230
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Sintético

<400> 230

Asp Ala Ser
1

20 <210> 231
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Sintético

30 <400> 231
cagcagcgta gtgactggcc gctcact 27

35 <210> 232
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Sintético

<400> 232

Gln Gln Arg Ser Asp Trp Pro Leu Thr
1 5

45 <210> 233
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Sintético

<400> 233

gaggtgcagc	tgttggagtc	tgggggaggc	ttgctacagc	cgggggggtc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	cctctggaat	cacctttagc	acctatgcca	tgagctgggt	ccgtcaggct	120
ccagggaggg	ggctggagtg	ggtctcagct	attagtggta	gtggtgatag	cacatcctac	180
gcagactccg	tgaagggccg	gttcaccagc	tcagagaca	attccaagaa	cacgctgtat	240
ctgcaaata	acagcctgag	agccgaggac	acggccgtat	attactgtgc	gaaagtcata	300
gcagctcgtc	ctcaactggaa	cttcgatctc	tggggccgtg	gcaccctggg	cactgtctcc	360
tca						363

ES 2 404 206 T3

5 <210> 234
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 234

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

10 <210> 235
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

20 <400> 235

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagt agatathtag cctggtatca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg gagtttatta ctgtcagcag cgtagtgact ggccgctcac tttcggcgga 300
ggaccaagg tggagatcaa acgg                                     324
  
```

25 <210> 236
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

30

ES 2 404 206 T3

<400> 236

```

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

5 <210> 237
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 237

```

gagggtgcagc tgttggagtc tgggggagggc ttggtacagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggaat cacctttagc acctatgccca tgagctgggt ccgtcaggct 120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggtg gtggtgatag cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggcogtat attactgtgc gaaagtcata 300
gcagctcgtc ctcaactgaa cttcgatctc tggggccogtg gcaccctggt cactgtctcc 360
tca
    
```

15 <210> 238
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

ES 2 404 206 T3

<400> 238

```

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1          5          10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Thr Tyr
 20          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 Asp Ser 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
Ala Lys Val Ile Ala Ala Arg Pro His Trp Asn Phe Asp Leu Trp Gly
 100         105         110
Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115         120

```

5 <210> 239
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 239

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagt agatatttag cctggtatca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca ggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagtgact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acgg                                     324

```

15 <210> 240
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 240

```

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 Arg 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 Asp Trp Pro Leu
           85           90           95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
           100           105
    
```

5 <210> 241
 <211> 366
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 241

```

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
acctgtgcag cctctggatt caccttcagt agtaatggca tgcactgggt cgcagggt 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt atatcatatg atggaaataa tcaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagca cacgctgtat 240
ctggaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtac aaaagccatc 300
tctataagtg gaacttaca ctggttcgat tcttggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tctca                                           366
    
```

15 <210> 242
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

25 <400> 242

```

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

ES 2 404 206 T3

5 <210> 243
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintético

 10 <400> 243
 ggattcacct tcagtagtaa tggc 24

 15 <210> 244
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Sintético

 <400> 244

 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asn Gly
 1 5

 25 <210> 245
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 30 <220>
 <223> Sintético

 35 <400> 245
 atatcatatg atggaataa tcaa 24

 40 <210> 246
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 45 <220>
 <223> Sintético

 <400> 246

 Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Gln
 1 5

 50 <210> 247
 <211> 45
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 55 <220>
 <223> Sintético

 <400> 247
 acaaaaagcca tctctataag tggaaactac aactggttcg attcc 45

 60 <210> 248
 <211> 15
 <212> PRT

ES 2 404 206 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

5

<400> 248

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

10

<210> 249

<211> 324

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Sintético

<400> 249

gaaattgtat tgacacagtc tccagccatc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc aggtacttag cctggtacca acagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

20

gaagattttg cagtttatta ctgtcaacag cgtagcaact ggccgctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa acgg 324

<210> 250

<211> 107

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

30

<400> 250

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg 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 Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

35

<210> 251

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Sintético

ES 2 404 206 T3

<400> 251
 cagagtgtta gcaggtac 18

5 <210> 252
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 252

15 Gln Ser Val Ser Arg Tyr
 1 5

<210> 253
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintético

25 <400> 253
 gatgcatcc 9

30 <210> 254
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Sintético

<400> 254

40 Asp Ala Ser
 1

<210> 255
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Sintético

<400> 255
 caacagcgta gcaactggcc gctcact 27

50 <210> 256
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Sintético

<400> 256

60 Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr
 1 5

ES 2 404 206 T3

5 <210> 257
 <211> 366
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

10 <400> 257

```

caggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
acctgtgcag cctctggatt caccttcagt agtaatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt atatcatatg atggaaataa tcaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagca cagctgtat 240
ctggaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtac aaaagccatc 300
tctataagtg gaacttaaa ctggttcgat tctctggggc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tctca                                     366
  
```

15 <210> 258
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

20 <400> 258

```

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

25 <210> 259
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintético

<400> 259

```

gaaattgtat tgacacagtc tccagccatc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtcg gagtggttagc aggtacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccaactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacag cgtagcaact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acgg                                     324
  
```

35

ES 2 404 206 T3

5 <210> 260
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

10 <400> 260

```

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1           5           10           15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg 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 Leu
          85           90           95
      Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
          100           105
  
```

15 <210> 261
 <211> 366
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 261

```

cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agtaatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaaataa tcaataactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtac aaaagccatc 300
tctataagtg gaacttaca ctggttcgat tcctggggcc agggaaccct ggtcacccgc 360
tcctca                                           366
  
```

25 <210> 262
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

ES 2 404 206 T3

<400> 262

```

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 Asn
          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 Gln 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
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85          90          95
Thr Lys Ala Ile Ser Ile Ser Gly Thr Tyr Asn Trp Phe Asp Ser Trp
          100          105          110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
          115          120
    
```

5 <210> 263
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 263

```

gaaattgtat tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtggttagc aggtacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacag cgtagcaact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acgg                                     324
    
```

15 <210> 264
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

ES 2 404 206 T3

<400> 264

```

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 Arg 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 Leu
          85           90           95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
          100          105
    
```

5 <210> 265
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<220>
 <221> VARIANTE
 15 <222> (1)...(8)
 <223> Xaa = cualquier aminoácido

<400> 265

```

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1           5
    
```

20 <210> 266
 <211> 8
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

30 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (1)...(8)
 <223> Xaa = cualquier aminoácido

35 <400> 266

```

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1           5
    
```

40 <210> 267
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 45 <223> Sintético

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (1)...(18)
 <223> Xaa = cualquier aminoácido
 5
 <400> 267

 Xaa
 1 5 10 15
 Xaa Xaa

10
 <210> 268
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15
 <220>
 <223> Sintético

20
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (1)...(11)
 <223> Xaa = cualquier aminoácido
 <400> 268

25
 Xaa
 1 5 10

30
 <210> 269
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35
 <220>
 <223> Sintético

40
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (1)...(3)
 <223> Xaa = cualquier aminoácido
 <400> 269

 Xaa Xaa Xaa
 1

45
 <210> 270
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50
 <220>
 <223> Sintético

55
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (1)...(9)
 <223> Xaa = cualquier aminoácido

<400> 270

Xaa
 1 5

5 <210> 271
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 271

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						

15

ES 2 404 206 T3

<210> 272
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Sintético

<400> 272

10

```

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> 273
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Sintético

<400> 273

5

```

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> 274
 <211> 207
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 274

```

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

```

5 <210> 275
 <211> 231
 <212> PRT
 <213> Macaca fascicularis

10 <400> 275

```

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

```

ES 2 404 206 T3

				165					170				175		
Val	Thr	Tyr	Leu	Lys	Pro	Thr	Leu	Arg	Ile	Pro	Ala	Ser	Thr	Leu	Lys
			180					185					190		
Ser	Gly	Ile	Ser	Tyr	Arg	Ala	Arg	Val	Arg	Ala	Trp	Ala	Gln	His	Tyr
		195					200					205			
Asn	Thr	Thr	Trp	Ser	Glu	Trp	Ser	Pro	Ser	Thr	Lys	Trp	Tyr	Asn	Ser
	210					215					220				
Tyr	Arg	Glu	Pro	Phe	Glu	Gln									
225					230										

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente al receptor humano de interleucina-4 (hIL-4R) (SEC ID N°: 274) que comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N°: 162 y una región variable de cadena ligera (LCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEC ID N°: 164.
- 10 2. Un anticuerpo humano, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente al receptor humano de interleucina-4 (hIL-4R) (SEC ID N°: 274), que comprende tres secuencias de la región determinante de la complementariedad de cadena pesada (HCDR) que comprenden las SEC ID Nos: 148, 150 y 152, respectivamente, y tres secuencias de la región determinante de la complementariedad de cadena ligera (LCDR) que comprenden las SEC ID Nos: 156, 158 y 160, respectivamente.
- 15 3. El anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno, de la reivindicación 2, que comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N°: 162.
- 20 4. El anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno, de la reivindicación 2, que comprende una región variable de cadena ligera (LCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N°: 164.
5. Una molécula de ácido nucleico que codifica el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno, de la reivindicación 2.
- 25 6. Un vector que comprende la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 5.
7. Una célula hospedadora aislada que comprende el vector de la reivindicación 6.
- 30 8. Un procedimiento de producción de un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente al receptor humano de interleucina-4 (hIL-4R), que comprende cultivar la célula hospedadora de la reivindicación 7 en condiciones en las que el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno, se exprese, y recuperar el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno, así expresado.
9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que la célula hospedadora es una célula procariota o eucariota.
- 35 10. El procedimiento de la reivindicación 8 o 9, en el que la célula hospedadora es una célula de *E. coli* o una célula CHO.
11. El uso del anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del asma.
- 40 12. El uso del anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de dermatitis atópica.
- 45 13. Una composición terapéutica que comprende el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un vehículo aceptable.
14. La composición terapéutica de la reivindicación 13, que adicionalmente comprende un segundo agente terapéutico seleccionado de montelukast, pranlukast, zafirlukast y rilonacept.
- 50 15. El anticuerpo, o fragmento de anticuerpo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en el tratamiento del asma o de la dermatitis atópica.