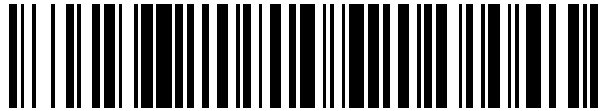


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 517 872**

51 Int. Cl.:

**A61K 39/395** (2006.01)

**C07K 16/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2008 E 08782673 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.10.2014 EP 2187964**

54 Título: **Anticuerpos humanos de alta afinidad para el factor de crecimiento nervioso humano**

30 Prioridad:

**10.08.2007 US 964224 P**

**20.09.2007 US 994526 P**

**28.01.2008 US 62860 P**

**09.07.2008 US 79259 P**

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

**04.11.2014**

73 Titular/es:

**REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.**

**(100.0%)**

**777 OLD SAW MILL RIVER ROAD**

**TARRYTOWN, NY 10591, US**

72 Inventor/es:

**REINHARDT, JOEL C.;**

**MACDONALD, LYNN;**

**TORRES, RICHARD;**

**MORRA, MARC R. y**

**MARTIN, JOEL H.**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 517 872 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Anticuerpos humanos de alta afinidad para el factor de crecimiento nervioso humano

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a anticuerpos humanos y a fragmentos de unión a antígeno de anticuerpos humanos que se unen específicamente con el factor de crecimiento nervioso humano (NGF), y a métodos terapéuticos para usar esos anticuerpos.

10

**Declaración de técnica relacionada**

El factor de crecimiento nervioso (NGF) fue la primera neurotrofina identificada, y su papel en el desarrollo y supervivencia de neuronas tanto periféricas como centrales se ha caracterizado bien. Se ha mostrado que el NGF es un factor de supervivencia y mantenimiento crítico en el desarrollo de neuronas sensoriales embrionarias y simpáticas periféricas y de neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal (Smeyne *et al.* (1994) *Nature* 368: 246-249; Crowley *et al.* (1994) *Cell* 76: 1001-1011). El NGF regula positivamente la expresión de neuropéptidos en neuronas sensoriales (Lindsay *et al.* (1989) *Nature* 337: 362-364) y su actividad está mediada mediante dos receptores unidos a membrana diferentes, el receptor TrkA y el receptor de neurotrofina común p75.

15

El NGF está elevado en líquido sinovial en pacientes que padecen artritis reumatoide y otros tipos de artritis. Se ha mostrado que los antagonistas de NGF previenen la hiperalgesia y alodinia en modelos animales de dolor inflamatorio neuropático y crónico.

20

Se describen anticuerpos anti-NGF, por ejemplo, en los documentos WO 01/78698, WO 02/096458, WO 2004/032870, Publicaciones de Patente de Estados Unidos 2005/0074821, 2004/0237124 y 2004/0219144.

**Breve resumen de la invención**

25

La invención se refiere a anticuerpos completamente humanos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente con el factor de crecimiento nervioso humano (NGF) con una  $K_D$  de 1 pM o menos y no reaccionan de forma cruzada con neurotrofina-3 (NT-3). Estos anticuerpos se caracterizan por unirse con NGF con alta afinidad, alta especificidad y por la capacidad de neutralizar la actividad de NGF. En realizaciones preferidas, el anticuerpo o fragmento del mismo se une con NGF humano aproximadamente 2-10 veces más que NGF de rata y/o NGF de ratón.

30

Los anticuerpos pueden ser de longitud completa (por ejemplo, un anticuerpo IgG1 o IgG4) o pueden comprender solamente una parte de unión a antígeno (por ejemplo, un fragmento Fab,  $F(ab')_2$  o scFv), y pueden modificarse para efectuar funcionalidad, por ejemplo, para eliminar funciones efectoras residuales (Glu que elimina funciones efectoras residuales (Reddy *et al.* (2000) *J. Immunol.* 164: 1925-1933).

35

La invención proporciona por lo tanto un anticuerpo humano o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que se une específicamente con el factor de crecimiento nervioso humano (NGF) con una  $K_D$  de 1 pM o menos, medida por resonancia de plasmón superficial, donde el anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende (a) una región determinante de complementariedad de cadena pesada 3 (HCDR3) y una CDR3 de cadena ligera (LCDR3), comprendiendo la HCDR3 y LCDR3 las secuencias de aminoácidos expuestas en SEC ID N°: 90 y 98, respectivamente, y (b) una HCDR1, HCDR2, LCDR1 y LCDR2, donde la HCDR1 es SEC ID N°: 86, HCDR2 es SEC ID N°: 88, LCDR1 es SEC ID N°: 94 y LCDR2 es SEC ID N°: 96.

40

En realizaciones específicas, el anticuerpo o fragmento del mismo comprende un par de secuencias HCVR y LCVR (HCVR/LCVR) de SEC ID N°: 108/110.

45

La invención también proporciona moléculas de ácido nucleico que codifican dichos anticuerpos anti-NGF o fragmentos de los mismos. La invención abarca también vectores de expresión recombinante que portan los ácidos nucleicos de la invención, y células hospedadoras en las que se han introducido dichos vectores, así como métodos para producir los anticuerpos cultivando las células hospedadoras en condiciones que permitan la producción de los anticuerpos, y recuperando los anticuerpos producidos.

50

La invención presenta un anticuerpo completamente humano o fragmento de anticuerpo que bloquea la actividad de NGF con una  $CI_{50}$  de menos de aproximadamente 10 nM, medida en un el ensayo basado en células PC12 *in vitro* (descrito posteriormente). En una realización preferida, el anticuerpo de la invención muestra una  $CI_{50}$  de aproximadamente 500 pM o menos; aún más preferentemente, una  $CI_{50}$  de aproximadamente 100 pM o menos; aproximadamente 50 pM o menos; o aproximadamente 25 pM o menos.

55

La invención proporciona un anticuerpo humano aislado, o una parte de unión a antígeno del mismo, que se une con el NGF con una  $K_D$  de menos de aproximadamente 1 pM, como se determina por resonancia de plasmón superficial

60

65

(BIACORE™). En una realización preferida, el anticuerpo anti-NGF humano o fragmento de anticuerpo de la invención se une con el NGF humano con una  $K_D$  de aproximadamente 0,5 pM o menos. El anticuerpo o fragmento del mismo también se une preferentemente con NGF humano con una afinidad aproximadamente 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 6 veces, 7 veces, 8 veces, 9 veces o 10 veces mayor que con el NGF de rata y aproximadamente 2 veces, 2,5 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 6 veces, 7 veces, 8 veces, 9 veces o 10 veces mayor que con el NGF de ratón.

En una realización preferida, el anticuerpo o fragmento del mismo muestra alta especificidad por el NGF humano, por ejemplo, no reacciona de forma cruzada con la neurotrofina-3 (NT-3) estrechamente relacionada. Por lo tanto, en una realización preferida, el anticuerpo de alta afinidad y alta selectividad o fragmento del mismo muestra una  $K_D$ , medida por resonancia de plasmón superficial, por el NGF humano de 1,0 pM o menos, inhibe la unión del NGF con los receptores TrkA y p75, y no reacciona de forma cruzada con la NT-3 humana. La NT-3 desempeña un papel crítico en procesos fisiológicos tales como, por ejemplo, coordinación de las neuronas motoras musculares y, por lo tanto, anticuerpos o fragmentos de anticuerpo que no reaccionan de forma cruzada con NT-3 proporcionan una ventaja terapéutica y clínica inesperada frente a los anticuerpos de la técnica anterior. Se ha mostrado que la NT-3 previene el desarrollo de hiperalgesia térmica en el modelo de CCI de dolor neuropático (véase, por ejemplo, Wilson-Gerwing *et al.* (2005) *J Neuroscience* 25: 58-767). Más recientemente, se ha mostrado que la NT-3 exógena reduce significativamente la expresión de estos canales de sodio que parecen desempeñar un papel en la generación del dolor neuropático (Wilson-Gerwing y Verge (2006) *Neuroscience* 141: 2075-2085). Estos datos sugieren un papel beneficioso de la NT-3 en el dolor neuropático.

La invención abarca anticuerpos anti-NGF que tienen un patrón de glucosilación modificado. En algunas aplicaciones, la modificación para retirar sitios de glucosilación indeseables puede ser útil, o un anticuerpo que carece de un resto de fucosa presente en la cadena de oligosacáridos, por ejemplo, para aumentar la función de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) (véase Shield *et al.* (2002) *JBC* 277: 26733). En otras aplicaciones, puede realizarse una modificación de la galactosilación para modificar la citotoxicidad dependiente de complemento (CDC).

La invención presenta una composición que comprende un anticuerpo humano recombinante o fragmento del mismo que se une específicamente con NGF y un vehículo aceptable. En un aspecto relacionado, la invención presenta una composición que es una combinación de un inhibidor de NGF y un segundo agente terapéutico. En una realización, el inhibidor de NGF es un anticuerpo o fragmento del mismo. En una realización preferida, el segundo agente terapéutico es cualquier agente terapéutico adecuado que se combine provechosamente con un inhibidor de NGF.

La invención se refiere a la inhibición de la actividad de NGF humano usando el anticuerpo anti-NGF o parte de unión a antígeno del anticuerpo de la invención. El trastorno tratado es cualquier enfermedad o afección que se mejore, alivie, inhiba o prevenga por la retirada, inhibición o reducción de la actividad de NGF. Más específicamente, la invención se refiere al tratamiento de una afección o enfermedad mediada por NGF tal como dolor inflamatorio, dolor por incisión postoperatorio, síndrome de dolor regional complejo, dolor por cáncer de hueso metastásico o primario, dolor neuropático, dolor por fractura, dolor por fractura osteoporótica, dolor resultante de quemaduras, osteoporosis, dolor de articulación gotosa, dolores asociados con crisis de anemia falciforme, y otros dolores nocicépticos, así como carcinoma hepatocelular, cáncer de mama y cirrosis hepática, administrando un inhibidor de NGF, tal como el anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la invención, como un único agente, o con un segundo agente terapéutico. En realizaciones preferidas del dolor neuropático, se tratan preferentemente neuralgia del trigémino referida, neuralgia postherpética, dolor de miembro fantasma, fibromialgia, distrofia simpática refleja y afecciones de dolor neurogénico. El segundo agente terapéutico puede ser un inhibidor de interleucina-1 (IL-1), por ejemplo, una proteína de fusión tal como la descrita en el documento U.S. 6.927.044; o un fármaco antiépiléptico, tal como gabapentina, pregabalina, topiramato; o un antidepresivo tricíclico, tal como amitriptilina; celecoxib; un antagonista de citocina, tal como una proteína antagonista o anticuerpo contra IL-1, IL-6, IL-6R, IL-18 o IL-18R. El segundo agente terapéutico puede ser una neurotrofina, por ejemplo, NT-3.

La invención también proporciona un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno como se ha descrito anteriormente para su uso para atenuar o inhibir una enfermedad o afección mediada por NGF en un ser humano. La enfermedad o afección mediada por NGF se inhibe sin deterioro significativo de la coordinación motora, y es una de dolor inflamatorio, dolor por incisión postoperatoria, dolor neuropático, dolor por fractura, dolor de articulación gotosa, neuralgia postherpética, dolor resultante de quemaduras, dolor por cáncer, osteoartritis o dolor por artritis reumatoide, ciática, dolor asociado con crisis de anemia falciforme o neuralgia postherpética.

En un aspecto relacionado, la invención proporciona el uso de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo como se ha descrito anteriormente en la preparación de un medicamento para su uso para atenuar o inhibir una enfermedad o afección mediada por NGF en un ser humano como se ha enumerado anteriormente.

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

## Descripción detallada

Debe entenderse que la presente invención no se limita a métodos particulares y condiciones experimentales descritas, ya que dichos métodos y condiciones pueden variar. También debe entenderse que la terminología usada en el presente documento es para el fin de describir solamente realizaciones particulares, y no se pretende que sea limitante, ya que el alcance de la presente invención estará limitado solamente por las reivindicaciones adjuntas.

A no ser que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que se entiende habitualmente por un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente invención. Aunque puede usarse cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento en la práctica o ensayo de la presente invención, se describen ahora los métodos y materiales preferidos.

## Definiciones

La expresión "factor de crecimiento nervioso humano" o "NGF", como se usa en el presente documento, se refiere a NGF humano que tiene la secuencia de ácido nucleico mostrada en SEC ID N°: 1 y la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 2, o un fragmento biológicamente activo del mismo.

Se entiende que el término "anticuerpo", como se usa en el presente documento, se refiere a moléculas de inmunoglobulina que comprenden cuatro cadenas polipeptídicas, dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas por enlaces disulfuro. Cada cadena pesada comprende una región variable de cadena pesada (abreviada en el presente documento como HCVR o VH) y una región constante de cadena pesada. La región constante de cadena pesada comprende tres dominios, CH1, CH2 y CH3. Cada cadena ligera comprende una región variable de cadena ligera (abreviada en el presente documento como LCVR o VL) y una región constante de cadena ligera. La región constante de cadena ligera comprende un dominio, CL. Las regiones VH y VL pueden subdividirse adicionalmente en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones marco conservadas (FR). Cada VH y VL está compuesta de tres CDR y cuatro FR, dispuestas del extremo amino terminal al carboxilo terminal en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

La expresión "parte de unión a antígeno" de un anticuerpo (o simplemente "parte de anticuerpo" o "fragmento de anticuerpo"), como se usa en el presente documento, se refiere a uno o más fragmentos de un anticuerpo que conservan la capacidad para unirse específicamente con un antígeno (por ejemplo, NGF). Se han mostrado que la función de unión a antígeno de un anticuerpo puede realizarse por fragmentos de un anticuerpo de longitud completa. Los ejemplos de fragmentos de unión abarcados dentro de la expresión "parte de unión a antígeno" de un anticuerpo incluyen (i) un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste en los dominios VL, VH, CL y CH1; (ii) un fragmento F(ab')<sub>2</sub>, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab unidos por un enlace disulfuro en la región bisagra; (iii) un fragmento Fd que consiste en los dominios VH y CH1; (iv) un fragmento Fv que consiste en los dominios VL y VH de una única rama de un anticuerpo, (v) un fragmento dAb (Ward *et al.* (1989) Nature 241: 544-546), que consiste en un dominio VH; y (vi) una región determinante de complementariedad (CDR) aislada. Además, aunque los dos dominios del fragmento Fv, VL y VH, se codifican por genes separados, se pueden unir, usando métodos recombinantes, por un enlazador sintético que permite que se compongan como una única cadena proteica en la que las regiones VL y VH se emparejan para formar moléculas monovalentes (conocidas como FV monocatenario (scFv); véase, por ejemplo, Bird *et al.* (1988) Science 242: 423-426; y Huston *et al.* (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879-5883). También se pretende que dichos anticuerpos monocatenarios estén abarcados dentro de la expresión "parte de unión a antígeno" de un anticuerpo. También están abarcadas otras formas de anticuerpos monocatenarios, tales como diacuerpos. Los diacuerpos son anticuerpos bivalentes, biespecíficos en los que se expresan dominios VH y VL en una única cadena polipeptídica, pero usando un enlazador que es demasiado corto para permitir el emparejamiento entre los dos dominios en la misma cadena, obligando de este modo a los dominios a emparejarse con dominios complementarios de otra cadena y creando dos sitios de unión a antígeno (véase, por ejemplo, Holliger *et al.* (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448; Poljak *et al.* (1994) Structure 2: 1121-1123).

Además, un anticuerpo o parte de unión a antígeno del mismo puede ser parte de moléculas de inmunoadhesión mayores, formadas por asociación covalente o no covalente del anticuerpo o parte del anticuerpo con una o más proteínas o péptidos adicionales. Los ejemplos de dichas moléculas de inmunoadhesión incluyen el uso de la región central de estreptavidina para crear una molécula scFv tetramérica (Kipriyanov *et al.* (1995) Human Antibodies and Hybridomas 6: 93-101) y uso de un resto de cisteína, un péptido marcador y un marcador de polihistidina C-terminal para realizar moléculas scFv bivalentes y biotiniladas (Kipriyanov *et al.* (1994) Mol. Immunol. 31: 1047-1058). Pueden prepararse partes de anticuerpo, tales como fragmentos Fab y F(ab')<sub>2</sub>, a partir de anticuerpos completos usando técnicas convencionales, tales como digestión con papaína o pepsina, respectivamente, de anticuerpos completos. Además, pueden obtenerse anticuerpos, partes de anticuerpos y moléculas de inmunoadhesión usando técnicas de ADN recombinante convencionales, como se ha descrito en el presente documento.

Se entiende que la expresión "anticuerpo humano", como se usa en el presente documento, incluye anticuerpos que

5 tienen regiones variables y constantes derivadas de secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humana. Los anticuerpos humanos de la invención pueden incluir restos de aminoácidos no codificados por secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humana (por ejemplo, mutaciones introducidas por mutagénesis aleatoria o específica *in vitro* o por mutación somática *in vivo*), por ejemplo en las CDR y en particular CDR3. Sin embargo, no se pretende que la expresión “anticuerpo humano”, como se usa en el presente documento, incluya anticuerpos en los que se han insertado secuencias de CDR derivadas de la línea germinal de otra especie de mamífero, tal como un ratón, en secuencias de marco conservado humanas.

10 Se entiende que la expresión “anticuerpo humano recombinante”, como se usa en el presente documento, incluye todos los anticuerpos humanos que se preparan, expresan, crean o aíslan por medios recombinantes, tales como anticuerpos expresados usando un vector de expresión recombinante transfectado en una célula hospedadora (descrita adicionalmente posteriormente), anticuerpos aislados de una biblioteca de anticuerpos humanos recombinante, combinatoria (descrita adicionalmente posteriormente), anticuerpos aislados de un animal (por ejemplo, un ratón) que es transgénico para genes de inmunoglobulina humana (véase por ejemplo, Taylor *et al.* (1992) Nucl. Acids Res. 20: 6287-6295) o anticuerpos preparados, expresados, creados o aislados por cualquier otro medio que implique corte y empalme de secuencias de genes de inmunoglobulina humana en otras secuencias de ADN. Dichos anticuerpos humanos recombinantes tienen regiones variables y constantes derivadas de secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humana. En ciertas realizaciones, sin embargo, dichos anticuerpos humanos recombinantes se someten a mutagénesis *in vitro* (o, cuando se usa un animal transgénico para secuencias Ig humanas, mutagénesis somática *in vivo*) y por lo tanto las secuencias de aminoácidos de las regiones VH y VL de los anticuerpos recombinantes son secuencias que, aunque derivan de y están relacionadas con secuencias VH y VL de línea germinal humana, pueden no existir de forma natural dentro del repertorio de línea germinal de anticuerpos humanos *in vivo*.

25 Se entiende que un “anticuerpo aislado”, como se usa en el presente documento, se refiere a un anticuerpo que está sustancialmente sin otros anticuerpos que tienen especificidades antigénicas diferentes (por ejemplo, un anticuerpo aislado que se une específicamente con NGF está sustancialmente sin anticuerpos que se unen específicamente a antígenos distintos de NGF). Un anticuerpo aislado que se une específicamente con NGF puede, sin embargo, tener reactividad cruzada con otros antígenos, tales como moléculas de NGF de otra especie. Además, un anticuerpo aislado puede estar sustancialmente sin otro material celular y/o productos químicos.

35 Se entiende que un “anticuerpo neutralizador”, como se usa en el presente documento (o un “anticuerpo que neutraliza la actividad de NGF”), se refiere a un anticuerpo cuya unión con NGF da como resultado la inhibición de la actividad biológica de NGF. Esta inhibición de la actividad biológica de NGF puede evaluarse midiendo uno o más indicadores de la actividad biológica de NGF, tal como la activación celular inducida por NGF y la unión de NGF con el receptor de NGF. Estos indicadores de la actividad biológica de NGF pueden evaluarse por uno o más de varios ensayos *in vitro* o *in vivo* convencionales conocidos en la técnica (véase ejemplos posteriores).

40 Una “CDR” o región determinante de complementariedad es una región de hipervariabilidad intercalada con regiones que están más conservadas, denominadas “regiones marco conservadas”. Un grupo de CDR puede definirse como una secuencia de aminoácidos consenso.

45 La expresión “resonancia de plasmón superficial”, como se usa en el presente documento, se refiere a un fenómeno óptico que permite el análisis de interacciones bioespecíficas en tiempo real mediante la detección de alteraciones en las concentraciones de proteínas dentro de una matriz biosensora, por ejemplo usando el sistema BIACORE™ (Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Suecia y Piscataway, N.J.).

50 Se entiende que el término “K<sub>D</sub>” como se usa en el presente documento, se refiere a la constante de disociación en equilibrio de una interacción anticuerpo-antígeno particular.

55 Se entiende que la expresión “molécula de ácido nucleico aislada”, como se usa en el presente documento en referencia a ácidos nucleicos que codifican anticuerpos o partes de anticuerpo (por ejemplo, VH, VL, CDR3) que se unen con NGF se refiere a una molécula de ácido nucleico en la que las secuencias de nucleótidos que codifican el anticuerpo o parte del anticuerpo están sin otras secuencias de nucleótidos que codifican anticuerpos o partes de anticuerpos que se unen con antígenos distintos a NGF, pudiendo dichas otras secuencias flanquear de forma natural el ácido nucleico en ADN genómico humano. Por lo tanto, por ejemplo, un ácido nucleico aislado de la invención que codifica una región VH de un anticuerpo anti-NGF no contiene otras secuencias que codifican otras regiones VH que se unen con antígenos distintos del NGF humano.

60 El término “epítipo” incluye cualquier determinante, preferentemente un determinante polipeptídico, capaz de unirse específicamente con una inmunoglobulina o receptor de linfocitos T. En ciertas realizaciones, los determinantes epitópicos incluyen agrupamientos superficiales químicamente activos de moléculas tales como aminoácidos, cadenas laterales de azúcares, grupos fosforilo, o grupos sulfonilo y, en ciertas realizaciones, pueden tener características estructurales tridimensionales específicas y/o características de carga específicas. Un epítipo es una región de un antígeno que se une con un anticuerpo. En ciertas realizaciones, se dice que un anticuerpo se une específicamente con un antígeno cuando reconoce preferentemente su antígeno diana en una mezcla compleja de

proteínas y/o macromoléculas. En realizaciones preferidas, se dice que un anticuerpo se une específicamente con un antígeno cuando la constante de disociación en equilibrio es menor de o igual a  $10^{-8}$  M, más preferentemente cuando la constante de disociación en equilibrio es menor de o igual a  $10^{-9}$  M, y más preferentemente cuando la constante de disociación es menor de o igual a  $10^{-10}$  M.

La expresión “identidad sustancial” o “sustancialmente idéntico”, cuando se hace referencia a un ácido nucleico o fragmento del mismo, indica que, cuando se alinea de forma óptima con inserciones o deleciones de nucleótidos apropiadas con otro ácido nucleico (o su cadena complementaria), hay una identidad de secuencia de nucleótidos en al menos aproximadamente el 90 %, y más preferentemente al menos aproximadamente el 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de las bases de nucleótidos, medida por cualquier algoritmo bien conocido de identidad de secuencias, tales como FASTA, BLAST o GAP, como se analiza posteriormente.

Como se aplica a los polipéptidos, la expresión “similitud sustancial” o “sustancialmente similar” significa que dos secuencias peptídicas, cuando se alinean de forma óptima, tal como por los programas GAP o BESTFIT usando pesos de hueco por defecto, comparten al menos el 90 % de identidad de secuencia, aún más preferentemente al menos el 95 %, 98 % o 99 % de identidad de secuencia. Preferentemente, las posiciones de restos que no son idénticas difieren en sustituciones de aminoácidos conservativas. Una “sustitución de aminoácidos conservativa” es una en la que un resto de aminoácido se sustituye por otro resto de aminoácido que tiene una cadena lateral (grupo R) con propiedades químicas similares (por ejemplo, carga o hidrofobicidad). En general, una sustitución de aminoácidos conservativa no cambiará sustancialmente las propiedades funcionales de una proteína. En casos donde dos o más secuencias de aminoácidos difieran entre sí por sustituciones conservativas, el porcentaje o grado de similitud puede ajustarse hacia arriba para corregir la naturaleza conservativa de la sustitución. Los expertos en la materia conocen bien medios para realizar este ajuste. Véase, por ejemplo, Pearson (1994) *Methods Mol. Biol.* 24: 307-331. Los ejemplos de grupos de aminoácidos que tienen cadenas laterales con propiedades químicas similares incluyen 1) cadenas laterales alifáticas: glicina, alanina, valina, leucina e isoleucina; 2) cadenas laterales de hidroxilo alifático: serina y treonina; 3) cadenas laterales que contienen amida: asparagina y glutamina; 4) cadenas laterales aromáticas: fenilalanina, tirosina y triptófano; 5) cadenas laterales básicas: lisina, arginina e histidina; 6) cadenas laterales ácidas: aspartato y glutamato y 7) cadenas laterales que contienen azufre: cisteína y metionina. Son grupos de sustitución de aminoácidos conservativa preferidos: valina-leucina-isoleucina, fenilalanina-tirosina, lisina-arginina, alanina-valina, glutamato-aspartato y asparagina-glutamina. Como alternativa, un reemplazo conservativo es cualquier cambio que tenga un valor positivo en la matriz de probabilidad logarítmica PAM250 divulgada en Gonnet *et al.* (1992) *Science* 256: 1443-45. Un reemplazo “moderadamente conservativo” es cualquier cambio que tenga un valor no negativo en la matriz de probabilidad logarítmica PAM250.

La similitud de secuencia para polipéptidos se mide típicamente usando software de análisis de secuencias. El software de análisis de proteínas empareja secuencias similares usando medidas de similitud asignadas a diversas sustituciones, deleciones u otras modificaciones, incluyendo sustituciones de aminoácidos conservativas. Por ejemplo, el software GCG contiene programas tales como GAP y BESTFIT que pueden usarse con parámetros por defecto para determinar la homología de secuencias o identidad de secuencias entre polipéptidos estrechamente relacionados, tales como polipéptidos homólogos de diferentes especies de organismos o entre una proteína de tipo silvestre y una muteína de la misma. Véase, por ejemplo, GCG Versión 6.1. También pueden compararse secuencias polipeptídicas usando FASTA con parámetros por defecto o recomendados; un programa en GCG Versión 6.1. FASTA (por ejemplo, FASTA2 y FASTA3) proporciona alineamientos y porcentaje de identidad de secuencia de las regiones del mejor solapamiento entre las secuencias de consulta y búsqueda (Pearson (2000) mencionado anteriormente). Otro algoritmo preferido cuando se compara una secuencia de la invención con una base de datos que contiene un gran número de secuencias de diferentes organismos es el programa informático BLAST, especialmente BLASTP o TBLASTN, usando parámetros por defecto. Véase, por ejemplo, Altschul *et al.* (1990) *J. Mol. Biol.* 215: 403-410 y Altschul *et al.* (1997) *Nucleic Acids Res.* 25: 3389-402.

## Preparación de anticuerpos humanos

Los métodos para generar anticuerpos humanos incluyen, por ejemplo, tecnología VELOCIMMUNE™, XENOMOUSE™ (Green *et al.* (1994) *Nature Genetics* 7: 13-21), el enfoque de “minilocus” y presentación de fagos. La tecnología VELOCIMMUNE™ (documento US 6.596.541, Regeneron Pharmaceuticals) abarca un método para generar un anticuerpo completamente humano de alta especificidad para un antígeno seleccionado. Esta tecnología implica la generación de un ratón transgénico que tiene un genoma que comprende regiones variables de cadena pesada y ligera humanas unidas operativamente con loci de región constante de ratón endógenos de modo que el ratón produce un anticuerpo que comprende una región variable humana y una región constante de ratón en respuesta a la estimulación antigénica. El ADN que codifica las regiones variables de las cadenas pesada y ligera del anticuerpo se aísla y se une operativamente con ADN que codifica las regiones constantes de cadena pesada y ligera humanas. El ADN se expresa después en una célula capaz de expresar el anticuerpo completamente humano. En una realización específica, la célula es una célula CHO.

Los anticuerpos pueden ser terapéuticamente útiles en el bloqueo de una interacción ligando-receptor o la inhibición de la interacción de componentes del receptor, en lugar de destruyendo células mediante la fijación de complemento y participación en citotoxicidad dependiente de complemento (CDC), o destruyendo células mediante citotoxicidad

mediada por células dependientes de anticuerpo (ADCC). La región constante de un anticuerpo es por lo tanto importante en la capacidad de un anticuerpo para fijar el complemento y mediar en la citotoxicidad dependiente de células. Por lo tanto, el isotipo de un anticuerpo puede seleccionarse basándose en si es deseable que el anticuerpo medie en la citotoxicidad.

5 Las inmunoglobulinas humanas pueden existir en dos formas que se asocian con heterogeneidad de la bisagra. En una forma, una molécula de inmunoglobulina comprende una construcción de cuatro cadenas estable de aproximadamente 150-160 kDa en la que los dímeros se mantienen juntos por un enlace disulfuro de cadena pesada intercatenario. En una segunda forma, los dímeros no se unen mediante enlaces disulfuro intercatenarios y se forma una molécula de aproximadamente 75-80 kDa compuesta de una cadena ligera y pesada acoplada covalentemente (medio anticuerpo). Estas formas han sido extremadamente difíciles de separar, incluso después de la purificación de afinidad.

15 La frecuencia de aparición de la segunda forma en diversos isotipos IgG intactos se debe, pero sin limitación, a diferencias estructurales asociadas con el isotipo de región bisagra del anticuerpo. Una única sustitución de aminoácidos en la región bisagra de la bisagra IgG4 humana puede reducir significativamente la aparición de la segunda forma (Angal *et al.* (1993) *Molecular Immunology* 30: 105) a niveles observados típicamente usando una bisagra IgG1 humana. La presente invención abarca anticuerpos que tienen una o más mutaciones en la región bisagra, CH2 o CH3 que pueden ser deseables, por ejemplo, en la producción, para mejorar el rendimiento de la forma de anticuerpo deseada.

25 Los anticuerpos de la invención se preparan preferentemente con el uso de tecnología VELOCIMMUNE™. Un ratón transgénico en el que las regiones variables de cadena pesada y ligera de inmunoglobulina endógena se reemplazan con las regiones variables humanas correspondientes se expone al antígeno de interés, y se recuperan células linfáticas (tales como linfocitos B) de los ratones que expresan anticuerpos. Las células linfáticas pueden fusionarse con una línea celular de mieloma para preparar líneas celulares de hibridoma inmortal, y dichas líneas celulares de hibridomas se exploran y se seleccionan para identificar líneas celulares de hibridoma que producen anticuerpos específicos para el antígeno de interés. Puede aislarse ADN que codifica las regiones variables de la cadena pesada y cadena ligera y unirse con regiones constantes isotópicas deseables de la cadena pesada y la cadena ligera. Dicha proteína de anticuerpo puede producirse en una célula, tal como una célula CHO. Como alternativa, puede aislarse ADN que codifica los anticuerpos quiméricos específicos de antígeno o los dominios variables de las cadenas ligera y pesada directamente de linfocitos específicos de antígeno.

35 En general, los anticuerpos de la presente invención poseen afinidades muy altas, poseyendo típicamente  $K_D$  de aproximadamente  $10^{-10}$  a aproximadamente  $10^{-12}$  M o mayor, por ejemplo, al menos  $10^{-10}$  M, al menos  $10^{-11}$  M o al menos  $10^{-12}$  M, cuando se miden uniéndose con el antígeno bien inmovilizado en fase sólida o bien en fase de solución.

40 Inicialmente, se aíslan anticuerpos quiméricos de alta afinidad que tienen una región variable humana y una región constante de ratón. Como se describe posteriormente, los anticuerpos se caracterizan y seleccionan con respecto a las características deseables, incluyendo afinidad, selectividad, epitopo, etc. Las regiones constantes de ratón se reemplazan con una región constante humana deseada para generar el anticuerpo completamente humano de la invención, por ejemplo IgG1 o IgG4 de tipo silvestre o modificado (por ejemplo, SEC ID N°: 541, 542 o 543). Aunque la región constante seleccionada puede variar de acuerdo con su uso específico, en la región variable residen características de unión a antígeno de alta afinidad y especificidad de diana.

#### Mapeo de epítomos y tecnologías relacionadas

50 Para explorar con respecto a anticuerpos que se unen con un epitopo particular (por ejemplo, los que bloquean la unión de IgE con su receptor de alta afinidad), puede realizarse un ensayo de bloqueo cruzado rutinario tal como el descrito en Harlow y Lane (1990) mencionado anteriormente. Otros métodos incluyen mutantes de exploración de alanina, transferencias de péptidos (Reineke (2004) *Methods Mol Biol* 248: 443-63), o análisis de escisión de péptidos. Además, se pueden emplear métodos tales como escisión de epítomos, extracción de epítomos y modificación química de antígenos (Tomer (2000) *Protein Science* 9: 487-496).

55 El término "epitopo" se refiere a un sitio en un antígeno al que responden linfocitos B y/o T. Pueden formarse epítomos de linfocitos B de aminoácidos contiguos o aminoácidos no contiguos yuxtapuestos por el plegamiento terciario de una proteína. Los epítomos formados a partir de aminoácidos contiguos se conservan típicamente tras la exposición a disolventes desnaturalizantes, mientras que los epítomos formados por plegamiento terciario típicamente se pierden tras el tratamiento con disolventes desnaturalizantes. Un epitopo típicamente incluye al menos 3, y más habitualmente, al menos 5 u 8-10 aminoácidos en una conformación espacial única.

65 El Perfil Asistido por Modificación (MAP), también conocido como Perfil de Anticuerpos Basado en Estructura de Antígenos (ASAP) es un método que categoriza grandes números de anticuerpos monoclonales (mAb) dirigidos contra el mismo antígeno de acuerdo con las similitudes del perfil de unión de cada anticuerpo con superficies de antígenos modificadas química o enzimáticamente (documento US 2004/0101920). Cada categoría puede reflejar un

único epítipo claramente diferente de o parcialmente solapante con el epítipo representado por otra categoría. Esta tecnología permite la filtración rápida de anticuerpos genéticamente idénticos, de modo que la caracterización puede centrarse en anticuerpos genéticamente distintos. Cuando se aplica a exploración de hibridoma, el MAP puede facilitar la identificación de clones de hibridoma poco comunes que producen mAb que tienen las características  
5 deseadas. El MAP puede usarse para clasificar los anticuerpos anti-NGF de la invención en grupos de anticuerpos que se unen con diferentes epítipos.

### Inmunoconjugados

10 La invención abarca un anticuerpo monoclonal anti-NGF humano conjugado con un resto terapéutico ("inmunoconjugado"), tal como una citotoxina, un fármaco quimioterapéutico, un inmunosupresor o un radioisótopo. Los agentes citotóxicos incluyen cualquier agente que sea perjudicial para las células. Se conocen en la técnica ejemplos de agentes citotóxicos y agentes quimioterapéuticos para formar inmunoconjugados, véase, por ejemplo, documento WO 05/103081.

15

### Biespecíficos

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

30

### Administración terapéutica y formulaciones

La invención proporciona composiciones terapéuticas que comprenden los anticuerpos anti-NGF o fragmentos de  
30 unión a antígeno de los mismos de la presente invención. La administración de composiciones terapéuticas de acuerdo con la invención se administrará con vehículos adecuados, excipientes y otros agentes que se incorporan en formulaciones para proporcionar transferencia, suministro, tolerancia mejoradas y similares. Puede encontrarse una multitud de formulaciones apropiadas en el formulario conocido por todos los químicos farmacéuticos: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. Estas formulaciones incluyen, por  
35 ejemplo, polvos, pastas, pomadas, gelatinas, ceras, aceites, lípidos, vesículas que contienen lípidos (catiónicos o aniónicos) (tales como LIPOFECTIN™), conjugados de ADN, pastas de absorción anhidridas, emulsiones de aceite en agua y agua en aceite, emulsiones carbowax (polietilenglicoles de diversos pesos moleculares), geles semisólidos y mezclas semisólidas que contienen carbowax. Véase también Powell *et al.* "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) *J Pharm Sci Technol* 52: 238-311.

40

La dosis puede variar dependiendo de la edad y el tamaño de un sujeto para administrar, enfermedad diana, afecciones, vía de administración y similares. Cuando el anticuerpo de la presente invención se usa para tratar  
45 diversas afecciones y enfermedades asociadas con el NGF, incluyendo dolor inflamatorio, dolor neuropático y/o nociceptivo, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cirrosis hepática y similares, en un paciente adulto, es ventajoso administrar por vía intravenosa el anticuerpo de la presente invención normalmente a una única dosis de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 7, de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 5, o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 3 mg/kg de peso corporal, preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, y más preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal. Dependiendo de la gravedad de la afección, la frecuencia y la duración del tratamiento pueden ajustarse.

50

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

55

La composición farmacéutica también puede suministrarse en una vesícula, en particular un liposoma (véase (1990) *Science* 249: 1527-1533; Treat *et al.* (1989) en *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease y Cancer*, Lopez Berestein y Fidler (eds.), Liss, Nueva York, pp. 353-365; Lopez-Berestein, misma referencia., 317-327; véase en general la misma referencia.

60

65 En ciertas situaciones, la composición farmacéutica puede suministrarse en un sistema de liberación controlada. En



una realización, puede usarse una bomba (véase Langer, mencionado anteriormente; Sefton (1987) CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14: 201). En otra realización, pueden usarse materiales poliméricos. (Véase Medical Applications of Controlled Release, Langer y Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974)). En otra realización más, puede situarse un sistema de liberación controlada próximo a la diana de la composición, requiriendo de este modo  
 5 solamente una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, en Medical Applications of Controlled Release, mencionado anteriormente, vol. 2, pp. 115-138, 1984). Otros sistemas de liberación controlada se analizan en la revisión de Langer (1990) Science 249: 1527-1533.

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

Provechosamente, las composiciones farmacéuticas para uso oral o parenteral descritas anteriormente se preparan en forma de dosificación en una dosis unitaria adaptada para ajustarse a una dosis de los principios activos. Dichas formas de dosificación en una dosis unitaria incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, cápsulas, inyecciones  
 25 (ampollas), supositorios, etc. La cantidad del anticuerpo contenido es generalmente de aproximadamente 5 a 500 mg por forma de dosificación en una dosis unitaria; en la forma de inyección, se prefiere que el anticuerpo esté contenido en aproximadamente 5 a 100 mg y en aproximadamente 10 a 250 mg para las otras formas de dosificación.

Terapias individuales y de combinación. La invención proporciona métodos terapéuticos en los que el anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la invención es útil para tratar el dolor asociado con una diversidad de afecciones que implican al NGF. Los anticuerpos anti-NGF o fragmentos de anticuerpos de la invención son particularmente útiles para el tratamiento del dolor resultante de cualquier afección asociada con dolor neurogénico, neuropático o nociceptivo. En realizaciones preferidas del dolor neuropático, se tratan preferentemente neuralgia del trigémino referida, neuralgia post-herpética, dolor de miembro fantasma, fibromialgia, distrofia simpática refleja y afecciones de dolor neurogénico. En otras realizaciones preferidas, se tratan preferentemente dolor por cáncer, particularmente, dolor por cáncer de hueso, dolor de osteoartritis o artritis reumatoide, dolor lumbar, dolor por incisión postoperatoria, dolor por fractura, dolor por fractura osteoporótica, osteoporosis, dolor de articulación gotosa, neuropatía diabética, ciática, dolores asociados con crisis de anemia falciforme, migraña y otro dolor neuropático y/o nociceptivo.  
 30  
 35  
 40

Otras indicaciones incluyen, por ejemplo, tratamiento para cáncer de mama (Adriaenssens *et al.* (2008) Cancer Res 68: 346-51). En realizaciones específicas de los métodos terapéuticos de la invención, un sujeto que padece dolor de las articulaciones asociado con la gota se trata con una combinación de un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la invención y opcionalmente con un segundo agente terapéutico. En una realización, el segundo agente terapéutico es preferentemente un antagonista de interleucina-1 (IL-1) tal como rilonacept ("trampa de IL-1"; Regeneron). Los segundos agentes terapéuticos adecuados pueden ser uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en rilonacept, anakinra (KINERET®, Amgen), una forma recombinante, no glucosilada del antagonista del receptor de IL-1 humano (IL1Ra), un fármaco anti-IL-18 tal como IL-18BP o un derivado, una Trampa de IL-18, o un anticuerpo tal como un anticuerpo anti-IL-18, anti-IL-18R1, anti-IL-18Racp, anti-IL-6 y/o anti-IL6Ra. Otras co-terapias que pueden combinarse con un anticuerpo de NGF o fragmento de unión a antígeno del mismo, solas o en combinación con un antagonista de IL-1 incluyen colchicina de dosis baja, aspirina u otro AINE, esteroides tales como prednisolona, metotrexato, ciclosporina A de dosis bajas, inhibidores de TNF tales como ENBREL® o HUMIRA®, otros inhibidores inflamatorios tales como inhibidores de caspasa-1, p38, IKK1/2, CTLA-4lg, etc., y/o co-terapias tales como inhibidores de síntesis de ácido úrico para inhibir la acumulación de ácido úrico en el cuerpo, por ejemplo, alopurinol, promotores de la excreción de ácido úrico para acelerar la rápida excreción de ácido úrico acumulado en el cuerpo, por ejemplo, probenecid, sulfipirazona y/o benzbromarona son ejemplos de promotores de la excreción de ácido úrico; corticosteroides; fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), fármacos antiepilépticos tales como topiramato; gabapentina, pregabalina; celecoxib; o una neurotrofina, tal como NT-3.  
 45  
 50  
 55

## 60 Ejemplos

Los siguientes ejemplos se exponen para proporcionar a los expertos en la materia una divulgación y descripción completa de cómo preparar y usar los métodos y composiciones de la invención, y no se pretende que limiten el alcance de lo que los inventores consideran su invención. Se han realizado intentos para asegurar la precisión con respecto a los números usados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero deberían suponerse algunos errores y desviaciones experimentales. A no ser que se indique de otro modo, las partes son partes en peso, el peso  
 65

molecular es el peso molecular medio, la temperatura está en grados Centígrados, y la presión es la atmosférica o cercana. Los análisis estadísticos se realizaron de acuerdo con ANOVA Factorial mixto con ensayos post hoc de Bonferroni o post hoc de HSD de Tukey.

### 5 Ejemplo 1. Inmunización y generación de anticuerpos

Puede realizarse inmunización de roedores por cualquier método conocido en la técnica (véase, por ejemplo, Harlow y Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*: Cold Spring Harbor Press, Nueva York; Malik y Lillehoj, *Antibody techniques*: Academic Press, San Diego). En una realización preferida, se administra proteína de NGF humana directamente a ratones que tienen loci de ADN que codifican tanto la región variable de cadena pesada de Ig humana como la región variable de cadena ligera Kappa (VELOCIMMUNE™, Regeneron; documento US 6.596.541), con un adyuvante para estimular la respuesta inmunitaria. Dicho adyuvante incluye adyuvante completo e incompleto de Freund, sistema de adyuvante de MPL+TDM (Sigma) o RIBI (dipéptidos de muramilo) (véase O'Hagan Vaccine Adjuvant, Human Press, 2000, Totawa, NJ). Dicho adyuvante puede prevenir la dispersión rápida del polipéptido secuestrando el antígeno en un depósito local, y puede contener factores que pueden estimular la respuesta inmunitaria del hospedador. En una realización, se administra el NGF indirectamente como un plásmido de ADN que contiene el gen del NGF y expresa NGF usando la maquinaria de expresión de proteína celular del hospedador para producir un polipéptido antigénico *in vivo*. En ambos enfoques, para obtener respuestas anti-antígeno óptimas, se proporciona a los ratones inyecciones de refuerzo cada 3-4 semanas y se cogen muestras de suero 10 días después de cada inyección. La respuesta inmunitaria del anticuerpo se controla usando métodos de ELISA de unión indirecta a antígeno convencional. Se aplican muestras de suero después del refuerzo diluidas en diluciones en serie 3 veces a placas recubiertas con NGF. El título de suero se define como la dilución de muestra de suero que produjo dos veces la señal de fondo en el ensayo. Los animales con respuestas óptimas reciben un refuerzo final mediante inyecciones intravenosas e intraperitoneales sin un adyuvante 3-4 días antes del sacrificio. Los esplenocitos recogidos se procesan como se describe posteriormente para obtener anticuerpos monoclonales específicos de antígeno.

### Ejemplo 2. Aislamiento de anticuerpos monoclonales

En una realización, se fusionan linfocitos B que expresan el anticuerpo con células de mieloma de ratón para formar células de hibridoma. Las células híbridas se siembran en placas de 96 pocillos con selección de HAT y se permite que crezcan durante 10 a 20 días. Los medios acondicionados de pocillos con células de hibridoma crecientes se exploran con respecto a unión a antígeno y actividades de bloqueo del receptor como se describe posteriormente. Las células de hibridoma que expresan anticuerpos de interés se subclonan en células individuales usando citometría de flujo, y se clonan y secuencian genes de VH y VL de células de hibridoma clonales. También se purifican proteínas de anticuerpos de cultivos de hibridomas específicos de antígeno usando medio con IgG agotado (Invitrogen) y se caracterizan como se describe posteriormente.

En otra realización, se aíslan anticuerpos específicos de antígeno directamente de linfocitos B positivos para antígeno sin immortalizarse con células de mieloma específicas, y se genera una célula CHO hospedadora que produce un anticuerpo recombinante estable, como se describe en el documento USSN 11/809.482 (Publicación de Patente de Estados Unidos N° 2007/0280945).

### Ejemplo 3. Unión del antígeno primario y exploración del bloqueo del receptor

Para identificar hibridomas productores de anticuerpos específicos de antígeno, se tomaron muestras de medios acondicionados de placas de cultivo de 96 pocillos de 10 a 20 días después de la fusión, y se determinó la especificidad de unión a antígeno usando ELISA de unión directa de alto rendimiento. Brevemente, se permitió que los medios acondicionados a una dilución de 1:10 y 1:100 veces se unieran con placas MAXISORB™ recubiertas con proteínas de NGF recombinante (Nunc) a 100 ng/pocillo. Los anticuerpos unidos a placas se detectaron usando un anticuerpo policlonal conjugado con HRP específico anti-Fcγ IgG de ratón de cabra (Jackson Immuno Lab). Las placas se desarrollaron usando sustratos TMB (BD Pharmingen) y se registró la densidad óptica a DO<sub>450nm</sub>. En paralelo, se aplicaron muestras a las mismas diluciones a placas de NGF marcadas con biotina presentadas con estreptavidina, y se detectaron los anticuerpos unidos a placa. Los pocillos que mostraban actividad de unión para una de las placas se seleccionaron para expansión de cultivo celular y se crio-conservaron, y se usaron sobrenadantes que contenían anticuerpos para análisis posterior para obtener el perfil de especificidad, afinidad y funcionalidad.

Además de la exploración de unión a antígeno directa, también se utilizó la exploración funcional para identificar clones que secretaban anticuerpos con propiedades deseables. Las placas Maxisorb se recubrieron con TrkA-hFc humana recombinante 100 ng/pocillo durante una noche a 4 °C. Se permitió que los medios acondicionados a diluciones 1:2 y 1:10 veces se unieran con biotina-NGF 2 ng/ml en solución durante 1 hora antes de transferencia a las placas recubiertas con TrkA-hFc para la medición de biotina-NGF unida a placa. La biotina-NGF unida a placa se detectó usando estreptavidina conjugada con HRP (Pierce) y se desarrolló usando sustratos TMB (BD Pharmingen) y se registró la densidad óptica. Los hibridomas en los que los medios de cultivo evitaban la unión de biotina-NGF con TrkA-hFc se identificaron como bloqueadores potenciales y se caracterizaron adicionalmente.

Se aplicaron exploraciones *in vitro* similares a medio acondicionado de 96 pocillos de células CHO transfectadas con el IgG completamente humano que contenía genes V aislados directamente de linfocitos B positivos para antígeno. Además, las muestras se exploraron con respecto a actividad de unión al NGF usando perlas LUMINEX™ recubiertas con antígeno, para las que se detectó anticuerpo unido específico de antígeno usando anticuerpos policlonales específicos anti-Fc $\gamma$  IgG humano de cabra conjugados con PE. Los anticuerpos de unión a antígeno se sometieron a medición de afinidad usando BIACORE™. Brevemente, se capturaron anticuerpos de sobrenadantes del cultivo en bruto en una superficie de anticuerpo policlonal específica de hFc acoplada con amina. Se controló la unión a antígeno a una única concentración. Se usó un modelo de interacción biomolecular 1:1 para ajustar el sensograma de unión para determinar las afinidades de unión al antígeno ( $K_D$ ) usando las constantes de velocidad cinética  $k_a$  y  $k_d$  para cada interacción de anticuerpo en condiciones idénticas. Específicamente, se acoplaron covalentemente anticuerpos policlonales específicos anti-Fc $\gamma$  IgG humano de cabra en superficies de microplacas CM-5, y se inyectaron sobrenadantes de CHO que contenían anticuerpos a 1  $\mu$ l/min durante 5 minutos seguido de un lavado con tampón. Se inyectó NGF humano (25 nM) durante 3 minutos para permitir que el NGF se uniera con la superficie con anticuerpos humanos inmovilizados. Inmediatamente después de la inyección de NGF, se inyectó tampón en las superficies a 100  $\mu$ l/min durante ~ 10 minutos y se registró la degradación de la señal de UR. Las superficies se regeneraron para retirar el anticuerpo unido y NGF, y el ciclo se repitió con la siguiente muestra de sobrenadante de CHO.

#### Ejemplo 4. Determinación de la afinidad de unión a antígeno

Las afinidades de unión a antígeno de los anticuerpos para NGF humanos se determinaron por cinética de superficie usando un ensayo de resonancia de plasmón superficial biosensora en tiempo real (BIACORE™). Los anticuerpos se capturaron en una superficie de anticuerpo policlonal IgG anti-humano o anti-ratón de cabra creada por acoplamiento de amina directo del anticuerpo de captura en una microplaca BIACORE™. Se inyectaron diversas concentraciones de NGF humano sobre las superficies de anticuerpo capturado mientras que la asociación del antígeno con el anticuerpo y la disociación del complejo unido se controlaron en tiempo real. Se realizó análisis cinético para obtener la constante de disociación en equilibrio ( $K_D$ ) y constante de velocidad de disociación, y esta última se usó para calcular el  $t_{1/2}$  de disociación del complejo antígeno/anticuerpo (Tabla 1). Se usó un anticuerpo monoclonal anti-NGF humano humanizado E3 ("RN624") (tanezumab; CAS N° de Registro 880266-57-9; Publicación de Patente de Estados Unidos 2004/0237124) como el control.

Tabla 1

Anticuerpo	$K_D$ (pM)	$t_{1/2}$
301272-1D07-B10	0,5	34,6 h
301272-1H07-G9	60,1	32,8 min
301272-1H08-G8	0,2	55,6 h
301272-3D08-C11	0,7	6,9 h
301272-3F12-D7	190,0	13,2 min
301272-3G11-C1	1,1	14,6 h
301272-3H10-A10	0,1	25,2 h
301272-3H11-A3	23,8	4,3 h
301272-6E07-D10	13,0	4,5 h
301272-6G10-D7	7,7	44,3 min
301272-7A10-D7	75,0	11,6 min
301272-7C05-G1	162,0	10,1 min
301272-7E05-F6	0,4	40,0 h
301272-7F11-A8	5,8	5,3 h
301272-7G09-E4	17,0	4,3 h
301272-7G10-E1	292,0	10,1 min
301272-7G11-F6	4,9	2,9 h
301272-7H05-D4	77,6	1,0 h
301272-7H07-C12	9,8	6,0 h
VAT 8C10-8	102,0	14,7 min
13F5-5	156,0	13,7 min
VAT 12A10-13	109,0	9,4 min
VAT 2C2-1	959,0	9,0 min
Control (RN624)	1,3	35,0 h

También se determinaron las afinidades de unión a antígeno de anticuerpos purificados seleccionados para NGF por cinética de superficie empleando un ensayo de resonancia de plasmón superficial biosensora en tiempo real (BIACORE™) como se ha descrito anteriormente. Por conveniencia, el anticuerpo 301272-3H10-A10 se renombró "REGN261" (HCVR/LCVR SEC ID N°: 84/92 y hlgG1 SEC ID N°: 541); 301272-6E07-D10 se renombró "REGN263" (HCVR/LCVR SEC ID N°: 208/216 y hlgG1 SEC ID N°: 541). Los anticuerpos derivados ensayados incluían REGN472 (HCVR/LCVR SEC ID N°: 100/102 y hlgG1 SEC ID N°: 541), REGN474 (HCVR/LCVR SEC ID N°:

100/102 y hlgG4 mutante SEC ID N°: 543), REGN475 (HCVR/LCVR SEC ID N°: 108/110 y hlgG4 mutante SEC ID N°: 543), REGN476 (HCVR/LCVR SEC ID N°: 224/226 y hlgG4 mutante SEC ID N°: 543), y REGN477 (HCVR/LCVR SEC ID N°: 232/234 y hlgG4 mutante SEC ID N°: 543).

5

Tabla 2

Anticuerpo	K <sub>D</sub> (pM)	t <sub>1/2</sub> (h)
REGN472	0,41	30
REGN474	0,41	31
REGN475	0,18	57
REGN476	8,91	4
REGN477	7,98	4
Control (RN624)	1,25	35

### Ejemplo 5. Reactividad cruzada con neurotrofina-3 (NT-3)

10 NGF y NT-3 pertenecen a la familia del factor de crecimiento nervioso y son proteínas pequeñas, básicas, secretoras que permiten la supervivencia de poblaciones neuronales específicas. Aunque estas dos neurotrofinas comparten algunas identidades de aminoácidos, las funciones biológicas pueden variar (Barde *et al.* 1990 Prog Growth Factor Res 2(4): 237-48).

15 Los anticuerpos anti-NGF se examinaron con respecto a reactividad cruzada de unión con NT-3 humana. Brevemente, el anticuerpo policlonal anti-IgG humano de cabra se unió químicamente con una microplaca CM5. Se inyectaron anticuerpos monoclonales anti-NGF formando una superficie de aproximadamente 50 a 900 UR de anticuerpo inmovilizado mediante la interacción con los anticuerpos policlonales acoplados a la microplaca. Se inyectó proteína de NGF o NT-3 a una concentración de 20 nM sobre la superficie, seguido de un lavado con tampón para permitir que se disociara el ligando unido. Las fases tanto de asociación como de disociación se controlaron y los datos se analizaron. Los resultados se muestran en la Tabla 3 (NB = sin actividad de unión observada). A diferencia del anticuerpo de control (RN624), ninguno de los anticuerpos de ensayo mostró unión medible con NT-3, lo que indica de este modo un mayor grado de especificidad de antígeno en relación con el anticuerpo de control.

20

Tabla 3

Anticuerpo	NGF K <sub>D</sub> (pM)	NT-3 K <sub>D</sub> (nM)
301272-1D07-B10	0,5	NB
301272-1H07-G9	60,1	NB
301272-1H08-G8	0,2	NB
301272-3D08-C11	0,7	NB
301272-3F12-D7	190,0	NB
301272-3G11-C1	1,1	NB
301272-3H10-A10	0,1	NB
301272-3H11-A3	23,8	NB
301272-6E07-D10	4,3	NB
301272-6G10-D7	7,7	NB
301272-7A10-D7	75,0	NB
301272-7C05-G1	162,0	NB
301272-7E05-F6	0,1	NB
301272-7F11-A8	7,5	NB
301272-7G09-E4	5,5	NB
301272-7G10-E1	292,0	NB
301272-7G11-F6	4,9	NB
301272-7H05-D4	77,6	NB
301272-7H07-C12	9,8	NB
Control (RN624)	1,3	1,1

25

También se emplearon ensayos de competición de solución basados en OCTET™ para medir la capacidad de REGN475 y RN624 para competir en solución por la unión con NT-3, NGF o factor neurotrófico derivado de cerebro humano (hBDNF). Brevemente, se prepararon muestras de anticuerpo-antígeno preincubando el anticuerpo de control RN624 (2,5 µg/ml) o REGN475 (2,5 µg/ml), con diversas concentraciones de NT-3 (de 0 a 4 µM), hBDNF (de 0 a 4 µM) o NGF (de 0 a 0,2 µM) durante 1 hora a 30 °C. Se incubaron sensores de FA de alta unión con estreptavidina (HBS, ForteBio, Inc., CA) con biotina-NGF a 2 µg/ml durante 10 min a 30 °C. Después se incubaron sensores unidos con biotina-NGF con las muestras de antígeno-anticuerpo pre-incubadas durante 10 min a 30 °C. Se midieron los cambios en el grosor de la capa biológica después de la incubación. La unión se normalizó como un porcentaje de unión relativa a la unión de anticuerpo en ausencia de competidor. Como se muestra en la Tabla 4, la unión entre NGF y RN624 se bloqueó por NT-3 de una manera dependiente de dosis, mientras que la unión entre REGN475 y NGF no se bloqueó por NT-3. La presencia de hBDNF no bloqueó la unión de RN623 o REGN475 con

30

35

NGF, mientras que la presencia de NGF soluble bloqueó casi completamente la unión tanto de RN624 como de REGN475 con NGF inmovilizado.

Tabla 4

Competidor	% de Unión de REGN624	% de Unión de REGN475
NT-3 (4 $\mu$ M)	17	102
NT-3 (2 $\mu$ M)	26	102
NT-3 (1 $\mu$ M)	38	98
NT-3 (0,5 $\mu$ M)	52	93
NT-3 (0,25 $\mu$ M)	72	101
NT-3 (0 $\mu$ M)	100	100
BDNF (4 $\mu$ M)	103	116
BDNF (2 $\mu$ M)	104	115
BDNF (1 $\mu$ M)	104	106
BDNF (0 $\mu$ M)	100	100
NGF (0,2 $\mu$ M)	1	3
NGF (0,1 $\mu$ M)	-1	2
NGF (0,05 $\mu$ M)	0	1
NGF (0 $\mu$ M)	100	100

5 La unión entre el anticuerpo anti-NGF humano purificado seleccionado REGN472, REGN474, REGN475, REGN476, REGN477, o el anticuerpo de control RN624 y NT-3 también se evaluó usando el ensayo de BIACORE™ variando las concentraciones de NT-3 de 1,25 nM a 40 nM. Aunque el anticuerpo de control (RN624) se unía con NT-3 con una  $K_D$  de 1,1 nM, ninguno de los anticuerpos de ensayo mostró afinidad medible por NT-3

#### 10 Ejemplo 6. Reactividad cruzada con NGF murino y de rata

15 El NGF humano (NGF) es altamente homólogo en secuencia de aminoácidos del NGF de ratón (mNGF) y NGF de rata (rNGF) con aproximadamente el 90 % de identidad. Las afinidades de unión de los anticuerpos tanto con mNGF como con rNGF se determinaron como se ha descrito anteriormente. Todos los anticuerpos mostraron reactividad cruzada tanto con mNGF como con rNGF. Un grupo de anticuerpos se unió con NGF de todas las especies fuertemente con un valor de  $K_D$  de menos de 10 pM; un segundo grupo se unió preferentemente con NGF y mostró  $K_D > \sim 100$  pM para mNGF y rNGF (control = RNF624) (Tabla 5).

Tabla 5

Anticuerpo	$K_D$ de NGFKD humano (pM)	$K_D$ de mNGF (pM)	$K_D$ de rNGF (pM)
301272-1D07-B10	0,5	3,0	6,6
301272-1H07-G9	60,1	2280,0	6330,0
301272-1H08-G8	0,2	1,7	0,7
301272-3D08-C11	0,7	5,0	8,5
301272-3F12-D7	190,0	3130,0	8710,0
301272-3G11-C1	1,1	6,1	5,9
301272-3H10-A10	0,1	0,2	0,6
301272-3H11-A3	23,8	619,0	800,0
301272-6E07-D10	13,0	362,0	360,0
301272-6G10-D7	7,7	94,7	157,0
301272-7A10-D7	75,0	2630,0	4900,0
301272-7C05-G1	162,0	2000,0	1790,0
301272-7E05-F6	0,4	4,1	1,6
301272-7F11-A8	5,8	320,0	459,0
301272-7G09-E4	16,8	379,0	425,0
301272-7G10-E1	292,0	7090,0	11800,0
301272-7G11-F6	4,9	157,0	160,0
301272-7H05-D4	77,6	5520,0	7090,0
301272-7H07-C12	9,8	1200,0	473,0
Control (RN624)	1,25	1,4	1,5

20 También se determinó la afinidad de unión de anticuerpos anti-NGF purificados seleccionados para mNGF y rNGF (Tabla 6).

25

Tabla 6

Anticuerpo	K <sub>D</sub> de NGF (pM)	K <sub>D</sub> de mNGF (pM)	K <sub>D</sub> de rNGF (pM)
REGN472	0,41	0,61	3,96
REGN474	0,41	0,43	3,42
REGN475	0,18	0,36	0,93
REGN476	8,91	115	155
REGN477	7,98	133	164
Control (RN624)	1,25	1,4	1,51

**Ejemplo 7. Inhibición de la unión de NGF con los receptores TrkA/hFc y p75/hFc**

- 5 Para identificar los anticuerpos de bloqueo, se diseñó un ensayo de bloqueo del receptor usando un instrumento BIACORE™ 3000. Las proteínas p75-hFc humana y TrkA-hFc humana recombinantes se acoplaron por amina con una microplaca CM5 a una densidad de aproximadamente 5000 – 6000 UR. Se unió NGF humano (10 nM a 25 nM) con la superficie de TrkA y p75 para determinar la UR máxima para la unión de NGF. La superficie se regeneró después y se mezcló NGF de 10 nM a 25 nM con concentraciones de exceso molar de los anticuerpos individuales o cuerpos receptores solubles, y la solución se inyectó sobre la superficie de microplaca regenerada para determinar las señales de unión de NGF libre restantes. La Tabla 7 muestra el porcentaje de NGF libre unido con TrkA y p75 en presencia de anticuerpo o cuerpo receptor. Se asignó a la unión de UR máxima de NGF humano en ausencia de anticuerpo un valor relativo de 100 %. Como controles positivos, se usaron RN624, TrkA-hFc y p75-hFc en solución y, como control negativo, se usó control de IgG1 (AVASTIN®; Genentech, CA).

15

Tabla 7

Anticuerpo	% de Unión de TrkA-hFc	% de Unión de p75-hFc
NGF solo	100	100
301272-1D07-B10	2	4
301272-1H07-G9	20	25
301272-1H08-G8	1	3
301272-3D08-C11	1	2
301272-3F12-D7	25	23
301272-3G11-C1	1	1
301272-3H10-A10	1	2
301272-3H11-A3	18	20
301272-6E07-D10	4	6
301272-6G10-D7	2	2
301272-7A10-D7	31	26
301272-7C05-G1	1	1
301272-7E05-F6	1	1
301272-7F11-A8	4	3
301272-7G09-E4	8	16
301272-7G10-E1	62	62
301272-7G11-F6	1	1
301272-7H05-D4	14	20
301272-7H07-C12	42	81
VAT8C10-8	4	395
VAT13F5-5	4	5
VAT12A10-13	11	539
VAT2C2-1	11	360
REGN472	4	7
REGN474	6	9
REGN475	6	10
REGN476	6	13
REGN477	9	13
mAb de control (RN624)	10	16
Control (TrkA-hFc)	10	15
Control (p75-hFc)	3	5
Control de IgG1	116	116

- 20 La capacidad de los anticuerpos de ensayo seleccionados, REGN472, REGN474, REGN475, REGN476 y REGN477 y el anticuerpo de control RN624 para bloquear la unión de NGF humano con los receptores TrkA y p75 humanos también se midió cuantitativamente con un ELISA de tipo sándwich de competición, en el que la presencia del anticuerpo con una concentración fija de NGF en solución evitó que NGF se uniera con TrkA-hFc o p75-hFc que recubrían una placa de microtitulación. El NGF humano usado en el ensayo fue una proteína recombinante producida en *E. coli* y las proteínas TrkA-hFc y p75-hFc humanas fueron proteínas de fusión diméricas consistentes

en los dominios extracelulares de los receptores respectivos fusionados en línea con la parte Fc de IgG1 humano. La proteína NGF marcada con biotina a una concentración fija de 50 pM se valoró con diversas cantidades del anticuerpo de 1,5 pM a 1,5 nM en solución durante una hora a temperatura ambiente. La cantidad de biotina-NGF libre no unido en las mezclas de solución se cuantificó después capturando la biotina-NGF en placas de microtitulación recubiertas con bien hTrkA-hFc o bien hp75-hFc, seguido de detección de NGF-biotinilado unido a placa con Estreptavidina-HRP. Específicamente, las placas de microtitulación se prepararon recubriendo las placas con hTrkA-hFc 0,5 µg/ml o solución de hp75-hFc 1 µg/ml en tampón de PBS durante una noche a 4 °C, seguido de bloqueo de las placas con BSA 0,5 % antes de su uso. Para medir la biotina-NGF no unida, el anticuerpo pre-incubado y las soluciones de biotina-NGF se transfirieron a las placas recubiertas con receptor seguido de incubación de 1 hora a temperatura ambiente. El NGF biotinilado unido a placa se detectó con Estreptavidina-HRP y se desarrolló con un sustrato de TMB colorimétrico, y se registró la DO<sub>450 nm</sub>. La dependencia de los valores de DO<sub>450 nm</sub> de las concentraciones de REGN475 en las soluciones pre-unión se analizó usando un modelo de respuesta a dosis sigmoideo proporcionado por PRISM™ (Graph Pad, CA). El valor de CI<sub>50</sub> predicho, que se define como la concentración de anticuerpo requerida para bloquear el 50 % de la unión de NGF-biotinilado 50 pM con las placas recubiertas con receptor, se usó como un indicador de la potencia del anticuerpo en el bloqueo de la unión de NGF con hTrkA-hFc o hp75-hFc. La Tabla 8 muestra valores de CI<sub>50</sub> de cada anticuerpo ensayado contra hTrkA-hFc y hp75-hFc. mAb de control = RN624.

Tabla 8

	CI <sub>50</sub> de bloqueo de TrkA-hFc (pM)	CI <sub>50</sub> de bloqueo de p75-hFc (pM)
REGN472	12	12
REGN474	8,1	6,3
REGN475	20	22
REGN476	65	61
REGN477	65	62
Control (RN624)	48	72

#### 20 Ejemplo 8. Inhibición de la unión de NT-3 con los receptores TrkA-, TrkB-, TrkC- y p75-hFc

También se ensayó la unión de NT-3 humana 20 nM con superficies de TrkA-, TrkB-, TrkC- y p75-hFc humanas, respectivamente, en presencia de 500 nM de REGN475, RN624 y AVASTIN® (control de IgG1). TrkA-hFc humano (9300 UR), TrkB-hFc humano (6000 UR), TrkC-hFc humano (9100 UR) y p75-hFc humano (7500 UR) se acoplaron covalentemente con superficies de microplacas CM5 BIACORE® por procedimiento de acoplamiento de amina. Se mezcló NT-3 humana 20 nM con control 500 nM (control de IgG1 AVASTIN®), REGN475, RN624, hTrkA-hFc, TrkB-hFc, TrkC-hFc o p75-hFc en solución. La mezcla de unión se incubó en primer lugar a temperatura ambiente hasta alcanzar el equilibrio (aproximadamente 1 h) y después se inyectó sobre las superficies de TrkA-hFc, TrkB-hFc, TrkC-hFc y p75-hFc. Se midió el nivel de unión de NT-3 humana en cada muestra. La UR de unión de cada mezcla de muestra se normalizó de acuerdo con el valor de UR de la muestra de control negativo, (es decir, NT-3 humana 20 nM con AVASTIN® 500 nM) y se presentó como el % de unión con superficies Trk (Tabla 9). REGN475 no mostró casi ninguna interferencia con la unión de NT-3 con los receptores, mientras que las muestras restantes mostraron bloqueo significativo de la unión de NT-3 con los receptores.

Tabla 9

Anticuerpo	TrkA-hFc	TrkB-hFc	TrkC-hFc	p75-hFc
Control de IgG1	100	100	100	100
RN624	7	8	8	19
REGN475	90	99	101	103
TrkA-hFc	21	5	3	7
TrkB-hFc	6	0	0	0
TrkC-hFc	11	0	0	0
P75-hFc	14	2	2	4

#### 35 Ejemplo 9. Neutralización de la actividad biológica de NGF *in vitro*

La capacidad de los anticuerpos de NGF para bloquear la actividad de crecimiento celular mediada por el receptor TrkA y dependiente de NGF se llevó a cabo usando células MG87 transfectadas de forma estable con un plásmido que codificaba el receptor TrkA humano. Brevemente, las células transfectadas se tripsinizaron y se resuspendieron a aproximadamente 2,5 x 10<sup>5</sup> células por ml y se sembraron a 5.000 células por pocillo en una placa de cultivo tisular de 96 pocillos. Las proteínas de anticuerpo purificadas se diluyeron en serie en medio definido más BSA 0,1 % y se añadieron a las células sembradas en placas a concentraciones que variaban de 0 a 500 nM. Se añadió NGF humano a los pocillos a una concentración final de 373 pM. La respuesta se midió después de incubar las células durante 3 días a 37 °C en un incubador de CO<sub>2</sub> al 5 % humidificado. La actividad de crecimiento celular se midió con un kit CCK8 (Dojindo) y se registró la DO<sub>450 nm</sub>. Se analizó la dependencia de las señales de las concentraciones de anticuerpo y se presentaron los valores de CI<sub>50</sub> (Tabla 10, columna 2).

50

También se midió la capacidad de los anticuerpos de NGF para bloquear la actividad mediada por el receptor p75 y TrkA con señalización de NGF *in vitro* usando una línea celular de médula adrenal de rata, PC12, que expresa ambos receptores de forma endógena (Urdiales *et al.* 1998 J. Neuroscience 18(17): 6767-6775). Brevemente, las células PC12 se transfectaron de forma estable con un plásmido indicador que contenía un elemento de respuesta a suero (SRE) unido con un gen de luciferasa. Las células transfectadas se resuspendieron a aproximadamente  $2,5 \times 10^5$  células por ml y se sembraron a 50.000 células por pocillo en una placa de cultivo tisular de 96 pocillos en medio Opti-MEM durante una noche. Las proteínas de anticuerpo purificadas se diluyeron en serie en medio (DMEM más BSA 0,1 %) y se añadieron a las células sembradas a concentraciones que variaban de 0 a 100 nM. Se añadió NGF humano a los pocillos a una concentración final de 12,5 pM. Se midió la actividad luciferasa después de incubar las células durante 6 horas a 37 °C en un incubador de CO<sub>2</sub> al 7,5 % humidificado usando el sistema de ensayo de luciferasa BRIGHT GLOW™ (Promega). Se determinaron los valores de CI<sub>50</sub> como se ha descrito anteriormente, y se presentaron en la Tabla 10, columna 3. mAb de control = RN624.

Tabla 10

Anticuerpo	CI <sub>50</sub> de MG87 (nM)	CI <sub>50</sub> de PC12 (nM)
301272-1D07-B10	<0,186	0,011
301272-1H07-G9	2,000	0,261
301272-1H08-G8	< 0,186	0,006
301272-3D08-C11	0,576	0,005
301272-3F12-D7	< 0,186	--
301272-3G11-C1	< 0,186	0,019
301272-3H10-A10	< 0,186	0,009
301272-3H11-A3	16,000	0,842
301272-6E07-D10	0,293	0,726
301272-6G10-D7	106,000	0,087
301272-7A10-D7	15,000	--
301272-7C05-G1	< 0,186	0,035
301272-7E05-F6	< 0,186	0,018
301272-7F11-A8	0,428	0,071
301272-7G09-E4	3,000	--
301272-7G10-E1	< 0,186	--
301272-7G11-F6	9,000	0,088
301272-7H05-D4	3,000	--
301272-7H07-C12	0,383	0,183
VAT2C2-1	532,000	--
VAT8C10-8	41,000	--
VAT12A10-13	41,000	--
VAT13F5-5	5,000	--
Control (RN624)	< 0,186	0,021

También se evaluó la capacidad de los anticuerpos anti-NGF purificados seleccionados, REGN472, REGN474 y REGN475, y mAb de control RN624 para bloquear la señalización de NGF mediante la actividad mediada por el receptor p75 y TrkA en una línea celular PC12 con el ensayo de luciferasa descrito anteriormente (Tabla 11).

Tabla 11

Anticuerpo	CI <sub>50</sub> (pM)
REGN472	4,5
REGN474	6,6
REGN475	9,6
Control (RN624)	4,9

Se evaluó la capacidad del anticuerpo anti-NGF, REGN475, y el anticuerpo de control para bloquear la señalización de NT-3 mediante la actividad mediada por el receptor p75 y TrkA en la línea celular PC12 con el ensayo de luciferasa descrito anteriormente, modificado reemplazando NGF 12,5 pM con NT-3 75 nM. Los resultados mostraron que el mAb de control RN624 bloqueaba la señalización de NT-3 con una CI<sub>50</sub> de aproximadamente 104,8 nM, mientras que REGN475 no afectaba a la señalización de NT-3 en las condiciones experimentales actuales.

Además, se desarrolló un bioensayo para determinar la capacidad de los anticuerpos anti-NGF, REGN475 y RN624, para neutralizar la función celular mediada por NT-3 mediante TrkC *in vitro*. Se transfectó una línea celular HEK293 modificada por ingeniería genética que expresaba TrkC con un plásmido indicador de luciferasa-SRE. NT-3 conduce la expresión de luciferasa en un ensayo de 6 horas. La capacidad de REGN475 y RN624 para bloquear la señalización de NT-3 mediante actividad mediada por el receptor TrkC en esta línea celular obtenida por ingeniería genética se evaluó con el ensayo de luciferasa. La línea celular HEK293 modificada por ingeniería genética se sembró en placas de 96 pocillos a  $1 \times 10^4$  células/pocillo en medio sin suero y se incubó durante una noche a 37 °C,



CO<sub>2</sub> 5 %. Se preincubaron REGN475 y RN624 a concentraciones que variaban de 1,6  $\mu$ M a 28 pM con NT-3 15 pM durante 1 hora y la mezcla se añadió a las células. Las células se incubaron después a 37 °C, CO<sub>2</sub> 5 % durante 6 horas. Se determinó la actividad luciferasa añadiendo un volumen de pocillo igual de BRIGHT GLOW™ (Promega). El resultado mostró que RN624 inhibía la actividad luciferasa mediada por NT-3 con una CI<sub>50</sub> de ~ 150-200 nM en presencia de una concentración constante de NGF 15 pM, mientras que REGN475 no inhibía la actividad luciferasa mediada por NT-3.

#### Ejemplo 10. Neutralización de la actividad biológica de NGF *in vivo*

10 **Ensayo de adyuvante completo de Freund (CFA) del dolor inflamatorio.** Para determinar si los anticuerpos anti-NGF podrían aliviar el dolor en un modelo de ratón inflamatorio periférico crónico, se inyectó adyuvante completo de Freund (CFA) por vía subcutánea (s.c.) en la pata trasera de ratones macho C57BL/6 provocando hiperalgesia térmica, que se midió usando el ensayo de Hargreaves (Torres *et al.* (2007) Pain 130: 267-278). Los ratones de control recibieron solamente el vehículo (es decir, PBS). Después de aclimatar los ratones al aparato de Hargreaves (modelo 335, IITC Life Science) durante 2-3 horas por día durante 3 días, se ensayaron en el aparato con un ajuste de intensidad activa del 17 %. Se usó un tiempo de punto de corte de 25 s para evitar el daño tisular. Para cada ratón, se obtuvieron 3 lecturas durante un periodo de 30 min por día y se usó la mediana de tiempo de espera para el análisis. Después de obtener una lectura de línea basal en el aparato de Hargreaves, se inyectaron anticuerpos anti-NGF de ensayo, 301272-7E05-F6 (REGN268) y 301272-7G09-E4 (REGN270), y anticuerpo anti-NGF humanizado (RN624) como un control positivo, s.c. a 10 mg/kg o 25 mg/kg, 1 h antes de inyectar una solución al 50 % de CFA (10 mg/20  $\mu$ l) en la pata trasera intraplantar. El ensayo de Hargreaves se repitió diariamente durante hasta 4 días después de la inyección de CFA y se calculó el % de reducción desde la línea basal en el tiempo de espera de retirada de la pata (Tablas 12 y 13, % de cambio medio  $\pm$  ETM). Se observó una reducción significativa en la hiperalgesia térmica para al menos uno de los días examinados para cada uno de los anticuerpos ensayados, en comparación con ratones de control que recibieron solamente vehículo ( $p < 0,001-0,05$ ). No hubo ninguna diferencia estadística entre los anticuerpos ensayados y el anticuerpo de control. Tabla 12: n = 7 para cada grupo; todos los grupos 10 mg/kg. Tabla 13: vehículo: n=5; RN624 de control: n=5, 10 mg/kg; ambos REGN269: n=9).

Tabla 12

Tiempo después de la inyección de CFA	Vehículo	Control (RN624)	REGN268	REGN270
Línea basal	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
Día 1	-73,8 $\pm$ 1,8	-58,3 $\pm$ 5,5	-68,3 $\pm$ 3,0	-55,8 $\pm$ 9,2
Día 2	-67,9 $\pm$ 2,1	-30,9 $\pm$ 5,2	-44,7 $\pm$ 9,5	-36,6 $\pm$ 9,9
Día 3	-54,4 $\pm$ 2,8	-20,7 $\pm$ 6,3	-28,9 $\pm$ 11,3	-38,1 $\pm$ 5,6

Tabla 13

Tiempo después de la inyección de CFA	Vehículo	Control (RN624)	REGN269 10 mg/kg	REGN269 25 mg/kg
Línea basal	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0
Día 1	-82,6 $\pm$ 1,6	-61,7 $\pm$ 9,7	-79,8 $\pm$ 1,8	-80,4 $\pm$ 2,2
Día 2	-76,7 $\pm$ 3,6	-33,1 $\pm$ 17,9	-57,0 $\pm$ 8,2	-54,0 $\pm$ 5,2
Día 3	-60,8 $\pm$ 5,5	-9,6 $\pm$ 15,4	-23,9 $\pm$ 12,4	-41,1 $\pm$ 8,9
Día 4	-40,3 $\pm$ 5,0	-0,4 $\pm$ 18,5	-25,3 $\pm$ 6,6	-16,9 $\pm$ 12,6

35 **Modelo de dolor por incisión post-operatorio.** Se usó un modelo de roedor de dolor post-operatorio en el que una incisión plantar en la pata posterior provoca aumento de la sensibilidad al toque, comportamiento defensivo e hiperalgesia térmica, para estudiar la eficacia de la terapia de anticuerpo anti-NGF. Para la cirugía de incisión plantar, los ratones C57BL/6 con isoflurano recibieron una incisión a través de la piel, fascia y después aislando el músculo flexor subyacente y biseccionando verticalmente. Después de la sutura y recuperación, los ratones se ensayaron con respecto a hiperalgesia térmica en el ensayo de Hargreaves y con respecto a comportamiento defensivo en el ensayo de soporte de peso (modelo 600, IITC Life Science) durante 5 días. Se administró una única inyección s.c. de vehículo (n=7), mAb REGN268 (n=7) o mAb de control RN624 (n=7), a 10 mg/kg, 1 h antes de la escisión (Tabla 14, porcentaje medio de cambio desde la línea basal de Hargreaves  $\pm$  ETM). La Tabla 15 muestra los resultados del ensayo de soporte de peso (porcentaje medio de distribución de peso en la extremidad afectada  $\pm$  ETM) (n=7 para cada grupo, control RN624 y REGN268 cada uno 10 mg/kg). En ambos ensayos, el pre-tratamiento con el anticuerpo de ensayo o el anticuerpo de control redujo significativamente el dolor post-operatorio en comparación con los ratones de control que recibieron vehículo solamente ( $p < 0,001-0,05$ ).

Tabla 14

Tiempo después de la cirugía	Vehículo	Control (RN624)	REGN268
Línea basal	0,00 $\pm$ 0,0	0,00 $\pm$ 0,0	0,00 $\pm$ 0,0
Día 1	-72,4 $\pm$ 4,4	-62,5 $\pm$ 10,6	-59,9 $\pm$ 8,9
Día 2	-72,7 $\pm$ 3,5	-55,2 $\pm$ 9,4	-34,4 $\pm$ 21,3
Día 3	-63,8 $\pm$ 7,4	-5,3 $\pm$ 12,1	-19,8 $\pm$ 18,8

Tiempo después de la cirugía	Vehículo	Control (RN624)	REGN268
Día 4	-52,1 ± 7,8	-6,4 ± 8,7	6,9 ± 4,4
Día 5	-32,7 ± 10,0	-5,3 ± 5,6	6,8 ± 7,8

Tabla 15

Tiempo después de la cirugía	Vehículo	Control (RN624)	REGN268
Día 0	49,7 ± 0,9	49,0 ± 0,5	50,3 ± 0,7
Día 1	35,3 ± 1,5	44,8 ± 1,9	39,5 ± 3,4
Día 2	34,3 ± 1,9	42,7 ± 1,8	40,7 ± 2,0
Día 3	34,1 ± 2,5	48,7 ± 1,9	42,0 ± 3,3
Día 4	42,2 ± 0,8	47,2 ± 1,2	44,8 ± 1,0
Día 5	48,6 ± 1,3	49,7 ± 0,7	48,8 ± 0,8

5 Para estudiar si los anticuerpos anti-NGF podrían aliviar el dolor establecido en el modelo de dolor por incisión post-operatorio, se inyectó por vía intraperitoneal (i.p.) REGN475 (25 mg/kg, n=7), RN624 (25 mg/kg, n=7) y anticuerpo de control IgG1 (25 mg/kg, n=7) el día 1 después de la cirugía tras realizar el trabajo conductual. Se estudió la hiperalgesia térmica en el ensayo de Hargreaves y se ensayó la alodinia mecánica en el ensayo de von Frey. En este último ensayo, los ratones se ensayaron después de aclimatarse durante 2-3 horas durante 4 días en un aparato con un suelo de malla de alambre. El ensayo se realizó aplicando, en orden ascendente, una serie de pelos de von Frey a través de la malla de alambre a la superficie plantar de la pata trasera con la incisión. Una respuesta se consideró positiva si la pata se levantaba desde la plataforma en respuesta a la aplicación del filamento. Comenzando desde el pelo más fino, se aplicó cada filamento de von Frey hasta cinco veces hasta que se observó una respuesta. El resultado del ensayo de Hargreaves (Tabla 16) mostró que el tratamiento con anticuerpo REGN475 conducía a una inversión significativa de la hiperalgesia térmica a las 72 horas después de la cirugía (p<0,001-0,01). Este regreso a la línea basal no se observó en la cohorte de ratones tratada con RN624, que se comportaron de forma similar al grupo tratado con el control de IgG. En el ensayo de von Frey (Umbral de Retirada de la Pata) (g) (Tabla 17), ambos anticuerpos anti-NGF provocaron un alivio similar de la alodinia mecánica (p<0,001-0,05) (control de IgG1 = AVASTIN®, 25 mg/kg, n=7; RN624, 25 mg/kg, n=7; REGN475, 25 mg/kg, n=7).

20

Tabla 16

Tiempo después del tratamiento con anti-NGF	Control de IgG1	RN624	REGN475
Línea basal	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
Día 1	z-66,5 ± 9,0	-74,7 ± 4,3	-72,6 ± 5,4
6 h	-79,8 ± 3,8	-68,1 ± 5,2	-59,3 ± 9,6
23 h	-77,6 ± 3,6	-40,5 ± 8,9	-37,0 ± 15,0
47 h	-61,2 ± 6,6	-37,6 ± 7,2	-30,5 ± 10,8
72 h	-57,0 ± 7,9	-47,2 ± 8,0	2,1 ± 17,3

Tabla 17

Tiempo después del tratamiento con anti-NGF	Control de IgG1	RN624	REGN475
Línea basal	1,314 ± 0,137	1,314 ± 0,137	1,286 ± 0,074
Día 1	0,011 ± 0,002	0,010 ± 0,002	0,010 ± 0,002
5 h	0,011 ± 0,002	0,083 ± 0,053	0,034 ± 0,009
22 h	0,029 ± 0,004	0,610 ± 0,123	0,714 ± 0,074
45 h	0,190 ± 0,135	0,909 ± 0,216	1,086 ± 0,184
70 h	0,194 ± 0,034	1,143 ± 0,189	1,571 ± 0,437

25 El día 4, después de completarse los ensayos conductuales de modelo de dolor post-incisión, se recogieron los sueros de los ratones y se analizaron con respecto a niveles en circulación de neurotrofina-3 (NT-3) usando un ELISA de tipo sándwich. El límite de detección (~40 pg/ml) se definió como dos desviaciones típicas (2 σ) por encima del fondo con un mínimo de cinco patrones de NT-3 para definir la curva de respuesta a concentración. Los niveles de NT-3 de ratones tratados con RN624 (media ± dt pg/ml, Tabla 18) mostraron un aumento significativo (172 ± 114 pg/ml, n=7) con respecto a los tratados con REGN475 (no detectado = ND, n=7) o control de IgG (AVASTIN®, ND, n=7).

30

Tabla 18

Grupo	NT-3 en Suero
RN624	172 ± 114
REGN475	ND
Control de IgG1	ND

Para comparación, se proporcionó a ratones C57BL/6 vírgenes con isoflurano una inyección s.c. (50 mg/kg) de REGN475, RN624 o mAb de control IgG1 (AVASTIN®) y sus sueros se analizaron a 1, 7 y 14 días después del tratamiento con respecto a los niveles de NT-3 usando un ELISA de tipo sándwich. El límite de detección (~40 pg/ml) se definió como dos desviaciones típicas ( $2\sigma$ ) por encima del fondo con un mínimo de cinco patrones de NT-3 para definir la curva de respuesta a concentración. Los niveles de NT-3 (Tabla 19) en ratones tratados con RN624 (131-199 pg/ml, n=6) estuvieron elevados en comparación con REGN475 (ND, n=6) o control de IgG (n=6), como se observó con el modelo de dolor por incisión post-operatoria descrito anteriormente.

Tabla 19

Grupo	NT-3 en Suero
Día 1	
RN624	131 ± 41
REGN475	ND
Control de IgG1	ND
Día 7	
RN624	199 ± 15
REGN475	ND
Control de IgG1	ND
Día 14	
RN624	196 ± 35
REGN475	ND
Control de IgG1	ND

Modelo de dolor de articulación gotosa agudo. Se usó un modelo de ratón de dolor de la articulación provocado por inyección de cristales de urato monosódico (MSU) en el tobillo para estudiar la eficacia de los anticuerpos de la invención para tratar dolor de articulaciones artríticas gotosas. Se inyectaron cristales de MSU sin endotoxinas (0,5 mg/20  $\mu$ l) por vía intra-articular en el tobillo de ratones C57BL/6 y los ratones se ensayaron después con respecto a dolor térmico del talón en el ensayo de Hargreaves durante hasta 3 días después de la inyección de cristales de MSU. Los parámetros de aclimatación y el ajuste del aparato para el ensayo de Hargreaves son como se ha descrito anteriormente. Se inyectó s.c. mAb de ensayo 7E05-F6 (REGN268; n=7), 6E07-D10 (REGN263; n=7), o mAb humanizado de control (RN624; n=7) o vehículo (n=7) a 10 mg/kg 1 h antes de la inyección en el tobillo de cristales de MSU. Como se muestra en las Tablas 20 y 21, los anticuerpos de ensayo redujeron significativamente el dolor de la articulación, en comparación con los ratones de control que recibieron solamente vehículo ( $p < 0,001-0,05$ ).

Tabla 20

Tiempo después de la inyección en el tobillo de cristales de MSU	Vehículo	Control (RN624)	REGN268	REGN263
Línea basal	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
Día 1	-62,4 ± 3,1	-33,3 ± 5,2	-28,1 ± 7,8	-36,3 ± 3,8
Día 2	-44,2 ± 3,5	-4,5 ± 11,2	29 ± 19,3	16,8 ± 22,3
Día 3	-24,9 ± 7,9	-3,2 ± 12,0	2,1 ± 15,5	4,5 ± 15,5
Día 4	-11,6 ± 10,5	28,3 ± 18,7	19,9 ± 16,5	-9,0 ± 5,5

Tabla 21

Tiempo después de la inyección en el tobillo de cristales de MSU	Vehículo	Control (RN624)	REGN268	REGN263
Línea basal	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
Día 1	-62,6 ± 2,7	-36,0 ± 6,8	-46,7 ± 4,2	-53,9 ± 4,0
Día 2	-54,8 ± 2,7	-11,8 ± 9,8	-28,5 ± 8,4	-35,3 ± 8,5
Día 3	-31,8 ± 3,4	-5,3 ± 8,2	-12,6 ± 9,0	-28,5 ± 8,6

La capacidad de un anticuerpo anti-NGF para aliviar el dolor establecido en el modelo de gota agudo se estudió adicionalmente en ratones inyectados con un antagonista de IL-1 (trampa de IL-1 (rinolcept), Economides *et al.* (2003) Nature 9: 47-52) o colchicina. Una día después de inyectar los cristales de MSU en los tobillos, se inyectó a los ratones trampa de mL-1 (35 mg/kg; n=7), colchicina (1 mg/kg; n=7), mAb de control RN624 (10 mg/kg; n=7), o vehículo (n=7), y se ensayaron con respecto a hiperalgesia térmica como se ha descrito anteriormente. Adicionalmente, otra cohorte de ratones (n=3) recibieron co-tratamiento tanto con trampa de mL-1 como el RN624 de control. La terapia de combinación de anticuerpo anti-NGF y el antagonista de IL-1 alivió significativamente la hiperalgesia térmica establecida en comparación con el tratamiento solamente con vehículo ( $p < 0,001-0,05$ ), o bien solamente anticuerpo anti-NGF ( $p < 0,001$ ) o antagonista de IL-1 solamente ( $p < 0,001$ ) el Día 2 después del tratamiento (Tabla 22).

Tabla 22

Tiempo	Vehículo	Trampa de mL-1	Colchicina	Control (RN624)	Trampa de mL-1 + RN624
Línea basal	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,1
Día 1 después de la inyección de MSU	-51,9 ± 3,0	-52,9 ± 2,6	-52,8 ± 2,1	-51,9 ± 2,4	-46,6 ± 4,3
7 h después del tratamiento	-54,8 ± 2,0	-50,6 ± 1,8	-33,1 ± 4,9	-53,2 ± 3,0	-43,3 ± 4,4
Día 1 después del tratamiento	-46,8 ± 2,1	-31,9 ± 6,2	-23,1 ± 7,1	-32,0 ± 10,6	-3,7 ± 11,0
Día 2 después del tratamiento	-37,3 ± 3,6	-9,1 ± 9,4	-23,0 ± 7,6	-27,6 ± 8,3	40,0 ± 29,1
Día 3 después del tratamiento	-26,9 ± 4,4	-12,4 ± 10,4	-14,3 ± 9,8	-9,1 ± 10,9	21,9 ± 19,9

**Dolor neuropático.** Se usó el modelo de ratón Seltzer de dolor neuropático (Malmberg *et al.* (1998) Pain 76: 215-222) con ratones macho C57BL/6 en los que se produjo una lesión nerviosa parcial atando una ligadura estrecha con una sutura de seda 7-0 de aproximadamente 1/3 a 1/2 el diámetro del nervio ciático de un único muslo por ratón. Después de la cirugía, se permitió que los ratones se recuperaran durante al menos dos días y después se estudiaron durante varias semanas después de la cirugía con respecto a hiperalgesia térmica en el ensayo de Hargreaves. Los controles fueron ratones operados de forma simulada en los que se expuso el nervio ciático y se elevó pero no se ató. Después de la cirugía, los ratones se ensayaron el día 4 y el día 7 después de la cirugía para confirmar que se había desarrollado hiperalgesia térmica. El día 7 después de la cirugía, se inyectó a los ratones s.c. mAb REGN268 (100 mg/kg), control de IgG1 (AVASTIN® 100 mg/kg), y vehículo. REGN268 alivió significativamente la hiperalgesia térmica establecida en este modelo de lesión nerviosa (Tabla 23; p<0,05). Este alivio del dolor no se observó en los ratones operados de forma simulada. Los resultados expresados como porcentaje de cambio medio de la línea basal de Hargreaves ± ETM (vehículo-simulación, n=3; simulación-control de IgG1 100 mg/kg (AVASTIN®), n=4; simulación-REGN268 100 mg/kg, n=5; vehículo-Seltzer, n=5; Seltzer-control de IgG1 100 mg/kg (AVASTIN®), n=5; Seltzer-REGN268 100 mg/kg, n=8).

Tabla 23

Días después de la cirugía	Simulación-Vehículo	Simulación - control de IgG1	Simulación - REGN268	Seltzer-Vehículo	Seltzer-control de IgG1	Seltzer-REGN268
0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
4	8,5 ± 3,9	-7,2 ± 3,7	12,0 ± 4,0	-42,5 ± 3,0	-46,9 ± 6,5	-46,4 ± 3,7
7	4,5 ± 1,3	8,7 ± 13,2	8,7 ± 7,7	-45,7 ± 1,5	-55,3 ± 6,4	-46,5 ± 2,7
8	10,3 ± 1,7	-9,4 ± 4,1	3,0 ± 5,1	-53,2 ± 3,2	-55,6 ± 4,3	-2,4 ± 6,8
11	5,0 ± 2,3	14,7 ± 11,4	1,5 ± 5,7	-61,5 ± 4,2	-57,3 ± 5,1	4,2 ± 11,2
13	15,4 ± 2,6	-6,9 ± 3,3	28,7 ± 13,8	-61,4 ± 3,8	-59,7 ± 6,5	1,2 ± 5,7
16	4,2 ± 4,0	2,3 ± 3,0	9,0 ± 1,4	-52,2 ± 5,3	-51,2 ± 4,0	2,1 ± 12,1
18	10,2 ± 7,8	0,2 ± 2,8	6,3 ± 4,8	-54,9 ± 4,4	-57,7 ± 4,6	2,2 ± 10,0
20	7,8 ± 6,0	3,6 ± 2,4	5,0 ± 4,5	-53,8 ± 4,5	-53,2 ± 4,9	-20,8 ± 8,1
24	7,6 ± 5,6	1,5 ± 2,9	11,1 ± 3,2	-56,4 ± 3,0	-54,9 ± 4,1	-26,4 ± 6,8
28	11,1 ± 6,0	0,7 ± 2,5	10,9 ± 5,0	-53,9 ± 2,1	-51,81 ± 4,1	-5,4 ± 15,0
31	11,7 ± 6,6	1,1 ± 2,3	5,1 ± 1,8	-49,6 ± 4,1	-49,7 ± 2,5	-23,3 ± 11,7

En el segundo experimento, para ver si el tratamiento con anti-NGF podría aliviar la hiperalgesia térmica después del día 7 tras la cirugía, se inyectó anti-NGF REGN268 (100 mg/kg) s.c. los días 7, 14 o 21 después de la cirugía. Se obtuvo alivio del dolor significativo en los 3 puntos temporales en comparación con el control de IgG1 (AVASTIN® 100 mg/kg; p<0,05) (Tabla 24, porcentaje de cambio medio desde la línea basal de Hargreaves ± ETM; control de IgG1 100 mg/kg, n=6; REGN268 100 mg/kg, n=7).

Tabla 24

Días después de la cirugía	Día 7		Día 14		Día 21	
	Control de IgG1	REGN268	Control de IgG1	REGN268	Control de IgG1	REGN268
Línea basal	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
Día 5	-53,5 ± 5,9	-51,4 ± 5,6	-60,0 ± 4,8	-54,2 ± 5,2	-55,5 ± 5,0	-55,5 ± 6,0
Día 7	-55,4 ± 4,4	-50,0 ± 6,6	-54,4 ± 6,4	-47,9 ± 3,6	-47,2 ± 4,8	-40,7 ± 8,5
Día 8	-56,7 ± 3,8	17,3 ± 13,5	-55,3 ± 6,1	-47,2 ± 3,2	-47,9 ± 4,7	-41,2 ± 7,3
Día 10	-64,3 ± 2,6	-6,4 ± 7,7	-52,8 ± 7,2	-62,9 ± 5,2	-55,0 ± 6,7	-45,9 ± 6,9

Días después de la cirugía	Día 7		Día 14		Día 21	
	Control de IgG1	REGN268	Control de IgG1	REGN268	Control de IgG1	REGN268
Día 14	-66,9 ± 5,1	-4,9 ± 3,4	-62,1 ± 5,7	-59,7 ± 2,1	-63,8 ± 4,6	-61,2 ± 3,4
Día 15	-60,6 ± 4,0	-1,7 ± 10,5	-63,0 ± 5,8	-38,5 ± 7,3	-54,5 ± 5,0	-47,1 ± 4,4
Día 17	-58,9 ± 3,5	-0,8 ± 10,5	-58,6 ± 5,7	25,2 ± 17,0	-52,4 ± 5,3	-48,4 ± 4,5
Día 21	-54,1 ± 9,6	0,9 ± 9,9	-57,1 ± 4,4	2,1 ± 14,8	-55,8 ± 3,6	-48,1 ± 5,0
Día 22	-56,3 ± 4,9	-1,0 ± 10,0	-55,4 ± 5,1	-6,4 ± 7,1	-50,6 ± 5,3	-34,0 ± 6,4
Día 24	-55,6 ± 5,1	-1,0 ± 10,3	-49,5 ± 6,6	-2,1 ± 11,4	-44,7 ± 5,7	-3,2 ± 10,8
Día 28	-54,1 ± 3,5	-9,0 ± 9,6	-53,6 ± 5,4	-1,8 ± 8,5	-46,0 ± 7,6	13,9 ± 12,0
Día 32	-41,9 ± 8,3	-29,1 ± 7,1	-40,9 ± 13,1	-10,2 ± 8,7	-32,8 ± 4,8	8,0 ± 12,9
Día 35	-43,9 ± 6,8	-32,6 ± 67,4	-42,9 ± 10,3	-11,8 ± 7,9	-39,8 ± 4,5	12,2 ± 12,4
Día 39	-42,5 ± 6,9	-29,0 ± 7,9	-39,0 ± 11,4	-11,7 ± 6,7	-34,6 ± 10,0	12,3 ± 10,8
Día 42	-35,0 ± 6,6	-26,1 ± 7,6	-38,1 ± 12,5	-8,9 ± 8,6	-33,9 ± 9,9	13,5 ± 11,5

En el tercer experimento, se ensayó la capacidad de otro anticuerpo anti-NGF REGN475 en el modelo de Seltzer. Después de la cirugía de Seltzer, se ensayaron los ratones los días 5 y 7 después de la cirugía para confirmar que se había desarrollado hiperalgesia térmica. Después, el día 7 después de la cirugía se inyectó a los ratones por vía s.c. o i.p. REGN475 (50 mg/kg), mAb de control RN624 (50 mg/kg) o control de IgG1 (AVASTIN®) (50 mg/kg). Se observó alivio del dolor significativo con ambos anticuerpos anti-NGF en ambas cohortes de ratones, bien inyectadas s.c. (Tabla 25) o bien i.p. (Tabla 26), mientras que IgG1 de control no mostró ningún efecto ( $p < 0,001-0,05$ ) (porcentaje de cambio medio desde la línea basal de Hargreaves ± ETM; control de IgG1 50 mg/kg,  $n=7$ ; RN624 mg/kg,  $n=7$ ; REGN475 50 mg/kg,  $n=7$ ).

10

Tabla 25

Días después de la cirugía	Control de IgG1	RN624	REGN475
Línea basal	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
5	-51,2 ± 5,2	-53,5 ± 6,3	-55,2 ± 3,5
7	-47,6 ± 3,9	-48,4 ± 6,2	-50,9 ± 4,3
8	-31,1 ± 11,9	4,5 ± 9,0	10,3 ± 14,1
9	-36,7 ± 14,6	-15,2 ± 8,5	8,2 ± 7,2
12	-47,2 ± 5,5	-4,2 ± 12,0	-20,1 ± 4,3
15	-46,7 ± 8,5	2,1 ± 10,9	-14,1 ± 6,1
19	-28,6 ± 7,5	-11,5 ± 12,1	3,0 ± 10,9
22	-34,9 ± 7,9	-5,7 ± 9,5	-13,7 ± 13,4

Tabla 26

Días después de la cirugía	Control de IgG1	RN624	REGN475
Línea basal	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
5	-55,5 ± 3,8	-56,6 ± 2,3	-58,7 ± 2,3
7	-61,6 ± 1,8	-62,3 ± 3,4	-61,7 ± 2,7
8	-59,3 ± 4,0	-3,3 ± 16,0	-8,2 ± 16,1
9	-51,0 ± 4,2	-18,4 ± 12,9	-7,9 ± 9,6
12	-46,5 ± 6,3	-7,0 ± 11,8	-0,1 ± 22,8
15	-43,3 ± 6,6	-16,2 ± 14,8	-10,8 ± 18,0

15 Para determinar la capacidad de los anticuerpos para neutralizar las actividades de NGF humano *in vivo*, se realizaron ratones transgénicos de los que se reemplazó el locus de NGF de ratón endógeno con el gen de NGF humano. Estos ratones se usaron en un modelo de dolor neuropático de Seltzer para ensayar REGN268 y mAb de control. Después de la cirugía de Seltzer, estos ratones se ensayaron el día 4 y el día 8 después de la cirugía para confirmar que se había desarrollado la hiperalgesia térmica. Después, el día 8 después de la cirugía se inyectó a los  
20 ratones s.c. mAb REGN268 50 mg/kg ( $n=7$ ), RN624 de control 50 mg/kg ( $n=8$ ) o control de IgG1 50 mg/kg (AVASTIN®) ( $n=6$ ). Los resultados (Tabla 27) mostraron que REGN268 era tan eficaz como un anticuerpo anti-NGF humanizado (RN264) en el alivio del dolor neuropático en los ratones de NGF humanizados, mientras que el control de IgG1 no tuvo ningún efecto ( $p < 0,05$ ).

25

Tabla 27

Días después de la cirugía	Control de IgG1	RN624	REGN268
Línea basal	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
8	-55,4 ± 5,7	-38,1 ± 6,4	-40,8 ± 6,9
10	-54,3 ± 8,0	-23,0 ± 7,7	-16,8 ± 5,4
12	-44,8 ± 7,9	-18,4 ± 8,4	-15,1 ± 10,1

Días después de la cirugía	Control de IgG1	RN624	REGN268
14	-41,3 ± 7,0	5,0 ± 23,6	-6,7 ± 12,9
16	-42,5 ± 8,8	-12,7 ± 9,5	5,2 ± 16,3
20	-44,2 ± 8,9	-15,7 ± 13,0	-8,0 ± 13,7

### Ejemplo 11. Efecto de anti-NGF en la función motora animal

Para estudiar si el tratamiento con anti-NGF podría alterar la función motora, se evaluó la coordinación motora en el ensayo de barra rotatoria en ratones C57BL/6 macho vírgenes. Los animales se entrenaron en primer lugar para permanecer en una barra rotatoria (Columbus Instruments, 3,5 cm de diámetro, 9 cm de ancho) rotando a velocidades progresivamente mayores (velocidad máxima 10 rpm). Los ratones permanecieron a 10 rpm en entrenamiento hasta que pudieron caminar durante 60 s consecutivamente, o hasta que habían pasado un total de 2 min caminando sobre la barra rotatoria a 10 rpm cada día durante tres días consecutivos. Después del entrenamiento, cada ratón se colocó en la barra rotatoria a 10 rpm tres veces consecutivamente (con un breve descanso entre pruebas) y se registró el tiempo de espera hasta la caída. Los animales se retiraron después de 1 min, y se les asignó una puntuación de 60 s si no se caían. La mediana de la puntuación de 3 ensayos para cada ratón se usó en el análisis. Después de obtener una lectura de línea basal en la barra rotatoria, se inyectaron s.c. los mAb REGN475, RN624 o control negativo de IgG a 50 mg/kg o 100 mg/kg. Los ratones se ensayaron después durante hasta 20 días después de la inyección de anticuerpo. Los resultados (Tabla 28, expresada como tiempo de espera hasta la caída en s) (media ± ETM) mostraron que los ratones tratados con RN624 pero no REGN475, tenían una coordinación motora significativamente alterada ( $p < 0,001-0,05$ ). Resulta interesante que se ha indicado que los ratones con supresión de NT-3 y TrkC presentaban movimientos y posturas anómalos y propiocepción perdida (Ernfors *et al.* (1994) Cell 77: 503-512; y Klein *et al.* (1994) Nature 368: 249-251). Además de la barra rotatoria, también se realizaron ensayos de Hargreaves y von Frey en ratones vírgenes a los que se inyectaron anticuerpos anti-NGF. No se observaron diferencias estadísticamente significativas para ningún grupo de ratones en los ensayos de Hargreaves y von Frey durante los 20 días después de la administración del anticuerpo ( $n=6$  para cada grupo).

Tabla 28

Tiempo después del tratamiento con anti-NGF	control de IgG1 100mg/kg	RN624 50mg/kg	RN624 100mg/kg	REGN475 50mg/kg	REGN475 100mg/kg
Línea basal	57,7 ± 1,6	54,2 ± 4,6	60,0 ± 0,0	55,0	60,0 ± 0,0
Día 1	59,2 ± 0,7	43,2 ± 3,7	32,8 ± 2,2	58,0 ± 1,3	58,4 ± 1,5
Día 4	52,8 ± 4,8	36,3 ± 4,3	32,5 ± 3,2	52,5 ± 4,3	53,2 ± 3,3
Día 7	57,7 ± 1,8	47,2 ± 3,7	37,5 ± 5,2	58,0 ± 1,3	60,0 ± 0,0
Día 11	58,7 ± 1,0	50,0 ± 4,7	44,7 ± 6,2	55,2 ± 2,1	60,0 ± 0,0
Día 15	57,8 ± 1,6	56,7 ± 2,6	36,0 ± 1,7	55,2 ± 2,2	57,7 ± 1,6
Día 20	57,8 ± 1,8	57,8 ± 1,3	45,7 ± 5,0	51,8 ± 3,3	53,7 ± 3,1

### Ejemplo 12. Tratamiento de un paciente que padece neuralgia post-herpética

A un paciente que ha desarrollado dolor crónico en el sitio de un herpes zóster se le diagnostica neuralgia post-herpética. El paciente se trata por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un mAb anti-NGF de la invención. La administración puede ser por inyección subcutánea o intravenosa, a las concentraciones de anticuerpo anti-NGF de, preferentemente, entre 0,1 y 10 mg/kg de peso corporal. La frecuencia de tratamiento puede ser cada 1-12 semanas, o según sea necesario. En un periodo de varios días después de la administración de la composición de anticuerpo anti-NGF, el dolor del paciente se alivia sustancialmente. La administración repetida de la composición de mAb anti-NGF mantiene este alivio del dolor.

### Ejemplo 13. Tratamiento de un paciente que padece dolor por osteoartritis

Un paciente que padece dolor de moderado a grave provocado por osteoartritis en cualquier articulación se trata mediante la administración de la cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un mAb anti-NGF de la invención. La composición puede administrarse por vía intravenosa a las concentraciones del anticuerpo anti-NGF entre 10 µg/kg de peso corporal y 10 mg/kg de peso corporal. La frecuencia de tratamiento puede ser cada 1-12 semanas, o según sea necesario. En un periodo de varios días de la administración de la composición de anticuerpo anti-NGF, el dolor del paciente se alivia sustancialmente y recupera la movilidad de la articulación afectada. El tratamiento puede repetirse tanto tiempo como sea necesario.

### LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

<120> Anticuerpos humanos de alta afinidad para el factor de crecimiento nervioso humano

ES 2 517 872 T3

<130> 6060A-WO

<140> Por asignar  
<141> 08-08-2008

5 <150> 60/964.224  
<151> 10-08-2007

10 <150> 60/994.526  
<151> 20-09-2007

<150> 61/062.860  
<151> 28-01-2008

15 <150> 61/079.259  
<151> 09-07-2008

<160> 543

20 <170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

<210> 1  
<211> 847  
<212> ADN

25 <213> Homo sapiens

<400> 1

```

agcgtccgga cccaataaca gttttaccaa gggagcagct ttctatcctg gccacactga 60
ggtgcatagc gtaatgtcca tgttgttcta cactctgac acagcttttc tgateggcat 120
acaggcggaa ccacactcag agagcaatgt ccctgcagga cacaccatcc cccaagcca 180
ctggactaaa cttcagcatt cccttgacac tgcccttcgc agagcccgca ggcgcccggc 240
agcggcgata gctgcacgcg tggcggggca gaccgcgaac attactgtgg accccaggct 300
gtttaaaaag cggcgactcc gttcaccocg tgtgctgttt agcaccacgc ctcccgtga 360
agctgcagac actcaggatc tggacttcga ggtcgggtgt gctgccccct tcaacaggac 420
tcacaggagc aagcggatc catcccaccc catcttccac agggggcgaat tctcgggtgtg 480
tgacagtgtc agcgtgtggg ttggggataa gaccaccgcc acagacatca agggcaagga 540
ggtgatggtg ttgggagagg tgagcattaa caacagtgtt ttcaaacagt acttttttga 600
gaccaagtgc cgggacccaa atcccgttga cagcgggtgc cggggcattg actcaaagca 660
ctggaactca tattgtacca cgactcacac ctttgtcaag gcgctgacca tggatggcaa 720
gcaggctgcc tggcggttta tccggataga tacggcctgt atgtgtgtgc tcagcaggaa 780
ggctgtgaga agagcctgac ctgccgacac gtccectccc cctgcccctt ctacactctc 840
ctgggcc

```

30 <210> 2  
<211> 115  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

35 <400> 2

ES 2 517 872 T3

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

5 <210> 3  
 <211> 349  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 3

caggtgcagc tacagcagtg gggcgcagga ctattgaagc cttcggagac cctgtccctc 60  
 acctgcgctg tctatggtgg atccttcagt gattactact ggagctggat ccgccagccc 120  
 cccgggaagg ggctggagtg gattggagaa atcaatcata ctggaagcac caattacaac 180  
 ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt cccagaacca cttctccctg 240  
 aagttgaggt ctgtgaccgc cgcggacacg gctctgtatt actgtgagag agaggaggtc 300  
 atctggttcg actcctgggg ccaggaacc ctggtcacgg tctcctcag 349

15 <210> 4  
 <211> 116  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 4



ES 2 517 872 T3

```

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

```

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

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 5  
 ggtggatcct tcagtgatta ctac 24

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

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 6

```

Gly Gly Ser Phe Ser Asp Tyr Tyr
 1          5

```

25 <210> 7  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

35 <400> 7  
 atcaatcata ctggaagcac c 21

40 <210> 8  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

45 <400> 8

```

Ile Asn His Thr Gly Ser Thr
 1          5

```

ES 2 517 872 T3

<210> 9  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 5  
 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 9  
 10 gcgagagagg aggtcatctg gttcgactcc 30  
 <210> 10  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 15 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Sintética  
 20 <400> 10  
 Ala Arg Glu Glu Val Ile Trp Phe Asp Ser  
 1 5 10  
 <210> 11  
 <211> 325  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 25  
 <220>  
 <223> Sintética  
 30  
 <400> 11  
 gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60  
 ctctcctgca gggccagtca gagtgtagt aatagccact tagcctggta ccagcagcaa 120  
 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat agtgcaccca gcagggccac tggcatccca 180  
 gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcaact tcaccatcag cagactggag 240  
 cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggaa gttcactgta cactttcggc 300  
 caggggacca aactggagat caaac 325  
 35  
 <210> 12  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 40  
 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 12  
 45

ES 2 517 872 T3

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

5 <210> 13  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 13  
 cagagtgtta gtaatagcca c 21

15 <210> 14  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 14

Gln Ser Val Ser Asn Ser His  
 1 5

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

30 <220>  
 <223> Sintética

35 <400> 15  
 agtgcattcc 9

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

<220>  
 <223> Sintética

45 <400> 16

Ser Ala Ser  
 1

<210> 17

ES 2 517 872 T3

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

5 <220>  
 <223> Sintética

<400> 17  
 cagcagtatg gaagttcact gtacact 27

10 <210> 18  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Sintética

20 <400> 18

Gln	Gln	Tyr	Gly	Ser	Ser	Leu	Tyr	Thr
1				5				

<210> 19  
 <211> 367  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> Sintética

30 <400> 19

gaggtgcagc	tgggtggagtc	tggggggaggc	ttggtacagc	cggggggggtc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	cctctggatt	caccttcagt	agctacgaca	tacctgggt	cgcccaagct	120
acaggaaaag	gtctggagtg	ggtctcagct	atcgggtgctg	ctggtgacac	atactattca	180
ggctccgtga	agggccgatt	caccatctcc	agagaaaatg	ccaagaactc	cttgtatctt	240
gaaatgaata	aattgagagc	cggggacacg	gctgtgtatt	actgtgcaag	agaggaacc	300
ggaactacga	actactatta	tggtatggac	gtctggggcc	aagggaccac	ggtcaccgtc	360
tcctcag						367

35 <210> 20  
 <211> 122  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintética

<400> 20

ES 2 517 872 T3

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

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

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 21  
 ggattcacct tcagtagcta cgac 24

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

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 22

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp  
 1 5

25 <210> 23  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

35 <400> 23  
 atcggtgctg ctggtgacac a 21

40 <210> 24  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

<400> 24

Ile Gly Ala Ala Gly Asp Thr  
 1 5

ES 2 517 872 T3

<210> 25  
 <211> 48  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 5  
 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 25  
 10 gcaagagagg gaaccggaac tacgaactac tattatggta tggacgtc 48  
 <210> 26  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 15 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Sintética  
 20 <400> 26  
 Ala Arg Glu Gly Thr Gly Thr Thr Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val  
 1 5 10 15  
 <210> 27  
 25 <211> 322  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 30 <223> Sintética  
 <400> 27  
 gaaattgtat tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60  
 ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc aggcacttag cctggtacca gcagaactct 120  
 ggccaggctc ccaggctcct catctatagt gcatccagca gggccactgg catcccagac 180  
 aggttcagtg gcagggggtc tgggacagac ttcactctca coacagcag actggagcct 240  
 gaggaatttg cagtgtatta ctgtcagcag tatagtagct caccgatcac cttcggccaa 300  
 gggacacgac tggagattaa tc 322  
 35  
 <210> 28  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 40  
 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 28  
 45

ES 2 517 872 T3

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

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

10 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 29  
 cagagtgtta gcaggcac 18

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

20 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 30

25 Gln Ser Val Ser Arg His  
 1 5

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

35 <220>  
 <223> Sintética

35 <400> 31  
 agtgcaccc 9

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

45 <220>  
 <223> Sintética

45 <400> 32  
 Ser Ala Ser

1

ES 2 517 872 T3

5 <210> 33  
 <211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

10 <400> 33  
 cagcagtata gtagctcacc gatcacc 27

15 <210> 34  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

20 <400> 34

Gln Gln Tyr Ser Ser Ser Pro Ile Thr  
 1 5

25 <210> 35  
 <211> 367  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

<400> 35

```

gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctcgggatt caccttcaga gcctacgaca tgcactgggt ccgccaaca 120
gcaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attgggtctg ctggtgacac atactattca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaagtc cttgtatctt 240
caaatgaata gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt tttgtgcaag agaggcaact 300
ggaactacga actactacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcacgctc 360
tcctccg                                     367
  
```

35 <210> 36  
 <211> 122  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

40 <400> 36

45



ES 2 517 872 T3

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

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

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 37  
 ggattcacct tcagagccta cgac 24

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

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 38

Gly Phe Thr Phe Arg Ala Tyr Asp  
 1 5

25 <210> 39  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

35 <400> 39  
 attggtctg ctggtgacac a21

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

<220>  
 <223> Sintética

45 <400> 40

ES 2 517 872 T3

Ile Gly Ser Ala Gly Asp Thr  
 1 5

5 <210> 41  
 <211> 48  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 41  
 gcaagagagg caactggaac tacgaactac tactacgcta tggacgtc 48

15 <210> 42  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 42

Ala Arg Glu Ala Thr Gly Thr Thr Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val  
 1 5 10 15

25 <210> 43  
 <211> 325  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

35 <400> 43

```

gaaaatgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagaggcacc 60
ctctcctgca gggccagtca gaatattagc ggcaggctct tagcctggta ccaccagaaa 120
cctggccaga ctccaaaact cctcatcttt ggtgcgtcca ggagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagcgg gtctggaaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag caatatggta gctcaccgat caccttcggc 300
caagggacac gactggagat taaac 325
  
```

40 <210> 44  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintética

<400> 44

ES 2 517 872 T3

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

5 <210> 45  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 45  
 cagaatatta gcggcaggtc c 21

15 <210> 46  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 46

Gln Asn Ile Ser Gly Arg Ser  
 1 5

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

30 <220>  
 <223> Sintética

35 <400> 47  
 ggtgcgtcc 9

40 <210> 48  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

45 <400> 48

Gly Ala Ser  
 1

ES 2 517 872 T3

5 <210> 49  
 <211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

10 <400> 49  
 cagcaatatg gtagctcacc gatcacc 27

15 <210> 50  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

20 <400> 50

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Ile Thr  
 1 5

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

30 <220>  
 <223> Sintética

<400> 51

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttgatacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aacttcgaca tgcactgggt cgcccaagct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtcgcagct attggttctg ctggtgacac atactatccg 180
gactccgtga ggggcccatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtttctt 240
caaatgaaca gcctacgaga cggggacacg gctgtgtatt attgtgcaag agaggaact 300
ggaactacga actattacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcgtcag                                     367
  
```

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

<220>  
 <223> Sintética

40 <400> 52  
 45

ES 2 517 872 T3

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

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

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 53  
 ggattcacct tcagtaactt cgac 24

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

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 54

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe Asp  
 1 5

25 <210> 55  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

<400> 55  
 attggttctg ctggtgacac a 21

40 <210> 56  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

45 <400> 56

ES 2 517 872 T3

Ile Gly Ser Ala Gly Asp Thr  
1 5

5 <210> 57  
<211> 48  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintética

<400> 57  
gcaagagagg gaactggaac tacgaactat tactacggtg tggacgct 48

15 <210> 58  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintética

<400> 58

Ala Arg Glu Gly Thr Gly Thr Thr Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val  
1 5 10 15

25 <210> 59  
<211> 322  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Sintética

35 <400> 59

```

gaaattatgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agtcacttag cctggtacca gcagacctct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcttcagca ggaccactgg catcccagac 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagtag actggagcct 240
gaagatcttg cagtgtatta ctgtcaacat tatagtaagt caccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa tc 322
    
```

40 <210> 60  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintética

<400> 60

ES 2 517 872 T3

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

5 <210> 61  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

15 <400> 61  
 cagagtgtta gcagtcac 18

20 <210> 62  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> Sintética

30 <400> 62  
 Gln Ser Val Ser Ser His

35 1 5

40 <210> 63  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintética

50 <400> 63  
 ggtgcttcc 9

55 <210> 64  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

60 <220>  
 <223> Sintética

65 <400> 64  
 Gly Ala Ser

70 1

ES 2 517 872 T3

5 <210> 65  
 <211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

10 <400> 65  
 caacattata gtaagtcacc gatcacc 27

15 <210> 66  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

20 <400> 66

Gln His Tyr Ser Lys Ser Pro Ile Thr  
 1 5

25 <210> 67  
 <211> 367  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

<400> 67

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggaacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt aactacgaca tgcactgggt cgcccaagcc 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggtgctg ctggtgacac atactattca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatcgcc agagaaaatg gcaagaactc cctgtatctt 240
caaatgaatg gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agaggggaact 300
ggaactacga actactacta cggtatggac gtctggggcc aagggaaccac ggtcacctgc 360
tcctctg                                     367
  
```

35 <210> 68  
 <211> 122  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

40 <400> 68  
 45



ES 2 517 872 T3

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

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

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 69  
 ggattcacct tcagtaacta cgac 24

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

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 70

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Asp  
 1 5

25 <210> 71  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

35 <400> 71  
 attggtgctg ctggtgacac a 21

40 <210> 72  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

45 <400> 72

ES 2 517 872 T3

Ile Gly Ala Ala Gly Asp Thr  
 1 5

5 <210> 73  
 <211> 48  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 73  
 gcaagagagg gaactggaac tacgaactac tactacggta tggacgtc 48

15 <210> 74  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 74

Ala Arg Glu Gly Thr Gly Thr Thr Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val  
 1 5 10 15

25 <210> 75  
 <211> 322  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

35 <400> 75

```

gaaattgtgt tgaacgcagtc tccagacacc ctgtcgttgt ctctagggga gagagccatc 60
ctctcctgca gggccagtcga gagtgttagc agctacttag cctggtacca gcagacctct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctttggt gcgtccagca gggccactgg catcccagac 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcaacag actggaacct 240
ggagattttg cagtgtatta ctgtcagcag tatgctagtt caccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggatattaa tc 322
  
```

40 <210> 76  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintética

<400> 76

ES 2 517 872 T3

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

5 <210> 77  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 77  
 cagagtgtta gcagctac 18

15 <210> 78  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 78

25 Gln Ser Val Ser Ser Tyr  
 1 5

30 <210> 79  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

35 <400> 79  
 ggtgcgtcc 9

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

<220>  
 <223> Sintética

45 <400> 80

Gly Ala Ser  
 1

ES 2 517 872 T3

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

<220>  
 <223> Sintética

10 <400> 81  
 cagcagtatg ctagtcacc gatcacc 27

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

<220>  
 <223> Sintética

20 <400> 82

Gln Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Ile Thr  
 1 . 5

25 <210> 83  
 <211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

<400> 83

```

caggtgcagc tggtagcagc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcttgcaagg tttccggatt caccctcact gaattatcca ttcactgggt gcgacaggct 120
cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt tttgatcctg aagatgggtga aacaatctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240
atggagctga ccagcctgag atcggaagac acggccgtgt attactgttc aacgattttt 300
ggagtgggta ccaactttga caactggggc caggggaacc tggtcaccgt ctctca 357
  
```

35 <210> 84  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintética

45 <400> 84

ES 2 517 872 T3

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

5 <210> 85  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 85  
 ggattcacc tcactgaatt atcc 24

15 <210> 86  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 86

Gly Phe Thr Leu Thr Glu Leu Ser  
 1 5

25 <210> 87  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

35 <400> 87  
 ttgatcctg aagatggtga aaca 24

40 <210> 88  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

45 <400> 88

ES 2 517 872 T3

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr  
 1 5

5  
 <210> 89  
 <211> 36  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10  
 <220>  
 <223> Sintética

<400> 89  
 tcaacgatt ttgagtggt taccaactt gacaac 36

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

20  
 <220>  
 <223> Sintética

<400> 90

Ser Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn  
 1 5 10

25  
 <210> 91  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30  
 <220>  
 <223> Sintética

<400> 91

35  
 gacatccgga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgcaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgcc gggcaagtca ggccattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcattcaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 agattcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagtag cctgcagcct 240  
 gaagatcttg caagttatta ctgtcaacag tataatagat acccgtggac gttcggccaa 300  
 gggaccaagc tggagatcaa acga 324

40  
 <210> 92  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

45  
 <400> 92

ES 2 517 872 T3

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

5 <210> 93  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 93  
 caggccatta gaaatgat 18

15 <210> 94  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 94

Gln Ala Ile Arg Asn Asp  
 1 5

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

30 <220>  
 <223> Sintética

35 <400> 95  
 gctgcattc 9

40 <210> 96  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

45 <400> 96

Ala Ala Phe  
 1

ES 2 517 872 T3

5 <210> 97  
 <211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

10 <400> 97  
 caacagtata atagatacc gtggacg 27

15 <210> 98  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

20 <400> 98

Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Pro Trp Thr  
 1 5

25 <210> 99  
 <211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

<400> 99

```

caggtgcagc tgggtgcagtc cggcgccgag gtgaagaagc cgggggcctc cgtgaaggtg 60
tcttgcaagg tgtccggctt caccctgacc gagctgtcca tgcactgggt gcggcaggcc 120
cccggcaagg gcctggagtg gatgggcggc ttcgaccccg aggacggcga gaccatctac 180
gcccagaagt tccagggccg ggtgaccatg accgaggaca cctccaccga caccgcctac 240
atggagctgt cctccctgcg gtccgaggac accgcccgtg actactgctc caccatcttc 300
ggcgtggtga ccaacttcga caactggggc cagggcacco tggtgaccgt gtccctcc 357
  
```

35 <210> 100  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintética

45 <400> 100



ES 2 517 872 T3

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

<210> 101  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

<400> 101

gacatccaga tgaccagtc cccctectcc ctgtccgcct ccgtgggcca ccgggtgacc 60  
 atcacctgcc gggcctccca ggccatccgg aacgacctgg gctggtacca gcagaagccc 120  
 ggcaaggccc ccaagcggct gatctacgcc gccttcaacc tgcagtccgg cgtgccctcc 180  
 cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttcacctga ccatctctc cctgcagccc 240  
 gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacaaccggt acccctggac cttcggccag 300  
 ggcaccaag tgagatcaa gcgg 324

<210> 102  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

<400> 102

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

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

25

ES 2 517 872 T3

5 <210> 103  
 <211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

10 <400> 103

```

caggtgcagc tgggtgcagtc cggcgccgag gtgaagaagc ccgggcctc cgtgaagggtg 60
tcttgcaagg tgtccggctt caccctgacc gagctgtcca tgcactgggt gcggcaggcc 120
cccggaaggt gcctggagtg gatggggcgc ttcgaccccg aggacggcga gaccatctac 180
gccagaagt tccagggccg ggtgaccatg accgaggaca cctccaccga caccgcctac 240
atggagctgt cctccctgcg gtccgaggac accgccgtgt actactgctc caccatcttc 300
ggcgtggtga ccaacttcga caactggggc cagggcaccc tggtgaccgt gtcctcc 357
  
```

15 <210> 104  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

20 <400> 104

```

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

25 <210> 105  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

<400> 105

ES 2 517 872 T3

gacatccaga tgaccagtc cccctcctcc ctgtccgct ccgtgggoga cgggtgacc 60  
 atcacctgcc gggcctccca ggcacccgg aacgacctgg gctggtacca gcagaagccc 120  
 ggcaaggccc ccaagcggct gatctacgcc gccttctccc tgcagtcgg cgtgccctcc 180  
 cggttctccg gctcgggctc cggcaccgag ttcacctga ccatctctc cctgcagccc 240

gaggacttgc ccacctacta ctgccagcag tacaaccggt acccctggac cttcggccag 300  
 ggcaccaagg tggagatcaa gcgg 324

5 <210> 106  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 106

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

15 <210> 107  
 <211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 107

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60  
 tcttgcaagg tttccggatt caccctcact gaattatcca ttcactgggt gcgacaggct 120  
 cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt tttgatcctg aagatggtga aacaatctac 180  
 gcacagaagt tccagggcag agtcacatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240  
 atggagctga ccagcctgag atcggaagac acggccgtgt attactgttc aacgattttt 300  
 ggagtggtta ccaactttga caactggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctctca 357

30 <210> 108  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

35 <400> 108

ES 2 517 872 T3

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

5 <210> 109  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 109

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgcaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgcc gggcaagtca ggccattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcattcaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 agattcagcg gcagtgatc tgggacagaa ttcactetca caatcagtag cctgcagcct 240  
 gaagatcttg caagttatta ctgtcaacag tataatagat acccgtggac gttcggccaa 300  
 gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

15 <210> 110  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 110

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

<210> 111

ES 2 517 872 T3

<211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Sintética

<400> 111

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcttgcaagg ttcccgatt caccctcact gaattatcca ttcactgggt gcgacaggct 120  
 cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt ttgatcctg aagatgggtga aacaatctac 180  
 gcacagaagt tccagggcag agtcacatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240  
 atggagctga ccagcctgag atcggaagac acggccgtgt attactgttc aacgattttt 300  
 ggagtggtta ccaactttga caactggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctectca 357

10  
 <210> 112  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

20 <400> 112

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

25 <210> 113  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

<400> 113

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgcaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgcc gggcaagtc gccattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcattctcct tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 agattcagcg gcagtgatc tgggacagaa ttcactetca caatcagtag cctgcagcct 240  
 gaagatcttg caagttatta ctgtcaacag tataatagat acccgtggac gttcggccaa 300  
 gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

ES 2 517 872 T3

5 <210> 114  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

10 <400> 114

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ala Gly
 1           5           10           15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Arg Asn Asp

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

15 <210> 115  
 <211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

20 <400> 115

```

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcttgcaagg ttcccgata caccctcact gaattatcca tacactgggt gcgacaggct 120
cctggaaaag ggcttgaatg gatgggaggt tttgatcctg aacatggtag aacaatctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgt aatgattttt 300
ggcgtgggta ccaattttga caactggggc cagggaaacca cggtcaccgt ctctctca 357
  
```

25 <210> 116  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

30 <400> 116

35

ES 2 517 872 T3

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

5 <210> 117  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 117  
 ggatacacc tcactgaatt atcc 24

15 <210> 118  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 118

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser  
 1 5

25 <210> 119  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

35 <400> 119  
 ttgatcctg aacatggtac aaca 24

40 <210> 120  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

45 <400> 120

ES 2 517 872 T3

Phe Asp Pro Glu His Gly Thr Thr  
 1 5

5 <210> 121  
 <211> 36  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 121  
 gtaatgatt ttggcgtggt taccaattht gacaac 36

15 <210> 122  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 122

Val Met Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn  
 1 5 10

25 <210> 123  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

35 <400> 123

```

gacatcgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ccgtgagaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtc gggcattaga aatgatttag gctggatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca cactcagcag cctgcagcct 240
gaagattht caacttatta ttgttcacag tataataatt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321
  
```

40 <210> 124  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintética

<400> 124



ES 2 517 872 T3

```

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

```

5 <210> 125  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 125  
 cagggcatta gaaatgat 18

15 <210> 126  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 126

```

Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 1           5

```

25 <210> 127  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

35 <400> 127  
 gctgcatcc 9

40 <210> 128  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

45 <400> 128  
 Ala Ala Ser

1

ES 2 517 872 T3

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

<220>  
 <223> Sintética

10 <400> 129  
 tcacagtata ataattaccg gtggacg 27

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

<220>  
 <223> Sintética

20 <400> 130

Ser Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Trp Thr  
 1 5

25 <210> 131  
 <211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

<400> 131

```

caggtgcagc tgggtgcagtc cggcgccgag gtgaagaagc ccggcgccctc cgtgaaggtg 60
tcttgcaagg tgtccggeta caccctgaec gagctgtcca tgcactgggt gcggcaggcc 120
cccggcaagg gcttgagtg gatggggcgc ttcgaccccc agcacggcac caccatctac 180
gcccagaagt tccagggccg ggtgaccatg accgaggaca cctccaccga caccgectac 240
atggagctgt cctccctgcg gtccgaggac accgccgtgt actactgcgt gatgatcttc 300
ggcgtggtga ccaacttoga caactggggc cagggcacc cgggtgaccgt gtcctcc 357
  
```

35 <210> 132  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintética

45 <400> 132

ES 2 517 872 T3

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

5 <210> 133  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 133

gacatccaga tgaccagtc cccctctcc ctgtccgct ccgtgggoga ccgggtgacc 60  
 atcacctgcc gggcctccca gggcatccgg aacgacctgg gctggtacca gcagaagccc 120  
 ggcaaggccc ccaagcggct gatctacgcc gctctctccc tgcagtcogg cgtgccctcc 180  
 cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttcacctga ccattctctc cctgcagccc 240  
 gaggactteg ccacctacta ctgctccag tacaacaact acccctggac cttcggccag 300  
 ggcaccaagg tggagatcaa g 321

15 <210> 134  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 134

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

25 <210> 135  
 <211> 357

ES 2 517 872 T3

<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

5 <220>  
<223> Sintética

<400> 135

```

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg tttccggata caccctcact gaattatcca tacactgggt gcgacaggct 120
cctggaaaag ggcttgaatg gatgggaggt tttgatcctg aacatggtag aacaatctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgt aatgattttt 300
ggcgtggtta ccaattttga caactggggc cagggtagcc tggtcaccgt ctctca 357
    
```

10 <210> 136  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

15 <220>  
<223> Sintética

<400> 136

20

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

25 <210> 137  
<211> 321  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Sintética

<400> 137

```

gacatccaga tgaccacagtc tccatcctcc ctgtctgcat ccgtgagaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg ccagtggatc tgggacagaa ttcactctca cactcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ttgttcacag tataataatt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321
    
```

35 <210> 138  
<211> 107  
<212> PRT

ES 2 517 872 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

5

<400> 138

```

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

10

<210> 139

<211> 357

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Sintética

<400> 139

```

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tctgcaagg tttccggatt caccctcact gaattatcca ttcactgggt gcgacaggct 120
cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt tttgatcctg aagatgggtga aacaatctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctgc 240
atggaactga gcagtctgag atctgaagac acggcctgtt attactgttc aacgattttt 300
ggagtggtta ccaactttga caactggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctctca 357
    
```

20

<210> 140

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Sintética

30

<400> 140

ES 2 517 872 T3

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

5 <210> 141  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 141  
 ggattcacc tcactgaatt atcc 24

15 <210> 142  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 142

Gly Phe Thr Leu Thr Glu Leu Ser  
 1 5

25 <210> 143  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

35 <400> 143  
 ttgatcctg aagatggtga aaca 24

40 <210> 144  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

45 <400> 144

ES 2 517 872 T3

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr  
 1 5

5 <210> 145  
 <211> 36  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 145  
 tcaacgattt ttggagtggg taccaacttt gacaac 36

15 <210> 146  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 146

Ser Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn  
 1 5 10

25 <210> 147  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

35 <400> 147

```

gatggtgtga tgactcagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgcaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggccattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaacgcct gatctatgct gcattcaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
agattcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagtag cctgcagcct 240
gaagatcttg caagttatta ctgtcaacag tataatagat acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321
  
```

40 <210> 148  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintética

<400> 148

ES 2 517 872 T3

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

5 <210> 149  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 149  
 caggccatta gaaatgat 18

15 <210> 150  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 150

25 Gln Ala Ile Arg Asn Asp  
 1 5

<210> 151  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

35 <400> 151  
 gctgcattc 9

40 <210> 152  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

45 <400> 152



# ES 2 517 872 T3

Ala Ala Phe

1

5 <210> 153  
<211> 27  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintética

<400> 153  
caacagtata atagataccg gtggacg 27

15 <210> 154  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintética

<400> 154

Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Pro Trp Thr  
1 5

25 <210> 155  
<211> 357  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Sintética

35 <400> 155

caggtgcagc	tggtgcagtc	tggggctgag	gtgaagaagc	ctggggcctc	agtgaaggtc	60
tcttgcaagg	tttccggatt	cacctcact	gaattatcca	ttcactgggt	gcgacaggct	120
cctggaaaag	ggcttgagtg	gatgggaggt	tttgatcctg	aagatgggtga	aacaatctac	180
gcacagaagt	tccagggcag	agtcaccatg	accgaggaca	catctacaga	cacagcctgc	240
atggaactga	gcagtctgag	atctgaagac	acggccgtgt	attactgttc	aacgattttt	300
ggagtggtta	ccaactttga	caactggggc	cagggaaacc	tggtcacctg	ctcctca	357

40 <210> 156  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintética

<400> 156

ES 2 517 872 T3

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

<210> 157  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

<400> 157

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgcaggaga cagagtcacc 60  
 atcaacttgcc gggcaagtca ggccattaga aatgatttag gctggatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaaagcct gatctatgct gcattcaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 agattcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagtag cctgcagcct 240  
 gaagatcttg caagttatta ctgtcaacag tataatagat acccgtggac gttcggccaa 300  
 gggaccaag tggagatcaa a 321

<210> 158  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

<400> 158

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

ES 2 517 872 T3

<210> 159  
 <211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 5  
 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 159  
 10  
 gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60  
 tcctgcaagg tttccggatt caccctcaat gaattatcca ttcactgggt gcgacaggct 120  
  
 cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt tttgatcctg aagatgggtga agtaatttat 180  
 gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240  
 atggaactga ggagcctgag atctgaggac acggccgtgt tttattgtgt aatgattttt 300  
 ggagtggtta ccaactttga caattggggc caggaacca cggtcaccgt ctcctca 357  
  
 <210> 160  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 15  
 <220>  
 <223> Sintética  
 20  
 <400> 160  
  
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Thr Leu Asn Glu Leu  
 20 25 30  
 Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Val Ile Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Phe Tyr Cys  
 85 90 95  
 Val Met Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110  
 Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 115  
 25  
 <210> 161  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 30  
 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 161  
 ggattcacc tcaatgaatt atcc 24  
 35  
 <210> 162  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 40

ES 2 517 872 T3

<220>  
 <223> Sintética  
  
 <400> 162  
 5  
  
 Gly Phe Thr Leu Asn Glu Leu Ser  
 1 5  
  
 <210> 163  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 10  
  
 <220>  
 <223> Sintética  
 15  
  
 <400> 163  
 ttgatcctg aagatggtga agta 24  
  
 <210> 164  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 20  
  
 <220>  
 <223> Sintética  
 25  
  
 <400> 164  
  
 Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Val  
 1 5  
 30  
  
 <210> 165  
 <211> 36  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 35  
  
 <220>  
 <223> Sintética  
  
 <400> 165  
 40 gtaatgatt ttgagtggt taccaactt gacaat 36  
  
 <210> 166  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 45  
  
 <220>  
 <223> Sintética  
  
 <400> 166  
 50  
  
 Val Met Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn  
 1 5 10  
  
 <210> 167  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 55  
  
 <220>  
 <223> Sintética  
 60

ES 2 517 872 T3

<400> 167

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtgagaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgccg gatctatggt gcattcagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag tataatactt atccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggagatcaa a                                     321
    
```

5 <210> 168  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 168

```

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

15 <210> 169  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

25 <400> 169  
 cagggcatta gaaatgat 18

30 <210> 170  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

35 <400> 170

```

Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 1           5
    
```

40 <210> 171  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

ES 2 517 872 T3

<220>  
<223> Sintética

5 <400> 171  
ggtgcattc 9

10 <210> 172  
<211> 3  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

15 <220>  
<223> Sintética

15 <400> 172

Gly Ala Phe  
1

20 <210> 173  
<211> 27  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

25 <220>  
<223> Sintética

<400> 173  
ctacagtata atacttatcc gtggacg 27

30 <210> 174  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

35 <220>  
<223> Sintética

<400> 174

Leu Gln Tyr Asn Thr Tyr Pro Trp Thr  
1 5

40 <210> 175  
<211> 357  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintética

50 <400> 175

```

caggtgcagc tggcgcagtc cggcgccgag gtgaagaagc ccggcgccctc cgtgaaggtg 60
tcctgcaagg tgtccggctt caccctgaac gagctgtcca tgcactgggt gcggcaggcc 120
cccggcaagg gcctggagtg gatgggcggc ttcgaccccc aggacggcga ggtgatctac 180
gcccagaagt tccagggccg ggtgaccatg accgaggaca cctccaccga caccgcctac 240
atggagctgt cctccctgcg gtccgaggac accgcccgtgt actactgcgt gatgatcttc 300
ggcgtggtga ccaacttcga caactggggc cagggcacc caggggcacc tggtgaccgt gtcctcc 357

```

55 <210> 176  
<211> 119  
<212> PRT

ES 2 517 872 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

5

<400> 176

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

10

<210> 177

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Sintética

<400> 177

gacatccaga	tgaccagtc	cccctcctcc	ctgtccgct	ccgtgggoga	ccgggtgacc	60
atcacctgcc	gggcctccca	gggcatccgg	aacgacctgg	gctggtacca	gcagaagccc	120
ggcaaggccc	ccaagcgget	gatctacggc	gccttctccc	tgcagtcogg	cgtgccctcc	180
cggttctccg	gctccggctc	cggcaccgag	ttcaccctga	ccatctctcc	cctgcagccc	240
gaggacttcg	ccacctacta	ctgcctgcag	tacaacacct	accctggac	cttcggccag	300
ggaccaagg	tggagatcaa	g				321

20

<210> 178

<211> 107

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

30

<400> 178

ES 2 517 872 T3

```

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

```

5 <210> 179  
 <211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 179

```

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcttgcaagg tttccggatt caccctcaat gaattatcca ttcactgggt gcgacaggct 120
cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt tttgatcctg aagatgggta agtaatttat 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240
atggaactga ggagcctgag atctgaggac acggccgtgt tttattgtgt aatgattttt 300
ggagtggtta ccaactttga caattggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctctca 357

```

15 <210> 180  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 180

```

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

```

25 <210> 181  
 <211> 321



ES 2 517 872 T3

<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

5 <220>  
<223> Sintética

<400> 181

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtgagaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctgggatca gcagaaacca 120
gggaaagccc otaagcgctt gatctatggc gcattcagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag tataatactt atccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggagatcaa a                                     321
    
```

10 <210> 182  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

15 <220>  
<223> Sintética

<400> 182

20

```

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

25 <210> 183  
<211> 357  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Sintética

<400> 183

```

gaggtgcagc tgggtgcagtc tgggactgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcttgcaagg tttccggata caccctcact gaattatcca tgtactgggt gcgacaggct 120
cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt tttgatcctg aacatgggta aacaatctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggact catctacaga cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc aatgatTTTT 300
ggagtgggta ccaactttga ctccctggggc ctgggaacc cgggcactgt ctccctca 357
    
```

35 <210> 184  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

ES 2 517 872 T3

<220>  
<223> Sintética

<400> 184

5

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

<210> 185  
<211> 24  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10

<220>  
<223> Sintética

15

<400> 185  
ggatacacc tcactgaatt atcc 24

<210> 186  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20

<220>  
<223> Sintética

25

<400> 186

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser  
1 5

30

<210> 187  
<211> 24  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

35

<220>  
<223> Sintética

<400> 187  
ttgatcctg aacatggtga aaca 24

40

<210> 188  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45

<220>  
<223> Sintética

ES 2 517 872 T3

<400> 188

Phe Asp Pro Glu His Gly Glu Thr  
1 5

5 <210> 189  
<211> 36  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintética

<400> 189  
gcaatgatt ttggagtgg taccaacttt gactcc 36

15 <210> 190  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintética

25 <400> 190

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

30 <210> 191  
<211> 321  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

35 <220>  
<223> Sintética

<400> 191

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtgatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321
    
```

40 <210> 192  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintética

<400> 192

ES 2 517 872 T3

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

5 <210> 193  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 193  
 cagggcatta gaaatgat 18

15 <210> 194  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 194

Gln Gly Ile Arg Asn Asp  
 1 5

25 <210> 195  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

35 <400> 195  
 gctgcatcc 9

40 <210> 196  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

45 <400> 196

Ala Ala Ser  
 1

ES 2 517 872 T3

5 <210> 197  
 <211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

10 <400> 197  
 ctacagtata atagttaccg gtaggacg 27

15 <210> 198  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

20 <400> 198

Leu Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp Thr

1

5

25 <210> 199  
 <211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

<400> 199

caggtgcagc	tggtgcagtc	cggcgccgag	gtgaagaagc	ccggcgccctc	cgtgaaggtg	60
tcttgcaagg	tgtccggcta	caccctgacc	gagctgtcca	tgcactgggt	gcggcaggcc	120
ccgggcaagg	gcctggagtg	gatgggcggc	tccgaccccg	agcacggcga	gaccatctac	180
gcccagaagt	tccagggccg	ggtgaccatg	accgaggaca	cctccaccga	caccgcctac	240
atggagetgt	cctccctgcg	gtccgaggac	accgcccgtg	actactgcgc	catgatcttc	300
ggcgtggtga	ccaacttcga	ctcctggggc	cagggcacc	tggtgaccgt	gtcctcc	357

35 <210> 200  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintética

45 <400> 200

ES 2 517 872 T3

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

5 <210> 201  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 201

gacatccaga tgaccagtc cccctctctc ctgtccgcct ccgtgggcga cggggtgacc 60  
 atcacctgcc gggcctccca gggcatccgg aacgacctgg gctggtacca gcagaagccc 120  
 ggcaaggccc ccaagcggct gatctacgcc gcctctctcc tgcagtccgg cgtgccctcc 180  
 cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttcacctga ccatctctc cctgcagccc 240  
 gaggacttcg ccacctacta ctgctgcag tacaactcct acccctggac ctteggccag 300  
 ggcaccaagg tggagatcaa g 321

15 <210> 202  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 202

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

25 <210> 203  
 <211> 357  
 <212> ADN

ES 2 517 872 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

5

<400> 203

```

caggtgcagc  tgggtgcagtc  tgggactgag  gtgaagaagc  ctggggcctc  agtgaaggtc  60
tcttgcaagg  tttccggata  caccctcact  gaattatcca  tgtactgggt  gcgacaggct  120
cctggaaaag  ggcttgagtg  gatgggaggt  tttgatcctg  aacatgggta  aacaatctac  180
gcacagaagt  tccagggcag  agtcaccatg  accgaggact  catctacaga  cacagcctac  240
atggagctga  gcagcctgag  atctgaggac  acggccgtgt  attactgtgc  aatgattttt  300
ggagtggtta  ccaactttga  ctctggggc  ctgggaacce  tggtcactgt  ctctca      357
    
```

10

<210> 204

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Sintética

<400> 204

```

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

20

<210> 205

<211> 321

25

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

30

<400> 205

```

gacatccaga  tgaccagtc  tccatcctcc  ctgtctgcat  ctgtaggaga  cagagtcacc  60
atcacttgcc  gggcaagtca  gggcattaga  aatgatttag  gctggtatca  gcagaaacca  120
gggaaagccc  ctaagcgcct  gatctatgct  gcatccagtt  tgcaaagtgg  ggtcccatca  180
aggttcagcg  gcagtggatc  tgggacagaa  ttcactctca  caatcagcag  cctgcagcct  240
gaagattttg  caacttatta  ctgtctacag  tataatagtt  acccgtggac  gttcggccaa  300
gggaccaagg  tggagatcaa  a
321
    
```

35

<210> 206

<211> 107

<212> PRT

ES 2 517 872 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

5

<400> 206

```

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

10

<210> 207

<211> 375

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Sintética

<400> 207

```

gaagtgcagc tgggtgcagtc tgggggcggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cccctggatt caactttgat gattatgcc a tgcactgggt ccggcaaact 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag tataggctat 180
    
```

```

gaggactctg tgaagggcgg atttaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
cttcaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaagg 300
gtatggttcg gaaaattggt ctcatcctac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca                                     375
    
```

20

<210> 208

<211> 125

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

30

<400> 208



ES 2 517 872 T3

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

5 <210> 209  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 209  
 ggattcaact ttgatgatta tgcc 24

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

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 210

Gly Phe Asn Phe Asp Asp Tyr Ala  
 1 5

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

30 <220>  
 <223> Sintética

35 <400> 211  
 attagtgga atagtggtac tata 24

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

<220>  
 <223> Sintética

45 <400> 212

ES 2 517 872 T3

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Thr Ile  
 1 5

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

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 213  
 gcaaaagaag gggtatgggt cggaaaattg ttctatcct acggtatga cgtc 54

15 <210> 214  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 214

Ala	Lys	Glu	Gly	Val	Trp	Phe	Gly	Lys	Leu	Phe	Ser	Ser	Tyr	Gly	Met
1				5					10					15	
Asp	Val														

25 <210> 215  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

<400> 215

35 gacatccgga tgacccagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60  
 ctctcctgca gggccagtc gagtggtact tacaacttag actggtacca gcagaaacct 120  
 ggccaggctc ccaggctcct catctttggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180  
 aggttcagtg gcagtggtgc tgggacagag ttcactctca ccatcaccag cctgcagtc 240  
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgtacac ttttggccag 300  
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

40 <210> 216  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintética

<400> 216

ES 2 517 872 T3

```

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

```

5 <210> 217  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 217  
 cagagtgtta cttacaac 18

15 <210> 218  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 218

```

Gln Ser Val Thr Tyr Asn
 1           5

```

25 <210> 219  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

35 <400> 219  
 ggtgcatcc 9

40 <210> 220  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

45 <400> 220

```

Gly Ala Ser
 1

```

ES 2 517 872 T3

5 <210> 221  
 <211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

10 <400> 221  
 cagcagtata ataactggcc gtacact 27

15 <210> 222  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

20 <400> 222

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr Thr  
 1 5

25 <210> 223  
 <211> 375  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

<400> 223

```

gaggtgcagc tgggtggagtc cggcggcggc ctggtgcagc cgggccggtc cctgcggctg 60
tcctgcgcgc cccccggett caacttcgac gactacgcca tgcactgggt gcggcaggcc 120
cccggcaagg gcctggagtg ggtgtccggc atctcctgga actccggcac catcggctac 180
gccgactcgc tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240
ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgcctgt actactgogc caaggagggc 300
gtgtggttcg gcaagctgtt ctctctctac ggcattggacg tgtggggcca gggcaccacc 360
gtgaccgtgt cctcc 375
  
```

35 <210> 224  
 <211> 125  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

40 <400> 224  
 45

ES 2 517 872 T3

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

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

5

<220>  
 <223> Sintética

10

<400> 225

gagatcgtga tgaccacagtc ccccgccacc ctgtccgtgt cccccggcga gcgggccacc 60  
 ctgtcctgcc gggcctccca gtcctgacc tacaacctgg actggtacca gcagaagccc 120  
 ggccaggccc cccggctgct gatctacggc gctccacccc gggccaccgg catccccgcc 180  
 cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttcacctga ccattctctc cctgcagtc 240  
 gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag tacaacaact ggccctacac cttcggccag 300  
 ggcaccaagc tggagatcaa gcgg 324

15

<210> 226  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20

<220>  
 <223> Sintética

<400> 226

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

25

<210> 227  
 <211> 375  
 <212> ADN

ES 2 517 872 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

5

<400> 227

```

gaggtgcagc tgggtggagtc cggcggcggc ctggtgcagc cgggccggtc cctgcggctg 60
tctgcgccg cctccggctt caacttcgac gactacgcca tgcactgggt gcggcaggcc 120
cccggcaagg gcctggagtg ggtgtccggc atctcctgga actccggcac catcggctac 180
gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240
ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgcctgt actactgcgc caaggagggc 300
gtgtggttcg gcaagctggt ctccctctac ggcatggacg tgtggggcca gggcaccacc 360
gtgaccgtgt cctcc                                     375
    
```

10

<210> 228

<211> 125

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Sintética

<400> 228

```

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

20

<210> 229

<211> 324

<212> ADN

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

30

<400> 229

```

gagatcgtga tgaccacagtc ccccgccacc ctgtccgtgt cccccggcga gcggggccacc 60
ctgtcctgcc gggcctccca gtccgtgacc tacaacctgg cctggtacca gcagaagccc 120
ggccaggccc cccggctgct gatctacggc gcctccaccc gggccaccgg catccccgcc 180
cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttcacctga ccatctctc cctgcagtcc 240
gaggacttcg ccgtgtaact ctgccagcag tacaacaact ggccctacac cttcggccag 300
ggcaccaagc tggagatcaa gcgg                                     324
    
```

35

<210> 230

<211> 108

<212> PRT

ES 2 517 872 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

5

<400> 230

```

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

10

<210> 231

<211> 375

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Sintética

<400> 231

```

gaagtgcagc tggtaggagtc tggggggcggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cccctggatt caactttgat gattatgcca tgcactgggt cgggcaaact 120
ccagggaaag gcctggagt ggtctcaggt attagttgga atagtgttac tataggctat 180
gcggaactctg tgaagggcgg attaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
cttcaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaaggg 300
gtatggttcg gaaaattggt ctcatcctac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca                                     375
    
```

20

<210> 232

<211> 125

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

30

<400> 232

ES 2 517 872 T3

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

5 <210> 233  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 233

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60  
 ctctcctgca gggccagtca gagtggtact tacaacttag actggtacca gcagaaacct 120  
 ggccaggctc ccaggctcct catctttggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180  
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcaccag cctgcagtct 240  
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgtacac ttttggccag 300  
 gggaccaagc tggagatcaa acga 324

15 <210> 234  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 234

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

<210> 235



ES 2 517 872 T3

<211> 375  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Sintética

<400> 235

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggcggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caactttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaaact 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag tataggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg atttaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcctgtat 240
cttcaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaaggg 300
    
```

```

gtatggttcg gaaaattggt ctcacacctac ggtatggagc tctggggcca aggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375
    
```

<210> 236  
 <211> 125  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Sintética

<400> 236

```

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

<210> 237  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> Sintética

<400> 237

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtggtact tacaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctttggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcaccag cctgcagtet 240
gaagatthtg cagthtatta ctgtcagcag tataataact ggccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa acga 324
    
```

ES 2 517 872 T3

5 <210> 238  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

10 <400> 238

```

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

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

15 <210> 239  
 <211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

20 <400> 239

```

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaggaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg tttccggata caccctcact gaattatcca tacactgggt gcgacaggct 120
cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt tttgatcctg aagatgggtga aacaatctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcatcatg accgaggaca catctacaga cacagcctat 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attattgtgt aatgattttt 300
ggcgtggtta ccaactttga caactggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctctctca 357
  
```

25 <210> 240  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

<400> 240

ES 2 517 872 T3

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

5 <210> 241  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 241  
 ggatacacc tcaactgaatt atcc 24

15 <210> 242  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 242

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser  
 1 5

25 <210> 243  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

35 <400> 243  
 ttgatcctg aagatggtga aaca 24

40 <210> 244  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 244

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr  
 1 5

ES 2 517 872 T3

5 <210> 245  
 <211> 36  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

10 <400> 245  
 gtaatgatt ttggcgtggt taccaactt gacaac 36

15 <210> 246  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

20 <400> 246

Val Met Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn

1

5

10

25 <210> 247  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

<400> 247

```

gaaattgtgc tgactcagtc tccatcctcc ctgtotgcat ccgtgagaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa tccactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ttgttcacag tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggagatcaa a                                     321
  
```

35 <210> 248  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

40 <400> 248

45

ES 2 517 872 T3

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

5 <210> 249  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 249  
 cagggcatta gaaatgat 18

15 <210> 250  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 250

25 Gln Gly Ile Arg Asn Asp  
 1 5

30 <210> 251  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

35 <400> 251  
 gctgcatcc 9

40 <210> 252  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

45 <400> 252

Ala Ala Ser  
 1

<210> 253

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

5 <220>  
 <223> Sintética

<400> 253  
 tcacagtata atagttaccg gtggacg 27

10 <210> 254  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Sintética

20 <400> 254

Ser	Gln	Tyr	Asn	Ser	Tyr	Pro	Trp	Thr
1				5				

<210> 255  
 <211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> Sintética

30 <400> 255

caggtgcagc	tggtgcagtc	cggcgccgag	gtgaagaagc	ccggcgccctc	cgtgaaggtg	60
tectgcaagg	tgtccggcta	caccctgacc	gagctgtcca	tgcactgggt	gcggcaggcc	120
cccggcaagg	gocctggagt	gatggggcgc	ttcgaccccc	aggacggcga	gaccatctac	180
gcccagaagt	tccagggccg	ggtgaccatg	accgaggaca	cctccaccga	caccgcctac	240
atggagctgt	cctccctgcg	gtccgaggac	accgccgtgt	actactgcgt	gatgatcttc	300
ggcgtggtga	ccaacttcga	caactggggc	cagggcacc	tggtgaccgt	gtcctcc	357

35 <210> 256  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintética

<400> 256

ES 2 517 872 T3

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

5 <210> 257  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 257

gacatccaga tgacccagtc cccctcctcc ctgtccgct ccggtggcga ccgggtgacc 60  
 atcacctgcc gggcctccca gggcatccgg aacgacctgg gctggtacca gcagaagccc 120  
 ggcaaggccc ccaagcggct gatctacgcc gctcctccc tgcagtcgg cgtgccctcc 180  
 cggttctccg gctccggtc cggcaccgag ttcacctga ccatctctc cctgcagccc 240  
 gaggacttcg ccacctacta ctgctcccag tacaactct acccctggac cttcggccag 300  
 ggcaccaagg tggagatcaa g 321

15 <210> 258  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 258

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

25 <210> 259  
 <211> 357

ES 2 517 872 T3

<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

5 <220>  
<223> Sintética

<400> 259

```

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaggaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcttgcaagg ttcccgata caccctcact gaattatcca tacactgggt gcgacaggct 120
cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt ttgatcctg aagatgggta aacaatctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcatcatg accgaggaca catctacaga cacagcctat 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attattgtgt aatgattttt 300
ggcgtggtta ccaactttga caactggggc caggaacce tggtcaccgt ctctca 357
    
```

10 <210> 260  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

15 <220>  
<223> Sintética

<400> 260

20

```

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

25 <210> 261  
<211> 321  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintética

<400> 261

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ccgtgagaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtc gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccata 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa tccactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ttgttcacag tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagp tggaaatcaa a
          321
    
```

35 <210> 262  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial



ES 2 517 872 T3

<220>  
<223> Sintética

<400> 262

5

```

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

<210> 263  
<211> 357  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10

<220>  
<223> Sintética

<400> 263

15

```

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg tttccggatt caccctcact gaattatcca ttcactgggt gcgacaggct 120
cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt tttgatcctg aagatggtga aacaatctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggccgtgt attactgttc aacgattttt 300
ggagtggtta ccaactttga caactggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctctca 357
    
```

<210> 264  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20

<220>  
<223> Sintética

<400> 264

25

ES 2 517 872 T3

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

5 <210> 265  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 265  
 ggattcacc tcactgaatt atcc 24

15 <210> 266  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 266

Gly Phe Thr Leu Thr Glu Leu Ser  
 1 5

25 <210> 267  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

35 <400> 267  
 ttgatcctg aagatggtga aaca 24

40 <210> 268  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

45 <400> 268

ES 2 517 872 T3

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr  
 1 5

5 <210> 269  
 <211> 36  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 269  
 tcaacgatt ttggagtgt taccaactt gacaac 36

15 <210> 270  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 270

Ser Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn  
 1 5 10

25 <210> 271  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

35 <400> 271

```

gccatccagt tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgcaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggccattaga aatgatttag gctgggatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct ggtctatgct gcattcaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
agattcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagtag cctgcagcct 240
gaagatcttg caacttatta ctgtctacag tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaaag tggatatcaa a 321
  
```

40 <210> 272  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintética

<400> 272

ES 2 517 872 T3

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

5 <210> 273  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 273  
 caggccatta gaaatgat 18

15 <210> 274  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 274

Gln Ala Ile Arg Asn Asp  
 1 5

25 <210> 275  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

35 <400> 275  
 gctgcattc 9

40 <210> 276  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

45 <400> 276

ES 2 517 872 T3

Ala Ala Phe  
1

5 <210> 277  
<211> 27  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintética

<400> 277  
ctacagtata atagttaccg gtggacg 27

15 <210> 278  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintética

<400> 278

Leu Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp Thr  
1 5

25 <210> 279  
<211> 357  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Sintética

35 <400> 279

```

cagggtgcagc tgggtgcagtc cggcgccgag gtgaagaagc ccggcgccctc cgtgaaggtg 60
tcctgcaagg tgtccggctt caccctgacc gagctgtcca tgcactgggt ggggcagggc 120
cccggcaagg gcctggagtg gatgggcggc ttcgaccccg aggacggcga gaccatctac 180
gcccagaagt tccagggccg ggtgaccatg accgaggaca cctccaccga caccgcctac 240
atggagctgt cctccctgcg gtccgaggac accgcccgtgt actactgetc caccatcttc 300
ggcgtggtga ccaacttcga caactggggc cagggcaacc tggtgaccgt gtcctcc 357

```

40 <210> 280  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintética

<400> 280

ES 2 517 872 T3

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

Ser Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 281  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

<400> 281

gacatccaga tgaccocagtc ccctctctcc ctgtccgcct ccgtgggcga ccgggtgacc 60  
 atcacctgcc gggcctccca ggccatccgg aacgacctgg gctggtagca gcagaagccc 120  
 ggcaaggccc ccaageggct gatctacgcc gccttctccc tgcagtccgg cgtgccctcc 180  
 cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttcacctga ccatctctc cctgcagccc 240  
 gaggacttcg ccaactacta ctgcctgcag tacaactcct acccctggac cttcggccag 300  
 ggcaccaagg tggagatcaa g 321

<210> 282  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

<400> 282

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

<210> 283

ES 2 517 872 T3

<211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Sintética

<400> 283

```
cagggtgcagc  tgggtgcagtc  tggggctgag  gtgaagaagc  ctggggcctc  agtgaaggtc  60
tcctgcaagg  tttccggatt  caccctcact  gaattatcca  ttcactgggt  gcgacaggct  120
cctggaaaag  ggcttgagtg  gatgggaggt  ttgatcctg  aagatgggta  aacaatctac  180
gcacagaagt  tccagggcag  agtcaccatg  accgaggaca  catctacaga  cacagcctac  240
atggagctga  gcagcctgag  atctgaagac  acggccgtgt  attactgttc  aacgattttt  300
```

10 ggagtggtta ccaactttga caactggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 284  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Sintética

20 <400> 284

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

<210> 285  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> Sintética

<400> 285

```
gacatccaga  tgacccagtc  tccatcctcc  ctgtctgcat  ctgcaggaga  cagagtcacc  60
atcacttgcc  gggcaagtc  gccattaga  aatgatttag  gctggtatca  gcagaaacca  120
gggaaagccc  ctaagcgct  ggtctatgct  gcattcaatt  tgcaaagtgg  ggtcccatca  180
agattcagcg  gcagtggatc  tgggacagaa  ttcactctca  caatcagtag  cctgcagcct  240
gaagatcttg  caacttatta  ctgtctacag  tataatagtt  acccgtggac  gttcggccaa  300
gggaccaagg  tggaaatcaa  a
```

35

ES 2 517 872 T3

5  
 <210> 286  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

10  
 <400> 286

```

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

15  
 <210> 287  
 <211> 375  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

20  
 <220>  
 <223> Sintética

<400> 287

```

    gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggggaggc tcggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
    tcctgtgcag cctctggatt cacttttgat gattattcca tgcactgggt cgggcaaggt 120
    ccaggggaagg gcctggaatg ggtctcaggt attagttgga atagtggaac tatagtctat 180
    gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgtcaagaa caccctgtat 240
    ctgcaaatga aaagtctgag agatgaggac acggccgtat attactgtgc aaaagaaggg 300
    gtatggttcg ggagattatt ttcacacctac ggtatggacg tctggggcca agggaccctg 360
    gtcaccgtct cctca                                     375
    
```

25  
 <210> 288  
 <211> 125  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30  
 <220>  
 <223> Sintética

35  
 <400> 288



ES 2 517 872 T3

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

5 <210> 289  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 289  
 ggattcactt ttgatgatta ttcc 24

15 <210> 290  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 290

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser  
 1 5

25 <210> 291  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

35 <400> 291  
 attagtggga atagtggaac tata 24

40 <210> 292  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

45 <400> 292

ES 2 517 872 T3

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Thr Ile  
 1 5

5 <210> 293  
 <211> 54  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 293  
 gcaaaagaag gggatgggt cgggagatta tttcatcct acggtatga cgtc 54

15 <210> 294  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 294

Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Arg Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met

1 5 10 15

25 <210> 295  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

35 <400> 295

gacatccgga tgaccocagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60  
 ctctcctgca gggccagtcc gagggttagc agcaacttag cctggtacca gcagagacct 120  
 ggccagcctc ccaggctcct catctatggt gcatccaoca gggccactgg tatcccagcc 180  
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactotca ccatcagcag cctgcagtc 240  
 gaagattttg cagtttatta ctgtcaacag tatagtaact ggccgtacac ttttggccag 300  
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

40 <210> 296  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintética

<400> 296

ES 2 517 872 T3

```

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

```

5 <210> 297  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 297  
 ccgagtgta gcagcaac 18

15 <210> 298  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 298

25 Pro Ser Val Ser Ser Asn  
 1 5

<210> 299  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

35 <400> 299  
 ggtgcatcc 9

40 <210> 300  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

45 <400> 300

Gly Ala Ser  
 1

<210> 301

ES 2 517 872 T3

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

5 <220>  
 <223> Sintética

<400> 301  
 caacagtata gtaactggcc gtacact 27

10 <210> 302  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Sintética

20 <400> 302

Gln	Gln	Tyr	Ser	Asn	Trp	Pro	Tyr	Thr
1				5				

<210> 303  
 <211> 375  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> Sintética

30 <400> 303

gaggtgcagc	tggtggagtc	cggcggcggc	ctggtgcagc	cgggccggtc	cctgcggtg	60
tcttgcgccg	cctccggctt	caccttcgac	gactactcca	tgcactgggt	gcggcaggcc	120
cccggcaagg	gcctggagtg	ggtgtccggc	atctcctgga	actccggcac	catcggtac	180
gccgactccg	tgaagggccg	gttcaccatc	tcccgggaca	acgccaagaa	ctccctgtac	240
ctgcagatga	actccctgcg	ggccgaggac	accgcctgt	actactgcgc	caaggagggc	300
gtgtggttcg	gocggetgtt	ctcctcctac	ggcatggacg	tgtggggcca	gggcaccacc	360
gtgaccgtgt	cctcc					375

35 <210> 304  
 <211> 125  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintética

<400> 304

ES 2 517 872 T3

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

5 <210> 305  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 305

gagatcgtga tgaccagtc ccccgccacc ctgtccgtgt cccccggcga gcgggccacc 60  
 ctgtcctgcc gggcctcccc ctccgtgtcc tccaacctgg cctggtacca gcagaagccc 120  
 ggccaggccc cccggtgct gatctacggc gcctccaccc gggccaccgg catccccgcc 180  
 cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttcacctga ccatctctc cctgcagtcc 240  
 gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag tactccaact ggcctacac cttcggccag 300  
 ggcaccaagc tggagatcaa g 321

15 <210> 306  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 306

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

25 <210> 307  
 <211> 375  
 <212> ADN

ES 2 517 872 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

5

<400> 307

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc tgggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacttttgat gattattcca tgcactgggt cgggcaaggt 120
ccaggggaagg gcctggaatg ggtctcaggt attagttgga atagtggaac tatagtctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgtcaagaa caccctgtat 240
ctgcaaatga aaagtctgag agatgaggac acggccgtat attactgtgc aaaagaaggg 300
gtatggttcg ggagattatt ttcactctac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375
    
```

10

<210> 308

<211> 125

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Sintética

<400> 308

```

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

20

<210> 309

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Sintética

30

<400> 309

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtcg gagtggttag agcaacttag cctggtacca gcagagacct 120
ggccagcctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggttc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagctc 240
gaagatthtg cagtttatta ctgtcaacag tatagtaact ggccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321
    
```

35

<210> 310

<211> 107

<212> PRT

ES 2 517 872 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

5

<400> 310

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

10

<210> 311

<211> 375

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Sintética

<400> 311

cagg	tccagc	tggt	acagtc	tggg	ggaggc	ttgg	tacagc	ctgg	caggtc	cctg	aaactc	60
tctt	gtgcag	cctc	tagatt	cacct	ttgaa	gatt	atgcc	tgca	ctgggt	cogg	caagct	120
ccag	ggaagg	gcct	ggaatg	ggtc	tcaggg	attag	ttgga	atag	tggtag	tatag	ggttat	180
gcgg	actctg	tga	agggccg	attc	accatc	tccag	agaca	acgc	caagaa	ctcc	ctgtat	240
ctgc	gaatga	acag	tctgag	agct	gatgac	acgg	ccttgt	att	attgtgt	aaa	agaagg	300
gtat	ggttcg	gga	agttatt	ctca	tctac	ggt	ctgga	ctg	gggcca	agg	gaccac	360
gtc	accgtct	cctca										375

20

<210> 312

<211> 125

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

30

<400> 312

ES 2 517 872 T3

```

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

```

5 <210> 313  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 313  
 agattcacct ttgaagatta tgcc 24

15 <210> 314  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 314

```

Arg Phe Thr Phe Glu Asp Tyr Ala
 1           5

```

25 <210> 315  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

35 <400> 315  
 attagtggga atagtggtag tata 24

40 <210> 316  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

45 <400> 316

```

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
 1           5

```



ES 2 517 872 T3

<210> 317  
 <211> 54  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 5  
 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 317  
 10 gtaaaagaag gggatgggt cggaagta ttctatcct acggtctgga cgtc 54  
 <210> 318  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 15 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Sintética  
 20 <400> 318  
 Glu Gly Val Trp Phe Gly Lys Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Leu Asp Val  
 1 5 10 15  
 <210> 319  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 25  
 <220>  
 <223> Sintética  
 30  
 <400> 319  
 gccatccagt tgaccagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60  
 ctctcttgca gggccagtca gagggttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120  
 gaccaggctc ccaggtcct catctatggt tcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180  
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240  
 gaagatttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgtacac ttttggccag 300  
 gggaccaagg tggagatcaa a 321  
 35  
 <210> 320  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 40  
 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 320  
 45

ES 2 517 872 T3

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

5 <210> 321  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 321  
 cagagtgtta gcagcaac 18

15 <210> 322  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 322

Gln Ser Val Ser Ser Asn  
 1 5

25 <210> 323  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

35 <400> 323  
 ggttcatcc 9

40 <210> 324  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

45 <400> 324

ES 2 517 872 T3

Gly Ser Ser

1

5 <210> 325  
 <211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 325  
 cagcagtata ataactggcc gtacact 27

15 <210> 326  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 326

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr Thr  
 1 5

25 <210> 327  
 <211> 375  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 327

35 gaggtgcagc tgggtggagtc cggcgggcggc ctggtgcagc ccggccgggtc cctgocggctg 60  
 tcctgcgccc cctcccgggtt caccttcgag gactacgcca tgcactgggt gcggcaggcc 120  
 cccggcaagg gcctggagtg ggtgtccggc atctcctgga actccggctc catcggctac 180  
 gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240  
 ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccctgt actactgcgt gaaggagggc 300  
 gtgtggttcg gcaagctggt ctctctctac ggccctggacg tgtggggcca gggcaccacc 360  
 gtgaccgtgt cctcc 375

40 <210> 328  
 <211> 125  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 328

ES 2 517 872 T3

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

5 <210> 329  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 329

gagatcgtga tgacccagtc ccccgccacc ctgtccgtgt cccccggcga gcgggccacc 60  
 ctgtectgcc gggcctccca gtcctgtctc tccaacctgg cctggtagca gcagaagccc 120  
 ggccaggccc ccoggetgct gatctacggc tectccaccc gggccaccgg catccccgcc 180  
 cggttctcog gctccggctc cggcaccgag ttcacctga ccatctctc cctgcagtcc 240  
 gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag tacaacaact ggcctacac cttcggccag 300  
 ggcaccaagc tggagatcaa g 321

15 <210> 330  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 330

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

25 <210> 331

ES 2 517 872 T3

<211> 375  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Sintética

<400> 331

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgaaactc 60

tctctgtcag cctctagatt cacctttgaa gattatgcc a tgcactgggt ccggcaagct 120  
 ccaggggaag gcctggaatg ggtctcaggg attagttgga atagtggtag tataggttat 180  
 gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240  
 ctgcgaatga acagtctgag agctgatgac acggccttgt attattgtgt aaaagaaggg 300  
 gtatggttcg ggaagttatt ctcacacctac ggtctggacg tctggggcca agggaccacg 360  
 gtcaccgtct cctca 375

10

<210> 332  
 <211> 125  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15

<220>  
 <223> Sintética

20 <400> 332

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

25 <210> 333  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

<400> 333

ES 2 517 872 T3

```

gaaatagtga tgaocgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcttgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtagca gcagaaacct 120
gaccaggctc ccaggctcct catctatggc tcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtet 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a                                     321

```

5 <210> 334  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 334

```

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

```

15 <210> 335  
 <211> 375  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

25 <400> 335

```

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggggcggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tctgtgagcag cccctggatt caactttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag tataggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaaggg 300
gtatggttcg gaaaattatt ctcatcctac ggtatggacg tctggggcca agggaccagc 360
gtcaccgtct cctca                                     375

```

30 <210> 336  
 <211> 125  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

35 <220>  
 <223> Sintética

<400> 336

ES 2 517 872 T3

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

5 <210> 337  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 337  
 ggattcaact ttgatgatta tgcc 24

15 <210> 338  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 338

Gly Phe Asn Phe Asp Asp Tyr Ala  
 1 5

25 <210> 339  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

35 <400> 339  
 attagtggga atagtggtag tata 24

40 <210> 340  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 340

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile  
 1 5

ES 2 517 872 T3

<210> 341  
 <211> 54  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 5  
 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 341  
 10 gcaaaagaag gggatgggt cggaaaatta ttctatcct acggtatgga cgtc 54  
 <210> 342  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 15 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Sintética  
 20 <400> 342  
 Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Lys Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met  
 1 5 10 15  
 Asp Val  
 <210> 343  
 25 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 30 <223> Sintética  
 <400> 343  
 gatgttgtga tgaccagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60  
 ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcaacttag actggtacca gcagaaacct 120  
 ggccaggetc ccaggetcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180  
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactetca ccatcagcag cctgcagtct 240  
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgtacac ttttggccag 300  
 gggaccaagc tggagatcaa a 321  
 35  
 <210> 344  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 40  
 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 344



ES 2 517 872 T3

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

5 <210> 345  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 345  
 cagagtgtta gcagcaac 18

15 <210> 346  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 346

25 Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn  
 1 5

30 <210> 347  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

35 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 347  
 ggtgcatcc 9

40 <210> 348  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 348

Gly Ala Ser  
 1

<210> 349

ES 2 517 872 T3

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

5 <220>  
 <223> Sintética

<400> 349  
 cagcagtata ataactggcc gtacact 27

10 <210> 350  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Sintética

20 <400> 350

Gln	Gln	Tyr	Asn	Asn	Trp	Pro	Tyr	Thr
1				5				

<210> 351  
 <211> 375  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> Sintética

30 <400> 351

gaggtgcagc	tggtggagtc	cggcggcggc	ctggtgcagc	ccggccggtc	cctgcccgtg	60
tccctgcgcc	cctccggctt	caacttcgac	gactacgcca	tgactgggt	gcggcaggcc	120
ccggcaagg	gcctggagtg	ggtgtccggc	atctcctgga	actccggctc	catcggtac	180
gccgactccg	tgaagggccg	gttcaccatc	tcccgggaca	acgccaagaa	ctccctgtac	240
ctgcagatga	actccctgcg	ggccgaggac	accgccctgt	actactgcgc	caaggagggc	300
gtgtgggttcg	gcaagctgtt	ctcctcctac	ggcatggacg	tgtggggcca	gggcaccacc	360
gtgaccgtgt	cctcc					375

35 <210> 352  
 <211> 125  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintética

<400> 352

ES 2 517 872 T3

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

5 <210> 353  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 353

gagatcgtga tgaccagtc ccccgccacc ctgtccgtgt ccccccggcga gcgggccacc 60  
 ctgtccctgcc gggcctccca gtccgtgtcc tccaacctgg cctggtacca gcagaagccc 120  
 ggccaggccc cccggctgct gatctacggc gcctccaccc gggccaccgg catccccgcc 180  
 cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttcaccctga ccattctctc cctgcagtc 240  
 gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag tacaacaact ggccctacac ctteggccag 300  
 ggcaccaagc tggagatcaa g 321

15 <210> 354  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 354

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

25 <210> 355  
 <211> 375

<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

5 <220>  
<223> Sintética

<400> 355

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggcggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cccctggatt caactttgat gattatgcc a tgcaactgggt ccggcaagct 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag tataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaaggg 300
gtatggttcg gaaaattatt ctcatcctac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375
    
```

10 <210> 356  
<211> 125  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

15 <220>  
<223> Sintética

<400> 356

20

```

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

25 <210> 357  
<211> 320  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Sintética

<400> 357

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcaacttag actggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggg gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgtacac ttttggccag 300
ggaccaagct ggagatcaaa 320
    
```

35 <210> 358

ES 2 517 872 T3

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

5 <220>  
 <223> Sintética

<400> 358

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

10 <210> 359  
 <211> 375  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

20 <400> 359

```

gaggtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaaggt 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag tataggctat 180

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaaggg 300
gtatggttcg gggagttatt ttcacacctac ggtatggacg tctggggcca agggaccctg 360
gtcaccgtct cctca 375
  
```

25 <210> 360  
 <211> 125  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

30 <400> 360

ES 2 517 872 T3

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

5 <210> 361  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 361  
 ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

15 <210> 362  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 362

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala  
 1 5

25 <210> 363  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

35 <400> 363  
 attagtgga atagtggtag tata 24

40 <210> 364  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

45 <400> 364

ES 2 517 872 T3

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile  
 1 5

5 <210> 365  
 <211> 54  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 365  
 gcaaaagaag gggatgggt cggggagta tttcatcct acggtatgga cgtc 54

15 <210> 366  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 366

Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Glu Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met  
 1 5 10 15  
 Asp Val

25 <210> 367  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

<400> 367

35 gaaattgtgc tgactcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60  
 ctctcctgca gggccagtcc gagtgtagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120  
 ggccagcctc ccaggctcct catctatggg gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180  
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240  
 gaagatdddg cagtttatta ctgtcagcag tatagtaact ggccgtacac ttttggccag 300  
 gggaccaagc tggagatcaa a 321

40 <210> 368  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintética

<400> 368

ES 2 517 872 T3

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

5 <210> 369  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 369  
 ccgagtgtta gcagcaac 18

15 <210> 370  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 370

Pro Ser Val Ser Ser Asn  
 1 5

25 <210> 371  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 371 ggtgcatcc 9

35 <210> 372  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 372

45 Gly Ala Ser  
 1

<210> 373  
 <211> 27  
 <212> ADN



ES 2 517 872 T3

<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintética

5  
<400> 373  
cagcagtata gtaactggcc gtacact 27

10  
<210> 374  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

15  
<220>  
<223> Sintética

<400> 374

Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Tyr Thr  
1 5

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

25  
<220>  
<223> Sintética

30  
<400> 375

gaggtgcagc	tggtggagtc	cggcggcggc	ctggtgcagc	ccggccggtc	cctgcggtg	60
tcttgcgccc	cctccggctt	caccttcgac	gactacgcca	tgcactgggt	gcggcaggcc	120
cccggcaagg	gcctggagtg	ggtgtccggc	atctcctgga	actccggctc	catcggctac	180
gccgactccg	tgaagggccg	gttcaccatc	tcccgggaca	acgccaagaa	ctccctgtac	240
ctgcagatga	actccctgcg	ggccgaggac	acegcctgt	actactgcgc	caaggagggc	300
gtgtggttog	gcgagctgtt	ctcctcctac	ggcatggacg	tgtggggcca	gggcaccacc	360
gtgaccgtgt	cctcc					375

35  
<210> 376  
<211> 125  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

40  
<220>  
<223> Sintética

<400> 376

ES 2 517 872 T3

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

5 <210> 377  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 377

gagatcgtga tgaccagtc ccccgccacc ctgtccgtgt cccccggcga gggggccacc 60  
 ctgtccctgcc gggcctcccc ctccgtgtcc tccaacctgg cctggtacca gcagaagccc 120  
 ggccaggccc cccggtgct gatctacggc gctccacccc gggccaccgg catccccgcc 180  
 cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttcacctga ccatctctc cctgcagtcc 240  
 gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag tactccaact ggccctacac cttcggccag 300  
 ggcaccaagc tggagatcaa g 321

15 <210> 378  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 378

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

25 <210> 379  
 <211> 375

ES 2 517 872 T3

<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

5 <220>  
<223> Sintética

<400> 379

```
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tctctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt cgggcaaggt 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag tataggctat 180
gcggtactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaaggg 300
gtatggttcg gggagttatt ttcacacctac ggtatggagc tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375
```

10 <210> 380  
<211> 125  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

15 <220>  
<223> Sintética

<400> 380

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

25 <210> 381  
<211> 321  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Sintética

<400> 381

```
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtcg gagtgtagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccagcctc ccaggctcct catctatggg gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tatagtaact ggccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321
```

35 <210> 382  
<211> 107

ES 2 517 872 T3

<212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Sintética

<400> 382

```

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

10 <210> 383  
 <211> 375  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Sintética

20 <400> 383

```

    caggctccagc tggtagacagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
    tctctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgccca tgcactgggt ccggcaaggt 120
    ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag tataggctat 180
    gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
    ctgcaaatga acagttctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaaggg 300
    gtatggttcg gggagttatt ttcactctac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
    gtcaccgtct cctca 375
    
```

25 <210> 384  
 <211> 125  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

<400> 384

ES 2 517 872 T3

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

5 <210> 385  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 385  
 ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

15 <210> 386  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 386

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala  
 1 5

25 <210> 387  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

35 <400> 387  
 attagttgga atagtggtag tata 24

40 <210> 388  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

45 <400> 388

ES 2 517 872 T3

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile  
 1 5

5 <210> 389  
 <211> 54  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 389  
 gcaaaagaag gggatgggt cggggagta tttcatcct acggtatgga cgtc 54

15 <210> 390  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 390

Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Glu Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met  
 1 5 10 15  
 Asp Val

25 <210> 391  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

<400> 391

35 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60  
 ctctcctgca gggccagtcc gagtgtagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120  
 ggcagcctc ccaggctcct catctatggg gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180  
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactotca ccatcagcag cctgcagtct 240  
 gaagatdddg cagtttatta ctgtcagcag tatagtaact ggccgtacac ttttggccag 300  
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

40 <210> 392  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintética

<400> 392

ES 2 517 872 T3

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

5 <210> 393  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 393  
 ccgagtgtta gcagcaac 18

15 <210> 394  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 394

Pro Ser Val Ser Ser Asn  
 1 5

25 <210> 395  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

35 <400> 395  
 ggtgcatcc 9

40 <210> 396  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

45 <400> 396

Gly Ala Ser  
 1

ES 2 517 872 T3

5 <210> 397  
 <211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

10 <400> 397  
 cagcagtata gtaactggcc gtacact 27

15 <210> 398  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

20 <400> 398

Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Tyr Thr  
 1 5

25 <210> 399  
 <211> 375  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

<400> 399

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt cgggcaaggt 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag tataggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaaggg 300
gtatggttcg gggagttatt ttcacccctac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375
  
```

35 <210> 400  
 <211> 125  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintética

45 <400> 400



ES 2 517 872 T3

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

5 <210> 401  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 401

gaaatagtga tgaocgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60  
 ctctcctgca gggccagtc ccaggtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120  
 ggccagcctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180  
 aggttcagtg gcagtggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagctc 240  
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tatagtaact ggccgtacac ttttggccag 300  
 gggaccaagc tggagatcaa a 321

15 <210> 402  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 402

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

25 <210> 403  
 <211> 357

ES 2 517 872 T3

<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

5 <220>  
<223> Sintética

<400> 403

```
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg ttcccgatt cactctcact gaattatcca ttcactgggt gcgacaggct 120
cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt tttgatcctg aagatgggtga aacaatctcc 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240
atggaactga gcagcctgag atctgaagac acggccatat attactgttc aacgattttt 300
ggagtggtta ccaactttga caactggggc cagggaaacca cggtcaccgt ctctca 357
```

10 <210> 404  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

15 <220>  
<223> Sintética

<400> 404

20

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

25 <210> 405  
<211> 24  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Sintética

<400> 405  
ggattcactc tctactgaatt atcc 24

35 <210> 406  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

40 <220>  
<223> Sintética

<400> 406

ES 2 517 872 T3

Gly Phe Thr Leu Thr Glu Leu Ser  
 1 5

5 <210> 407  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 407  
 ttgatcctg aagatggtga aaca 24

15 <210> 408  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 408

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

25 1 5

<210> 409  
 <211> 36  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

35 <400> 409  
 tcaacgattt ttggagtgggt taccaactt gacaac 36

40 <210> 410  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

45 <400> 410

Ser Thr Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn  
 1 5 10

50 <210> 411  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

55 <220>  
 <223> Sintética

<400> 411

ES 2 517 872 T3

```

gatattgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgcaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtcg gccattaga aatgatttag gctggatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcattcaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
agattcagcg gcagtggtatc tgggacagaa ttcactctca caatcagtag cctgcagcct 240
gaagatcttg caagttatta ctgtcaacag tataatagat acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

```

5 <210> 412  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 412

```

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

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

```

15 <210> 413  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

25 <400> 413  
 caggccatta gaaatgat 18

30 <210> 414  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

35 <400> 414

```

Gln Ala Ile Arg Asn Asp
1           5

```

40 <210> 415  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

ES 2 517 872 T3

<220>  
<223> Sintética

5 <400> 415  
gctgcattc 9

<210> 416  
<211> 3  
<212> PRT  
10 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintética

15 <400> 416

Ala Ala Phe  
1

20 <210> 417  
<211> 27  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

25 <220>  
<223> Sintética

<400> 417  
caacagtata atagataccg gtggacg 27

30 <210> 418  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

35 <220>  
<223> Sintética

<400> 418

Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Pro Trp Thr  
1 5

40

45 <210> 419  
<211> 357  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintética

50 <400> 419

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60  
tcttgcaagg tttccggatt cactctcact gaattatcca ttcactgggt gcgacaggct 120  
cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt tttgatcctg aagatgggtga aacaatctcc 180  
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240  
atggaactga gcagcctgag atctgaagac acggccatat attactgttc aacgattttt 300  
ggagtggtta ccaactttga caactggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctctca 357

55 <210> 420  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

ES 2 517 872 T3

<220>  
<223> Sintética

<400> 420

5

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

<210> 421  
<211> 321  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10

<220>  
<223> Sintética

<400> 421

15

gacatccaga	tgaccagtc	tccatctcc	ctgtctgcat	ctgcaggaga	cagagtcacc	60
atcacttgcc	gggcaagtca	ggccattaga	aatgatttag	gctggtatca	gcagaaacca	120
gggaaagccc	ctaagcgct	gatctatgct	gcattcaatt	tgcaaagtgg	ggtcccatca	180
agattcagcg	gcagtggatc	tgggacagaa	ttcactctca	caatcagtag	cctgcagcct	240
gaagatcttg	caagttatta	ctgtcaacag	tataatagat	accctggac	gttcggccaa	300
gggaccaagg	tggaaatcaa	a				321

<210> 422  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20

<220>  
<223> Sintética

<400> 422

25

ES 2 517 872 T3

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

5 <210> 423  
 <211> 375  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 423

caggtgcagc tggtagcagtc gggggggcggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cccctggatt caactttgat gattatgccca tgcactgggt ccggcaaact 120  
 ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtac tataggctat 180  
 gcggactctg tgaagggccg atttaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240  
 cttcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaaggg 300  
 gtatggttcg gaaaattggt ctcatcctac ggtatggagc tctggggcca agggaccacg 360  
 gtcaccgtct cctca 375

15 <210> 424  
 <211> 125  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 424

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

25 <210> 425  
 <211> 24

ES 2 517 872 T3

<212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 5 <223> Sintética  
  
 <400> 425  
 ggattcaact ttgatgatta tgcc 24  
  
 10 <210> 426  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 15 <220>  
 <223> Sintética  
  
 <400> 426  
  
 20 Gly Phe Asn Phe Asp Asp Tyr Ala  
 1 5  
  
 <210> 427  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 25 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintética  
  
 30 <400> 427  
 attagttgga atagtggtac tata 24  
  
 <210> 428  
 <211> 8  
 35 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintética  
 40  
 <400> 428  
  
 45 Ile Ser Trp Asn Ser Gly Thr Ile  
 1 5  
  
 <210> 429  
 <211> 54  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 50 <220>  
 <223> Sintética  
  
 <400> 429  
 55 gcaaaagaag gggtatgggt cggaaaattg ttctcatcct acggtatgga cgtc 54  
  
 <210> 430  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 60  
 <220>  
 <223> Sintética  
  
 <400> 430



ES 2 517 872 T3

Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Lys Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met  
 1 5 10 15  
 Asp Val

5 <210> 431  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 431

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60  
 ctctcctgca gggccagtcg gactgttact tacaacttag actggtacca gcagaagcct 120  
 ggccaggctc ccaggctcct catctttggg gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180  
 aggttcagtg gcagtggggc tgggacagag ttcactctca ccatcaccag cctgcagctc 240  
 gaagatthtg cagtttatta ctgtcaacag tataataact ggccgtacac ttttggccag 300  
 gggaccaagc tggagatcaa a 321

15 <210> 432  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 432

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

25 <210> 433  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 433

cggactgta ctacaac 18

35 <210> 434  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

ES 2 517 872 T3

<220>  
 <223> Sintética  
  
 <400> 434  
 5  
  
 Arg Thr Val Thr Tyr Asn  
 1 5  
  
 <210> 435  
 <211> 9  
 10 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintética  
 15  
  
 <400> 435  
 ggtgcatcc 9  
  
 <210> 436  
 20 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 25 <223> Sintética  
  
 <400> 436  
  
 Gly Ala Ser  
 1  
 30  
  
 <210> 437  
 <211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 35  
  
 <220>  
 <223> Sintética  
  
 <400> 437  
 40 caacagtata ataactggcc gtacact 27  
  
 <210> 438  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 45 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintética  
 50 <400> 438  
  
 Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr Thr  
 1 5  
  
 <210> 439  
 55 <211> 375  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 60 <223> Sintética  
  
 <400> 439

ES 2 517 872 T3

```

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggggcggc ttggttcagc ctggcggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cccctggatt caactttgat gattatgccca tgcactgggt cgggcaagct 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag tattggctat 180
gcggaactctg tgaagggcog attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac tcggccttgt atttctgtgc aaaagaaggg 300
gtatggttcg gaaaattatt ttcacacctac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

```

5 <210> 440  
 <211> 125  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 440

```

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

```

15 <210> 441  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

25 <400> 441  
 ggattcaact ttgatgatta tgcc 24

30 <210> 442  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

35 <400> 442

```

Gly Phe Asn Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

```

<210> 443

ES 2 517 872 T3

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

5

<220>  
 <223> Sintética

<400> 443  
 attagtggga atagtggtag tatt 24

10

<210> 444  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15

<220>  
 <223> Sintética

20

<400> 444  
  
 Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile  
 1 5

<210> 445  
 <211> 54  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25

<220>  
 <223> Sintética

30

<400> 445  
 gcaaaagaag gggatgggt cggaaaatta tttcatcct acggtatgga cgtc 54

35

<210> 446  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40

<220>  
 <223> Sintética

<400> 446  
  
 Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Lys Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met  
 1 5 10 15  
 Asp Val

45

<210> 447  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

50

<220>  
 <223> Sintética

55

<400> 447  
  
 gaaatagtgt tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgcgt ctccagggga cagagcctcc 60  
 ctctcctgca gggccagtc gagtggtacc ttcaacttag actggtacca gcagaaacct 120  
 ggccagcctc ccaggctcct catctatggg gcatccacca gggcctctgg tatcccagcc 180  
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcgg cctgcagtct 240  
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgtacac ttttggccag 300  
 gggaccaaag tggatatcaa a 321

ES 2 517 872 T3

5  
 <210> 448  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

10  
 <400> 448

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys  
 100 105

15  
 <210> 449  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

20  
 <400> 449  
 cagagtgtta ccttcaac 18

25  
 <210> 450  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30  
 <220>  
 <223> Sintética

<400> 450

Gln Ser Val Thr Phe Asn  
 1 5

35  
 <210> 451  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

40  
 <220>  
 <223> Sintética

45  
 <400> 451  
 ggtgcatcc 9

ES 2 517 872 T3

<210> 452  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 5  
 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 452  
 10  
 Gly Ala Ser  
 1  
 <210> 453  
 <211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 15  
 <220>  
 <223> Sintética  
 20  
 <400> 453  
 cagcagtata ataactggcc gtacact 27  
 <210> 454  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 25  
 <220>  
 <223> Sintética  
 30  
 <400> 454  
 Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr Thr  
 1 5  
 35  
 <210> 455  
 <211> 375  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 40  
 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 455  
 45  
 gaggtgcagc tgggtggagtc cggcggcggc ctggtgcagc ccggccggtc cctgcggctg 60  
 tcctgcgccg cctccggctt caacttcgac gactacgcca tgcactgggt gcggcaggcc 120  
 cccggcaagg gcctggagtg ggtgtccggc atctcctgga actccggctc catcggctac 180  
 gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240  
 ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgcctgt actactgcdc caaggagggc 300  
 gtgtggttcg gcaagctgtt ctccctctac ggcattggacg tgtggggcca gggcaccacc 360  
 gtgaccgtgt cctcc 375  
 <210> 456  
 <211> 125  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 50  
 <220>  
 <223> Sintética  
 55  
 <400> 456

ES 2 517 872 T3

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

<210> 457  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

<400> 457

gagatcgtga tgaccagtc ccccgccacc ctgtccgtgt cccccggcga gcgggccacc 60  
 ctgtcctgcc ggccctccca gtcctgtgacc ttcaacctgg cctggtacca gcagaagccc 120  
 ggccagcccg cccggctgct gatctacggc gctccacccc gggccaccgg catccccgcc 180  
 cggttctccg gctccggetc cggcaccgag ttcaccctga ccctctctc cctgcagtc 240  
 gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag tacaacaact ggcctacac cttcggccag 300  
 ggcaccaagc tgagatcaa g 321

<210> 458  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

<400> 458

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

<210> 459

ES 2 517 872 T3

<211> 375  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Sintética

<400> 459

```

gaggtgcagc  tgggtggagtc  tgggggcggc  ttggttcagc  ctggcgggtc  cctgagactc  60
tcctgtgcag  cccctggatt  caactttgat  gattatgcca  tgcactgggt  cgggcaagct  120
ccaggggaagg  gcctggagtg  ggtctcaggt  attagttgga  atagtggtag  tattggctat  180
gcggaactctg  tgaagggccg  attcaccatc  tccagagaca  acgccaagaa  ctcctgtat  240
ctgcaaatga  acagtctgag  agctgaggac  tcggccttgt  atttctgtgc  aaaagaaggg  300
gtatggttcg  gaaaattatt  ttcactctac  ggtatggacg  tctggggcca  agggaccacg  360
gtcaccgtct  cctca  375
  
```

10

<210> 460  
 <211> 125  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15

<220>  
 <223> Sintética

<400> 460

20

```

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

25 <210> 461  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

<400> 461

```

gaaatagtga  tgacgcagtc  tccagccacc  ctgtctgcgt  ctccagggga  cagagcctcc  60
ctctcctgca  gggccagtc  gagtggtacc  ttcaacttag  actggtacca  gcagaaacct  120
ggccagcctc  ccaggctcct  catctatggt  gcateccacca  gggcctctgg  tatcccagcc  180
aggttcagtg  gcagtgggtc  tgggacagag  ttcactctca  ccatcagcgg  cctgcagtet  240
gaagattttg  cagtttatta  ctgtcagcag  tataataact  ggccgtacac  ttttggccag  300
gggaccaagc  tggagatcaa  a  321
  
```

35

<210> 462



ES 2 517 872 T3

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

5 <220>  
 <223> Sintética

<400> 462

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

10 <210> 463  
 <211> 375  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

20 <400> 463

```

caggtgcagc  tggtagagtc  ggggggaggc  ttggtacagc  ctggcaggtc  cctgagactc  60
tctctgtcag  cctctggatt  cacctttgat  gattatgcca  tgcactgggt  cgggcaaggt  120
ccaggggaagg  gcctagagtg  ggtctcaggt  attagttgga  atagtggtta  taaagactat  180
gcggaactctg  tgaagggcgg  attcaccatc  tccagagaca  acgccaagaa  gtcctctgat  240
ctgcaaatga  acagtctgag  acctgaggac  acggccttgt  attactgtgc  aaaagaaggg  300
gtatggttcg  gagaattatt  ttcactctac  ggtatggacg  tctggggcca  agggaccacg  360
gtcaccgtct  cctca                                     375
  
```

25 <210> 464  
 <211> 125  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

30 <400> 464

ES 2 517 872 T3

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

5 <210> 465  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 465  
 ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

15 <210> 466  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 466

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala  
 1 5

25 <210> 467  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

35 <400> 467  
 attagtggga atagtggta taaa 24

40 <210> 468  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

45 <400> 468

ES 2 517 872 T3

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Tyr Lys  
 1 5

5 <210> 469  
 <211> 54  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 469  
 gcaaagaag gggatgggt cggagaatta tttcatcct acggtatgga cgtc 54

15 <210> 470  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 470

Ala Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Glu Leu Phe Ser Ser Tyr Gly Met  
 1 5 10 15  
 Asp Val

25 <210> 471  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

35 <400> 471

gaaattgtga tgaocgagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60  
 ctctcctgca gggccagtcc gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120  
 ggccagcctc ccaggctcct catctatggc acatccacca gggccactgg tatcccagcc 180  
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagaag cctgcagtct 240  
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tatagtaact ggccatacac ttttggccag 300  
 gggaccaaag tggatatcaa a 321

40 <210> 472  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintética

<400> 472

ES 2 517 872 T3

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

5 <210> 473  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 473  
 ccgagtgtta gcagcaac 18

15 <210> 474  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 474

Pro Ser Val Ser Ser Asn  
 1 5

25 <210> 475  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

35 <400> 475  
 ggtacatcc 9

40 <210> 476  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

45 <400> 476

Gly Thr Ser  
 1

ES 2 517 872 T3

5 <210> 477  
 <211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

10 <400> 477  
 cagcagtata gtaactggcc atacact 27

15 <210> 478  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

20 <400> 478

Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Tyr Thr  
 1 5

25 <210> 479  
 <211> 375  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

<400> 479

gaggtgcagc tgggtggagtc cggcggcggc ctgggtgcage cgggccggtc cctgcccgtg 60  
 tccctgcgccg cctccggctt caccttcgac gactacgcca tgcactgggt gcggcaggcc 120

cccggcaagg gcctggagtg ggtgtccggc atctcctgga actccggcta caagggctac 180  
 gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240  
 ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgcctgt actactgcgc caaggagggc 300  
 gtgtgggttcg gcgagctggt ctccctcctac ggcattggacg tgtggggcca gggcaccacc 360  
 gtgaccgtgt cctcc 375

35 <210> 480  
 <211> 125  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

40 <400> 480

45

ES 2 517 872 T3

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

5 <210> 481  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 481

gagatcgtga tgaccagtc ccccgccacc ctgtccgtgt cccccggoga gcggggccacc 60  
 ctgtcctgcc gggcctcccc ctccgtgtcc tccaacctgg cctggtacca gcagaagccc 120  
 ggccaggccc cccggctgct gatctacggc acctccacc gggccaccgg catccccgcc 180  
 cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttcacctga ccatctctc cctgcagtc 240  
 gaggacttcg ccgtgtaact ctgccagcag tactccaact ggcctaacac cttcggccag 300  
 ggcaccaagc tggagatcaa g 321

15 <210> 482  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 482

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

<210> 483

ES 2 517 872 T3

<211> 375  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Sintética

<400> 483

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tctctgtcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt cgggcaaggt 120
ccaggggaagg gcctagagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtta taaagactat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa gtcctctgat 240
ctgcaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaaggg 300
gtatggttcg gagaattatt ttcacacctac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375
    
```

10 <210> 484  
 <211> 125  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

15 <400> 484

```

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

20 <210> 485  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

<400> 485

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtcg gagtggttag agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccagcctc ccaggtcctc catctatggt acatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagaag cctgcagctc 240
gaagatthtg cagtttatta ctgtcagcag tatagtaact ggccatacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321
    
```

35

ES 2 517 872 T3

<210> 486  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> Sintética

<400> 486

10

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

<210> 487  
 <211> 375  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

15

<220>  
 <223> Sintética

<400> 487

20

```

gagggtgcagc  tgggtgcagtc  tgggggagge  ttggtacagc  ccggtaggtc  cctgagactc  60
tcctgtacag  cctctaaatt  cacctttgaa  gattatgcca  tgcactgggt  cgggcaagtt  120
ccaggaag  gcttgaatg  ggtctcaggg  attagttgga  atagtggtaa  cataggctat  180
gcgactctg  tgaagggccg  attcaccatc  tccagagaca  acgccaagaa  ctccctgtat  240
ctgcgaatga  atagtctgag  agctgatgac  acggccttgt  attactgtgt  gaaggaaggg  300
gtatggttcg  ggaagtcatt  ttcattcctac  ggtttggacg  tctggggcca  agggaccacg  360
gtcaccgtct  cctca  375
  
```

<210> 488  
 <211> 125  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

25

<220>  
 <223> Sintética

<400> 488

30



ES 2 517 872 T3

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

5 <210> 489  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 489  
 aaattcacct tgaagatta tgcc 24

15 <210> 490  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 490

Lys Phe Thr Phe Glu Asp Tyr Ala  
 1 5

25 <210> 491  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

35 <400> 491  
 attagtggga atagtggtaa cata 24

40 <210> 492  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

45 <400> 492

ES 2 517 872 T3

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Asn Ile  
 1 5

5 <210> 493  
 <211> 54  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 493  
 gtgaaggaag gggataggt cggaagtca tttcatcct acggttga cgtc 54

15 <210> 494  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 494

Val Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Lys Ser Phe Ser Ser Tyr Gly Leu  
 1 5 10 15  
 Asp Val

25 <210> 495  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

35 <400> 495

gaaatagtga tgacacagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccggggga aagagccacc 60  
 ctctcttgca gggccagtca gagtgtagc agcaacttag cctggatca gcagaaacct 120  
 ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tgtcccagcc 180  
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcaactetca ccatcagcag cctgcagtct 240  
 gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat tataattact ggccgtacac ttttggccag 300  
 ggaccaaag tggatatcaa a 321

40 <210> 496  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintética

<400> 496

ES 2 517 872 T3

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

5 <210> 497  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 497  
 cagagtgtta gcagcaac 18

15 <210> 498  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 498

25 Gln Ser Val Ser Ser Asn  
 1 5

<210> 499  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

35 <400> 499  
 ggtgcatcc 9

40 <210> 500  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

45 <400>

ES 2 517 872 T3

Gly Ala Ser  
1

5 <210> 501  
<211> 27  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintética

<400> 501  
caacattata attactggcc gtacact 27

15 <210> 502  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintética

<400> 502

Gln His Tyr Asn Tyr Trp Pro Tyr Thr  
1 5

25 <210> 503  
<211> 375  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Sintética

35 <400> 503

gaggtgcagc	tggtggagtc	cgggggcggc	ctggtgcagc	ccggccggtc	cctgcggctg	60
tctgcgccg	cctccaagtt	caccttcgag	gactacgcca	tgcactgggt	gcggcaggcc	120
ccgggcaagg	gcctggagtg	ggtgtccggc	atctcctgga	actccggcaa	catcggctac	180
gccgactccg	tgaagggccg	gttcaccatc	tcccgggaca	acgccaagaa	ctccctgtac	240
ctgcagatga	actcctgcg	ggccgaggac	accgcctgt	actactgcgt	gaaggagggc	300
gtgtggttcg	gcaagtcctt	ctcctoctac	ggcctggacg	tgtggggcca	gggcaccacc	360
gtgaccgtgt	cctcc					375

40 <210> 504  
<211> 125  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintética

<400> 504

ES 2 517 872 T3

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

85 90 95  
 Val Lys Glu Gly Val Trp Phe Gly Lys Ser Phe Ser Ser Tyr Gly Leu  
 100 105 110  
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125

5 <210> 505  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 505

gagatcgtga tgacccagtc ccccgccacc ctgtccgtgt cccccggcga gcgggccacc 60  
 ctgtccctgcc gggcctccca gtcctgttcc tccaacctgg cctggtacca gcagaagccc 120  
 ggccaggccc cccggtctgt gatctacggc gcctccaccc gggccaccgg catccccgcc 180  
 cggttctccg gctccggctc cggcacccgag ttcacctga ccatctctc cctgcagtc 240  
 gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcac tacaactact ggcctacac cttcggccag 300  
 ggcaccaagc tgggatcaa g 321

15 <210> 506  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 506

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

25 <210> 507

ES 2 517 872 T3

<211> 375  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Sintética

<400> 507

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ccggtaggtc cctgagactc 60  
 tcctgtacag cctctaaatt cacctttgaa gattatgccca tgcaactgggt ccggcaagtt 120  
 ccaggggaagg gcctggaatg ggtctcaggg attagttgga atagtggtaa cataggctat 180  
 gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ctgcgaatga atagttctgag agctgatgac acggccttgt attactgtgt gaaggaaggg 300  
 gtatggttcg ggaagtcatt ttcactctac ggtttgagc tctggggcca agggaccacg 360  
 gtcaccgtct cctca 375

10

<210> 508  
 <211> 125  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15

<220>  
 <223> Sintética

20 <400> 508

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

25 <210> 509  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

<400> 509

ES 2 517 872 T3

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccggggga aagagccacc 60  
 ctctctttgca gggccagtca gagtgtagc agcaacttag cctgggtatca gcagaaacct 120  
 ggccaggetc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tgtcccagcc 180  
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240  
 gaagattttg cagtttatta ctgtcaacat tataattact ggccgtacac ttttggccag 300  
 gggaccaagc tggagatcaa a 321

5 <210> 510  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 510

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

15 <210> 511  
 <211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 511

25 gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgat gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60  
 tcttgcaagg tttccggata caccctcact gaattatcca tacactgggt ggcacaggct 120  
 cctggaaaag ggcttgaatg gatgggaggt tttgatcctg aacatggtac aacaatctac 180  
 gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240  
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgt aatgattttt 300  
 ggcgtgggta ccaattttga caactggggc caggaacca cggtcaccgt ctctca 357

30 <210> 512  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

35 <220>  
 <223> Sintética

<400> 512

ES 2 517 872 T3

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

5 <210> 513  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 513  
 ggatacacc tcactgaatt atcc 24

15 <210> 514  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 514

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser  
 1 5

25 <210> 515  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

35 <400> 515  
 ttgatcctg aacatggtac aaca 24

40 <210> 516  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

45 <400> 516



ES 2 517 872 T3

Phe Asp Pro Glu His Gly Thr Thr  
 1 5

5 <210> 517  
 <211> 36  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 517  
 gtaatgatt ttggcgtggt taccaattht gacaac 36

15 <210> 518  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 518

Val Met Ile Phe Gly Val Val Thr Asn Phe Asp Asn  
 1 5 10

25 <210> 519  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

35 <400> 519

```

gacattgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ccgtgagaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgagttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca cattcagcag cctgcagcct 240
gaagatthtg caacttacta ttgttcacag gataacaatt tcccgtggac gtttggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321
  
```

40 <210> 520  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintética

<400> 520

ES 2 517 872 T3

```

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

```

5 <210> 521  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 521  
 cagggcatta gaaatgag 18

15 <210> 522  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 522

```

Gln Gly Ile Arg Asn Glu
 1           5

```

25 <210> 523  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

35 <400> 523  
 gctgcatcc 9

40 <210> 524  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

45 <400> 524  
 Ala Ala Ser

1

ES 2 517 872 T3

5 <210> 525  
 <211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

10 <400> 525  
 tcacaggata acaattccc gtggacg 27

15 <210> 526  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

20 <400> 526

Ser Gln Asp Asn Asn Phe Pro Trp Thr  
 1 5

25 <210> 527  
 <211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

<400> 527

caggtgcagc tgggtgcagtc cggcgccgag gtgaagaagc cgggcgcctc cgtgaaggtg 60  
 tcttgcaagg tgtccggcta caccctgacc gagctgtcca tgcactgggt ggggcaggcc 120  
 cccggcaagg gcctggagtg gatgggcggc ttcgaccccg agcacggcac caccatctac 180  
 gcccagaagt tccagggccg ggtgaccatg accgaggaca cctccaccga caccgcctac 240  
 atggagctgt cctccctgcg gtccgaggac accgccgtgt actactgctg gatgatcttc 300  
 ggcgtggtga ccaacttcga caactggggc cagggcacc cagggcaccc tgggtgaccgt gtcctcc 357

35 <210> 528  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintética

45 <400> 528

ES 2 517 872 T3

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

5 <210> 529  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 529

gacatccaga tgacccagtc cccctctctcc ctgtccgcct ccgtggggcga cegggtgacc 60  
 atcacctgcc gggcctccca gggcatccgg aacgagctgg gctggtacca gcagaagccc 120  
 ggcaaggccc ccaagcgget gatctacgcc gctctctccc tgcagtccgg cgtgccctcc 180  
 cggttctccg gctccggctc cggcaccgag ttcacctga ccatctctc cctgcagccc 240  
 gaggacttcg ccacctacta ctgetcccag gacaacaact tcccctggac cttcggccag 300  
 ggcaccaagg tggagatcaa g 321

15 <210> 530  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 530

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

25 <210> 531  
 <211> 357

ES 2 517 872 T3

<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

5 <220>  
<223> Sintética

<400> 531

```
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgat gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg tttccggata caccctcact gaattatcca tacactgggt gcgacaggct 120
cctggaaaag ggcttgaatg gatgggaggt tttgatcctg aacatgggtac aacaatctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgt aatgattttt 300
ggcgtggtta ccaattttga caactggggc caggaaccc tggtcaccgt ctctca 357
```

10 <210> 532  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

15 <220>  
<223> Sintética

<400> 532

20

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

25 <210> 533  
<211> 321  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Sintética

<400> 533

```
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ccgtgagaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgagttag gctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca cattcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgttcacag gataacaatt tcccgtggac gtttggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321
```

35 <210> 534  
<211> 107  
<212> PRT

ES 2 517 872 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

5

<400> 534

```

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

10

<210> 535

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Sintética

<220>

<221> VARIANTE

20

<222> (1) ... (8)

<223> Xaa = Cualquier aminoácido

<400> 535

25

```

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

<210> 536

<211> 8

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

35

<220>

<221> VARIANTE

<222> (1)...(8)

<223> Xaa = Cualquier aminoácido

40

<400> 536

```

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

45

<210> 537

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética  
 <220>  
 <221> VARIANTE  
 5 <222> (1)...(18)  
 <223> Xaa = Cualquier aminoácido  
 <400> 537  
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5 10 15  
 10 Xaa Xaa  
 <210> 538  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 15 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Sintética  
 20 <220>  
 <221> VARIANTE  
 <222> (1) ... (6)  
 <223> Xaa = Cualquier aminoácido  
 25 <400> 538  
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5  
 30 <210> 539  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 35 <223> Sintética  
 <220>  
 <221> VARIANTE  
 <222> (1)...(3)  
 40 <223> Xaa = Cualquier aminoácido  
 <400> 539  
 Xaa Xaa Xaa  
 1  
 45 <210> 540  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 50 <220>  
 <223> Sintética  
 <220>  
 <221> VARIANTE  
 <222> (1) ... (9)  
 55 <223> Xaa = Cualquier aminoácido  
 <400> 540

ES 2 517 872 T3

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

5  
 <210> 541  
 <211> 330  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10  
 <220>  
 <223> Sintética

<400> 541

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

15  
 <210> 542  
 <211> 327  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial



ES 2 517 872 T3

<220>  
<223> Sintética

5 <400> 542

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

10 <210> 543  
<211> 327  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

15 <220>  
<223> Sintética

<400> 543

ES 2 517 872 T3

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

## REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo humano o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que se une específicamente con el factor de crecimiento nervioso humano (NGF) con una  $K_D$  de 1 pM o menos, medida por resonancia de plasmón superficial, donde el anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende
- 5
- (a) una región determinante de complementariedad de cadena pesada 3 (HCDR3) y una CDR3 de cadena ligera (LCDR3), donde la HCDR3 y LCDR3 comprenden las secuencias de aminoácidos expuestas en SEC ID N°: 90 y 98, respectivamente, y
- 10
- (b) una HCDR1, HCDR2, LCDR1 y LCDR2, donde la HCDR1 es SEC ID N°: 86, HCDR2 es SEC ID N°: 88, LCDR1 es SEC ID N°: 94 y LCDR2 es SEC ID N°: 96.
2. Un anticuerpo humano o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1, que se une específicamente con NGF humano con una  $K_D$  de 0,5 pM o menos.
- 15
3. Un anticuerpo humano o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1 o 2, donde dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) y una región variable de cadena ligera (LCVR), donde la HCVR y LCVR comprenden secuencias de aminoácidos expuestas en SEC ID N°: 108 y 110 respectivamente.
- 20
4. Un anticuerpo humano o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1, 2 o 3, que se une con NGF humano con una  $K_D$  de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 veces mayor que con la que el anticuerpo o fragmento se une con NGF de rata y ratón.
- 25
5. Una molécula de ácido nucleico que codifica el anticuerpo humano o fragmento de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
6. Un vector de expresión que comprende la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 5.
- 30
7. Un método para producir un anticuerpo anti-NGF humano o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que comprende las etapas de introducir el vector de expresión de la reivindicación 6 en una célula hospedadora aislada, cultivar la célula en condiciones que permitan la producción del anticuerpo o fragmento de anticuerpo, y recuperar el anticuerpo o fragmento de anticuerpo producido de este modo, preferentemente donde la célula hospedadora es una célula de *E. coli*, una célula CHO o una célula COS.
- 35
8. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 que comprende además un agente terapéutico adicional seleccionado de un inhibidor de interleucina-1 (IL-1), un fármaco antiepiléptico, un antagonista de citocina, y una neurotrofina.
- 40
10. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para uso en un método para atenuar o inhibir una enfermedad o afección mediada por NGF en un ser humano seleccionada del dolor inflamatorio, dolor por incisión postoperatorio, dolor neuropático, dolor por fractura, dolor de articulación gotosa, neuralgia post-herpética, dolor resultante de quemaduras, dolor por cáncer, dolor por osteoartritis o artritis reumatoide, ciática, dolor asociado con crisis de anemia falciforme o neuralgia post-herpética.
- 45
11. Uso de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la preparación de un medicamento para uso en un método para atenuar o inhibir una enfermedad o afección mediada por NGF en un ser humano seleccionada de dolor inflamatorio, dolor por incisión postoperatorio, dolor neuropático, dolor por fractura, dolor de articulación gotosa, neuralgia post-herpética, dolor resultante de quemaduras, dolor por cáncer, dolor por osteoartritis o artritis reumatoide, ciática, dolor asociado con crisis de anemia falciforme o neuralgia post-herpética.
- 50
- 55
12. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para el uso de acuerdo con la reivindicación 10, donde dicho método comprende administrar un primer y un segundo agente terapéutico a un sujeto humano que lo necesite, donde el primer agente terapéutico es dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno, y preferentemente donde el segundo agente terapéutico es un inhibidor de interleucina-1 (IL-1), un fármaco antiepiléptico, un antagonista de citocina o una neurotrofina.
- 60
13. Uso de acuerdo con la reivindicación 11 de dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde dicho método comprende administrar un primer y un segundo agente terapéutico a un sujeto humano que lo necesite, en el que primer agente terapéutico es dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno, y preferentemente donde el segundo agente terapéutico es un inhibidor de interleucina-1 (IL-1),
- 65

un fármaco antiepiléptico, un antagonista de citocina o una neurotrofina.

5 14. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para el uso de acuerdo con la reivindicación 10 o 12, donde la afección o enfermedad mediada por NGF se inhibe sin deterioro significativo de la coordinación motora.

15. Uso de acuerdo con la reivindicación 11 o 13 de dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la afección o enfermedad mediada por NGF se inhibe sin deterioro significativo de la coordinación motora.