

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 412 237**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 38/17 (2006.01)

A61K 31/355 (2006.01)

A61K 31/661 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2009 E 09803688 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2013 EP 2320948**

54 Título: **Métodos para tratar lesiones por reperusión**

30 Prioridad:

01.08.2008 US 85766 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.07.2013

73 Titular/es:

CLEVELAND BIOLABS, INC. (50.0%)

73 High Street

Buffalo, NY 14203, US y

CLEVELAND CLINIC FOUNDATION (50.0%)

72 Inventor/es:

GUDKOV, ANDREI, V. y

FAIRCHILD, ROBERT

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 412 237 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

Métodos para tratar lesiones por reperfusión

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Campo de la invención

La presente invención se refiere al uso de polipéptidos relacionados con flagelina para tratar tejidos frente a los efectos de la reperfusión.

Antecedentes de la invención

Los tejidos privados de sangre y oxígeno sufren necrosis isquémica o infarto con posibles daños orgánicos irreversibles. Una vez que se restablece el flujo de sangre y oxígeno en el órgano o el tejido (reperfusión), el órgano no vuelve inmediatamente al estado preisquémico normal. La reperfusión del flujo coronario es necesaria para reanimar el tejido u órgano isquémico o hipóxico. Una reperfusión en el momento adecuado facilita el salvamento de las células y disminuye la morbilidad y la mortalidad. La reperfusión de una zona isquémica puede dar lugar a una disfunción paradójica, incluida una marcada disfunción de las células endoteliales, que tiene como resultado vasoconstricción, activación de plaquetas y leucocitos, incremento de la producción de oxidantes e incremento de la extravasación de fluidos y proteínas.

Durante las últimas dos décadas se ha sido testigo de varias intervenciones farmacológicas diseñadas para limitar la lesión por reperfusión. Por desgracia, el éxito de algunos agentes se ha limitado a modelos experimentales de isquemia y reperfusión. La falta de un beneficio clínico consistente puede estar relacionada con varios factores, incluidos un mal diseño de los ensayos clínicos, estudios farmacocinéticos/farmacodinámicos inadecuados y la complejidad del modelo humano in vivo.

Existe una necesidad en la técnica de distinguir estrategias terapéuticas para isquemia frente a reperfusión y es posible que sea necesaria una combinación de agentes para provocar el máximo beneficio clínico.

Sumario de la invención

En el presente documento se divulga un método de tratar un tejido de un mamífero frente a los efectos de la reperfusión, que puede comprender administrar a un mamífero que lo necesite una composición que comprende flagelina. La composición se puede administrar en combinación con un antioxidante, que se puede seleccionar del grupo que consiste en amifostina y vitamina E.

La reperfusión se puede deber a una lesión, que puede ser isquemia o hipoxia. La isquemia se puede seleccionar del grupo que consiste en taquicardia, infarto, hipotensión, embolia, tromboembolia (coágulos sanguíneos), drepanocitosis, presión localizada en las extremidades del cuerpo y tumores. La hipoxia se puede seleccionar del grupo que consiste en hipoxia hipoxémica (intoxicación por monóxido de carbono; apnea del sueño, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, parada respiratoria; derivaciones), hipoxia anémica (contenido bajo en O₂), hipoxia hipoxémica e hipoxia histotóxica. La presión localizada puede deberse a un torniquete.

La composición puede administrarse antes de, junto con o después de la entrada de oxígeno. El tejido se puede seleccionar del grupo que consiste en el tubo digestivo, los pulmones, los riñones, el hígado, el aparato cardiovascular, el endotelio de los vasos sanguíneos, el sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico, los músculos, el hueso y los folículos pilosos.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 demuestra el nivel de creatinina en suero de ratones más de 5 días después de la administración intravenosa de flagelina a concentraciones de 0,01 µg, 0,5 µg, 1,0 µg o bien 5,0 µg/cuerpo.

La figura 2 demuestra el efecto de la flagelina administrada a ratones antes de la imposición de isquemia renal y la medición de la supervivencia y la creatinina tras la reperfusión de los riñones isquémicos. El panel A muestra el porcentaje de supervivencia de ratones tratados previamente con flagelina a concentraciones de 0,01 µg, 0,5 µg, 1,0 µg o 5,0 µg/cuerpo o PBS como control. El panel B muestra el nivel de creatinina en el mismo grupo de ratones previamente tratados y control.

La figura 3 demuestra la histopatología de las células renales isquémicas 24 horas después de la reperfusión previamente tratadas con PBS o con flagelina a concentraciones de 0,01 µg, 0,5 µg, 1,0 µg o 5,0 µg/cuerpo. La columna de Simulado indica células renales aisladas de ratones a los que no se indujo isquemia renal.

La figura 4 demuestra la histopatología de células renales 7 días después de la reperfusión. En el primer panel, el

porta de histopatología muestra células renales aisladas de ratón previamente tratado con PBS antes de la isquemia renal y seguida de reperfusión de los riñones isquémicos. En el primer panel, el porta de histopatología muestra células renales aisladas de ratón previamente tratado con PBS antes de la isquemia renal y seguida de reperfusión de los riñones isquémicos. En el segundo panel, el porta de histopatología muestra células renales aisladas de ratón previamente tratado con flagelina a una concentración de 0,5 µg /cuerpo pero a los que no se ha inducido isquemia renal. En el tercer panel se demuestra un porta de histopatología que muestra células renales aisladas de un ratón previamente tratado con flagelina a una concentración de 0,5 µg /cuerpo y al que se ha inducido isquemia renal, y seguido de reperfusión de los riñones isquémicos.

La figura 5 demuestra la evaluación de la infiltración de leucocitos 9 horas y 24 horas después de la reperfusión en células renales isquémicas aisladas de ratones previamente tratados con PBS o con flagelina a 0,5 µg /cuerpo. En la figura 5a se muestran células de tejido renal teñidas inmunohistoquímicamente para determinar los niveles de infiltración con neutrófilos 9 horas y 24 horas después de la reperfusión en células renales tratadas isquémicas y no isquémicas de ratones previamente tratadas con PBS o flagelina a 0,5 µg /cuerpo. La figura 5b es el número de neutrófilos, macrófagos, linfocitos T CD4⁺, linfocitos T CD8⁺ infiltrados en células de tejido renal aisladas de ratones previamente tratados con PBS o flagelina a una concentración de 0,5 µg /cuerpo. Figura 5c

La figura 6 demuestra un papel crítico de la flagelina para evitar que las quimiocinas CXCL1/KC y CXCL2/KC dirijan la infiltración de leucocitos a tejidos renales isquémicos. La figura 6b demuestra niveles de ARNm de las proteínas de fase aguda IL-1b e IL-6 pero no del TNFα también disminuidos en riñones isquémicos a las 9 horas de la reperfusión en animales previamente acondicionados con flagelina.

La figura 7 demuestra la supervivencia y los niveles de creatinina en grupos de ratones C57BL/6 sometidos a 45 minutos de oclusión bilateral de pedículo renal y a los que se había administrado 0,5 µg de flagelina a varios tiempos tras la retirada de las pinzas renales.

La figura 8 demuestra que la administración de 0,5 µg de flagelina en los 30 minutos posteriores a la reperfusión de riñones isquémicos de ratones C57BL/6 silvestres reconstituidos con médula ósea silvestre disminuía los niveles de ARNm de CXCL1 y CXCL2. En receptores MyD88^{-/-} reconstituidos con médula ósea MyD88^{-/-} o silvestre, se indujo poco o nada de ARNm de CXCL1 y CXCL2 durante la reperfusión de riñones isquémicos y la administración de flagelina durante la reperfusión de estos riñones no disminuyó los niveles de ARNm de estas quimiocinas. Por el contrario, los receptores silvestres de médula ósea de donantes MyD88^{-/-} expresaron niveles elevados de ARNm de CXCL1 y CXCL2 y estos niveles se redujeron mediante la administración de flagelina durante la reperfusión de los riñones isquémicos.

La figura 9 demuestra secciones renales de ratones C57BL/6 y BALB/c silvestres teñidos con el anticuerpo anti-TLR5. La figura 9b demuestra que los niveles de expresión del ARNm de TLR5 eran bajos en los riñones antes de la inducción de isquemia renal/reperfusión pero aumentaban rápidamente durante la reperfusión de riñones isquémicos.

La figura 10 muestra la estructura del dominio de la flagelina bacteriana. El trazo de la estructura de Ca, la distribución del núcleo hidrófobo y la información estructural de F41. Hay cuatro núcleos hidrófobos distintos que definen los dominios D1, D2a, D2b y D3. Todos los átomos de la cadena lateral hidrófoba se muestran con la estructura de Ca. Los átomos de la cadena lateral están codificados por colores: Ala, amarillo; Leu, Ile o Val, naranja; Phe y Tyr, morado (átomos de carbono) y rojo (átomos de oxígeno). c, Posición y región de varias características estructurales en la secuencia de aminoácidos de la flagelina. Se muestran, de arriba a abajo: el fragmento F41 en azul; tres pliegues de b-folio en marrón; la distribución de la estructura secundaria con una alfa-hélice en amarillo, la estructura beta en verde y los giros beta en morado; la marca cada 50 residuos en azul; los dominios D0, D1, D2 y D3; la región de contacto de la subunidad axial dentro del protoelemento en azul cian; la secuencia de aminoácidos bien conservada en rojo y la región variable en violeta; las mutaciones puntuales en F41 que producen los elementos de diferentes superhélices. Las letras en la parte inferior indican la morfología de los elementos mutantes: L (D107E, R124A, R124S, G426A), lineal de tipo L; R (A449V), lineal de tipo R; C (D313Y, A414V, A427V, N433D), curly33.

La figura 11 muestra un esquema de los dominios de flagelina de *Salmonella*, sus fragmentos y su interacción con TLR5. Las barras oscuras indican regiones del gen de la flagelina usadas para construir fragmentos que comprenden A, B, C, A' y B'.

La figura 12 representa derivados de flagelina. La estructura del dominio y los límites aproximados (coordenadas de aminoácidos) de derivados de flagelina seleccionados (enumerados a la derecha). La flagelina FliC de *Salmonella dublin* está codificada en 505 aminoácidos (aa).

La figura 13 muestra la secuencia de nucleótidos y de aminoácidos para las siguientes variantes de flagelina: AA' (SEQ ID N° 7-8), AB' (SEQ ID N° 9-10), BA' (SEQ ID N° 11-12), BB' (SEQ ID N° 13-14), CA' (SEQ ID N° 15-16), CB' (SEQ ID N° 17-18), A (SEQ ID N° 19-20), B (SEQ ID N° 21-22), C (SEQ ID N° 23-24), GST-A' (SEQ ID N° 25-26),

GST-B' (SEQ ID N° 27-28), AA'n1-170 (SEQ ID N° 29-30), AA'n1-163 (SEQ ID N° 33-34), AA'n54-170 (SEQ ID N° 31-32), AA'n54-163 (SEQ ID N° 335-36), AB'n1-170 (SEQ ID N° 37-38), AB'n1-163 (SEQ ID N° 39-40), AA'n1-129 (SEQ ID N° 41-42), AA'n54-129 (SEQ ID N° 43-44), AB'n1-129 (SEQ ID N° 45-46), AB'n54-129 (SEQ ID N° 47-48), AA'n1-100 (SEQ ID N° 49-50), AB'n1-100 (SEQ ID N° 51-52), AA'n1-70 (SEQ ID N° 53-54) y AB'n1-70 (SEQ ID N° 55-56). La secuencia líder pRSETb se muestra en *cursiva* (la líder incluye Met, que también es el aminoácido 1 de FliC). El dominio constante en N-terminal está subrayado. La secuencia de aminoácidos enlazadora está en negrita. El dominio constante en C-terminal está subrayado. GST, si está presente, está subrayado.

La figura 14A muestra la histología del músculo de la pata trasera de los ratones 14 días después de la reperusión tras 3 horas de isquemia caliente usando una tinción de hematoxilina/eosina, en la que se había administrado al ratón 0,5 µg de CBLB502 en los 15 minutos posteriores a la reperusión. La figura 14B muestra la histología del músculo de la pata trasera de los ratones 14 días después de la reperusión tras 3 horas de isquemia caliente usando una tinción de hematoxilina/eosina, en la que se había administrado al ratón vehículo (PBS) en los 15 minutos posteriores a la reperusión. La figura 14C muestra la proporción húmedo/seco de edema tisular en la extremidad de los ratones a los que se ha administrado CBLB502 o PBS en los 15 minutos posteriores a la reperusión tras 3 horas de isquemia. La proporción del edema también se midió en la extremidad de los ratones a los que se ha administrado CBLB501 o PBS, pero dejó 3 horas de isquemia. La figura 15 muestra la proporción húmedo/seco de fugas vasculares usando pigmento azul por gramo de peso de la extremidad de los ratones a los que se ha administrado CBLB502 o PBS en los 15 minutos posteriores a la reperusión tras 3 horas de isquemia. La proporción de las fugas vasculares también se midió en la extremidad de los ratones a los que se ha administrado CBLB501 o PBS, pero dejó 3 horas de isquemia.

La figura 15 muestra una comparación de secuencias de aminoácidos de los extremos amino (figura 15A) y carboxi (figura 15B) conservados de 21 especies de bacterias. Los 13 aminoácidos conservados importantes para la actividad de TLR5 se muestran en sombreado. Las secuencias de aminoácidos se identifican por sus números de acceso de TrEMBL (primera letra = Q) o Swiss-Prot (primera letra = P).

Descripción detallada

Los inventores han realizado el sorprendente descubrimiento de que la flagelina protege frente a los efectos de la reperusión. La ausencia o reducción de oxígeno y nutrientes de la sangre crea una condición en la que el restablecimiento de la circulación da como resultado inflamación y daño oxidativo a través de la inducción de estrés oxidativo en lugar del restablecimiento de la función normal. El flujo sanguíneo restablecido reintroduce oxígeno en las células que daña las proteínas celulares, el ADN y la membrana plasmática. Los daños producidos en la membrana celular pueden, a su vez, producir la liberación de más radicales libres. Dichas especies reactivas también participan en la señalización redox para inducir apoptosis de las células del tejido isquémico. Además, la respuesta inflamatoria daña también el tejido. Los glóbulos blancos transportados a la zona por la sangre recién devuelta liberan una serie de factores inflamatorios, como interleucinas, así como radicales libres en respuesta al daño tisular. Los leucocitos también pueden acumularse en capilares pequeños, obstruyéndolos y conduciendo a más isquemia. Sin desear quedar ligados a teoría alguna, la flagelina puede proporcionar protección frente a los efectos de la reperusión reduciendo el estrés oxidativo e inflamatorio en el tejido y, de este modo, evitando la apoptosis y permitiendo una recuperación más rápida del tejido a un estado normal. Esta naturaleza protectora de la flagelina puede usarse al inicio de la reperusión o usarse para prevenir más daños producidos por la reperusión. La invención que se describe más adelante se refiere, en parte, a la administración de flagelina para tratar un tejido de mamífero frente a los efectos de la reperusión. 1. Definiciones.

La terminología usada en el presente documento es para el propósito de describir solo realizaciones particulares y no se desea que sea limitante. Como se usa en la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "uno", "una" y "el/la" incluyen las referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Para citar los intervalos numéricos en el presente documento, se contempla explícitamente cada número intermedio incluido con el mismo grado de precisión. Por ejemplo, para el intervalo de 6-9, se contemplan los números 7 y 8 además del 6 y el 9, y para el intervalo 6,0-7,0, se contemplan explícitamente los números 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9 y 7,0.

"Administrar" puede significar una dosificación de un agente que induce actividad NF-κB, que quiere decir una o varias dosis del agente.

"Análogo" puede significar, en el contexto de un péptido o polipéptido, un péptido o polipéptido que comprende uno o más aminoácidos no comunes u otras variaciones estructurales con respecto al conjunto convencional de aminoácidos.

"Anticuerpo" puede significar un anticuerpo de las clases IgG, IgM, IgA, IgD o IgE, o fragmentos, fragmentos o derivados de los mismos, incluidos Fab, F(ab')₂, Fd, y anticuerpos monocatenarios, diacuerpos, anticuerpos biespecíficos, anticuerpos bifuncionales y derivados de los mismos. El anticuerpo puede ser un anticuerpo

monoclonal, anticuerpo policlonal, anticuerpo purificado por afinidad o mezclas de los mismos, que exhibe suficiente especificidad de unión a un epítipo deseado o a una secuencia derivada del mismo. El anticuerpo también puede ser un anticuerpo quimérico. El anticuerpo puede derivatizarse mediante la unión de uno o más restos químicos, peptídicos o polipeptídicos conocidos en la técnica. El anticuerpo puede conjugarse con un resto químico.

“Apoptosis” puede significar una forma de muerte celular que incluye la contracción progresiva del volumen celular con la conservación de la integridad de los orgánulos citoplásmicos; condensación de la cromatina (es decir, condensación nuclear), como se puede ver mediante microscopia óptica o electrónica; y/o escisión del ADN en fragmentos de tamaño de nucleosoma, determinado mediante ensayos de sedimentación centrífugada. La muerte celular se produce cuando se pierde la integridad de la membrana de la célula (p. ej., formación de vesículas en la membrana) de modo que las células fagocíticas engullen los fragmentos de la célula intacta (“cuerpos apoptóticos”).

Un “péptido” o “polipéptido” puede significar una secuencia de aminoácidos unidos y puede ser natural, sintética o una modificación o combinación de natural y sintética.

“Tratar”, “tratamiento” o “para tratar” pueden significar, cada uno, aliviar, suprimir, reprimir, eliminar, prevenir o ralentizar la aparición de síntomas, signos clínicos o patología subyacente de una afección o trastorno de un modo temporal o permanente. Prevenir la enfermedad implica administrar a un animal una composición de la presente invención antes del inicio de la enfermedad. Suprimir la enfermedad implica administrar a un animal una composición de la presente invención después de la inducción de la enfermedad pero antes de su presentación clínica. Reprimir la enfermedad implica administrar a un animal una composición de la presente invención después de la presentación clínica de la enfermedad.

TRATAMIENTO DE LOS EFECTOS DE LA REPERFUSIÓN

En el presente documento se divulga un método de tratar los efectos de la reperfusión administrando a un mamífero que lo necesite una composición que comprende flagelina. La reperfusión puede deberse a una lesión.

La reperfusión puede dañar un componente del cuerpo cuando la irrigación sanguínea vuelve al componente corporal tras la lesión. Los efectos de la reperfusión pueden ser más dañinos para el componente corporal que la propia lesión. Existen varios mecanismos y mediadores de la reperfusión, entre ellos los radicales libres de oxígeno, la sobrecarga de calcio intracelular y la disfunción endotelial. Cuando se introducen cantidades excesivas de especies reactivas de oxígeno en un componente corporal previamente dañado, sufren una reducción secuencial que conduce a la formación de radicales libres de oxígeno. Los radicales oxidantes potentes, como el anión superóxido, el radical hidroxilo y el peroxinitrito se pueden producir en los primeros minutos de restablecimiento del flujo en el componente corporal y pueden desempeñar un papel crucial en el desarrollo de la lesión por reperfusión. Los radicales libres de oxígeno se pueden generar también a partir de fuentes distintas a la reducción del oxígeno molecular. Estas fuentes incluyen enzimas, como la xantina oxidasa, la citocromo oxidasa y la ciclooxigenasa, y la oxidación de las catecolaminas.

La reperfusión también es un potente estímulo de la activación y acumulación de neutrófilos, que a su vez sirven como potentes estímulos para la producción de especies reactivas de oxígeno. Específicamente, los principales productos del estallido respiratorio de los neutrófilos son potentes agentes oxidantes, incluidos peróxido de hidrógeno, radicales de oxígeno libres e hipoclorito. Los neutrófilos son el tipo de fagocito más abundante, que normalmente representa del 50 al 60 % de los leucocitos totales en circulación y suelen ser las primeras células en llegar al lugar en el que se ha producido el daño del componente corporal. Los radicales libres derivados de oxígeno producen daños reaccionando con ácidos grasos poliinsaturados, lo que tiene como resultado la formación de peróxidos e hidroxiperóxidos de lípidos que dañan el componente corporal y alteran la función de los sistemas enzimáticos unidos a la membrana. Los radicales libres estimulan la liberación endotelial del factor de activación de plaquetas y de quimiocinas, como el factor activador de neutrófilos, el ligando 1 de quimiocinas (motivo C-X-C) y el ligando 1 de quimiocinas (motivo C-XC) que atrae a más neutrófilos y amplifica la producción de radicales oxidantes y el grado de la lesión por reperfusión. Las especies reactivas de oxígeno también inactivan al óxido nítrico, lo que exagera la lesión endotelial y la disfunción de las células del tejido. Además de un incremento de la producción, también se produce una deficiencia relativa de las enzimas antioxidantes endógenas, lo que a su vez exagera la disfunción cardíaca mediada por radicales libres.

La reperfusión puede además dar como resultado una marcada disfunción de las células endoteliales. La disfunción endotelial facilita la expresión de un fenotipo protrombótico caracterizado por activación de plaquetas y neutrófilos, importantes mediadores de la reperfusión. Una vez que los neutrófilos entran en contacto con el endotelio alterado, se activan y, en una serie de etapas bien definidas (rodadura, adherencia firme y trans migración), migran hacia zonas de tejido dañado a través de las uniones de las células endoteliales como parte de la respuesta inmunitaria innata.

Los cambios en la homeostasis del calcio intracelular desempeñan un importante papel en el desarrollo de la reperfusión. La reperfusión puede estar asociada con un incremento del calcio intracelular; este efecto puede estar relacionado con un incremento de la entrada del calcio sarcolémico a través de canales de calcio de tipo L o puede

ser secundario a las alteraciones del ciclo del calcio en el retículo sarcoplásmico. Además de la sobrecarga de calcio intracelular, en la reperfusión participan alteraciones de la sensibilidad de los miofilamentos al calcio. Se ha sugerido que la activación de las proteasas dependientes de calcio (calpaína I) con la resultante proteólisis de las miofibrillas destaca la lesión por reperfusión, como la proteólisis de troponina.

La reperfusión de las células del tejido sometidas a una lesión produce alteración del metabolismo celular, lo que a su vez puede contribuir a un retraso de la recuperación funcional. Por ejemplo, una lesión puede inducir el metabolismo anaeróbico en la célula, con una producción neta de lactato. La liberación de lactato persiste durante la reperfusión, lo que sugiere un retraso de la recuperación del metabolismo aeróbico normal. Asimismo, la actividad de la piruvato deshidrogenasa (PDH) mitocondrial puede estar inhibida hasta en un 40 % tras una lesión y puede permanecer deprimida hasta 30 minutos después de la reperfusión.

Cada uno de estos acontecimientos durante la reperfusión puede conducir a estrés de las células del tejido a y la muerte celular programada (apoptosis) y la necrosis de las células del tejido. La apoptosis normalmente realiza la función de "limpiar" los tejidos de células heridas y dañadas genéticamente, mientras que las citocinas sirven para movilizar el sistema de defensa del organismo contra los patógenos. No obstante, en condiciones de lesión grave ambos mecanismos de respuesta al estrés pueden, por sí solos, actuar como causas de muerte.

a. Flagelina

La flagelina puede ser un polipéptido relacionado con la flagelina. La flagelina puede proceder de cualquier fuente, incluyendo una variedad de especies de bacterias grampositivas y gramnegativas. La flagelina puede tener la secuencia de aminoácidos de una de las 23 flagelinas de especies bacterianas que se representan en la figura 7 de la publicación de patente de EE. UU. n.º 2003/0044429. Las secuencias de nucleótidos que codifican los polipéptidos de la flagelina indicados en la figura 7 de la publicación de patente de EE. UU. n.º 2003/0044429 están disponibles para el público en fuentes entre las que se incluyen la base de datos Genbank del NCBI.

La flagelina puede ser el principal componente de los flagelos bacterianos. La flagelina puede estar compuesta por tres dominios (figura 10). El dominio 1 (D1) y el dominio 2 (D2) pueden ser discontinuos y pueden formarse cuando los residuos del extremo amino y el extremo carboxi se yuxtaponen mediante la formación de una estructura en horquilla. Los extremos amino y carboxi que comprenden los dominios D1 y D2 puede estar muy conservados, mientras que el dominio hipervariable central (D3) puede ser altamente variable. Estudios con una proteína recombinante que contienen D1 y D2 en amino y D1 y D2 en carboxilo separados por una bisagra de *Escherichia coli* (ND1-2/ECH/CD2) indican que D1 y D2 pueden ser bioactivos cuando se acoplan con un elemento ECH. Esta quimera, pero no la bisagra sola, puede inducir la degradación de I κ B α , la activación de NF- κ B y la producción de NO y de IL-8 en dos líneas de células epiteliales intestinales. El dominio D3 no conservado puede estar en la superficie del filamento flagelar y puede contener los principales epítomos antigénicos. La potente actividad proinflamatoria de la flagelina puede residir en las regiones altamente conservadas N y CD1 y D2.

La flagelina puede inducir actividad de NF- κ B uniéndose al receptor tipo Toll 5 (TLR5). La familia de TLR puede estar compuesta por al menos 10 miembros y es esencial en la defensa inmunitaria innata contra los patógenos. El sistema inmunitario innato puede reconocer patrones moleculares asociados con los patógenos (PAMP) que están conservados en los patógenos microbianos. El TLR puede reconocer una estructura conservada que es particular de la flagelina bacteriana. La estructura conservada puede estar compuesta por un gran grupo de residuos que son algo permisivos con la variación del contenido de aminoácidos. Smith et al., Nat Immunol. 4:1247-53 (2003) han identificado 13 aminoácidos conservados en la flagelina que son parte de la estructura conservada reconocida por el TLR5. Los 13 aminoácidos conservados de la flagelina que pueden ser importantes para la actividad de TLR5 se muestran en la figura 11.

La flagelina puede proceder de una especie de *Salmonella*, un ejemplo representativo de la cual es *S. dublin* (codificada por el Número de acceso de GenBank M84972) (SEQ ID N° 1). El polipéptido relacionado con la flagelina puede ser un fragmento, variante, análogo, homólogo o derivado de la SEQ ID N° 1, o una combinación de los mismos, que se une a TLR5 e induce actividad mediada por TLR5, tal como la activación de la actividad de NF- κ B. Un fragmento, variante, análogo, homólogo o derivado de la flagelina se puede obtener mediante el diseño racional basado en la estructura del dominio de la flagelina y en la estructura conservada reconocida por el TLR5.

La flagelina puede comprender al menos 10, 11, 12 o 13 de los 13 aminoácidos conservados mostrados en la figura 11 (posiciones 89, 90, 91, 95, 98, 101, 115, 422, 423, 426, 431, 436 y 452). La flagelina puede tener al menos un 30-99 % de identidad con los aminoácidos 1 174 y 418 505 de SEQ ID N° 1. La figura 26 enumera el porcentaje de identidad del extremo amino y el extremo carboxi de la flagelina con actividad conocida estimuladora de TLR-5, en comparación con la SEQ ID N° 1. 1.

La flagelina puede ser un polipéptido de flagelina de cualquier especie bacteriana grampositiva o gramnegativa que incluye, entre otros, los polipéptidos de flagelina divulgados en la publicación de patente de EE. UU. 2003/000044429, y los péptidos de flagelina correspondientes a los números de acceso enumerados en los resultados del BLAST mostrados en la figura 25 de la publicación de patente de EE. UU. 2003/000044429, o

variantes de los mismos.

La flagelina puede estimular la actividad de TLR5. Se han construido numerosos mutantes por delección de la flagelina que conservan al menos alguna actividad estimulante de TLR5. La flagelina puede ser un mutante por delección divulgado en los Ejemplos del presente documento y puede comprender una secuencia traducida del número de acceso de GenBank D13689 sin los aminoácidos 185-306 o 44-492 o del número de acceso de GenBank M84973 sin los aminoácidos 179-415, o una variante de los mismos.

La flagelina puede comprender transposones insertados y cambios en el dominio D3 variable. El dominio D3 puede sustituirse en parte, o completamente, por un polipéptido bisagra o enlazador que permite que los dominios D1 y D2 se plieguen de forma adecuada de un modo tal que la variante estimule la actividad de TLR5. Los elementos bisagra variantes pueden encontrarse en la proteína MukB de *E.coli* y pueden tener una secuencia como la indicada en las SEQSEQ ID N° 3 y 4, o una variante de las mismas.

Se pueden usar otros agentes para dirigirlos a los receptores TLR5. Estos agentes pueden ser agonistas de TLR5 y estimular la actividad de TLR5.

b. Lesión

Los efectos de la reperusión pueden deberse a una lesión en el componente corporal. La lesión se puede deber a isquemia, hipoxia, un infarto o una embolia. El tratamiento de la lesión puede conducir a reperusión y el daño adicional en el componente corporal.

(1) Isquemia

La isquemia puede ser una falta absoluta o relativa de irrigación sanguínea en un componente corporal. La falta relativa puede ser una discordancia, aunque pequeña, entre la sangre suministrada (liberación de oxígeno) a un componente corporal y la sangre que necesita un componente corporal para su adecuada oxigenación. La isquemia puede ser también un flujo adecuado de sangre a una parte del cuerpo debido a una constricción o bloqueo de los vasos sanguíneos que lo irrigan y puede afectar a cualquier componente corporal del organismo. Una insuficiente irrigación sanguínea hace que los componentes corporales estén hipóxicos o, si no se le suministra nada de oxígeno, anóxicos. Esto puede causar necrosis. El mecanismo de la isquemia puede variar considerablemente. Por ejemplo, la isquemia en cualquier componente corporal puede deberse a taquicardia (latidos anormalmente rápidos), aterosclerosis (placa cargada de lípidos que obstruye la luz de las arterias), hipotensión (baja presión arterial en el choque séptico, insuficiencia cardíaca), tromboembolias (coágulos sanguíneos), compresión externa de los vasos sanguíneos (tumor), embolias (cuerpos extraños en la circulación, por ejemplo, embolia del líquido amniótico), drepanocitosis (hemoglobina de forma anormal), infartos, fuerzas g inducidas que restringen el flujo sanguíneo y dirigen a la fuerza a la sangre a las extremidades del cuerpo, frío extremo localizado por congelación, hielo, tratamiento de compresión con frío inadecuado y cualquier otra fuerza que restrinja el flujo de sangre a las extremidades, como un torniquete. Puede ser necesario aplicar fuerzas para restringir el flujo de sangre a las extremidades debido a laceraciones graves, incisiones, punciones como cuchilladas, lesiones por aplastamiento debidas a traumatismos contusos, y traumatismos balísticos debidos a heridas por disparo de bala o metralla. La isquemia puede ser una característica de las cardiopatías, colitis isquémica, ataques isquémicos transitorios, accidentes cerebrovasculares, lesión renal aguda, rotura de malformaciones arteriovenosas y enfermedad oclusiva de las arterias periféricas.

(2) Hipoxia

La hipoxia es una privación del suministro adecuado de oxígeno. La hipoxia puede ser una afección patológica en la que el cuerpo en su totalidad (hipoxia generalizada) o una región del cuerpo (hipoxia tisular) quedan privados del suministro adecuado de oxígeno. Una variación de los niveles de oxígeno arterial puede deberse a una discordancia entre el suministro y la demanda de oxígeno por parte de los componentes corporales. Una privación completa del suministro de oxígeno se denomina anoxia. La hipoxia puede ser hipoxia hipoxémica, hipoxia anémica, hipoxia hipoxémica, hipoxia histotóxica, hipoxia citotóxica e hipoxia isquémica.

La hipoxia hipoxémica puede ser un suministro inadecuado de oxígeno al cuerpo en su totalidad a causa de una presión parcial de oxígeno baja en la sangre arterial. La hipoxia hipoxémica puede deberse a una presión parcial de oxígeno atmosférico baja, tal como ocurre a grandes altitudes, a sustitución de oxígeno en la mezcla para respiración de una atmósfera modificada como en el alcantarillado, la sustitución del oxígeno de forma intencionada como ocurre en el uso recreativo de óxido nitroso, una disminución de la saturación de oxígeno de la sangre debido a apnea del sueño, o hipoapnea, ventilación pulmonar inadecuada como en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o parada respiratoria, derivaciones anatómicas o mecánicas en la circulación pulmonar o una derivación de derecha a izquierda en el corazón y los pulmones. Las derivaciones pueden producir colapso de los alveolos que todavía están perfundidos o un bloqueo de la ventilación a una zona de los pulmones. Las derivaciones pueden hacer que sangre que estaba destinada al sistema pulmonar no se ventile y evitar el intercambio gaseoso porque los vasos de Tebesio se vacían en el ventrículo izquierdo y la circulación bronquial, que suministra oxígeno a los

bronquios.

En la hipoxia anémica, el contenido total de oxígeno se reduce pero la presión arterial de oxígeno es normal. La hipoxia hipoxémica puede ser cuando la sangre no libera oxígeno en los componentes corporales objetivo. La hipoxia hipoxémica puede deberse a intoxicación por monóxido de carbono, que inhibe la capacidad de la hemoglobina para liberar el oxígeno unido a ella, o metahemoglobinemia, una hemoglobina anormal que se acumula en la sangre.

La hipoxia histotóxica puede deberse a la incapacidad de usar de forma eficaz el oxígeno debido a la inactivación de las enzimas de la fosforilación oxidativa.

(3) Infarto

El infarto es un tipo de afección patológica que puede producir isquemia. El infarto puede ser un área macroscópica de tejido necrótico causado por la pérdida de un suministro inadecuado de sangre debido a una oclusión. El infarto puede ser un infarto blanco compuesto por plaquetas y que causa necrosis en tejidos orgánicos, como el corazón, el bazo y los riñones. El infarto puede ser un infarto rojo compuesto por glóbulos rojos y hebras de fibrina en los tejidos orgánicos de los pulmones. La enfermedad asociada con infarto puede incluir infarto de miocardio, embolia pulmonar, accidente cerebrovascular (ictus), insuficiencia renal aguda, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas (siendo un ejemplo la gangrena), síndrome de antifosfolípidos, sepsis, artritis de células gigantes, hernia y vólvulos.

(4) Embolia

La embolia es un tipo de condición patológica que puede producir isquemia. La embolia puede producirse por un objeto que migra de una parte del cuerpo y causa una oclusión o bloqueo de un vaso sanguíneo en otra parte del cuerpo. Una embolia puede ser tromboembolia, embolia grasa, embolia aérea, embolia séptica, embolia tisular, embolia por cuerpo extraño, embolia de líquido amniótico. La tromboembolia puede ser un coágulo que se desprende completa o parcialmente del lugar de la trombosis. La embolia grasa puede ser tejidos grasos endógenos que se escapan a la circulación sanguínea. La fractura de los huesos es un ejemplo de fuga de tejido graso a los vasos y arterias rotas. La embolia aérea puede ser una rotura de los alveolos y el aire inhalado pasa a los vasos sanguíneos. La punción de la vena subclavia o el tratamiento intravenoso son ejemplos de fuga de aire a los vasos sanguíneos. Una embolia gaseosa pueden ser gases, como nitrógeno y helio, que son insolubles y forman pequeñas burbujas en la sangre.

c. Componente corporal

La presente invención se refiere al tratamiento de un componente corporal en un mamífero. El componente corporal puede ser un órgano, un tejido o una célula. El componente corporal puede ser del abdomen, la fosa cotiloidea, el tejido adiposo, la corteza suprarrenal, la glándula suprarrenal, la médula suprarrenal, los macrófagos alveolares, el amnios, la aorta, arterias, ascitis, líquido ascítico, ganglios linfáticos de la axila, vejiga urinaria, sangre, huesos, médula ósea, intestino, cerebro, mama, bronquios, cartílago, tronco caudal inferior, cerebelo, cuello uterino, vellosidades coriónicas, colon, conjuntiva, tejido conjuntivo, córnea, dermis, ganglio de la raíz posterior, duodeno, mucosa lingual displásica, óvulos, embrión, endocrino, endometrio, endotelio, epidermis, epitelio, eritropoyético, ojos, fibroblastos, aletas, feto, pie, prepucio, ganglio de Gasser, estroma gingival, gónadas, ganglios linfáticos de la ingle, corazón, húmero, íleon, intestino, ileocecal, íleon, islotes de Langerhans, riñón, larvas, larvario, laringe, hígado, pulmón, pulmón (bronquioalveolar), linfa, ganglios linfáticos, tejido linfático, linfoides, órganos linfoides, mamario, ganglios alveolares mamarios, glándula mamaria, mesonefros, mesotelio, labios menores en desarrollo, boca, músculo, nasal, tabique nasal, sistema nervioso, neuronal, unión gastroesofágica, esófago, oral, ovario, mesénquima palatal, páncreas, ovárico con papiloma, pene, sangre periférica, peritoneo, faringe, hipófisis, placenta, derrame pleural, líquido pleural, próstata, ovárico en desarrollo, recto, retina, ganglios linfáticos axiales derechos, conducto salival, sialaden, músculo esquelético, piel, intestino delgado, intestino grueso, tejidos blandos, bazo, esternón, estómago, cola, testículo, testículos, muslo, timo, tiroides, glándulas tiroideas, lengua, amígdalas, tráquea, tronco, cornete nasal, cordón umbilical, ombligo, útero, vagina, vísceras, vulva, tubo digestivo, pulmones, riñones, hígado, aparato cardiovascular, endotelio de los vasos sanguíneos, sistema nervioso central y periférico, músculos, huesos, folículos pilosos y saco vitelino.

COMPOSICIÓN

La presente invención también se refiere a una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de flagelina. La composición puede ser una composición farmacéutica que se puede producir usando métodos bien conocidos en la técnica. La composición puede también comprender un coagente. Como se ha descrito anteriormente, la composición se puede administrar a un mamífero para tratar los efectos de la reperfusión.

a. Administración

La administración de las composiciones usando el método descrito en el presente documento puede ser administración oral, parenteral, sublingual, transdérmica, rectal, transmucosa, tópica, mediante inhalación, bucal o combinaciones de las mismas. La administración parenteral incluye, entre otras, administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intratecal e intraarticular. Para uso veterinario, la composición se puede administrar como una formulación adecuadamente aceptable de acuerdo con la práctica veterinaria normal. El veterinario puede determinar fácilmente el régimen de dosificación y la vía de administración que es más adecuada para un animal concreto. Las composiciones se pueden administrar a un paciente humano, perro, gato, animal grande o ave.

La composición puede administrarse de forma simultánea o metronómicamente con otros tratamientos. El término "simultáneo" o "de forma simultánea" como se usa en el presente documento, significa que la composición y otro tratamiento se pueden administrar separados 48 horas, preferentemente 24 horas, más preferentemente 12 horas, todavía más preferentemente 6 horas y lo más preferentemente 3 horas o menos uno de otro. El término "metronómicamente", como se usa en el presente documento, significa la administración de la composición en momentos diferentes uno de otro y a una determinada frecuencia relativa para repetir la administración.

La composición se puede administrar en cualquier momento antes de la reperusión, incluyendo 120 h, 118 h, 116 h, 114 h, 112 h, 110 h, 108 h, 106 h, 104 h, 102 h, 100 h, 98 h, 96 h, 94 h, 92 h, 90 h, 88 h, 86 h, 84 h, 82 h, 80 h, 78 h, 76 h, 74 h, 72 h, 70 h, 68 h, 66 h, 64 h, 62 h, 60 h, 58 h, 56 h, 54 h, 52 h, 50 h, 48 h, 46 h, 44 h, 42 h, 40 h, 38 h, 36 h, 34 h, 32 h, 30 h, 28 h, 26 h, 24 h, 22 h, 20 h, 18 h, 16 h, 14 h, 12 h, 10 h, 8 h, 6 h, 4 h, 3 h, 2 h, 1 h, 55 min., 50 min., 45 min., 40 min., 35 min., 30 min., 25 min., 20 min., 15 min, 10 min, 9 min, 8 min, 7 min., 6 min., 5 min., 4 min., 3 min, 2 min, y 1 min antes de la reperusión. La composición se puede administrar en cualquier momento antes de la lesión, incluyendo 120 h, 118 h, 116 h, 114 h, 112 h, 110 h, 108 h, 106 h, 104 h, 102 h, 100 h, 98 h, 96 h, 94 h, 92 h, 90 h, 88 h, 86 h, 84 h, 82 h, 80 h, 78 h, 76 h, 74 h, 72 h, 70 h, 68 h, 66 h, 64 h, 62 h, 60 h, 58 h, 56 h, 54 h, 52 h, 50 h, 48 h, 46 h, 44 h, 42 h, 40 h, 38 h, 36 h, 34 h, 32 h, 30 h, 28 h, 26 h, 24 h, 22 h, 20 h, 18 h, 16 h, 14 h, 12 h, 10 h, 8 h, 6 h, 4 h, 3 h, 2 h, 1 h, 55 min., 50 min., 45 min., 40 min., 35 min., 30 min., 25 min., 20 min., 15 min, 10 min, 9 min, 8 min, 7 min., 6 min., 5 min., 4 min., 3 min, 2 min, y 1 min antes de la lesión.

La composición se puede administrar en cualquier momento después de la reperusión, incluyendo aproximadamente 1 min, 2 min., 3 min., 4 min., 5 min., 6 min., 7 min., 8 min., 9 min., 10 min., 15 min., 20 min., 25 min., 30 min., 35 min., 40 min., 45 min., 50 min., 55 min., 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 6 h, 8 h, 10 h, 12 h, 14 h, 16 h, 18 h, 20 h, 22 h, 24 h, 26 h, 28 h, 30 h, 32 h, 34 h, 36 h, 38 h, 40 h, 42 h, 44 h, 46 h, 48 h, 50 h, 52 h, 54 h, 56 h, 58 h, 60 h, 62 h, 64 h, 66 h, 68 h, 70 h, 72 h, 74 h, 76 h, 78 h, 80 h, 82 h, 84 h, 86 h, 88 h, 90 h, 92 h, 94 h, 96 h, 98 h, 100 h, 102 h, 104 h, 106 h, 108 h, 110 h, 112 h, 114 h, 116 h, 118 h y 120 h después de la reperusión.

b. Formulación

El método puede comprender administrar una composición para tratar los efectos de la reperusión. Las composiciones proporcionadas en el presente documento pueden estar en forma de comprimidos o pastillas formulados de forma convencional. Por ejemplo, los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden contener excipientes convencionales, incluyendo, entre otros, agentes aglutinantes, cargas, lubricantes, disgregantes y agentes humectantes. Los agentes aglutinantes incluyen, entre otros, jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, goma tragacanto, mucílago de almidón y polivinilpirrolidona. Las cargas incluyen, entre otros, lactosa, azúcar, celulosa microcristalina, almidón de maíz, fosfato cálcico y sorbitol. Los lubricantes incluyen, entre otros, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol y sílice. Los disgregantes incluyen, entre otros, almidón de patata y glicolato de almidón sódico. Los agentes humectantes incluyen, entre otros, laurilsulfato sódico. Los comprimidos se pueden recubrir de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica.

Las composiciones proporcionadas en el presente documento pueden ser también formulaciones líquidas incluyendo, entre otras, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes y elixires. Las composiciones también se pueden formular como un producto seco para reconstituir con agua u otro vehículo adecuado antes de usar. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos, incluyendo, entre otros, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos y conservantes. Los agentes de suspensión incluyen, entre otros, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y grasas comestibles hidrogenadas. Los agentes emulsionantes incluyen, entre otros, lecitina, monoelato de sorbitán y goma arábiga. Vehículos no acuosos incluyen, entre otros, aceites comestibles, aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, propilenglicol y alcohol etílico. Entre los ejemplos de conservantes se incluyen p-hidroxibenzoato de metilo o de propilo y ácido sórbico.

Las composiciones proporcionadas en el presente documento también se pueden formular como supositorios que pueden contener bases de supositorio incluyendo, entre otros, manteca de cacao o glicéridos. Las composiciones proporcionadas en el presente documento también se pueden formular para inhalación, que puede estar en una forma, incluyendo, entre otros, una solución, suspensión o emulsión que se puede administrar como un polvo seco o en forma de un aerosol usando un propulsor, tal como diclorodifluorometano o triclorofluorometano. Las composiciones proporcionadas en el presente documento también se pueden formular como formulaciones transdérmicas, que comprenden vehículos acuosos o no acuosos, incluyendo, entre otros, cremas, pomadas,

lociones, pastas, vendajes medicados, parches o membranas.

Las composiciones proporcionadas en el presente documento también se pueden formular para administración parenteral incluyendo, entre otros, mediante inyección o en infusión continua. Las formulaciones para inyectables pueden estar en forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación, incluyendo, entre otros, agentes de suspensión, estabilizantes y dispersantes. La composición también se puede proporcionar en forma de un polvo para reconstituir con un vehículo adecuado, incluyendo, entre otros, agua apirógena estéril.

Las composiciones proporcionadas en el presente documento también se pueden formular como preparación depot, que se puede administrar mediante implantación o mediante inyección intramuscular. Las composiciones se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (como emulsión en un aceite aceptable, por ejemplo), resinas de intercambio iónico, o en forma de derivados escasamente solubles (como, por ejemplo, en forma de una sal escasamente soluble).

c. Dosificación

El método puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición a un paciente que lo necesite. La cantidad terapéuticamente eficaz requerida para uso en tratamiento varía con la naturaleza de la afección que se está tratando, la duración de tiempo deseada para incrementar las células madre hematopoyéticas en la circulación sanguínea y la edad/estado del paciente. En general, no obstante, las dosis usadas para el tratamiento de seres humanos adultos normalmente están en el intervalo de 0,001 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg al día. La dosis puede ser de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 100 µg/kg al día. La dosis deseada se puede administrar de forma conveniente en una única dosis o en dosis múltiples administradas a intervalos adecuados, por ejemplo como dos, tres, cuatro o más subdosis al día. Puede desearse o requerirse múltiples dosis.

La dosis puede ser cualquier dosis, incluyendo, entre otros, aproximadamente 0,1 µg/kg, 0,2 µg/kg, 0,3 µg/kg, 0,4 µg/kg, 0,5 µg/kg, 0,6 µg/kg, 0,7 µg/kg, 0,8 µg/kg, 0,9 µg/kg, 1 µg/kg, 25 µg/kg, 50 µg/kg, 75 µg/kg, 100 µg/kg, 125 µg/kg, 150 µg/kg, 175 µg/kg, 200 µg/kg, 225 µg/kg, 250 µg/kg, 275 µg/kg, 300 µg/kg, 325 µg/kg, 350 µg/kg, 375 µg/kg, 400 µg/kg, 425 µg/kg, 450 µg/kg, 475 µg/kg, 500 µg/kg, 525 µg/kg, 550 µg/kg, 575 µg/kg, 600 µg/kg, 625 µg/kg, 650 µg/kg, 675 µg/kg, 700 µg/kg, 725 µg/kg, 750 µg/kg, 775 µg/kg, 800 µg/kg, 825 µg/kg, 850 µg/kg, 875 µg/kg, 900 µg/kg, 925 µg/kg, 950 µg/kg, 975 µg/kg o 1 mg/kg.

COAGENTE

La flagelina o la composición se puede coadministrar con un coagente. El coagente puede ser cualquier compuesto que ralentice o prevenga los efectos de la reperfusión. El coagente puede ser un antioxidante. El antioxidante puede ser capaz de ralentizar y prevenir la oxidación de otras moléculas, células, tejidos u órganos. El antioxidante puede ser vitamina E, ácido ascórbico, glutatión, ácido lipoico, ácido úrico, carotenos tales como β-caroteno y retinol, vitamina E y coenzima Q, tioles tales como cisteína, cisteamina, glutatión y bilirrubina, amifostina y flavanoides.

El coagente puede ser un inhibidor del antiporte sodio-hidrógeno. La lesión y la reperfusión pueden dar lugar a una acidosis intracelular marcada. Se puede usar un inhibidor del antiporte sodio-hidrógeno para reducir la salida de protones y prevenir los incrementos de Ca²⁺. Un inhibidor de sodio-hidrógeno puede ser cariporide.

El coagente puede ser insulina. La insulina se puede usar para estimular la actividad de PDH y prevenir la inhibición de la actividad de PDH tras la reperfusión.

El coagente puede ser adenosina. La adenosina se puede usar para abrir los canales de KATP mitocondrial.

TRATAMIENTO DE COMBINACIÓN

El método se puede usar en combinación con los otros métodos para tratar la lesión. Los otros métodos pueden ser tratamientos de infarto de miocardio (ataque cardíaco), embolia pulmonar, accidente cerebrovascular (ictus), enfermedad oclusiva de las arterias periféricas (siendo un ejemplo gangrena), síndrome antifosfolípidos, sepsis, arteritis de células gigantes, vólvulos, cánceres de tumores sólidos, enfermedad de descompresión, drepanocitosis, punción de la vena subclavia, fracturas óseas, enfermedad de altitudes altas, uso recreativo de óxido nítrico, apnea del sueño, hipoapnea, derivaciones, anemia, intoxicación por monóxido de carbono, metahemoglobinemia, tromboembolia, embolia grasa, embolia gaseosa, embolia séptica, embolia tisular, embolia por cuerpo extraño, embolia de fluido amniótico, fuerzas g inducidas y presión externa para prevenir el flujo sanguíneo debido a cortes graves, castración o sarna. El método también se puede usar en combinación con métodos de tratar las lesiones por reperfusión, como administración de dosis bajas de anhídrido sulfhídrico (H₂S), glisodeno o glialina de trigo, o efectuar hipotermia terapéutica o pinzamiento cruzado aórtico.

La presente invención tiene muchos aspectos que se ilustran mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1

- 5 Protección dependiente de la dosis de flagelina sobre la función renal [la flagelina puede ser un agonista de TLR5]

A dosis concretas, la flagelina no afecta a la función renal. Este efecto se demostró midiendo los niveles de creatinina en suero de ratones tras la administración sistémica de diferentes dosis de flagelina. Se inyectó en ratones C57BL/6 0,01 µg, 0,5 µg, 1,0 µg, o 5,0 µg de flagelina y se controlaron los niveles de creatinina en suero (mg/dl) a diario como se muestra en la figura 1. La administración de 5 µg de flagelina tuvo como resultado un incremento de las concentraciones en suero que fue evidente en las 24 horas posteriores a la administración. Tras 24 horas adicionales (48 horas en total), los niveles de creatinina alcanzaron el máximo y después disminuyeron a niveles basales en 72 horas desde la administración y después comenzaron a aumentar lentamente hasta niveles bajos de nuevo (figura 1). Por el contrario, la administración de 1 µg de flagelina también indujo una elevación de los niveles de creatinina sérica, pero esto solo se detectó como un único pico tras 48 horas y después disminuyeron a los niveles basales a las 72 horas de la administración. La administración de 0,5 µg y 0,1 µg no indujo ningún incremento mensurable de los niveles de creatinina en suero a lo largo del periodo del estudio.

Ejemplo 2

Efecto dependiente de la dosis de flagelina sobre la función renal

A dosis concretas, la flagelina puede proteger el tejido renal de un mamífero de los efectos de la isquemia renal aguda. Este efecto se demostró administrando flagelina rada a ratones antes de la imposición de isquemia renal y midiendo la supervivencia tras la reperusión de riñones isquémicos. Específicamente, 30 minutos antes de realizar 45 minutos de oclusión del pedículo renal bilateral, grupos de ratones C57BL/6 recibieron varias dosis de flagelina (0,01 µg, 0,5 µg, 1,0 µg, o 5,0 µg por cuerpo) en 400 µl de PBS o PBS solo (400 µl) mediante administración intravenosa. Se recogieron datos de supervivencia de los ratones, los niveles de creatinina en suero y la histopatología.

a. Supervivencia

En los ratones se realizó oclusión del pedículo renal bilateral como se ha detallado previamente (REFERENCIAS). Se administró a los ratones 20 U (unidades/ml) de heparina sódica mediante administración intraperitoneal 20 minutos antes de la cirugía. Se anestesió a los ratones con fenobarbital y se leas mantuvo calientes con una bombilla de luz de 60 W hasta la cirugía. En condiciones de asepsia se abrió la cavidad abdominal con una incisión medial y se ocluyó el pedículo renal bilateral de modo no traumático con una pinza microvascular (World Precision Instruments, Sarasota, FL) y la herida se cerró temporalmente con una sutura de seda de 4-0. Se colocó a los ratones sobre una almohadilla térmica bajo una bombilla de 60 vatios y se introdujo en la cavidad abdominal una punta sensora de Traceable™ Certificate Memory Monitoring Thermometer (Fisher Scientific) para garantizar la temperatura a 32 °C durante la imposición de la isquemia renal. Se sometió a los riñones a isquemia durante 45 minutos. Tras la retirada de la pinza, la reperusión renal inmediata y completa se confirmó visualmente y se cerró la cavidad peritoneal. Los ratones operados de forma simulada fueron tratados de un modo idéntico para el pinzamiento bilateral del pedículo renal.

En el grupo control al que se administró PBS sin flagelina, el 80 % de los animales murió en 5 días tras la reperusión de los riñones isquémicos (véase la figura 2a). A todos los animales a los que se administró 5 µg de flagelina antes de la imposición de la isquemia renal caducó en 5 días tras la reperusión. Por el contrario, a todos los animales a los que se administró 1 o 0,5 µg de flagelina antes de la isquemia renal sobrevivieron más de 45 días tras la reperusión. Asimismo se observó que el efecto protector de la flagelina en la isquemia renal aguda era dependiente de la dosis en cuanto a que los animales que recibieron 0,1 o 0,01µg no estaban protegidos contra la lesión.

b. Medición de la función renal

También se midieron los niveles de creatinina en suero para determinar el efecto protector de la flagelina sobre la función renal. Se anestesió a los ratones operados de forma simulada y sometidos a lesión I/R bilateral con isoflurano y se les extrajo sangre del plexo postorbital usando un tubo microcapilar recubierto con heparina a intervalos de 24 horas. El suero se almacenó a -80 °C hasta la medición. Los niveles de creatinina sérica usando el kit de creatinina (Sigma Diagnostics, Inc., St. Louis, MO). El efecto protector de la flagelina se reflejó por los niveles bajos de creatinina en suero determinado a las 24 de la reperusión en animales que recibieron 1,25 o 0,5 µg de flagelina 30 minutos antes de la imposición de la isquemia (véase la figura 2b). Los animales a los que se ha administrado dosis bajas no protectoras de flagelina (0,1 a 0,01µg) tenían niveles más altos de creatinina que bajaron justo por debajo de los observados en el grupo control que recibieron PBS 30 minutos antes de la oclusión del pedículo bilateral.

c. Estudios histológicos del tejido renal

- Los niveles elevados de creatinina sérica, una indicación de la disfunción renal inducida por la imposición de isquemia-lesión por reperfusión fueron avalados por la histopatología de los riñones isquémicos 24 horas después de la reperfusión (véase la figura 3). Para inmunohistoquímica, los riñones recuperados se cortaron por la mitad, se incluyeron en compuesto OCT (Sakura Finetek U.S.A., Torrence, CA) e inmediatamente se congelaron en nitrógeno líquido. Se cortaron secciones coronales (7 mm), se montaron sobre portaobjetos, se secaron durante 1 hora y después se fijaron en acetona durante 10 minutos. Los portaobjetos se sumergieron en PBS durante 10 minutos en peróxido de hidrógeno al 3 %/metanol durante 5 minutos a temperatura ambiente para eliminar la actividad de peroxidasa endógena. La actividad de biotina endógena se bloqueó con el sistema Biotin Blocking System (DAKO, Carpinteria, CA). Después de tratar con suero normal de rata (1:100), a las secciones se añadieron AcMo Gr-1 anti-ratón (RB6.8C5) diluido a 1:100 en PBS con 1 % de seroalbúmina bovina (BSA) para detectar neutrófilos o diluciones a 1:50 de AcMo CD4 anti-ratón de rata (GK1.5) para detectar linfocitos T CD4+, AcMo CD8a anti-ratón de rata (53-6.7) para detectar los linfocitos T CD8+ o el AcMo de anti-macrófagos de rata (F4/80) (SEROtec, Raleigh, NC). Los portaobjetos control se incubaron con IgG de rata. Tras 1 hora, los portaobjetos se lavaron 3X con PBS y se incubaron durante 20 minutos con antisuero anti-IgG de rata de conejo (Sigma Aldrich) diluido a 1:100 en PBS/1 % de BSA. Tras 3 lavados en PBS, los portaobjetos se incubaron con estreptavidina-peroxidasa de rábano (DAKO) durante 20 minutos. A los portaobjetos se aplicó la solución sustrato DAB (3,3'-diaminobencidina)-cromógeno (Vector Laboratories, Inc., Burlingame, CA) durante 0,5-3 minutos. Después de enjuagar con dH_2O , se sometió a los portaobjetos a contratinción con hematoxilina, se lavaron con dH_2O , se cubrieron con un cubreobjetos y se observaron mediante microscopía óptica. Las imágenes se capturaron usando Image Pro Plus (Media Cybernetics, Silver Spring, MD).
- Para teñir el TLR5 se aplicó 1 mg de AcMo anti-TLR5 (ABR-Affinity BioReagents, Inc., Golden, CO) a los portaobjetos y se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente y después de lavar se aplicó anticuerpo IgG anti-ratón de cabra biotinilado diluido a 1:100 durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de aplicar la solución DAB, los portaobjetos se lavaron con agua corriente, se sumergieron durante 3 segundos en hematoxilina y después se lavaron. Los portaobjetos se deshidrataron con concentraciones crecientes de etanol al 50 % y después se sumergieron en citrasolve dos veces durante 10 minutos cada uno. Los portaobjetos se lavaron con agua corriente, se taparon con cubreobjetos y se observaron al microscopio óptico.

- El uso de los niveles de creatinina sérica como indicación de la disfunción renal inducida por la imposición de isquemia-lesión por reperfusión fue avalado por la histopatología de los riñones isquémicos 24 horas después de la reperfusión (véase la figura 3). Los animales del grupo control a los que se administró PBS 30 minutos antes de la imposición de isquemia renal tenían necrosis tubular con formación de cilindros evidente a las 24 horas de la reperfusión. Consistente con la inducción de disfunción renal mediante la administración de 5 μg de flagelina, había pruebas de patología renal 30 minutos después de la administración de 5 μg de flagelina sin imponer isquemia y su aumento de gravedad tras la imposición de la isquemia renal y la reperfusión con hemorragia manifiesta, trombosis y formación de cilindros. Por el contrario, los animales que reciben 0,5 μg de flagelina antes de la imposición de isquemia tenían niveles bajos de infiltración leucocitaria 24 horas después de la reperfusión, pero la arquitectura renal parecía relativamente normal. La dosis baja no protectora, 0,1 μg de flagelina, no reactivó la patología renal inducida por isquemia/lesión por reperfusión. Cuando los riñones de los animales supervivientes se examinaron a los 7 días de la reperfusión se produjeron marcadas disminuciones en la necrosis tubular e infiltración leucocitaria, además de la ausencia de trombosis y formación de cilindros en los animales a los que se administró 0,5 μg de flagelina antes de la imposición de isquemia renal. (Véase la figura 4).

d. Infiltración de neutrófilos en tejido renal dañado

- Dado que la infiltración y la activación de neutrófilos es un factor contribuyente principal de la lesión tisular tras la isquemia-reperfusión renal, se recuperaron los riñones isquémicos 9 y 24 horas después de la reperfusión de los animales tratados con PBS solo o con 0,5 μg de flagelina antes de la imposición de isquemia y los niveles de infiltración de neutrófilos se evaluaron mediante tinción inmunohistoquímica de secciones de tejido preparadas.
- Para determinar directamente el número de neutrófilos, macrófagos, linfocitos T CD4+ y linfocitos T CD8+ en riñones isquémicos durante la reperfusión, se cortaron piezas de un cuarto del riñón recuperado y se pesaron. Los riñones se incubaron en medio de cultivo RPMI 1640 con 2 % de suero bovino fetal durante 1 hora y después se forzaron a través de un colador de 70 mm usando un émbolo de una jeringa. Se recogieron las células y los eritrocitos se lisaron usando tampón de lisis ACK (GIBCO, Grand Island, NY). Tras 2 lavados, se contaron las células viables usando exclusión con azul tripán. Todos los alícuotas de las células se incubaron previamente con el anticuerpo del receptor anti-CD16/CD32 Fc (BD Pharmingen, San Diego, CA) durante 5 minutos para bloquear la unión inespecífica del anticuerpo y después se incubaron las muestras con AcMo anti-CD45 conjugado con FITC así como anticuerpo conjugado con PE para detectar macrófagos (F4/80) o linfocitos T CD8+ (53-6.7) y anticuerpo conjugado con APC para detectar neutrófilos (RB6.8C5) o linfocitos T CD4+ (GK1.5) (todos los anticuerpos son de BD Pharmingen) durante 30 minutos a 4 °C. Las células se analizaron usando citometría de flujo en dos colores en un FACSCalibur

(BD Biosciences, San Jose, CA). Se usaron los canales de dispersión hacia delante y de FL1 (CD45+) para encerrar los leucocitos en el tejido renal, seguido de análisis de las poblaciones de leucocitos específicas. Para cada muestra se acumularon 200.00 acontecimientos. Los datos se analizaron usando el software CellQuest (BD Biosciences). El número total de cada población de leucocitos se calculó mediante: (el número total de leucocitos contados) x (% de la población de leucocitos contados en las células CD45+)/100. Los datos se indican como el número de cada población de leucocitos / g de tejido renal de animales operados de forma simulada y operados de I/R.

Se observaron marcadas disminuciones de la infiltración de neutrófilos 9 y 24 horas después de la reperusión cuando se administró a los animales 0,5 µg de flagelina (véase la figura 5a). La cuantificación directa de la infiltración de leucocitos en los riñones isquémicos indicó que 0,5 µg de flagelina reducían la infiltración de neutrófilos casi a los niveles observados en los animales control operados de forma simulada (véase la figura 5b). Se observaron disminuciones del número linfocitos T CD4 y CD8 y de macrófagos en riñones isquémicos 24 horas después de la reperusión y la administración de 0,5 µg de flagelina 30 minutos antes de la isquemia disminuyó más el número de linfocitos T CD4 y CD8.

Ejemplo 3

La condición de flagelina disminuye la expresión de citocinas proinflamatorias durante la reperusión de riñones isquémicos

Este ejemplo demuestra el papel crucial de la flagelina que evita que las quimiocinas CXCL1/KC y CXCL2/KC se dirijan la infiltración de los leucocitos a los tejidos renales isquémicos. En estudios previos se ha indicado que los niveles máximos de los quimioatrayentes de neutrófilos CXCL1/KC y CXCL2/KC en riñones isquémicos se produce a las 9 horas de la reperusión [REFERENCIA].

Para comenzar a investigar los mecanismos subyacentes a la disminución de la infiltración de leucocitos en riñones isquémicos cuando se acondicionó a los animales con 0,5 µg de flagelina, se extrajeron los riñones 9 y 24 horas después de la reperusión y se determinaron los niveles de ARNm y de proteínas de los quimioatrayentes de neutrófilos y macrófagos (figura 6). Se cortaron piezas de un cuarto de los riñones recogidos y se congelaron en nitrógeno líquido. El ARN tisular total se extrajo usando el kit RNeasy™ Mini Kit (QIAGEN, Valencia, CA) y se realizó transcripción inversa usando el kit High-Capacity cDNA Archive Kit (Applied Biosystems, Foster City, CA). Se efectuó una PCR en tiempo real en un sistema Prism 7700 Sequence Detection System (Applied Biosystems, Foster City, CA) con cebadores de ensayo KC/CXCL1, MIP-2/CXCL2 y MCP-1/CCL2 usados como control (Applied Biosystems, Foster City, CA).

Las muestras de riñones almacenados en nitrógeno líquido se disolvieron en 500 µl de PBS con EDTA 0,01M y un cóctel de inhibidor de la proteinasa (10 mg/ml de fluoruro de fenilmetilsulfonilo, 2 mg/ml de aprotinina, 2 mg/ml de leupeptina, 100 mg/ml de Pefabloc SC y 100 mg/ml de quimostatina) y, después, se añadió 1 µl de 1,5 % de Triton X-100 en PBS. Tras incubar con agitación durante 1 hora a 4 °C, se centrifugaron las muestras, se recogió el sobrenadante y se determinó la concentración de proteínas totales usando el kit BCATM Protein Assay Kit (Pierce, Rockford, IL). Se midieron las concentraciones de KC/CXCL1, MIP-2/CXCL2 y MCP-1/CCL2 mediante ELISA de tipo sándwich usando los kits Quantikine M Kits (R&D Systems, Minneapolis, MN). Para determinar la activación de los neutrófilos durante la reperusión de riñones isquémicos, la concentración de mieloperoxidasa (MPO) se midió usando el kit de ensayo Mouse MPO ELISA (Cell Sciences, Canton, MA). Los resultados se indican como la concentración de las proteínas de ensayo por mg de proteína de tejido total ± DE.

El preacondicionamiento con dosis protectoras de flagelina (1,25 o 0,5 µg) tuvo como resultado disminuciones significativas de la expresión de ARNm y los niveles de proteínas de los quimioatrayentes de neutrófilos CXCL1 y CXCL2 a las 9 horas de la reperusión. La expresión de ARNm de CCL2 o los niveles de proteínas fueron bajos a las 9 y 24 horas de la reperusión y no vieron influenciados adicionalmente por el preacondicionamiento con flagelina. Además, los niveles de ARNm de las proteínas de fase aguda IL-1b e IL-6 pero no de TNFα también disminuyeron en riñones isquémicos a las 9 horas de la reperusión en animales preacondicionados con flagelina (figura 6b).

Ejemplo 4

Efecto protector de la flagelina cuando se administra durante la reperusión de riñones isquémicos

Este ejemplo demuestra que la flagelina proporciona un efecto protector a los riñones isquémicos agudos tratados cuando se administra después del inicio de la reperusión. Como se ha descrito anteriormente, en los ratones se efectuó oclusión del pedículo renal bilateral y se midieron los niveles de creatinina en suero para determinar el efecto protector de la flagelina sobre la función renal tras el inicio de la reperusión.

Específicamente, los grupos de ratones C57BL/6 fueron sometidos a 45 minutos de oclusión bilateral de pedículo renal y se administró 0,5 µg de flagelina a varios tiempos tras la retirada de las pinzas renales (véase la figura 7). La administración de flagelina 30 minutos antes o en los 30 minutos posteriores a la retirada de las pinzas rescató la viabilidad de todos los ratones sometidos a la lesión isquémica. La administración de flagelina 1 hora después y en

momentos posteriores tras el inicio de la reperfusión no rescató a ninguno de los ratones de la lesión. El efecto protector de administrar la flagelina 30 minutos antes de retirar las pinzas o en los 30 minutos posteriores a la retirada de las pinzas se reflejó en los bajos niveles de creatinina en suero monitorizados 24 horas después de la reperfusión de los riñones isquémicos (figura 7b).

5

Ejemplo 5

El efecto protector de la flagelina requiere señalización de TLR5 sobre las células del parénquima renal

10 Este ejemplo demuestra la fuente diana del efecto protector del tratamiento con flagelina durante la reperfusión de tejido. Como se trata en los Ejemplos 1-4, se realizaron estudios de reperfusión con riñones isquémicos.

Se generaron quimeras reconstituidas de médula ósea inducida con radiación entre ratones C57BL/6 y B6.MyD88^{-/-} silvestres. Se generaron quimeras reconstituidas de médula ósea inducida con radiación cortando las puntas de los fémures y tibias de ratones C57BL/6 y B6.MyD88^{-/-} silvestres y lavándolos con medio RPMI 1640 para recoger las células de médula ósea. Primero, los ratones receptores de la médula ósea recibieron irradiación g a 1.100 radianes y 3 horas después recibieron 20 X 10⁶ células de médula ósea por vía intravenosa. Los receptores de CD90.1 irradiado recibieron médula ósea de donantes de CD90.1 congénitos o al contrario. Los receptores reconstituidos recibieron antibióticos (0,2 mg/ml de sulfametoxazol y 0,4 mg/ml de trimetoprima) en el agua de bebida del día 1 al 7 como profilaxis. Se permitió a los receptores que se recuperaran durante 8-12 semanas y el quimerismo completo se confirmó mediante tinción de las células de sangre periférica con 90.2 conjugado con FITC y 90.1 conjugado con PE.

25 La figura 8 muestra que la administración de 0,5 µg de flagelina en los 30 minutos posteriores a la reperfusión de riñones isquémicos de ratones C57BL/6 silvestres reconstituidos con médula ósea silvestre disminuía los niveles de ARNm de CXCL1 y CXCL2. En receptores MyD88^{-/-} reconstituidos con médula ósea MyD88^{-/-} o silvestre, se indujo poco o nada de ARNm de CXCL1 y CXCL2 durante la reperfusión de riñones isquémicos y la administración de flagelina durante la reperfusión de estos riñones no disminuyó los niveles de ARNm de estas quimiocinas. Por el contrario, los receptores silvestres de médula ósea de donantes MyD88^{-/-} expresaron niveles elevados de ARNm de CXCL1 y CXCL2 y estos niveles se redujeron mediante la administración de flagelina durante la reperfusión de los riñones isquémicos. Esto demuestra que la diana de la flagelina era las células del parénquima renal y no los leucocitos.

35 Para investigar esto adicionalmente, las secciones renales de ratones C57BL/6 y BALB/c silvestres se tiñeron con anticuerpo anti-TLR5 (figura 9a). Las células que se teñían positivamente eran, principalmente, células de la vasculatura y la tinción no era evidente en las células tubulares renales ni en los glomérulos. Las secciones renales de ratones Moth Eaten que tienen un defecto genético en la expresión de TLR5 no se teñían con el anticuerpo anti-TLR5. Los niveles de expresión del ARNm de TLR5 eran bajos en los riñones antes de la inducción de isquemia renal/reperfusión pero aumentaban rápidamente durante la reperfusión de riñones isquémicos (figura 9b).

40

Ejemplo 6

Efecto protector de la flagelina en un modelo de isquemia de las patas traseras

45 Los posibles efectos protectores de CBLB502 en un modelo de isquemia de las patas traseras de ratón se investigaron en una simulación de una lesión isquémica inducida con un torniquete. Estos estudios se originaron de estudios indicativos de que CBLB502 administrado a ratones sometidos a oclusión bilateral del pedículo renal atenuaba la lesión isquémica y la disfunción renal, incluida la disminución de la producción de quimioatrayentes de neutrófilos en respuesta a la reperfusión, disminuía la infiltración de neutrófilos en el riñón isquémico y atenúa las elevaciones de los niveles de creatinina sérica y pérdida de viabilidad. El protector se pudo administrar antes de la imposición de la oclusión del pedículo renal o, de forma más importante para el uso clínico, hasta 30 minutos después de la reperfusión del riñón isquémico.

55 La lesión inducida por torniquete se modeló atando una tira de caucho ancha sobre la pata trasera izquierda de los ratones durante 2-4 horas. Después del tiempo de isquemia se soltó la tira de caucho y se retiró. Los animales se recuperaron de la anestesia pero exhibieron incapacidad para usar la pata isquémica, que arrastraban durante periodos de hasta 9 días. La lesión isquémica también incluyó edema de la pata que era claramente visible y que se cuantificó mediante mediciones del peso húmedo-seco y comparación con la pata trasera contralateral no isquémica e inducción de niveles altos de citocinas proinflamatorias, incluyendo quimioatrayentes de neutrófilos e intensa infiltración por neutrófilos de la pata isquémica. Además, la inyección de pigmento de azul de Evan indicó cantidades considerables de fuga vascular en la pata isquémica (datos no mostrados).

65 Para estudiar los efectos protectores de CBLB502, se sometió de nuevo a los ratones a una lesión inducida mediante un torniquete atando una tira de caucho ancha sobre la pata trasera izquierda durante 3 horas. Después del tiempo de isquemia se soltó la tira de caucho y se retiró. Quince minutos después de la retirada de la tira de caucho y del inicio de la reperfusión se administró por vía intramuscular en la pata isquémica izquierda 0,5 µg de

- CBLB502 o vehículo (PBS). Los ratones a los que se administró el CBLB502 tuvieron una recuperación más rápida del uso de la pata y, a los 14 días de la reperusión tenían una fuerza de agarre mensurable para la pata isquémica de 10 GF. Por el contrario, los ratones a los que se administró solo PBS 15 minutos después de la reperusión no alcanzaron esta fuerza hasta el día 21. Además, las extremidades que recibieron CBLB502 casi no presentaban edema 25 horas después de la reperusión como evidencia la proporción del peso húmedo/seco de 2,5 frente a 3,4 para la pata isquémica de los ratones a los que solo se administró vehículo en la reperusión (véase la figura 14C). Con respecto a la fuga vascular, los ratones a los que se administró CBLB501 tenían 7,4 μ g de pigmento azul de Evan por gramo de peso de tejido de la pata frente a 13,1 μ g para los ratones a los que se administró vehículo, $P < 0,001$ (véase la figura 14D). Por último, las patas tratadas con CBLB502 en la reperusión presentaban disminuciones significativas de los quimioatrayentes de neutrófilos y macrófagos sCXCL2, CCL2, en los tejidos y de mieloperoxidasa ($P < 0,05$ para cada ensayo) [¿TENEMOS NÚMEROS CUANTIFICADOS?] Se realizó una tinción con hematoxilina/eosina en el músculo de la pata trasera el día 14 después de la reperusión, tras 3 horas de isquemia en ratones tratados con CBLB502 (figura 14A) o vehículo (figura 14B).
- La inyección de CBLB502 en los 30 minutos después de la reperusión también dio lugar a disminuciones de la producción de quimioatrayentes de neutrófilos y de la infiltración de neutrófilos en la pata isquémica, disminuciones visibles en el edema y recuperación acelerada (día 4-6) del uso de las patas isquémicas. La exploración histológica también indicó mayor espesor del haz de fibras musculares en las patas isquémicas de los animales tratados con el protector (datos no mostrados).
- Estos resultados se investigarán adicionalmente mediante medición cuantitativa de la inflamación y la disfunción de las patas en animales sometidos a isquemia en las patas traseras con frente a sin administración del protector CBLB502. Esto incluirá cuantificación de otras citocinas proinflamatorias, cuantificación directa de infiltración de neutrófilos, cuantificación del espesor del haz de fibras musculares y apoptosis de las fibras musculares y la magnitud y duración del edema.
- <110> Cleveland Biolabs, Inc.
 <120> POLIPÉPTIDOS RELACIONADOS CON FLAGELINA Y USOS DE LOS MISMOS
 <130> 050991.0203.01PC00
 <150> US 61/085,766
 <151> 2001-08-01
 <160> 56
 <170> PatentIn versión 3.3
 <210> 1
 <211> 505
 <212> PRT
 <213> Salmonella dublin
 <400> 1

ES 2 412 237 T3

```

Met Ala Gln Val Ile Asn Thr Asn Ser Leu Ser Leu Leu Thr Gln Asn
1      5      10      15
Asn Leu Asn Lys Ser Gln Ser Ser Leu Ser Ser Ala Ile Glu Arg Leu
20      25      30
Ser Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
35      40      45
Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala
50      55      60
Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
65      70      75      80
Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
85      90      95
Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
100      105      110
Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
115      120      125
Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
130      135      140
Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
145      150      155      160
Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
165      170      175
Gly Pro Lys Glu Ala Thr Val Gly Asp Leu Lys Ser Ser Phe Lys Asn
180      185      190
Val Thr Gly Tyr Asp Thr Tyr Ala Ala Gly Ala Asp Lys Tyr Arg Val
195      200      205
Asp Ile Asn Ser Gly Ala Val Val Thr Asp Ala Ala Ala Pro Asp Lys
210      215      220
Val Tyr Val Asn Ala Ala Asn Gly Gln Leu Thr Thr Asp Asp Ala Glu
225      230      235      240
Asn Asn Thr Ala Val Asp Leu Phe Lys Thr Thr Lys Ser Thr Ala Gly
245      250      255
Thr Ala Glu Ala Lys Ala Ile Ala Gly Ala Ile Lys Gly Gly Lys Glu
260      265      270
Gly Asp Thr Phe Asp Tyr Lys Gly Val Thr Phe Thr Ile Asp Thr Lys
275      280      285
Thr Gly Asp Asp Gly Asn Gly Lys Val Ser Thr Thr Ile Asn Gly Glu
290      295      300
Lys Val Thr Leu Thr Val Ala Asp Ile Ala Thr Gly Ala Ala Asp Val
305      310      315      320
Asn Ala Ala Thr Leu Gln Ser Ser Lys Asn Val Tyr Thr Ser Val Val
325      330      335
Asn Gly Gln Phe Thr Phe Asp Asp Lys Thr Lys Asn Glu Ser Ala Lys
340      345      350
Leu Ser Asp Leu Glu Ala Asn Asn Ala Val Lys Gly Glu Ser Lys Ile
355      360      365
Thr Val Asn Gly Ala Glu Tyr Thr Ala Asn Ala Thr Gly Asp Lys Ile
370      375      380
Thr Leu Ala Gly Lys Thr Met Phe Ile Asp Lys Thr Ala Ser Gly Val
385      390      395      400
Ser Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala Ala Lys Lys Ser Thr Ala
405      410      415
Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val Asp Ala Val
420      425      430
Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg Phe Asp Ser Ala Ile Thr
435      440      445
Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala Arg Ser Arg Ile
450      455      460
Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser Asn Met Ser Lys Ala Gln
465      470      475      480
Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu Ala Gln Ala Asn Gln Val
485      490      495
Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Arg
500      505

```

<210> 2

<211> 1518

5 <212> ADN

<213> Salmonella dublin

<400> 2

```

atggcacaag tcattaatac aaacagcctg tcgctgttga cccagaataa cctgaacaaa 60
tctcagtcct cactgagttc cgctattgag cgtctgtcct ctggtctgcg tatcaacagc 120
gcgaaagacg atgcggcagg ccaggcgatt gctaaccgct tcacttctaa tatcaaaggc 180
ctgactcagg cttcccgtaa cgctaacgac ggcatttcta ttgcgcagac cactgaaggt 240
gcgctgaatg aaatcaacaa caacctgcag cgtgtgcgtg agttgtctgt tcaggccact 300
aacgggacta actctgattc cgatctgaaa tctatccagg atgaaattca gcaacgtctg 360
gaagaaatcg atcgcgtttc taatcagact caatttaacg gtgttaaagt cctctctcag 420
gacaaccaga tgaaaaatcca ggttggtgct aacgatggtg aaaccattac catcgatctg 480
caaaaaattg atgtgaaaag ccttggcctt gatgggttca atgttaatgg gccaaaagaa 540
gcgacagtgg gtgatctgaa atccagcttc aagaatgtta cgggttacga cacctatgca 600
gcgggtgccg ataaatatcg tgtagatatt aattccggtg ctgtagtgac tgatgcagca 660
gcaccggata aagtatatgt aaatgcagca aacggtcagt taacaactga cgatgcggaa 720
aataacactg cggttgatct ctttaagacc actaaatcta ctgctgtgac cgctgaagcc 780
aaagcgatag ctggtgccat taaagtggtt aaggaaggag atacctttga ttataaaggc 840
gtgactttta ctattgatac aaaaactggt gatgacggtg atggtaaggt ttctactacc 900
atcaatggtg aaaaagttaac gttaactgtc gctgatattg ccactggcgc gccggatggt 960
aatgctgcta ctttacaatc aagcaaaaat gtttatacat ctgtagtgaa cggtcagttt 1020
acttttgatt ctgcaattgc aaaaactttt gcgaaacttt ctgatttggg agcaaacaat 1080
gctgttaagg gcgaaagtaa aattacagta aatggggctg aatatactgc taacgccacg 1140
ggtgataaga tcaccttagc tggcaaaacc atgtttattg ataaaacagc ttctggcgta 1200
agtacattaa tcaatgaaga cgctgccgca gccaaagaaa gtaccgctaa cccactggct 1260
tcaattgatt ctgcattgtc aaaagtggac gcagttcggt cttctctggg ggcaattcaa 1320
aaccgttttg attcagccat taccaacctt ggcaatacgg taaccaatct gaactccgcg 1380
cgtagccgta tcgaagatgc tgactatgca acggaagttt ctaatatgtc taaagcgtag 1440
attctgcagc aggtctggtac ttccgttctg gcgcaggcta accaggttcc gcaaaacgtc 1500
ctctctttac tgcgttaa 1518
<210> 3
<211> 16
<212> PRT
5 <213> Artificial
<220>
<223> ligador peptídico
<400> 3
Ser Pro Gly Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ile Leu Asp Ser Met Gly
1 5 10 15
10 <210> 4
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
15 <223> ligador peptídico
<400> 4
Ile Pro Gly Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Leu Asp Ser Met Gly
1 5 10 15
<210> 5
<211> 46
20 <212> ADN
<213> Artificial
<220>
<223> ligador peptídico
<400> 5 tcccgggaa ttccggtgg tgggtgga attctagact ccatgg 46
25 <210> 6
<211> 46
<212> ADN
<213> Artificial
<220>
30 <223> ligador peptídico
<400> 6 atcccgggaa ttccggtgg tgggtgga attctagact ccatgg 46
<210> 7
<211> 600
<212> ADN
35 <213> Salmonella dublin
<400> 7

```

```

atgCGGGgtt ctcAtcatca tcatcatcat ggtatggcta gcatgactgg tggacagcaa    60
atgggtcggg atctgtacga cgatgacgat aaggatccga tggcacaagt cattaataca    120
aacagcctgt cgctgttgac ccagaataac ctgaacaaat ctcagtcctc actgagttcc    180
gctattgagc gtctgtcctc tggctctcgt atcaacagcg cgaaagacga tgcggcaggc    240
caggcgattg ctaaccgctt cacttcta atcaaaggcc tgactcaggc ttcccgtaac    300
gctaacgacg gcatttctat tgcgcagacc actgaagggt cgctgaatga aatcaacaac    360
aacctgcagc gtgtgcgtga gttgtctgtt caggccacta acgggactaa ctctgattcc    420
gatctgaaat ctatccagga tgaaattcag caacgtctgg aagaaatcga tcgcgtttct    480
aatcagactc aatttaacgg tgttaaagtc ctctctcagg acaaccagat gaaaatccag    540
gttggtgcta acgatggtga aaccattacc atcgatctgc aaaaaattga tgtgaaaagc    600

```

<210> 8

<211> 329

<212> PRT

5 <213> Salmonella dublin

<400> 8

```

Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr
1      5      10      15
Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Asp Asp Lys Asp
20      25      30
Pro Met Ala Gln Val Ile Asn Thr Asn Ser Leu Ser Leu Thr Gln
35      40      45
Asn Asn Leu Asn Lys Ser Gln Ser Ser Leu Ser Ser Ala Ile Glu Arg
50      55      60
Leu Ser Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly
65      70      75      80
Gln Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln
85      90      95
Ala Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu
100      105      110
Gly Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu
115      120      125
Ser Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser
130      135      140
Ile Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser
145      150      155      160
Asn Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln
165      170      175
Met Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp
180      185      190
Leu Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val
195      200      205
Asn Ser Pro Gly Ile Ser Gly Gly Gly Gly Ile Leu Asp Ser Met
210      215      220
Gly Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala Ala Ala Lys Lys Ser Thr Ala
225      230      235      240
Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val Asp Ala Val
245      250      255
Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg Phe Asp Ser Ala Ile Thr
260      265      270
Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala Arg Ser Arg Ile
275      280      285
Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser Asn Met Ser Lys Ala Gln
290      295      300
Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu Ala Gln Ala Asn Gln Val
305      310      315      320
Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Arg
325

```

<210> 9

<211> 825

<212> ADN

<213> Salmonella dublin

<400> 9

10

```

atgCGggggtt ctcAtcatca tcatcatcat ggtatggcta gcatgactgg tggacagcaa    60
atgggtcggg atctgtacga cgaTgacgat aaggatccga tggcacaagt cattaataca    120
aacagcctgt cgctgttgac ccagaataac ctgaacaaat ctCagtcctc actgagttcc    180
gctattgagc gtctgtcctc tggTctgcgt atcaacagcg cgaaagacga tgcggcaggc    240
caggcgattg ctaaccgctt cacttcta atcaaaaggcc tgactcaggc ttcccgtaac    300
gctaacgacg gcatttctat tgcgcagacc actgaaggtg cgctgaatga aatcaacaac    360
aacctgcagc gtgtgcgtga gttgtctgtt caggccacta acgggactaa ctctgattcc    420
gatctgaaat ctatccagga tgaaattcag caacgtctgg aagaaatcga tcgcgtttct    480
aatcagactc aatttaacgg tgttaaagtc ctctctcagg acaaccagat gaaaatccag    540
gttggtgcta acgatggtga aaccattacc atcgatctgc aaaaaattga tgtgaaaagc    600
cttggccttg atgggttcaa tgttaattcc ccgggaattt ccggtggtgg tggTggaatt    660
ctagactcca tgggtacatt aatcaatgaa gacgctgccg cagccaagaa aagtaccgct    720
aaccactggg cttcaattga ttctgcattg tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg    780
gggcaatttc aaaaccggtt tgattcagcc attaccaacc tttag                    825

```

<210> 10

<211> 274

<212> PRT

5 <213> Salmonella dublin

<400> 10

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

Asn Leu

<210> 11

10 <211> 831

<212> ADN

<213> Salmonella dublin

<400> 11

```

atgcgggggt ctcacatcatca tcatcatcat ggtatggcta gcatgactgg tggacagcaa 60
atgggtcggg atctgtacga cgatgacgat aaggatccgt tcacttctaa tatcaaaggc 120
ctgactcagg cttcccgtaa cgctaacgac ggcatttcta ttgcgcagac cactgaagggt 180
gcgctgaatg aaatcaacaa caacctgcag cgtgtgcgtg agttgtctgt tcaggccact 240
aacgggacta actctgattc cgatctgaaa tctatccagg atgaaattca gcaacgtctg 300
gaagaaatcg atcgcgtttc taatcagact caatttaacg gtgttaaagt cctctctcag 360
gacaaccaga tgaaaatcca gggtgtgtgt aacgatggtg aaaccattac catcgatctg 420
caaaaaattg atgtgaaaag ccttggcctt gatgggttca atgttaattc cccgggaatt 480
tccggtgggt gtggtggaat tctagactcc atgggtacat taatcaatga agacgctgcc 540
gcagccaaga aaagtaccgc taaccactg gcttcaattg attctgcatt gtcaaaagtg 600
gacgcagttc gttcttctct gggggcaatt caaaaccgtt ttgattcagc cattaccaac 660
cttggcaata cggtaaccaa tctgaactcc gcgcgtagcc gtatcgaaga tgctgactat 720
gcaacggaag tttctaatat gtctaaagcg cagattctgc agcaggtctg tacttccgtt 780
ctggcgacag ctaaccaggt tccgcaaac gtctctctct tactgcgtta g 831

```

<210> 12

<211> 276

<212> PRT

5 <213> Salmonella dublin

<400> 12

```

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

```

<210> 13

10 <211> 666

<212> ADN

<213> Salmonella dublin

<400> 13

```

atgcgggggt ctcacatcatca tcatcatcat ggtatggcta gcatgactgg tggacagcaa 60
atgggtcggg atctgtacga cgatgacgat aaggatccgt tcacttctaa tatcaaaggc 120
ctgactcagg cttcccgtaa cgctaacgac ggcatttcta ttgcgcagac cactgaagggt 180
gcgctgaatg aaatcaacaa caacctgcag cgtgtgcgtg agttgtctgt tcaggccact 240
aacgggacta actctgattc cgatctgaaa tctatccagg atgaaattca gcaacgtctg 300
gaagaaatcg atcgcgtttc taatcagact caatttaacg gtgttaaagt cctctctcag 360
gacaaccaga tgaaaatcca gggtgtgtgt aacgatggtg aaaccattac catcgatctg 420
caaaaaattg atgtgaaaag ccttggcctt gatgggttca atgttaattc cccgggaatt 480
tccggtgggt gtggtggaat tctagactcc atgggtacat taatcaatga agacgctgcc 540
gcagccaaga aaagtaccgc taaccactg gcttcaattg attctgcatt gtcaaaagtg 600
gacgcagttc gttcttctct gggggcaatt caaaaccgtt ttgattcagc cattaccaac 660
cttttag

```

<210> 14
 <211> 221
 <212> PRT
 <213> Salmonella dublin

5 <400> 14
 Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr
 1 5 10 15
 Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Asp Asp Lys Asp
 20 25 30
 Pro Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala Ser Arg Asn Ala
 35 40 45
 Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly Ala Leu Asn Glu
 50 55 60
 Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser Val Gln Ala Thr
 65 70 75 80
 Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile Gln Asp Glu Ile
 85 90 95
 Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn Gln Thr Gln Phe
 100 105 110
 Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met Lys Ile Gln Val
 115 120 125
 Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu Gln Lys Ile Asp
 130 135 140
 Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn Ser Pro Gly Ile
 145 150 155 160
 Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ile Leu Asp Ser Met Gly Thr Leu Ile Asn
 165 170 175
 Glu Asp Ala Ala Ala Lys Lys Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser
 180 185 190
 Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly
 195 200 205
 Ala Ile Gln Asn Arg Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu
 210 215 220

<210> 15

<211> 603

10 <212> ADN
 <213> Salmonella dublin

<400> 15
 atgcggggtt ctcacatcatca tcatcatcatc ggtatggcta gcatgactgg tggacagcaa 60
 atgggtcggg atctgtacga cgatgacgat aaggatccgt tcactttctaa tatcaaaggc 120
 ctgactcagg cttcccgtaa cgctaacgac ggcatttcta ttgcgcagac cactgaaggc 180
 gcgctgaatg aaatcaacaa caacctgcag cggtgtgcgtg agttgtctgt tcaggccact 240
 tccccgggaa ttcccggtgg tgggtggtgga attctagact ccatgggtac attaatcaat 300
 gaagacgctg ccgcagccaa gaaaagtacc gctaaccacac tggcttcaat tgattctgca 360
 ttgtcaaaag tggacgcagt tcgttcttct ctgggggcaa ttcaaaaccg ttttgattca 420
 gccattacca accttggtgaa tacggttaacc aatctgaact ccgcgcgtag ccgtatcgaa 480
 gatgctgact atgcaacgga agtttctaata atgtctaaag cgcagattct gcagcaggct 540
 ggtacttcgc ttctggcgca ggctaaccag gttccgcaaa acgtcctctc ttactgcgt 600
 tag 603

<210> 16

15 <211> 200

<212> PRT

<213> Salmonella dublin

<400> 16
 Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr
 1 5 10 15
 Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Asp Asp Lys Asp
 20 25 30
 Pro Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala Ser Arg Asn Ala
 35 40 45
 Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly Ala Leu Asn Glu
 50 55 60
 Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser Val Gln Ala Thr
 65 70 75 80
 Ser Pro Gly Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ile Leu Asp Ser Met Gly
 85 90 95
 Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala Ala Ala Lys Lys Ser Thr Ala Asn
 100 105 110
 Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val Asp Ala Val Arg
 115 120 125
 Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn
 130 135 140

Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu
 145 150 155 160
 Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser Asn Met Ser Lys Ala Gln Ile
 165 170 175
 Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro
 180 185 190
 Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Arg
 195 200
 <210> 17
 <211> 438
 <212> ADN
 5 <213> Salmonella dublin
 <400> 17
 atgcgggggtt ctcatcatca tcatcatcat ggtatggcta gcatgactgg tggacagcaa 60
 atgggtcggg atctgtacga cgaatgacgat aaggatccgt tcacttctaa tatcaaaggc 120
 ctgactcagg cttcccgtaa cgctaacgac ggcatttcta ttgcgcagac cactgaagggt 180
 gcgctgaatg aaatcaacaa caacctgcag cgtgtgcgtg agttgtctgt tcaggccact 240
 tccccgggaa tttccgggtg tgggtggtgga attctagact ccatgggtac attaataat 300
 gaagacgctg ccgcagccaa gaaaagtacc gctaaccacac tggcttcaat tgattctgca 360
 ttgtcaaaag tggacgcagt tcgtttcttc ctggggggcaa ttcaaaaccg ttttgattca 420
 gccattacca accttttag 438
 <210> 18
 <211> 145
 10 <212> PRT
 <213> Salmonella dublin
 <400> 18
 Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr
 1 5 10 15
 Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Asp Asp Lys Asp
 20 25 30
 Pro Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala Ser Arg Asn Ala
 35 40 45
 Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly Ala Leu Asn Glu
 50 55 60
 Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser Val Gln Ala Thr
 65 70 75 80
 Ser Pro Gly Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ile Leu Asp Ser Met Gly
 85 90 95
 Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala Ala Lys Lys Ser Thr Ala Asn
 100 105 110
 Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val Asp Ala Val Arg
 115 120 125
 Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn
 130 135 140
 Leu
 145
 <210> 19
 15 <211> 639
 <212> ADN
 <213> Salmonella dublin
 <400> 19
 atgcgggggtt ctcatcatca tcatcatcat ggtatggcta gcatgactgg tggacagcaa 60
 atgggtcggg atctgtacga cgaatgacgat aaggatccga tggcacaagt cattaatata 120
 aacagcctgt cgctgttgac ccagaataac ctgaacaaat ctgagtcctc actgagttcc 180
 gctattgagc gtctgtcctc tgggtctgct atcaacagcg cgaaagacga tgcggcaggc 240
 caggcgattg ctaaccgctt cacttcta atcaaaggct tgactcaggc tttccgtaac 300
 gctaacgacg gcatttctat tgcgcagacc actgaagggt cgctgaatga aatcaacaac 360
 aacctgcagc gtgtgcgtga gttgtctgtt caggccacta acgggactaa ctctgattcc 420
 gatctgaaat ctatccagga tgaaattcag caacgtctgg aagaaatcga tcgcgtttct 480
 aatcagactc aatttaacgg tggttaagtc ctgtctcagg acaaccagat gaaaatccag 540
 gttggtgcta acgatggtga aaccattacc atcgatctgc aaaaaattga tgtgaaaagc 600
 20 cttggccttg atgggttcaa tgttaattcc ccgggatga 639
 <210> 20
 <211> 212
 <212> PRT
 <213> Salmonella dublin
 25 <400> 20

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

<210> 21

<211> 480

<212> ADN

5 <213> Salmonella dublin

<400> 21

atgcgggggtt ctcacatcatca tcatcatcatcat ggtatgggcta gcatgactgg tggacagcaa 60
 atgggtcggg atctgtacga cgaatgacgat aaggatccgt tcactttctaa tatcaaaggt 120
 ctgactcagg cttcccgttaa cgctaacgac ggcattttcta ttgcgcagac cactgaaggt 180
 gcgctgaatg aaatcaacaa caacctgcag cgtgtgcgtg agttgtctgt tcaggccact 240
 aacgggacta actctgattc cgaatctgaaa tctatccagg atgaaattca gcaacgtctg 300
 gaagaaatcg atcgcgtttc taatcagact caatttaacg gtgtttaaagt cctgtctcag 360
 gacaaccaga tgaaaaatcca ggttggtgct aacgatgggtg aaaccattac catcgatctg 420
 caaaaaattg atgtgaaaag ccttggcctt gatgggttca atgttaattc cccgggatga 480

<210> 22

<211> 159

10 <212> PRT

<213> Salmonella dublin

<400> 22

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

15 <210> 23

<211> 252

<212> ADN

<213> Salmonella dublin

<400> 23

```

atgcgggggt ctcacatca tcatcatcat ggtatggcta gcatgactgg tggacagcaa 60
atgggtcggg atctgtacga cgatgacgat aaggatccgt tcacttctaa tatcaaaggt 120
ctgactcagg cttcccgtaa cgctaacgac ggcatttcta ttgcgcagac cactgaaggt 180
gcgctgaatg aaatcaacaa caacctgcag cgtgtgcgtg agttgtctgt tcaggccact 240
tccccgggat ga 252

```

<210> 24

<211> 83

<212> PRT

5 <213> Salmonella dublin

<400> 24

```

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

```

<210> 25

<211> 1038

10 <212> ADN

<213> Salmonella dublin

<400> 25

```

atgtccccta tactagggtta ttggaaaatt aagggccttg tgcaaccac tcgacttctt 60
ttggaatatc ttgaagaaaa atatgaagag catttgtatg agcgcgatga aggtgataaa 120
tggcgaaaca aaaagtttga attgggtttg gagtttccca atcttcctta ttatattgat 180
ggtgatgtta aattaacaca gtctatggcc atcatacgtt atatagctga caagcacaac 240
atgttgggtg gttgtccaaa agagcgtgca gagatttcaa tgcttgaagg agcgggtttg 300
gatattagat acggtgtttc gagaattgca tatagtaaag actttgaaac tctcaaagtt 360
gattttctta gcaagctacc tgaaatgctg aaaatgttcg aagatcgttt atgtcataaa 420
acatatatta atggtgatca tgtaacccat cctgacttca tgttgtatga cgctcttgat 480
gttgttttat acatggaccc aatgtgcctg gatgcgttcc caaaattagt ttgttttaaa 540
aaacgtattg aagctatccc acaaattgat aagtacttga aatccagcaa gtatatagca 600
tggcctttgc agggctggca agccacgttt ggtggtggcg accatcctcc aaaatcggat 660
ctggttccgc gtggatcccc gggaatttcc ggtggtggtg gtggaattct agactccatg 720
ggtacattaa tcaatgaaga cgctgccgca gccaaagaaa gtaccgctaa cccactggct 780
tcaattgatt ctgcattgtc aaaagtggac gcagttcgtt cttctctggg ggcaattcaa 840
aaccgttttg attcagccat taccaacctt ggcaatcgg taaccaatct gaactccgcg 900
cgtagccgta tcgaagatgc tgactatgca acggaagttt ctaatatgtc taaagcgag 960
attctgcagc aggctggtac ttccgttctg gcgcaggcta accaggttcc gcaaaacgtc 1020
ctctctttac tgcgttag 1038

```

<210> 26

<211> 345

<212> PRT

<213> Salmonella dublin

<400> 26

ES 2 412 237 T3

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

<210> 27

<211> 873

<212> ADN

5 <213> Salmonella dublin

<400> 27

atgtccccta	tactaggtta	ttggaaaatt	aagggccttg	tgcaaccac	tcgacttctt	60
ttggaatata	ttgaagaaaa	atatgaagag	catttgtatg	agcgcgatga	aggtgataaa	120
tggcgaaaca	aaaagtttga	attgggtttg	gagtttccca	atcttcctta	ttatattgat	180
ggtgatgtta	aattaacaca	gtctatggcc	atcatacgtt	atatagtga	caagcacac	240
atgttgggtg	gttgtccaaa	agagcgtgca	gagatttcaa	tgcttgaagg	agcgggtttg	300
gatattagat	acggtgtttc	gagaattgca	tatagtaaag	actttgaaac	tctcaaagtt	360
gattttctta	gcaagctacc	tgaaatgctg	aaaatgttcg	aagatcgttt	atgtcataaa	420
acatatatta	atggtgatca	tgtaacccat	cctgacttca	tgttgtatga	cgctcttgat	480
gttgttttat	acatggaccc	aatgtgcctg	gatgcgttcc	caaaattagt	ttgttttaaa	540
aaacgtattg	aagctatccc	acaaattgat	aagtacttga	aatccagcaa	gtatatagca	600
tggcctttgc	agggctggca	agccacgttt	ggtggtggcg	accatcctcc	aaaatcggat	660
ctggttccgc	gtggatcccc	gggaatttcc	ggtggtgggtg	gtggaattct	agactccatg	720
ggtacattaa	tcaatgaaga	cgctgccgca	gccaaagaaa	gtaccgctaa	cccactggct	780
tcaattgatt	ctgcattgtc	aaaagtggac	gcagttcgtt	cttctctggg	ggcaattcaa	840
aaccgttttg	attcagccat	taccaacctt	tag			873

<210> 28

<211> 290

<212> PRT

<213> Salmonella dublin

<400> 28

10

ES 2 412 237 T3

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

290

<210> 29

<211> 972

5 <212> ADN

<213> Salmonella dublin

<400> 29

atgcgggggtt ctcatcatca tcatcatcat ggtatggcta gcatgactgg tggacagcaa 60
atgggtcggg atctgtacga cgatgacgat aaggatccga tggcacaagt cattaatata 120
aacagcctgt cgctgttgac ccagaataac ctgaacaaat ctcagtcctc actgagttcc 180
gctattgagc gtctgtcctc tgggtctcgt atcaacagcg cgaaagacga tgcggcaggc 240
caggcgattg ctaaccgctt cacttcta atcaaaggcc tgactcaggc ttcccgtaac 300
gctaacgacg gcatttctat tgcgcagacc actgaagggt cgctgaatga aatcaacaac 360
aacctgcagc gtgtgcgtga gttgtctgtt caggccacta acgggactaa ctctgattcc 420
gatctgaaat ctatccagga tgaaattcag caacgtctgg aagaaatcga tcgcgtttct 480
aatcagactc aatttaacgg tgttaaagtc ctctctcagg acaaccagat gaaaatccag 540
gttgggtgcta acgatgggtga aaccattacc atcgatctgc aaaaaattga tgtgaaaagc 600
cttggcctta tcccgggaat ttccggtggt ggtggtggaa ttctagactc catgggtaca 660
ttaatcaatg aagacgctgc cgcagccaag aaaagtaccg ctaaccact ggcttcaatt 720
gattctgcat tgtcaaaagt ggacgcagtt cgttcttctc tgggggcaat tcaaaaccgt 780
tttgattcag ccattaccaa ccttggaat acggtaacca atctgaactc cgcgcgtagc 840
cgtatcgaag atgtgacta tgcaacggaa gtttctaata tgtctaaagc gcagattctg 900
cagcaggctg gtactccgt tctggcgcag gctaaccagg ttccgcaaaa cgtcctctct 960
ttactgcgtt ag 972

<210> 30

10 <211> 323

<212> PRT

<213> Salmonella dublin

<400> 30

ES 2 412 237 T3

Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr
 1 5 10 15
 Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Asp Asp Lys Asp
 20 25 30
 Pro Met Ala Gln Val Ile Asn Thr Asn Ser Leu Ser Leu Leu Thr Gln
 35 40 45
 Asn Asn Leu Asn Lys Ser Gln Ser Ser Leu Ser Ser Ala Ile Glu Arg
 50 55 60
 Leu Ser Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly
 65 70 75 80
 Gln Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln
 85 90 95
 Ala Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu
 100 105 110
 Gly Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu
 115 120 125
 Ser Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser
 130 135 140
 Ile Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser
 145 150 155 160
 Asn Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln
 165 170 175
 Met Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp
 180 185 190
 Leu Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Ile Pro Gly Ile Ser
 195 200 205
 Gly Gly Gly Gly Gly Ile Leu Asp Ser Met Gly Thr Leu Ile Asn Glu
 210 215 220
 Asp Ala Ala Ala Ala Lys Lys Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile
 225 230 235 240
 Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala
 245 250 255
 Ile Gln Asn Arg Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val
 260 265 270
 Thr Asn Leu Asn Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala
 275 280 285
 Thr Glu Val Ser Asn Met Ser Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly
 290 295 300
 Thr Ser Val Leu Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser
 305 310 315 320
 Leu Leu Arg

<210> 31

<211> 813

5 <212> ADN

<213> Salmonella dublin

<400> 31

atgcggggtt	ctcatcatca	tcatcatcat	ggtatggcta	gcatgactgg	tgacagcaa	60
atgggtcggg	atctgtacga	cgatgacgat	aaggatccgt	tcacttctaa	tatcaaaggc	120
ctgactcagg	cttcccgtaa	cgctaacgac	ggcatttcta	ttgcgcagac	cactgaaggt	180
gcgctgaatg	aaatcaacaa	caacctgcag	cggtgtgcgtg	agttgtctgt	tcaggccact	240
aacgggacta	actctgattc	cgatctgaaa	tctatccagg	atgaaattca	gcaacgtctg	300
gaagaaatcg	atcgcgtttc	taatcagact	caatttaacg	gtgttaaagt	cctctctcag	360
gacaaccaga	tgaaaatcca	ggttggtgct	aacgatgggtg	aaaccattac	catcgatctg	420
caaaaaattg	atgtgaaaag	ccttggcctt	atccccggaa	tttccggtgg	tggtggtgga	480
attctagact	ccatgggtac	attaatcaat	gaagacgctg	ccgcagccaa	gaaaagtacc	540
gctaaccac	tggttccaat	tgattctgca	ttgtcaaaaag	tggaacgagt	tcgttcttct	600
ctgggggcaa	ttcaaaaccg	ttttgattca	gccattacca	accttgccaa	tacggtaacc	660
aatctgaact	ccgcgcgtag	ccgtatcgaa	gatgctgact	atgcaacgga	agtttcta	720
atgtctaaag	cgagattct	gcagcaggct	ggtacttccg	ttctggcgca	ggctaaccag	780
gttccgcaaa	acgtcctctc	tttactgcgt	tag			813

<210> 32

10 <211> 270

<212> PRT

<213> Salmonella dublin

<400> 32

ES 2 412 237 T3

```

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

```

<210> 33

<211> 951

5 <212> ADN

<213> Salmonella dublin

<400> 33

```

atgcgggggtt ctcatcatca tcatcatcat ggtatggcta gcatgactgg tggacagcaa    60
atgggtcggg atctgtacga cgatgacgat aaggatccga tggcacaagt cattaataca    120
aacagcctgt cgctgttgac ccagaataac ctgaacaaat ctgagtcctc actgagttcc    180
gctattgagc gtctgtcttc tggctgcgt atcaacagcg cgaaagacga tgcggcaggc    240
caggcgattg ctaaccgctt cacttcta atcaaaaggcc tgactcaggc ttcccgtaac    300
gctaaccgacg gcatttctat tgcgcagacc actgaagggtg cgctgaatga aatcaacaac    360
aacctgcagc gtgtgcgtga gttgtctgtt caggccacta acgggactaa ctctgattcc    420
gatctgaaat ctatccagga tgaaattcag caacgtctgg aagaaatcga tcgcgtttct    480
aatcagactc aatttaacgg tgttaaagtc ctctctcagg acaaccagat gaaaatccag    540
gttggtgcta acgatggtga aaccattacc atcgatctgc aaaaaattat cccgggaatt    600
tccggtggtg gtggtggaat tctagactcc atgggtacat taatcaatga agacgctgcc    660
gcagccaaga aaagtaccgc taaccactg gtttcaattg attctgcatt gtcaaaagtg    720
gacgcagttc gttcttctct gggggcaatt caaaaccgtt ttgattcagc cattaccaac    780
cttggaataa cggtaaccaa tctgaactcc gcgcgtagcc gtatcgaaga tgctgactat    840
gcaacggaag tttctaatat gtctaaagcg cagattctgc agcaggctgg tacttccgtt    900
ctggcgcagg ctaaccagg tccgcaaaac gtcctctctt tactgcgtta g    951

```

<210> 34

10 <211> 316

<212> PRT

<213> Salmonella dublin

<400> 34

ES 2 412 237 T3

Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr
1 5 10 15
Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Asp Asp Lys Asp
20 25 30
Pro Met Ala Gln Val Ile Asn Thr Asn Ser Leu Ser Leu Leu Thr Gln
35 40 45
Asn Asn Leu Asn Lys Ser Gln Ser Ser Leu Ser Ser Ala Ile Glu Arg
50 55 60
Leu Ser Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly
65 70 75 80
Gln Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln
85 90 95
Ala Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu
100 105 110
Gly Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu
115 120 125
Ser Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser
130 135 140
Ile Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser
145 150 155 160
Asn Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln
165 170 175
Met Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp
180 185 190
Leu Gln Lys Ile Ile Pro Gly Ile Ser Gly Gly Gly Gly Ile Leu
195 200 205
Asp Ser Met Gly Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala Ala Lys Lys
210 215 220
Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val
225 230 235 240
Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg Phe Asp Ser
245 250 255
Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala Arg
260 265 270
Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser Asn Met Ser
275 280 285
Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu Ala Gln Ala
290 295 300
Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Arg
305 310 315

<210> 35

<211> 792

5 <212> ADN

<213> Salmonella dublin

<400> 35

atgcgagggt	ctcatcatca	tcatcatcat	ggtatggcta	gcatgactgg	tgacagcaa	60
atgggtcggg	atctgtacga	cgatgacgat	aaggatccgt	tcacttctaa	tatcaaaggc	120
ctgactcagg	cttcccgtaa	cgctaacgac	ggcatttcta	ttgcgcagac	cactgaaggt	180
gcgctgaatg	aatcaacaa	caacctgcag	cgtgtgcgtg	agttgtctgt	tcaggccact	240
aacgggacta	actctgattc	cgatctgaaa	tctatccagg	atgaaattca	gcaacgtctg	300
gaagaaatcg	atcgcgtttc	taatcagact	caatttaacg	gtgttaaagt	cctctctcag	360
gacaaccaga	tgaaaaatcca	ggtttgtgct	aacgatggtg	aaaccattac	catcgatctg	420
caaaaaatta	tcccgggaat	ttccggtggt	ggtggtggaa	ttctagactc	catgggtaca	480
ttaatcaatg	aagacgctgc	cgcagccaag	aaaagtaccg	ctaaccact	ggcttcaatt	540
gattctgcat	tgtcaaaaagt	ggacgcagtt	cggtcttctc	tgggggcaat	tcaaaaccgt	600
tttgattcag	ccattaccaa	ccttggaat	acggtaacca	atctgaactc	cgcgcgtagc	660
cgtatcgaag	atgctgacta	tgcaacggaa	gtttctaata	tgtctaaagc	gcagattctg	720
cagcaggctg	gtacttccgt	tctggcgcag	gctaaccagg	ttccgcaaaa	cgtcctctct	780
ttactgcgtt	ag					792

<210> 36

10 <211> 263

<212> PRT

<213> Salmonella dublin

<400> 36

ES 2 412 237 T3

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

<210> 37

<211> 807

5 <212> ADN

<213> Salmonella dublin

<400> 37

atgcgggggtt	ctcatcatca	tcatcatcat	ggtatggcta	gcatgactgg	tggaacagcaa	60
atgggtcggg	atctgtacga	cgatgacgat	aaggatccga	tggcacaagt	cattaatata	120
aacagcctgt	cgctgttgac	ccagaataac	ctgaacaaat	ctcagtcctc	actgagttcc	180
gctattgagc	gtctgtcctc	tggtctgcgt	atcaacagcg	cgaaagacga	tgccggcaggc	240
caggcgattg	ctaaccgctt	cacttcta	atcaaaaggcc	tgactcaggc	ttcccgtaac	300
gctaacgacg	gcatttctat	tgccgacagc	actgaagggtg	cgctgaatga	aatcaacaac	360
aacctgcagc	gtgtgcgtga	gttgtctgtt	caggccacta	acgggactaa	ctctgattcc	420
gatctgaaat	ctatccagga	tgaaattcag	caacgtctgg	aagaaatcga	tcgcgtttct	480
aatcagactc	aatttaacgg	tggttaaagtc	ctctctcagg	acaaccagat	gaaaatccag	540
gttggtgcta	acgatgggtga	aaccattacc	atcgatctgc	aaaaaattga	tgtagaaagc	600
cttggcctta	tcccgggaat	ttccggtggt	ggtggtggaa	ttctagactc	catgggtaca	660
ttaatcaatg	aagacgctgc	cgacgccaag	aaaagtaccg	ctaaccact	ggcttcaatt	720
gattctgcat	tgtcaaaagt	ggacgcagtt	cgttcttctc	tgggggcaat	tcaaaaccgt	780
tttgattcag	ccattaccaa	ccttttag				807

<210> 38

<211> 268

10 <212> PRT

<213> Salmonella dublin

<400> 38

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

<210> 39

<211> 786

5 <212> ADN

<213> Salmonella dublin

<400> 39

atgcgggggtt	ctcatcatca	tcatcatcat	ggtatggcta	gcatgactgg	tgacagcaa	60
atgggtcggg	atctgtacga	cgatgacgat	aaggatccga	tggcacaagt	cattaataca	120
aacagcctgt	cgctgttgac	ccagaataac	ctgaacaaat	ctcagtcctc	actgagttcc	180
gctattgagc	gtctgtcctc	tggtctgcgt	atcaacagcg	cgaaagacga	tcgggcaggc	240
caggcgattg	ctaaccgctt	cacttcta	atcaaaggcc	tgactcaggc	ttcccgtaac	300
gctaacgacg	gcatttctat	tgcgacagacc	actgaagggtg	cgctgaatga	aatcaacaac	360
aacctgcagc	gtgtgcgtga	gttgtctgtt	caggccacta	acgggactaa	ctctgattcc	420
gatctgaaat	ctatccagga	tgaaattcag	caacgtctgg	aagaaatcga	tcgcgtttct	480
aatcagactc	aatttaacgg	tgttaaagtc	ctctctcagg	acaaccagat	gaaaatccag	540
gttggtgcta	acgatgggtga	aaccattacc	atcgatctgc	aaaaaattat	cccgggaatt	600
tccggtgggtg	gtgggtggaat	tctagactcc	atgggtacat	taatcaatga	agacgctgcc	660
gcagccaaga	aaagtaccgc	taaccactg	gcttcaattg	attctgcatt	gtcaaaaagtg	720
gacgcagttc	gttcttctct	gggggcaatt	caaaaccggt	ttgattcagc	cattaccaac	780
cttttag						786

<210> 40

<211> 261

10 <212> PRT

<213> Salmonella dublin

<400> 40

ES 2 412 237 T3

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

<210> 41

<211> 849

5 <212> ADN

<213> Salmonella dublin

<400> 41

atgcgggggtt	ctcatcatca	tcatcatcat	ggtatggcta	gcatgactgg	tggaacagcaa	60
atgggtcggg	atctgtacga	cgatgacgat	aaggatccga	tggcacaagt	cattaataca	120
aacagcctgt	cgctgttgac	ccagaataac	ctgaacaaat	ctcagtcctc	actgagttcc	180
gctattgagc	gtctgtcctc	tggtctgcgt	atcaacagcg	cgaaagacga	tcgggcaggc	240
caggcgattg	ctaaccgctt	cacttcta	atcaaaggcc	tgactcaggc	ttcccgtaac	300
gctaacgacg	gcatttctat	tgcgagacc	actgaagggtg	cgctgaatga	aatcaacaac	360
aacctgcagc	gtgtgcgtga	gttgctgtt	caggccacta	acgggactaa	ctctgattcc	420
gatctgaaat	ctatccagga	tgaaattcag	caacgtctgg	aagaaatcga	tcgcgtttct	480
aatcagatcc	cggaatttc	cggtggtggt	ggtggaattc	tagactccat	gggtacatta	540
atcaatgaag	acgctgccgc	agccaagaaa	agtaccgcta	acccactggc	ttcaattgat	600
tctgcattgt	caaaaagtga	cgagttcgt	tcttctctgg	gggcaattca	aaaccgtttt	660
gattcagcca	ttaccaacct	tggaataacg	gtaaccaatc	tgaactccgc	gcgtagccgt	720
atcgaagatg	ctgactatgc	aacggaagtt	tctaatatgt	ctaaagcgca	gattctgcag	780
caggctggta	cttccgttct	ggcgagcgct	aaccaggttc	cgcaaaacgt	cctctcttta	840
ctgcgttag						849

<210> 42

10 <211> 282

<212> PRT

<213> Salmonella dublin

<400> 42

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

<210> 43

<211> 690

5 <212> ADN

<213> Salmonella dublin

<400> 43

atgcgggggtt	ctcatcatca	tcatcatcat	ggtatggcta	gcatgactgg	tggacagcaa	60
atgggtcggg	atctgtacga	cgatgacgat	aaggatccgt	tcacttctaa	tatcaaaggc	120
ctgactcagg	cttcccgtaa	cgctaacgac	ggcatttcta	ttgcgcagac	cactgaaggt	180
gcgctgaatg	aatcaacaa	caacctgcag	cgtgtgcgtg	agttgtctgt	tcaggccact	240
aacgggacta	actctgattc	cgatctgaaa	tctatccagg	atgaaattca	gcaacgtctg	300
gaagaaatcg	atcgcgtttc	taatcagatc	ccgggaattt	ccggtggtgg	tggtggaatt	360
ctagactcca	tgggtacatt	aatcaatgaa	gacgctgccg	cagccaagaa	aagtaccgct	420
aaccactggg	cttcaattga	ttctgcattg	tcaaaagtgg	acgcagttcg	ttcttctctg	480
ggggcaattc	aaaaccgttt	tgattcagcc	attaccaacc	ttggcaatac	ggtaaccaat	540
ctgaactccg	cgcgtagccg	tatcgaagat	gctgactatg	caacggaagt	ttctaatatg	600
tctaaagcgc	agattctgca	gcaggctggt	acttccgttc	tggcgcaggc	taaccaggtt	660
ccgcaaaacg	tcctctcttt	actgcgttag				690

<210> 44

10 <211> 229

<212> PRT

<213> Salmonella dublin

<400> 44

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

<210> 45

<211> 684

5 <212> ADN

<213> Salmonella dublin

<400> 45

atgcgggggtt ctcacatcatca tcatcatcatc ggtatggcta gcatgactgg tggacagcaa	60
atgggtcggg atctgtacga cgatgacgat aaggatccga tggcacaagt cattaatata	120
aacagcctgt cgctgttgac ccagaataac ctgaacaaat ctcaagtcctc actgagttcc	180
gctattgagc gtctgtcctc tggctctgcgt atcaacagcg cgaaagacga tgcggcaggc	240
caggcgattg ctaaccgctt cacttctaata atcaaaggcc tgactcaggc ttcccgtaac	300
gctaacgacg gcatttctat tgcgcagacc actgaagggtg cgctgaatga aatcaacaac	360
aacctgcagc gtgtgcgtga gttgtctgtt caggccacta acgggactaa ctctgattcc	420
gatctgaaat ctatccagga tgaaattcag caacgtctgg aagaaatcga tcgcgtttct	480
aatcagatcc cgggaatttc cgggtggtggt ggtggaattc tagactccat gggtagatta	540
atcaatgaag acgctgccgc agccaagaaa agtaccgcta acccaactggc ttcaattgat	600
tctgcattgt caaaaagtga cgcagttcgt tcttctctgg gggcaattca aaaccgtttt	660
gattcagcca ttaccaacct ttag	684

<210> 46

10 <211> 227

<212> PRT

<213> Salmonella dublin

<400> 46

```

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

```

<210> 47

<211> 525

5 <212> ADN

<213> Salmonella dublin

<400> 47

```

atgcgggggtt ctcatcatca tcatcatcat ggtatggcta gcatgactgg tggacagcaa      60
atgggtcggg atctgtacga cgatgacgat aaggatccgt tcacttctaa tatcaaaggc      120
ctgactcagg cttcccgtaa cgctaacgac ggcatttcta ttgcgcagac cactgaaggt      180
gcgctgaatg aaatcaacaa caacctgcag cgtgtgcgtg agttgtctgt tcaggccact      240
aacgggacta actctgattc cgatctgaaa tctatccagg atgaaattca gcaacgtctg      300
gaagaaatcg atcgcgtttc taatcagatc ccgggaattt ccggtggtgg tgggtggaatt      360
ctagactcca tgggtacatt aatcaatgaa gacgctgccg cagccaagaa aagtaccgct      420
aaccactgg cttcaattga ttctgcattg tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg      480
ggggcaattc aaaaccgttt tgattcagcc attaccaacc ttttag      525

```

<210> 48

10 <211> 174

<212> PRT

<213> Salmonella dublin

<400> 48

```

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

```

15 <210> 49

<211> 762

<212> ADN

<213> Salmonella dublin

<400> 49

```

atgcgggggtt ctcacatcatca tcatcatcat ggtatggcta gcatgactgg tggacagcaa    60
atgggtcggg atctgtacga cgatgacgat aaggatccga tggcacaagt cattaataca    120
aacagcctgt cgctgttgac ccagaataac ctgaacaaat ctcagtcctc actgagttcc    180
gctattgagc gtctgtcctc tgggtctgcgt atcaacagcg cgaaagacga tgcggcaggc    240
caggcgattg ctaaccgctt cacttcta atcaaaaggcc tgactcaggc ttcccgtaac    300
gctaacgacg gcatttctat tgcgcagacc actgaagggt cgctgaatga aatcaacaac    360
aacctgcagc gtgtgctgga gttgtctgtt caggccacta tcccgggaat ttccggtggt    420
gggtggtggaa ttctagactc catgggtaca ttaatcaatg aagacgctgc cgcagccaag    480
aaaagtaccg ctaaccact ggcttcaatt gattctgcat tgtcaaaagt ggacgcagtt    540
cgttcttctc tgggggcaat tcaaaaccgt tttgattcag ccattaccaa ccttgcaat    600
5 acggtaacca atctgaactc cgcgcgtagc cgtatcgaag atgctgacta tgcaacggaa    660
gtttctaata tgtctaaagc gcagattctg cagcaggctg gtacttccgt tctggcgag    720
gctaaccagg ttccgcaaaa gctcctctct ttactgcgtt ag    762

```

<210> 50

<211> 253

<212> PRT

10 <213> Salmonella dublin

<400> 50

```

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

```

<210> 51

<211> 597

15 <212> ADN

<213> Salmonella dublin

<400> 51

```

atgcgggggtt ctcacatcatca tcatcatcat ggtatggcta gcatgactgg tggacagcaa    60
atgggtcggg atctgtacga cgatgacgat aaggatccga tggcacaagt cattaataca    120
aacagcctgt cgctgttgac ccagaataac ctgaacaaat ctcagtcctc actgagttcc    180
gctattgagc gtctgtcctc tgggtctgcgt atcaacagcg cgaaagacga tgcggcaggc    240
caggcgattg ctaaccgctt cacttcta atcaaaaggcc tgactcaggc ttcccgtaac    300
gctaacgacg gcatttctat tgcgcagacc actgaagggt cgctgaatga aatcaacaac    360
aacctgcagc gtgtgctgga gttgtctgtt caggccacta tcccgggaat ttccggtggt    420
gggtggtggaa ttctagactc catgggtaca ttaatcaatg aagacgctgc cgcagccaag    480
aaaagtaccg ctaaccact ggcttcaatt gattctgcat tgtcaaaagt ggacgcagtt    540
cgttcttctc tgggggcaat tcaaaaccgt tttgattcag ccattaccaa cctttag    597

```

<210> 52

<211> 198

<212> PRT

20

<213> Salmonella dublin

<400> 52

```

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

```

<210> 53

5 <211> 672

<212> ADN

<213> Salmonella dublin

<400> 53

```

atgcgggggtt ctcacatcatca tcacatcatcat ggtatgggcta gcatgactgg tggacagcaa      60
atgggtcggg atctgtacga cgatgacgat aaggatccga tggcacaagt cattaataca      120
aacagcctgt cgctgttgac ccagaataac ctgaacaaat ctcagtcctc actgagttcc      180
gctattgagc gtctgtcctc tggctgcgt atcaacagcg cgaaagacga tgcggcaggc      240
caggcgattg ctaaccgctt cacttctaata tcaaaaggcc tgactcaggc ttcccgtaac      300
gctaacgaca tcccgggaat ttccggtggt ggtggtggaa ttctagactc catgggtaca      360
ttaatcaatg aagacgctgc cgcagccaag aaaagtaccg ctaaccact ggcttcaatt      420
gattctgcat tgtcaaaagt ggacgcagtt cgttcttctc tgggggcaat tcaaaaccgt      480
tttgattcag ccattaccaa ccttggaat acggtaacca atctgaactc cgcgcgtagc      540
cgtatcgaag atgtgacta tgcaacggaa gtttctaata tgtctaaagc gcagattctg      600
cagcaggctg gtacttccgt tctggcgag gctaaccagg ttccgcaaaa cgtcctctct      660
ttactgcgtt ag                                     672

```

10 <210> 54

<211> 223

<212> PRT

<213> Salmonella dublin

<400> 54

```

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

```

15

Gln	Ala	Ile	Ala	Asn	Arg	Phe	Thr	Ser	Asn	Ile	Lys	Gly	Leu	Thr	Gln
			85					90					95		
Ala	Ser	Arg	Asn	Ala	Asn	Asp	Ile	Pro	Gly	Ile	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
			100					105					110		
Gly	Ile	Leu	Asp	Ser	Met	Gly	Thr	Leu	Ile	Asn	Glu	Asp	Ala	Ala	Ala
			115				120					125			
Ala	Lys	Lys	Ser	Thr	Ala	Asn	Pro	Leu	Ala	Ser	Ile	Asp	Ser	Ala	Leu
			130			135					140				
Ser	Lys	Val	Asp	Ala	Val	Arg	Ser	Ser	Leu	Gly	Ala	Ile	Gln	Asn	Arg
					150					155				160	
Phe	Asp	Ser	Ala	Ile	Thr	Asn	Leu	Gly	Asn	Thr	Val	Thr	Asn	Leu	Asn
				165					170					175	
Ser	Ala	Arg	Ser	Arg	Ile	Glu	Asp	Ala	Asp	Tyr	Ala	Thr	Glu	Val	Ser
			180					185					190		
Asn	Met	Ser	Lys	Ala	Gln	Ile	Leu	Gln	Gln	Ala	Gly	Thr	Ser	Val	Leu
			195				200					205			
Ala	Gln	Ala	Asn	Gln	Val	Pro	Gln	Asn	Val	Leu	Ser	Leu	Leu	Arg	
			210			215					220				

<210> 55

<211> 507

<212> ADN

5 <213> Salmonella dublin

<400> 55

atgctgggggtt	ctcatcatca	tcatcatcat	ggtatggcta	gcatgactgg	tggacagcaa	60
atggggtcggg	atctgtacga	cgatgacgat	aaggatccga	tggcacaagt	cattaataca	120
aacagcctgt	cgctgtgtgc	ccagaataac	ctgaacaaat	ctcagctctc	actgagttcc	180
gctattgagc	gtgtgtcttc	tggatctcgt	atcaacagcg	cgaagacga	tgcggcagcg	240
caggcgattg	ctaaccgctt	cacttctaat	atcaaaggcc	tgactcaggc	ttcccgtaac	300
gctaacgaca	tcccgggaat	ttccggtggt	ggtgggtgaa	ttctagactc	catgggtaca	360
ttaatcaatg	aagacgctgc	cgcagccaag	aaaagtaccg	ctaaccctac	ggcttcaatt	420
gattctgcac	tgtcaaaagt	ggacgcagtt	cgttcttctc	tgggggcaat	tcaaaaccgt	480
tttgattcac	ccattaccaa	cccttag				507

<210> 56

<211> 168

10 <212> PRT

<213> Salmonella dublin

<400> 56

[illegible]

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende flagelina para su uso como medicamento para tratar un tejido de un mamífero frente a los efectos de la reperfusión.
2. La composición que comprende flagelina para su uso como medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la reperfusión puede deberse a una lesión.
3. La composición que comprende flagelina para su uso como medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la lesión es isquemia o hipoxia.
4. La composición que comprende flagelina para su uso como medicamento de acuerdo con la reivindicación 3, en la que la isquemia se selecciona del grupo que consiste en taquicardia, infarto, insuficiencia renal aguda, ictus, hipotensión, embolia, tromboembolia (coágulos sanguíneos), drepanocitosis, presión localizada en las extremidades del cuerpo y tumores.
5. La composición que comprende flagelina para su uso como medicamento de acuerdo con la reivindicación 3, en la que la hipoxia se selecciona del grupo que consiste en hipoxia hipoxémica (intoxicación por monóxido de carbono; apnea del sueño, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, parada respiratoria; derivaciones), hipoxia anémica (contenido bajo en O₂), hipoxia hipoxémica e hipoxia histotóxica.
6. La composición que comprende flagelina para su uso como medicamento de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la lesión se selecciona del grupo que consiste en infarto de miocardio, ictus e insuficiencia renal aguda.
7. La composición que comprende flagelina para su uso como medicamento de acuerdo con la reivindicación 4, en la que la presión localizada se debe a un torniquete.
8. La composición que comprende flagelina para su uso como medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición se administra antes de, junto con, o después de la entrada de oxígeno.
9. La composición que comprende flagelina para su uso como medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el tejido se selecciona del grupo que consiste en: tubo digestivo, pulmón, riñón, hígado, aparato cardiovascular, endotelio de los vasos sanguíneos, sistema nervioso central, sistema nervioso periférico, músculo, hueso y folículo piloso.
10. La composición que comprende flagelina para su uso como medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición se administra en combinación con un antioxidante.
11. La composición que comprende flagelina para su uso como medicamento de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en amifostina y vitamina E.
12. Una composición que comprende un agonista del receptor tipo Toll 5 (TLR5) para su uso ****como medicamento para tratar un tejido de un mamífero frente a los efectos de la reperfusión.

Figura 1

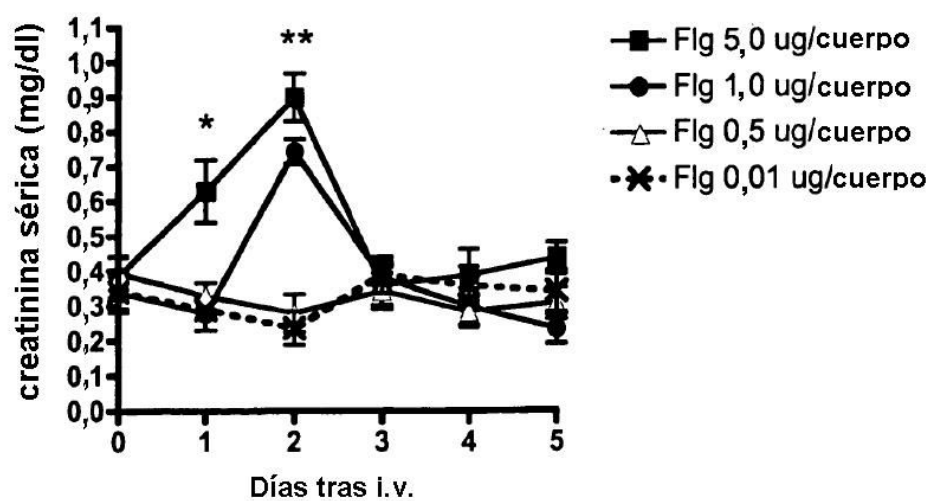


Figura 2

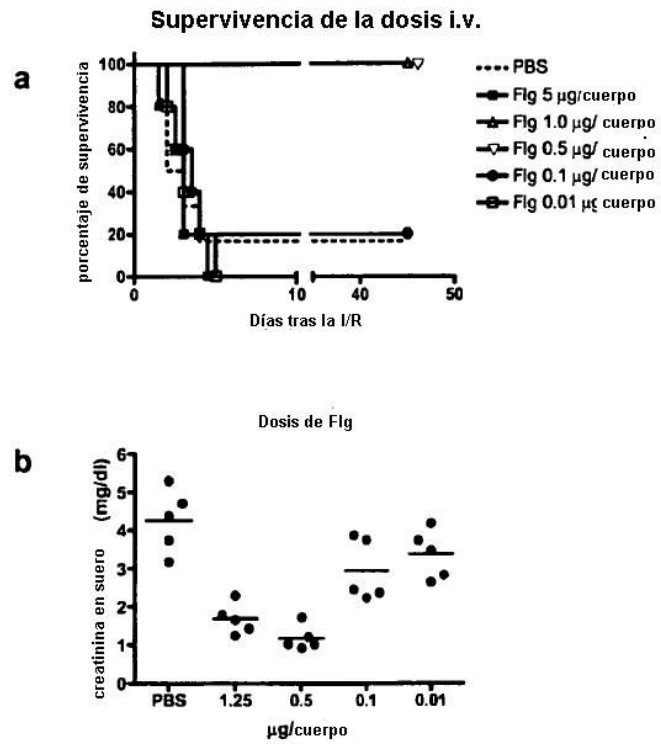


Figura 3

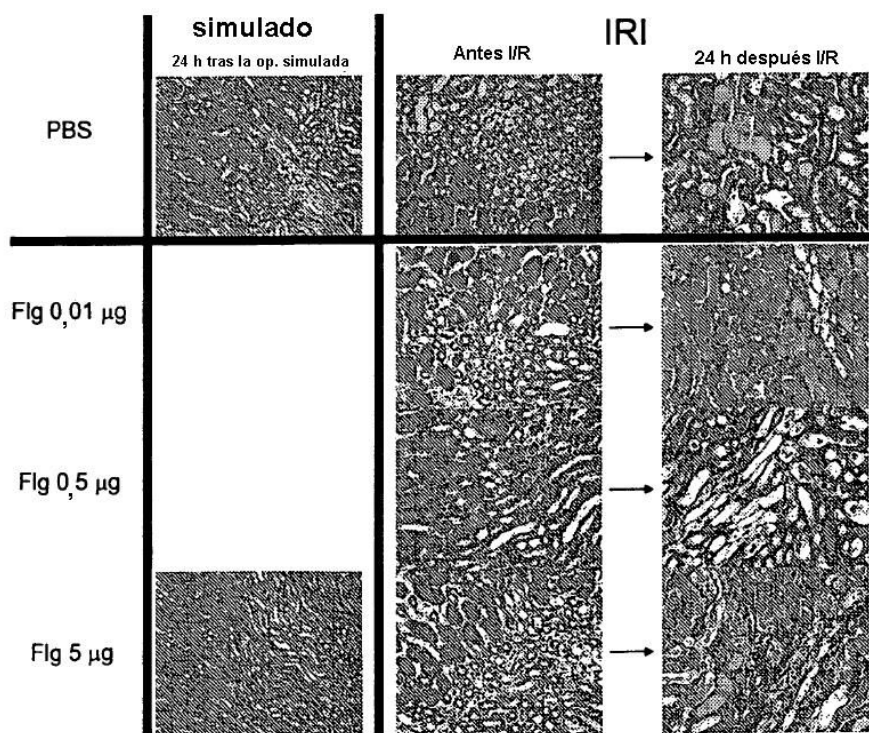
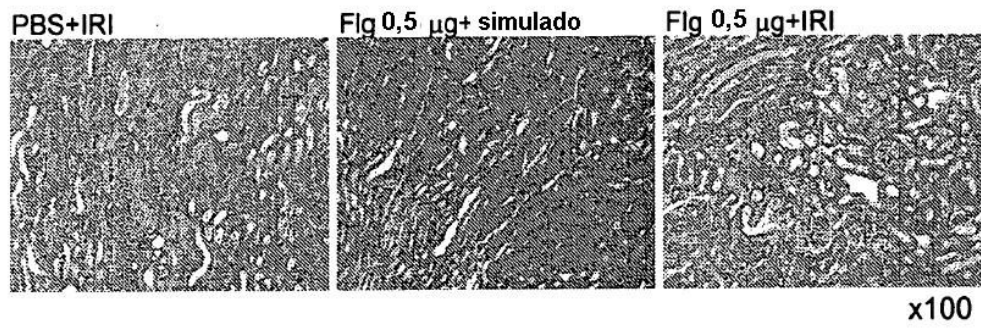
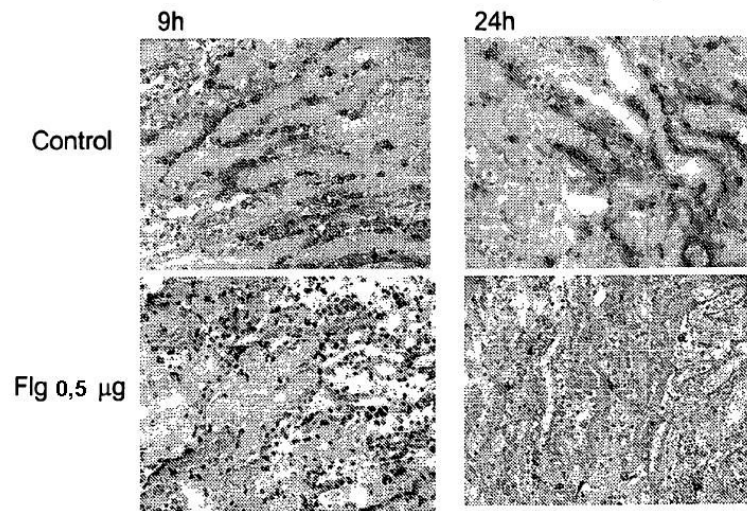


Figura 4



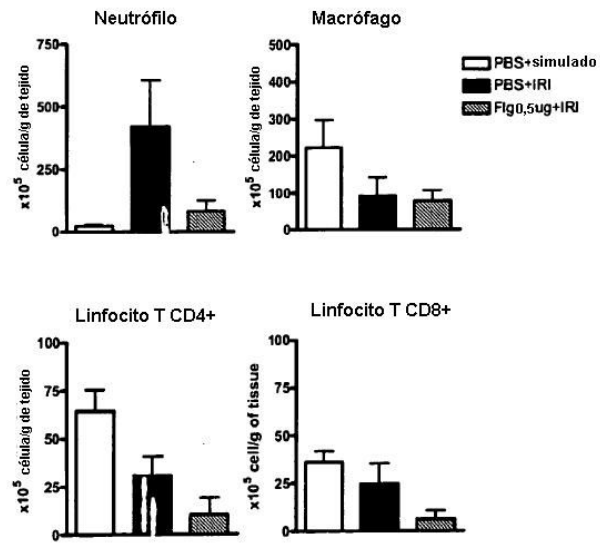
Día 7 tras la reperusión

Figura 5a



Tinción inmunohistoquímica de RB6, aumento x 200

Figura 5b



24 h tras la I/R

Figura 5c

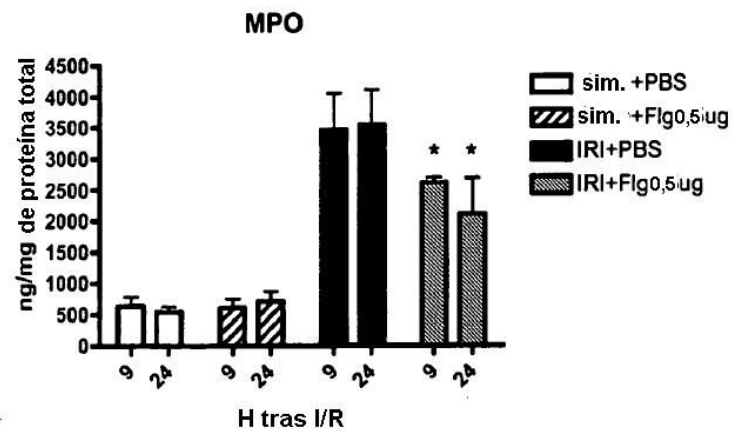


Figura 6

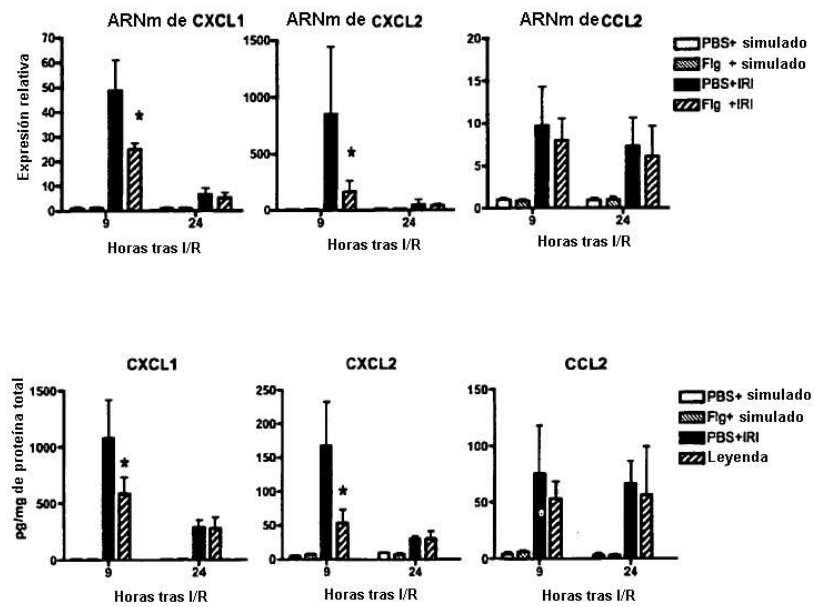


Figura 6b

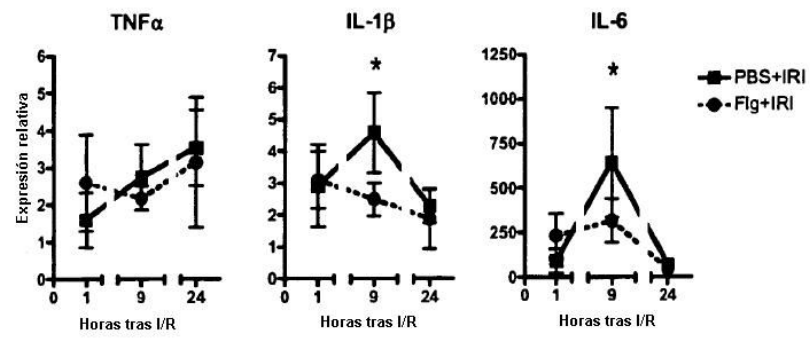


Figura 7

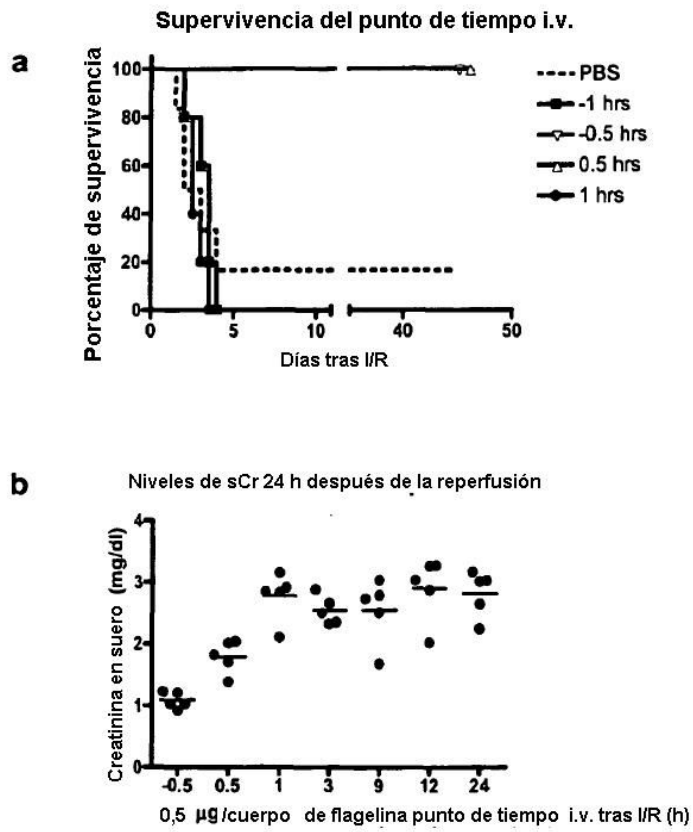


Figura 7c

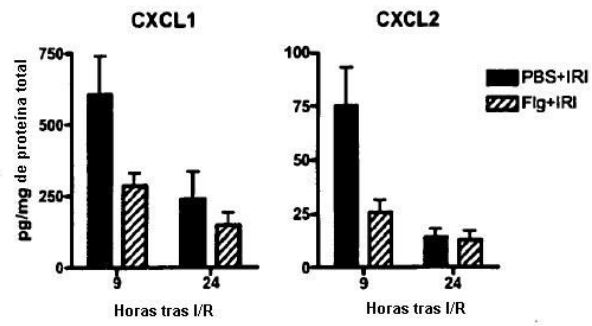


Figura 8

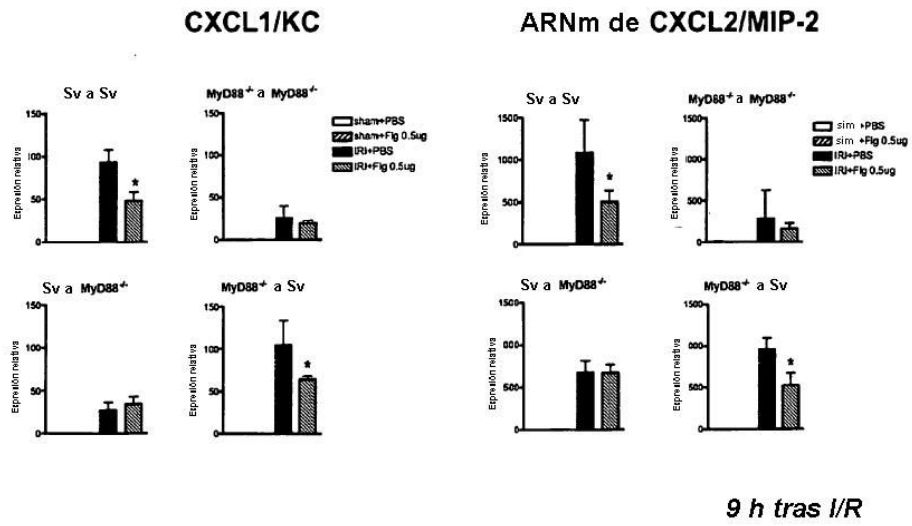


Figura 9

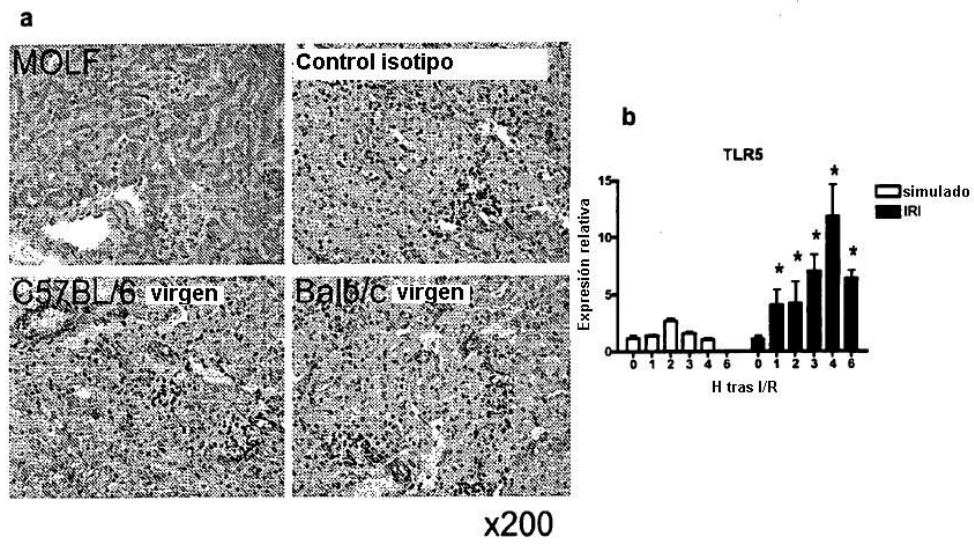


Figura 10

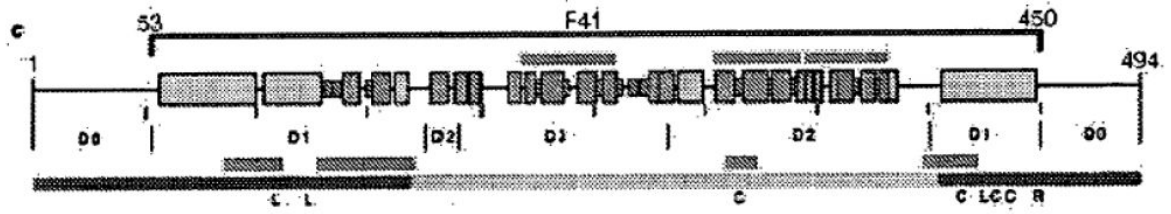


Figura 11

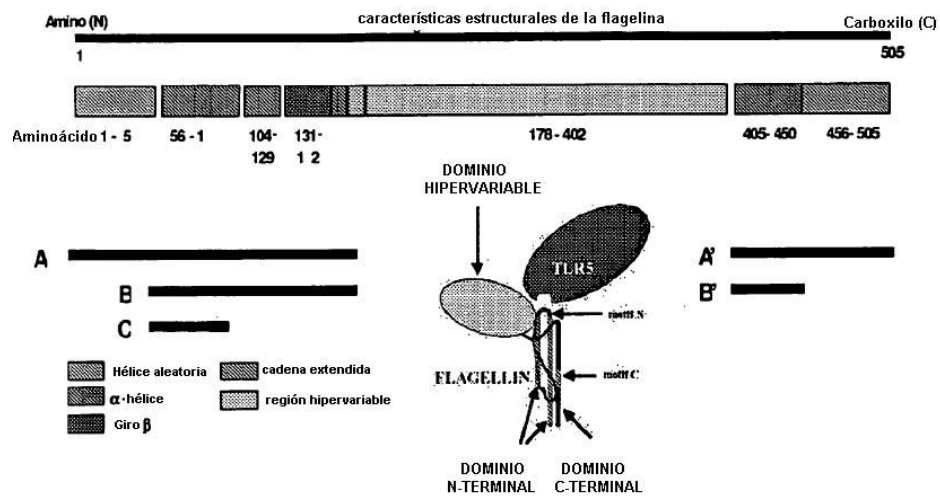


Figura 12

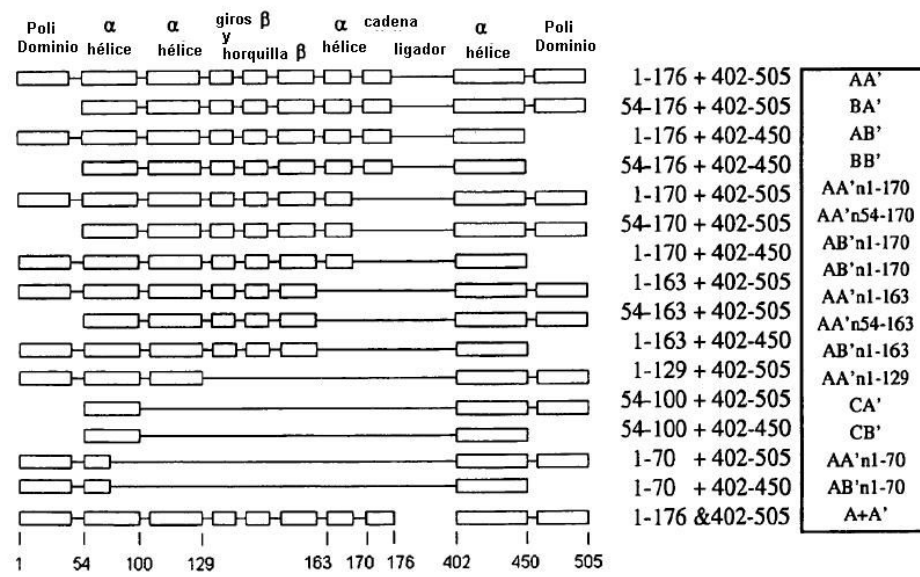


Figura 13

AA'

Secuencia de nucleótidos (990 pb):

ATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAA
 ATGGGTCGGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCCGATGGCACAAGTCATTAATACA
 AACAGCCTGTCGCTGTTGACCCAGAATAACCTGAACAAATCTCAGTCCTCACTGAGTTCC
 GCTATTGAGCGTCTGTCTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGC
 CAGGCGATTGCTAACCGCTTCACITCTAATATCAAAGGCCIGACTCAGGCTTCCCGTAAC
 GCTAACGACGCGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAAC
 AACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTTCAAGGCCACTAACGGGACTAATCTGATTCC
 GATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGCTCGGAAGAAATCGATCGCGTTTCT
 AATCAGACTCAATTTAACGGTGTAAAGTCTCTCTCAGGACAACAGATGAAATCCAG
 GTTGTGCTAACGATGGTGAAACCAATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGC
 CTITGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAAATCCCGGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGGAAAT
 CTAGACTCCATGGGTACATTAAATCAATGAAGACGCTGCCGAGCCAAGAAAAGTACCGCT
 AACCACCTGGCTTCAATGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCGAGTTCGTTCTTCTCTG
 GGGGCAATTCAAAACCGTTTTGATTGAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAAT
 CTGAATCCGCGCTAGCCGATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATG
 TCTAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAAGGT
 CCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGCGTTAG

Secuencia de proteínas (329 AA):

MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDPMAQVINTNSLSLLTQNNLNKSQSSLSAIERLSS
 GLRINSADDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQVRRELSVQATN
 GTNSDSLKSIQDEIQORLEEDRVSNQTFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSL
 GLDGFNVN**SPGISGGGGILDSM**GLINEDAAAKKSTANPLASIDSALSKVDVRSLSLGAIQNRFD
 SAITNLGNVTNLSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLR

AB'

Secuencia de nucleótidos (825 pb)

ATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAA
 ATGGGTCGGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCCGATGGCACAAGTCATTAATACA
 AACAGCCTGTCGCTGTTGACCCAGAATAACCTGAACAAATCTCAGTCCTCACTGAGTTCC
 GCTATTGAGCGTCTGTCTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGC
 CAGGCGATTGCTAACCGCTTCACITCTAATATCAAAGGCCIGACTCAGGCTTCCCGTAAC
 GCTAACGACGCGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAAC
 AACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTTCAAGGCCACTAACGGGACTAATCTGATTCC
 GATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGCTCGGAAGAAATCGATCGCGTTTCT
 AATCAGACTCAATTTAACGGTGTAAAGTCTCTCTCAGGACAACAGATGAAATCCAG
 GTTGTGCTAACGATGGTGAAACCAATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGC
 CTITGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAAATCCCGGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGGAAAT
 CTAGACTCCATGGGTACATTAAATCAATGAAGACGCTGCCGAGCCAAGAAAAGTACCGCT
 AACCACCTGGCTTCAATGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCGAGTTCGTTCTTCTCTG
 GGGGCAATTCAAAACCGTTTTGATTGAGCCATTACCAACCTTTAG

Secuencia de proteínas (274 AA):

MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDPMAQVINTNSLSLLTQNNLNKSQSSLSAIERLSS
 GLRINSADDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQVRRELSVQATN
 GTNSDSLKSIQDEIQORLEEDRVSNQTFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSL
 GLDGFNVN**SPGISGGGGILDSM**GLINEDAAAKKSTANPLASIDSALSKVDVRSLSLGAIQNRFD
 SAITNL

Figura 13 continuación

BA'

Secuencia de nucleótidos (831 pb)

ATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAA
ATGGGTCCGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCCGTTCACTTCTAATATCAAAGGC
CTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGT
GCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGCTGTTTCAAGGCCACT
AACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGCTCG
GAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCCTCTCTCAG
GACAACAGATGAAATCCAGGTGGTGCTAACGATGGTGAAACCAATTACCATCGATCTG
CAAAAAATTGATGTGAAAAGCCITGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCTCCGGGAATT
TCCGGTGGTGGTGGTGAATTCTAGACTCCATGGGTACATTAAATCAATGAAGACGCTGCC
GCAGCCAAAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAGTG
GACGCAGTTGCTTCTCTGCGGGCAATTCAAACCGTTTGTATTCAGCCATTACCAAC
CTTGGAATACGGTAACCAATCTGAATCTCCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTAT
GCAACGGAAGTTTCTAATATGCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTT
CTGCGCAGGCTAACCAAGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGCGTTAG

Protein sequence (276 AA):

MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDPFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINN
NLQVRRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQORLEEDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGE
TITIDLQKIDVKSGLDGFNVN**SPGISGGGGGILDSMGT**LINEDAAAKKSTANPLASIDSALSKVD
AVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVP
QNVLSLLR

BB'

Secuencia de nucleótidos (666 pb)

ATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAA
ATGGGTCCGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCCGTTCACTTCTAATATCAAAGGC
CTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGT
GCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGCTGTTTCAAGGCCACT
AACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGCTCG
GAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCCTCTCTCAG
GACAACAGATGAAATCCAGGTGGTGCTAACGATGGTGAAACCAATTACCAATCGATCTG
CAAAAAATTGATGTGAAAAGCCITGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCTCCGGGAATT
TCCGGTGGTGGTGGTGAATTCTAGACTCCATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCC
GCAGCCAAAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAGTG
GACGCAGTTGCTTCTCTGCGGGCAATTCAAACCGTTTGTATTCAGCCATTACCAAC
CTTTAG

Secuencia de proteínas (221 AA):

MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDPFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINN
NLQVRRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQORLEEDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGE
TITIDLQKIDVKSGLDGFNVN**SPGISGGGGGILDSMGT**LINEDAAAKKSTANPLASIDSALSKVD
AVRSSLGAIQNRFDSAITNL

CA'

Secuencia de nucleótidos (603 pb)

ATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAA
ATGGGTCCGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCCGTTCACTTCTAATATCAAAGGC
CTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGT

Figura 13, continuación

CGCGTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGCTGTTTACGGCCACT
 TCCCGGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGGAATTTAGACTCCATGGGTACATTAAATCAAT
 GAAGACGCTGCCGACGCCAAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCA
 TTGTCAAAAGTGGACGAGTTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGTTTGTATTCA
 GCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACCTCCGCGGTAGCCGTATCGAA
 GATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCT
 GGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAAGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTACTGCGT
 TAG

Secuencia de proteínas (200 AA):

MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDPFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINN
NLQVRRELSVQATSPGISGGGGGILDSMGTLINEDAAAANKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAI
QNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSSLR

CB'

Secuencia de nucleótidos (438 pb):

ATGCGGGGTTCATCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAA
 ATGGGTCCGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCCGTTCACTTCTAATAICAAAGGC
 CTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCATTGCGCAGACCACTGAAGGT
 GCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGCTGTTTACGGCCACT
 TCCCGGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGGAATTTAGACTCCATGGGTACATTAAATCAAT
 GAAGACGCTGCCGACGCCAAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCA
 TTGTCAAAAGTGGACGAGTTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGTTTGTATTCA
 GCCATTACCAACCTTAG

Secuencia de proteínas (145 AA):

MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDPFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINN
NLQVRRELSVQATSPGISGGGGGILDSMGTLINEDAAAANKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAI
QNRFDSAITNL

A

Secuencia de nucleótidos (639 pb):

ATGCGGGGTTCATCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAA
 ATGGGTCCGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCCGATGGCACAAGTCATTAAATACA
 AACAGCCTGTGCGTGTGACCCAGAAATACCTGAACAAATCTCAGTCCTCACTGAGTTCC
 GCTATTGAGCGTCTGTCCTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGC
 CAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAAC
 GCTAACGACGGCATTTCATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAAC
 AACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTTACGGCCACTAACGGGACTAATCTGATTCC
 GATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGCTTGGAAGAAATCGATCGCGTTCT
 AATCAGACTCAATTTAACGGTGTAAAGTCTCTCAGGACACACAGATGAAATCCAG
 GTTGTGCTAACGATGGTGAACCAATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGC
 CTTGGCCTTGATGGGTTCATGTTAATTCCCGGGATGA

Secuencia de proteínas (212 AA): los últimos tres aminoácidos derivan del cebador y el polilígar pRSETb

MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDPMAQVINTNSLSLLTQNNLNKSQSSLSSAIERLSS
GLRINSKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINN
NLQVRRELSVQATN
GTNSDSDLKSIQDEIQORLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSL
GLDGFNVNSPG

Figura 13, continuación

B

Secuencia de nucleótidos (480 pb):

ATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAA
 ATGGGTCGGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCCGTTCACTTCTAATATCAAAGGT
 CTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGT
 GCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTGTCTGTTCAGGCCACT
 AACGGGACTAACTCTGATTCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGCTCTG
 GAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTAAAGTCCCTGCTCAG
 GACAACGAGATGAAATCCAGGTTGGTGTCTAACGATGGTGAACCAATTACCATCGATCTG
 CAAAAAATTGATGTGAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCGGGATGA

Secuencia de proteínas (159 AA), los últimos tres aminoácidos derivan del cebador y el poliligador pRSETb:

MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDPFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINN
 NLQVRVRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQORLEEDRVSNQTFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGE
 TITIDLQKIDVKSGLDGFNVN**SPG**

C

Secuencia de nucleótidos (252 pb):

ATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAA
 ATGGGTCGGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCCGTTCACTTCTAATATCAAAGGT
 CTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGT
 GCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTGTCTGTTCAGGCCACT
 TCCCGGGATGA

Secuencia de proteínas (83 AA), los últimos tres aminoácidos derivan del cebador y el poliligador pRSETb:

MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDPFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINN
 NLQVRVRELSVQAT**SPG**

GST-A'

Secuencia de nucleótidos (1038 pb), GST resaltado:

ATGTCGCCATATACTAGGTTATTGGAAATTAAGGGGCTTGTGCAACCCACTCGACTTCTT
 TTGGATATCTTGAAGAAAAATATGAAGAGCATTTGTATGAGCGCGATGAAGGTGATAAA
 TGGGGAACAAAAAGTTGAATTGGGTTTGGAGTTCCCAATCTTCCCTATATATATGAT
 GGTATGTTAAATTAACACAGTCTATGGCCATCATACGTTATATAGCTGACAAGCACAC
 AJGTGGGCTGGTTGTCCAAAGAGCGTGCAGAGATTCAATGCTTGAAGGAGCGGTTTTC
 GATATAGATACGGTGTTCGAGAAATGCCATATAGTAAAGACTTTGAAACTCTCAAAGTT
 GATTTCTTAGCAAGCTACCTGAAATGCTGAAATGTTTGAAGATCGTTTATGTCATAAA
 ACATATTTAAATGGTGAATGTAACCCATCCTGACTTCATGTTGATGACGCTCTTGAT
 GTTGTTTTATACATGGACCCAATGTGCTGATGCGTTCCCAAAATTAGTTTGTTTTAA
 AAACGATATGAAGCTATCCCAAAATGATAGTACTTGAATCCAGCAAGTATATAGCA
 TGGCCTTTGCAGGGCTGGCAAGCCAGCTTTGGTGGTGGCGACCACTCCAAATCGGAT
 CTGGTTCGGCTGGATCCCGGGAAATTTCCGTTGGTGGTGGTGGAAATCTAGACTCCATG
 GGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGACGCCAAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCT
 TCAATIGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATICAA
 AACCGTTTIGATTACGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAATCCGCG
 CGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGCTAAAGCGCAG
 ATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAAGTTCCGCAAAACGTC
 CTCTCTTACTGCGTTAG

Secuencia de proteínas (345 AA):

Figura 13, continuación

MSPILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEHLVERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYIDGDVKLTQ
 SMAITRYIADKHNMLGGCPKERAELISMLEGAVLDIRYGVSR IAYSKD FETLKVD FLSKLEFEMLMKFE
 DRICHKTYLNGDHTVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIPOIDKYLKSSKYIAW
 PLOQWQATFGGGDHPKSDLVPRGSPGISGGGGGILDSMGTLINEDAAAANKSTANPLASIDSALSK
 VDAVRSSLGAIQNRFD SAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQAGTSVLAQANQ
 VPQNVLSLLR

GST-B'

Secuencia de nucleótidos (873 pb), GST resaltado:

ATGTCCCTTACTAGGTTATTGGAAAATTAGGGGCTTGTGCAAGCCACTCGACTTCTT
 TTGGAAATCTTGAAGAAAAATATGAAGAGCATTTGTATGAGCGGATGAAGGTGATAAA
 TGGCGAAACAAAAAGTTTGAATTGGGTTTGGAGTTTCCCAATCTTCCTTATTATATTGAT
 GGTGATGTTAAATTACACAGTCTATGGCCATCATACGTTATATAGCTGACAAGCACAC
 ATGTTGGGTGGTTGTCCAAAAGAGCGTGCAGAGATTTCAATGCTTGAGGAGCGGTTTGT
 GATATTAGATACGGTGTTCGAGAATTGCATATAGTAAAGACTTGAACACTCTCAAAGTT
 GATTTCTTAGCAAGCTACCTGAAATGCTGAAAATGTTCCGAGATCGTTTATGTCATAAA
 ACATATTATATAGGTGATCATGTAAAGCATCCTGACTTCATGTTGATGAGCGTCTTGAT
 GTTGTITATACATGGACCAATGTGCTGGATGCGTTCCCAAAATAGTTTGTITTAAT
 AAACGTATTTGAAGCTATCCCAAAATGATAGTACTTGAATCCAGCAAGTATATAGCA
 TGGCTTTTGCAGGCGTGGCAAGCCAGCTTGGTGGTGGCGACCTCTCCAAAATCGGAT
 CTGGTTCCGCTGGATCCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGAATTTCTAGACTCCATG
 GGTACATTAAATCAATGAAGACGCTGCCGACGCAAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCT
 TCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGCAATTCAA
 AACCGTTTGTATTGAGCATTAACCACTTTAG

Secuencia de proteínas (290 AA):

MSPILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEHLVERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYIDGDVKLTQ
 SMAITRYIADKHNMLGGCPKERAELISMLEGAVLDIRYGVSR IAYSKD FETLKVD FLSKLEFEMLMKFE
 DRICHKTYLNGDHTVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIPOIDKYLKSSKYIAW
 PLOQWQATFGGGDHPKSDLVPRGSPGISGGGGGILDSMGTLINEDAAAANKSTANPLASIDSALSK
 VDAVRSSLGAIQNRFD SAITNL

AA'n1-170

Secuencia de nucleótidos (972 pb)

ATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAA
 ATGGGTGCGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCCGATGGCACAAAGTCAITTAATACA
 AACAGCCGTGCGCTGTGACCCAGAATAACCTGAACAAATCTCAGTCTCACTGAGTTCC
 GCTATTGAGCGTCTGTCTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAGACGATGCGGCAGGC
 CAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGCCTGACTCAGGCTTCCGTAAC
 GCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCCTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAAC
 AACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTGAGGCCACTAACGGGACTAATCTGATTCC
 GATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGCTCGGAAGAAATCGATCGCGTTTCT
 AATCAGACTCAATTTAACGGTGTAAAGTCTCTCTCAGGACAACAGATGAAAATCCAG
 GTTGGTGCTAACGATGGTGAACCAATTACCATCGATCTGCAAAAAATGATGTGAAAAGC
 CTGGCCCTTATCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGAATTTCTAGACTCCATGGGTACA
 TTAATCAATGAAGACGCTGCCGACGCAAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATT
 GATTCGATTGTCAAAGTGGACGCAGTTCTGTTCTCTCTGGGGCAATTCAAACCGT
 TTTGATTGAGCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAATCCGCGCGTAGC
 CGTATCGAAGATGTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGCTAAAGCGCAGATTCTG
 CAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCGGTTCCGCAAAACGCTCTCTCT

Figura 13, continuación

TIAC T GCG TTAG

Secuencia de proteínas (323 AA):

MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDL YDDDDKDPMAQVINTNSLSLLTQNNLNKSQSSLSAIERLSS
GLRINS AKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNQLQVRRELSVQATN
GTNSDSLKSIQDEIQORLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSL
GLIPGISGGGGGILDSMGT LINEDAAA AKKSTANPLASIDSALS KVD AVRSSLGAIQNRFD SAITNL
GNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLR

AA'n1-163

Secuencia de nucleótidos (951 pb):

ATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATGTTATGGTAGCATGACTGGTGGACAGCAA
ATGGGTCGGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCCGATGGCACAAGTCATTAAATACA
AACAGCCTGTGCTGTGTGACCCAGAATAACCTGAACAAATCICAGTCTCTCACTGAGTTCC
GCTATTGAGCGTCTGTCTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGC
CAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGCTGACTCAGGCTTCCGTAAC
GCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAAC
AACCTGCAGCGTGTGCGTGTGCTGTCTGTTCAAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCC
GATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCT
AATCAGACTCAATTAAACGGTGTAAAGTCTCTCTCAGGACAACCATGAAATCCAG
GTTGGTGCTAACGATGGTGAACCATTAACATCGATCTGCAAAAAATTATCCCGGGAATT
TCCGGTGGTGTGGTGGGAATTCTAGACTCCATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCC
GCAGCCAAGAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAGTG
GACGCAGTTCGTTCTCTCTGGGGGCAATTCAAACCGTTTTGATTAGCCATTACCAAC
CTTGCGCAATACGGTAACCAATCTGAATCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTAT
GCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTT
CTGGCGCAGGCTAACAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGCGTTAG

Secuencia de proteínas (316 AA):

MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDL YDDDDKDPMAQVINTNSLSLLTQNNLNKSQSSLSAIERLSS
GLRINS AKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNQLQVRRELSVQATN
GTNSDSLKSIQDEIQORLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIIPGIS
GGGGGILDSMGT LINEDAAA AKKSTANPLASIDSALS KVD AVRSSLGAIQNRFD SAITNLGNTVTNL
NSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLR

AA'n54-170

Secuencia de nucleótidos (813 pb)

ATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATGTTATGGTAGCATGACTGGTGGACAGCAA
ATGGGTCGGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCCGTTCACTTCTAATATCAAAGGC
CTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGT
GCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAAGGCCACT
AACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGCTCTG
GAAGAAATCGATCGGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTAAAGTCTCTCTCAG
GACAACCAAGATGAAATCCAGGTTGGTGTAAACGATGGTGAACCATTAACATCGATCTG
CAAAAAATTGATGTGAAAGCCTTGGCCTTATCCCGGGAATTCCGGTGGTGGTGGGA
ATTCTAGACTCCATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGAGCCAAGAAAGTACC
GCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAGTGGACGCGAGTTCGTTCTTCT
CTGGGGGCAATTCAAACCGTTTTGATTAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACC
AATCTGAATCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTCTAAT
ATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAAG
GTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGCGTTAG

Figura 13, continuación

Secuencia de proteínas (270 AA):

MRGSHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDPFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINN
NLQVRRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGE
TITIDLQKIDVKSGLIPGISGGGGGILDSMGTLINEDAAAARKSTANPLASIDSALSKVDVRRSSL
GAIQNRFDIAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSL
LR

AA'n54-163

Secuencia de nucleótidos (792 pb)

ATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAA
ATGGGTCGGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCCGTTCACTTCTAATAICAAAGGC
CTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGT
GCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACT
AACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGCTCG
GAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTCTCTCAG
GACAACAGATGAAATCCAGGTGGTGCTAACGATGGTGAAACCAATTACCAATCGATCTG
CAAAAATTTATCCCGGAATTTCCGGTGGTGGTGGGAATTTAGACTCCATGGGTACA
TTAATCAATGAAGACGCTGCCGACGCAAGAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATT
GATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCGATTTCGTCTCTCTGCGGGCAATTCAAAACCGT
TTGATTACGCCATTACCAACCTTGGAATACGGTAACCAATCTGAACCTCCGCGCTAGC
CGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGCTAAAGCGCAGATTCTG
CAGCAGGCTGGTACTTCGTTCTGGCGCAGGCTAACCGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCT
TTACTGCGTTAG

Secuencia de proteínas (263 AA):

MRGSHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDPFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINN
NLQVRRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGE
TITIDLQKIIPGISGGGGGILDSMGTLINEDAAAARKSTANPLASIDSALSKVDVRRSSLGAIQNR
DSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLR

AB'n1-170 (or AA'n1-170c402-450)

Secuencia de nucleótidos (807 pb):

ATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAA
ATGGGTCGGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCCGATGGCACAAGTCATTAAATACA
AACAGCCTGTGCTGTTGACCCAGAATAACCTGAACAATCTCAGTCCTCACTGAGTTCC
GCTATTGAGCGTCTGTCTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGC
CAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAAGGCTGACTCAGGCTTCCCGTAAC
GCTAACGACGCGATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAAC
AACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCC
GATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGCTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCT
AATCAGACTCAATTTAACGGGTGTTAAAGTCCTCTCTCAGGACAACCAAGATGAAAAATCCAG
GTTGGTGCTAACGATGGTGAACCAATTACCATCGATCTGCAAAAAATGATGTGAAAAGC
CTTGGCCITATCCCGGAATTTCCGGTGGTGGTGGGAATTTAGACTCCATGGGTACA
TTAATCAATGAAGACGCTGCCGACGCAAGAAAAGTACCGCTAACCCACITGGCTTCAATT
GATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCGATTTCGTCTCTCTGCGGGCAATTCAAAACCGT
TTTGATTACGCCATTACCAACCTTTAG

Secuencia de proteínas (268 AA):

MRGSHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDPMAQVINTNSLSLLTQNNLNKSQSSLSAIERLSS
GLRINSKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNQLQVRRELSVQATN

Figura 13, continuación

GTNSDSLKSIQDEIQORLEEIDRVSNQTFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSL
GLIPGISGGGGGILDSMGTLINEDAAAAKKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFD SAITNL

AB'n1-163 (or AA'n1-163c402-450)

Secuencia de nucleótidos (786 pb)

ATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAA
ATGGGTGGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCCGATGGCACAAGTCATTAAATACA
AACAGCCTGTGCGTGTGACCCAGAATAACCTGAACAAATCTCAGTCTCACTGAGTTCC
GCTATTGAGCGTCTGTCTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGC
CAGGCGATTGCTAACCCTTCACTTCTAATATCAAGGCTGACTCAGGCTTCCCGTAAC
GCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAAC
AACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTTCAAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCC
GATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGCTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCT
AATCAGACTCAATTTAACGGTGTAAAGTCTCTCTCAGGACAACAGATGAAATCCAG
GTGGTGCTAACGATGGTGAAACCAITACCATCGATCTGCAAAAAATTATCCCGGAATT
TCCGGTGGTGGTGGTGAATTTAGACTCCATGGGTACATTAAATCAATGAAGACGCTGCC
GCAGCCAAGAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTG
GACGAGTTCTGTTCTCTCTGGGGCAATTCAAAACCGTTTGTATTAGCCATTACCAAC
CTTTAG

Secuencia de proteínas (261 AA):

MRGSHHHHHHGMASMTGGQMGRLDYDDDDKDPMAQVINTNSLSLLTQNNLNKSQSSLSAIERLSS
GLRINSKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQVRVRELSVQATN
GTNSDSLKSIQDEIQORLEEIDRVSNQTFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKI**IPGIS**
GGGGGILDSMGTLINEDAAAAKKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFD SAITNL

AA'n1-129

Secuencia de nucleótidos (849 pb)

ATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAA
ATGGGTGGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCCGATGGCACAAGTCATTAAATACA
AACAGCCTGTGCGTGTGACCCAGAATAACCTGAACAAATCTCAGTCTCACTGAGTTCC
GCTATTGAGCGTCTGTCTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGC
CAGGCGATTGCTAACCCTTCACTTCTAATATCAAGGCTGACTCAGGCTTCCCGTAAC
GCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAAC
AACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTTCAAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCC
GATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGCTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCT
AATCAGATCCCGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGAATTTAGACTCCATGGGTACATT
ATCAATGAAGACGCTGCCGACGCAAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGAT
ICTGCATTGTCAAAAGTGGACGAGTTCGTTCTTCTCTGGGGCAATTCAAAACCGTTT
GATTAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACCTCCGCGGTAGCCGT
ATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGCTAAAGCGCAGATTCTGCAG
CAGGCTGGTACTTCCGTCTGCGCAGGCTAACCAAGTTCCGCAAAACGTCCTCTTTA
CTGCGTTAG

Secuencia de proteínas (282 AA):

MRGSHHHHHHGMASMTGGQMGRLDYDDDDKDPMAQVINTNSLSLLTQNNLNKSQSSLSAIERLSS
GLRINSKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQVRVRELSVQATN
GTNSDSLKSIQDEIQORLEEIDRVSNQIPGISGGGGGILDSMGTLINEDAAAAKKSTANPLASIDS
ALSKVDAVRSSLGAIQNRFD SAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQAGTSVLA
QANQVPQNVLSLLR

Figura 13, continuación

AA'n54-129

Secuencia de nucleótidos (690 pb):

ATGCGGGGTTCTATCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAA
ATGGGTCGGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCCGTTCACTTCTAATATCAAAGGC
CTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGT
GCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTACGGCCACT
AACGGGACTAACTCTGATTCGGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGCTCG
GAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGATCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGGAATT
CTAGACTCCATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGACGCAAGAAAAGTACCGCT
AACCCACTGGCTTCAATIGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCGATTCTGTTCTCTCG
GGGGCAATTCAAAACCGTTTTGATTACGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAAT
CTGAACCTCCGCGCGTAGCCGTAICGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATG
TCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTT
CCGCAAAACGTCCTCTCTTTACGCGITAG

Secuencia de proteínas (229 AA):

MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDPFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINN
NLQVRRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQORLEEDRVSNQIPGISGGGGGILDSMGTLINEEDAAA
AKKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFD SAITNLGNVTNLSARSRIEDADYATEVSNMS
KAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLR

AB'n1-129

Secuencia de nucleótidos (689 pb)

ATGCGGGGTTCTATCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAA
ATGGGTCGGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCCGATGGCACAAGTCATTAATACA
AACAGCCTGTGCGTGTGACCCAGAATAACCTGAACAATCTCAGTCTCACTGAGTTCC
GCTATTGAGCGTCTGCTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAGACGATGCGGCAGGC
CAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGCCGACTCAGGCTTCCCGTAAC
GCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAAC
AACCTGACGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTACGGCCACTAACGGGACTAATCTGATTCC
GATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGCTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCT
AATCAGATCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGGGAATTTAGACTCCATGGGTACATTA
ATCAATGAAGACGCTGCCGACGCAAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGAT
CTGCAITGTCAAAAGTGGACGCGATTCTGTTCTCTGCGGGCAATTCAAAACCGTTTT
GATTACGCCATTACCAACCTTTAG

Secuencia de proteínas (227 AA):

MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDPMAQVINTNSLSLLTQNNLNKSQSSLSSAIERLSS
GLRINSKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNQLQVRRELSVQATN
GTNSDSLKSIQDEIQORLEEDRVSNQIPGISGGGGGILDSMGTLINEEDAAA
AKKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFD SAITNL

AB'n54-129

Secuencia de nucleótidos (525 pb):

ATGCGGGGTTCTATCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAA
ATGGGTCGGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCCGTTCACTTCTAATATCAAAGGC
CTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGT
GCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTACGGCCACT

Figura 13, continuación

AACGGGACTAATCTGATTCGGATCIGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCG
GAAGAAATCGATCGCTTTCTAATCAGATCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGGAATT
CTAGACTCCATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGACGCCAAGAAAAGTACCGCT
AACCCACTGGCTTCAATGATTCGTCATTCGCAAAAGTGGACGAGTTCGTTCTCTCTG
GGGGCAATTCAAAACCGTTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTTAG

Secuencia de proteínas (174 AA):

MRGSHHHHHHGMASMTGGQMQGRDLYDDDDKDPFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINN
NLQVRRELSVQATNGTNSDSLKSIQDEIQORLEEIDRVSNQIPGISGGGGGILDSMGTLINEDAAA
AKKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNL

AA'n1-100

Secuencia de nucleótidos (762 pb)

ATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAA
ATGGGTCGGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCCGATGGCACAAGTCATTAATACA
AACAGCCTGTCGCTGTTGACCCAGAATAACCTGAACAAATCTCAGTCCTCACTGAGTTCC
GCTATTGAGCGTCTGTCTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGC
CAGGCGATTGCTAACCGCTTCACCTCTAATATCAAAGGCTGACTCAGGCTTCCCGTAAC
GCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAAC
AACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTTACGGCCACTATCCCGGGAATTTCCGGTGGT
GGTGGTGGGAATTTCTAGACTCCATGGGTACATTAAATCAATGAAGACGCTGCCGACGCCAAG
AAAAGTACCGCTAACCCACIGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAGTGGACGCAGTT
CGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGTTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAAT
ACGGTAACCAATCTGAAGTCCGCGCTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAA
GTTTCTAATATGCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAG
GCTAACCAAGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGCGTTAG

Protein sequence (253 AA):

MRGSHHHHHHGMASMTGGQMQGRDLYDDDDKDPMAQVINTNSLSLLTQNNLNKSQSSLSIAIERLSS
GLRINSKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQVRRELSVQATI
PGISGGGGGILDSMGTLINEDAAAANKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNT
VTNLSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQOAGTSVLAQANQVPQNVLSLLR

AB'n1-100

Secuencia de nucleótidos (597 pb):

ATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAA
ATGGGTCGGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCCGATGGCACAAGTCATTAATACA
AACAGCCTGTCGCTGTTGACCCAGAATAACCTGAACAAATCTCAGTCCTCACTGAGTTCC
GCTATTGAGCGTCTGTCTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGC
CAGGCGATTGCTAACCGCTTCACCTCTAATATCAAAGGCTGACTCAGGCTTCCCGTAAC
GCTAACGACGGCATTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAAC
AACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTTACGGCCACTATCCCGGGAATTTCCGGTGGT
GGTGGTGGGAATTTCTAGACTCCATGGGTACATTAAATCAATGAAGACGCTGCCGACGCCAAG
AAAAGTACCGCTAACCCACIGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAGTGGACGCAGTT
CGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGTTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTTAG

Secuencia de proteínas (198 AA):

MRGSHHHHHHGMASMTGGQMQGRDLYDDDDKDPMAQVINTNSLSLLTQNNLNKSQSSLSIAIERLSS
GLRINSKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQVRRELSVQATI
PGISGGGGGILDSMGTLINEDAAAANKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNL

Figura 13, continuación

AA'n1-70

Secuencia de nucleótidos (672 pb):

ATGCGGGTTCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAA
ATGGGTCGGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCCGATGGCACAAGTCATTAAATACA
AACAGCCTGTGCTGTGTGACCCAGAATAACCTGAACAAATCTCAGTCTCAGTGGTTC
GCTATTGAGCGTCTGTCTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGC
CAGGCGATTGCTAACCGCTTCACITCTAATATCAAAGGCTGACTCAGGCTTCCCGTAAC
GCTAACGACATCCCGGAATTCCGGTGGTGGTGGGAATCTAGACTCCATGGGTACA
TTAATCAATGAAGACGCTGCCGACGCCAAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATT
GATTCTGCATTGTCAAAAAGTGGACGACGATTCGTCTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGT
TTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAATCCGCGCTAGC
CGATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTCTAATATGCTAAAGCGCAGATTCTG
CAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACAGGTTCCGCAAAACGTCCTCT
TTACTGCGTTAG

Secuencia de proteínas (223 AA):

MRGSHHHHHGMASMTGGQMGRLDYDDDDKDPMAQVINTNSLSLLTQNNLNKSQSSLSSAIERLSS
GLRINSADDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDIPGISGGGGIILDSMGTLINEEDAAAANKSTA
NPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQ
QAGTSVLAQANQVPQNVLSLLR

AB'n1-70

Secuencia de nucleótidos (507 pb)

ATGCGGGTTCATCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAA
ATGGGTCGGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCCGATGGCACAAGTCATTAAATACA
AACAGCCTGTGCTGTGTGACCCAGAATAACCTGAACAAATCTCAGTCTCAGTGGTTC
GCTATTGAGCGTCTGTCTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGC
CAGGCGATTGCTAACCGCTTCACITCTAATATCAAAGGCTGACTCAGGCTTCCCGTAAC
GCTAACGACATCCCGGAATTCCGGTGGTGGTGGGAATCTAGACTCCATGGGTACA
TTAATCAATGAAGACGCTGCCGACGCCAAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATT
GATTCTGCATTGTCAAAAAGTGGACGACGATTCGTCTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGT
TTTGATTCAGCCATTACCAACCTTATG

Secuencia de proteínas (168 AA):

MRGSHHHHHGMASMTGGQMGRLDYDDDDKDPMAQVINTNSLSLLTQNNLNKSQSSLSSAIERLSS
GLRINSADDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDIPGISGGGGIILDSMGTLINEEDAAAANKSTA
NPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNL

Figura 14

Tinción de hematoxilina/eosina de sección del músculo de la pata trasera el día 14 después de la reperusión tras 3 horas de isquemia caliente

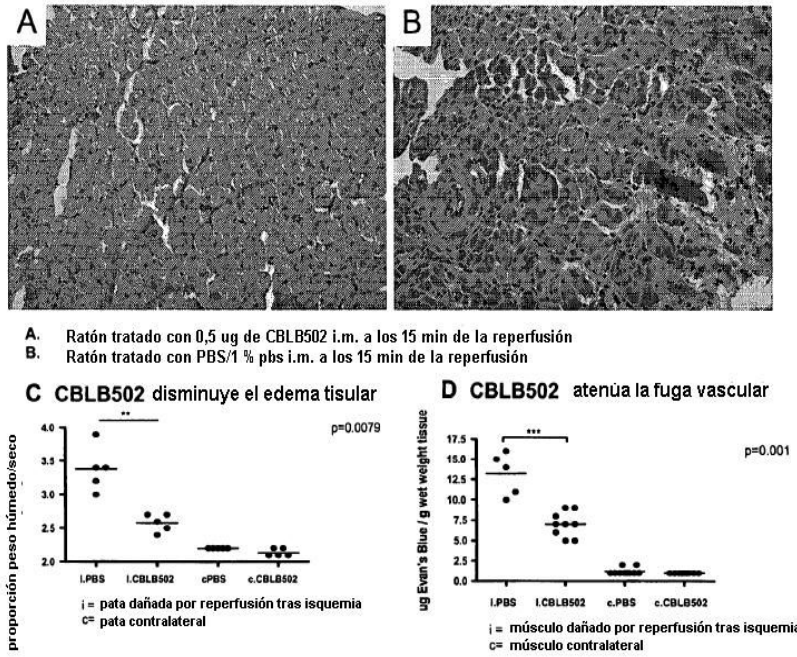


Figura 15A, continuación

Q53970	141	DNQ-MK--IQVGANDG-----	ETITIDLQ-----	KID-VKSLG----	LDGFN
P72151	141	SFGTTS--FQVGSNAY-----	ETIDISLQNASASAIGSYQVG-	SNGAGTVASVAGTA	
Q5X5M6	141	SFSGAS--FQVGANSN-----	QTINFSIG-----	SIK-ASSIGGIATATGTE	
Q6VMV6	141	NNE-MK--IQVGANDG-----	ETITINLA-----	KID-AKTLG----	LDGFN
P13713	141	DQK-LT--IQVGANDG-----	ETIDIDLK-----	KID-AKQLG----	MDTF-
Q93RK8	139	TAQNLT--FQIGANEG-----	QTMSLSIN-----	KMD-SE-----	SLK
Q02551	139	TATGAATQVSIQASDKAN-----	DLINIDLFAKGLSAGTITLGS	GSTVAGYSALSVAD	
Q09012	141	DQT-MK--IQVGANDG-----	ETIEIALD-----	KID-AKTLG----	LDNFS
Q8QNT8	141	DQK-LT--IQVGANDG-----	ETIDIDLK-----	NIN-AQSLG----	LDRFN
Q9FAB7	141	SPGSAT--FQVGANAN-----	QTITATTGNFRTNNY-GAQLT-	ASASG--AATSGAS	
Q8ZF76	140	NTT-MS--IQVGANDG-----	ETIDINLQ-----	KID-SKSLG----	LGSYS
Q7N5J4	141	DSK-MT--IQVGANDN-----	EVIDIDLK-----	KID-KBALN----	LCKFT
O33578	140	SFTGKQ--LQIGADSG-----	QTMAINVDAAAATDIGAHKISS	ASTVVADAALTDTT	
Q56826	141	DVTEMK--IQVGANDN-----	ETIGIKLG-----	KIN-SEKLN----	LKEFS
P42273	141	EKSKMT--IQVGTNDN-----	EVI2FNLD-----	KID-NDTLG----	VASDK
O31059	139	GNGDRT--VRVYAHDAGLVGSLS	QNTTKATPQMRKLEIGDSYTIG	GTTYKIG--AETVK--BAMTALK	
Q7VZC2	141	NATDMTLISIQVGAKDN-----	ETIDIKID-----	RNS-NWNLY----	DAVGT
Q9F4A4	139	GFKG-E--FQIGANSN-----	QTVKLDIG-----	NMS-AA-----	SLG
Q8P9C4	141	DPSGAL--FQVGADAG-----	QTIGINS-----	IVDAN-VDSLK--KANFAAS	
Q82UA3	141	SFASQI--FQVGANEG-----	ETIDFTD-----		
Q84IC5	140	SFSNAQ--FQIGDKAN-----	QTVNATIG-----	STN-SAKVGQTRFETGAV	

Figura 15B

```

Q53970 418 PLASTUSATSKVDVVRSSLEAIONFDSAITNLGNTVNTLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPOVNLISLLR--
P72151 401 ALAVDNDLPAIDRQALGAVONFNTIDNLNTISENATNARSRIKIDTDFAAEMASLTQVILQQAGTATLAQANQLPQAVLSLLR--
Q5X5M6 387 ARIKIDMELSVNSNEANMGAVONFESTIANLQNTSDNLSAARSRIODADYATEVSNMSKQILQQAGTATLAQANQLPQAVLSLLR--
Q6VWV6 400 PLETIDKALAKVDLRSSEAVONFDSAITNLGNTVNTLNSARSRIEDADYATEVSNMSKQILQQAGTATLAQANQLPQAVLSLLR--
P13713 284 PLATIDKALAKVDLRSSEAVONFDSAITNLGNTVNTLNSARSRIEDADYATEVSNMSKQILQQAGTATLAQANQLPQAVLSLLR--
Q33RK8 245 ALTTIKTADTTSERAKGAVONLEHTINNLTATSENLTSAESRIEDADYATEVSNMSKQILQQAGTATLAQANQLPQAVLSLLR--
Q02551 481 VIGLADNLTIMQKADGAYTLETTAKLGAENMGQAESRIEDADYATEVSNMSKQILQQAGTATLAQANQLPQAVLSLLR--
Q09012 437 PLSKIDENAKVDLRSSEAVONFDSAITNLGNTVNTLNSARSRIEDADYATEVSNMSKQILQQAGTATLAQANQLPQAVLSLLR--
Q8GNT8 329 PLATIDKALAKVDLRSSEAVONFDSAITNLGNTVNTLNSARSRIEDADYATEVSNMSKQILQQAGTATLAQANQLPQAVLSLLR--
Q9FAE7 405 ALKIDDMASVAGQKASGALQSEFTTVNLTASTENMSASRSRIQADDAETANLSRSQILQQAGTATLAQANQLPQAVLSLLR--
Q8ZF76 282 PLETIDKALAKVDLRSSEAVONFDSAITNLGNTVNTLNSARSRIEDADYATEVSNMSKQILQQAGTATLAQANQLPQAVLSLLR--
Q7NSJ4 268 PLETIDKALAKVDLRSSEAVONFDSAITNLGNTVNTLNSARSRIEDADYATEVSNMSKQILQQAGTATLAQANQLPQAVLSLLR--
Q33578 405 AIGVLDNLTAKVDLRSSEAVONFDSAITNLGNTVNTLNSARSRIEDADYATEVSNMSKQILQQAGTATLAQANQLPQAVLSLLR--
Q56826 236 PLATIDKALAKVDLRSSEAVONFDSAITNLGNTVNTLNSARSRIEDADYATEVSNMSKQILQQAGTATLAQANQLPQAVLSLLR--
P42273 280 ALATIDKALAKVDLRSSEAVONFDSAITNLGNTVNTLNSARSRIEDADYATEVSNMSKQILQQAGTATLAQANQLPQAVLSLLR--
Q31059 385 AIDAKDMLAKVDLRSSEAVONFDSAITNLGNTVNTLNSARSRIEDADYATEVSNMSKQILQQAGTATLAQANQLPQAVLSLLR--
Q7VZC2 304 ALKIDDMASVAGQKASGALQSEFTTVNLTASTENMSASRSRIQADDAETANLSRSQILQQAGTATLAQANQLPQAVLSLLR--
Q9FAA4 326 SIXTINSRIEVSQKRSKQAVONLEHTINNLTATSENLTSAESRIEDADYATEVSNMSKQILQQAGTATLAQANQLPQAVLSLLR--
Q8P9C4 312 ALEITVKAUTSVNSRADMGAVONFESTIANLQNTSDNLSAARSRIODADYATEVSNMSKQILQQAGTATLAQANQLPQAVLSLLR--
Q82UA3 192 ----IDDAKIVASTRADMGAVONFESTIANLQNTSDNLSAARSRIODADYATEVSNMSKQILQQAGTATLAQANQLPQAVLSLLR--
Q841C5 403 WQDINTATNILETRANGATONFESTIANLQNTSDNLSAARSRIODADYATEVSNMSKQILQQAGTATLAQANQLPQAVLSLLR--

```