

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 297**

51 Int. Cl.:

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2008 E 08796917 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014 EP 2178916**

54 Título: **Anticuerpos humanos para CD20 humano y método para utilizar los mismos**

30 Prioridad:

31.07.2007 US 962811 P

03.03.2008 US 67994 P

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

22.01.2015

73 Titular/es:

REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

(100.0%)

777 OLD SAW MILL RIVER ROAD

TARRYTOWN, NY 10591, US

72 Inventor/es:

MARTIN, JOEL, H.;

WANG, LI-HSIEN;

STEVENS, SEAN y

ALLISON, ERIN, M.

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 527 297 T3

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

DESCRIPCIÓN

Anticuerpos humanos para CD20 humano y método para utilizar los mismos

Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona con anticuerpos humanos y con fragmentos de anticuerpos específicos para CD20 humano, con composiciones farmacéuticas y con métodos terapéuticos de los mismos.

Declaración de la técnica relacionada

10 El CD20 (también conocido como antígeno de diferenciación restringido a linfocitos B humanos o Bp35; antígeno B1 de superficie de linfocitos B, Leu-16, BM5, y LF5) es una proteína de transmembrana hidrófoba con un peso molecular de aproximadamente ~35 kD expresado sobre linfocitos pre-B y B maduros (Valentine et al. (1989), J. Biol. Chem., 264:11282; Einfield et al. (1988), EMBO J., 7:711-717). La secuencia de aminoácidos del CD20 humano aparece en la SEQ ID NO:1 (Aceso GenBank No. NP.690605). Se describen anticuerpos anti-CD20, por ejemplo, en los documentos US 5,736,137, WO 2004/056312, y US 2004/0167319.

15 Los métodos para producir anticuerpos útiles como productos terapéuticos humanos incluyen la generación de anticuerpos quiméricos y anticuerpos humanizados (véase, por ejemplo, el documento US 6,949,245). Véase también, por ejemplo, los documentos WO 94/02602 y US 6,596,541, que describen métodos para generar ratones genéticamente modificados capaces de producir anticuerpos útiles para fabricar productos terapéuticos humanos.

Breve resumen de la invención

20 En un primer aspecto, la invención proporciona un anticuerpo humano o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que une específicamente CD20 humano y es capaz de inducir citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) en una estirpe celular de linfoma de célula B de no Hodgkin humana con una concentración de anticuerpo de 1 nM o menos, exhibe un EC₅₀ de 0,2 nM o menos como se mide en células Daudi, o un EC₅₀ de 0,4 nM o menos según se mide por células RL, y aumenta el tiempo de supervivencia libre de síntomas 9 veces o más cuando se administra por vía intravenosa a una dosis de 10 mg/kg a ratones injertados con la estirpe celular de linfoma de célula B de no Hodgkin humana Raji, relación con ratones SCID injertado con la línea de célula de linfoma de célula B de no Hodgkin humana Raji que reciben 10 mg/kg de un control Fc humano, en donde el anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende:

- una región determinante de complementariedad de cadena pesada 1 (HCDR1) y una CDR1 de cadena ligera (LCDR1), en donde el HCDR1 y LCDR1 son SEQ ID NO:341 y 349;
- 30 - una región determinante de complementariedad de cadena pesada 2 (HCDR2) y una CDR2 de cadena ligera (LCDR2), en donde la HCDR2 y LCDR2 son SEQ ID NO:343 y 351; y
- una región determinante de complementariedad de cadena pesada 3 (HCDR3) y una CDR3 de cadena ligera (LCDR3), en donde la HCDR3 y LCDR3 son SEQ ID NO:345 y 353.

35 Los anticuerpos proporcionados son anticuerpos humanos, preferiblemente anticuerpos humanos recombinantes que se unen específicamente al CD20 humano. Estos anticuerpos se caracterizan por unirse específicamente al CD20 humano y por mediar en la muerte de células de linfoma de células B que expresan el CD20. Los anticuerpos pueden ser de longitud completa (por ejemplo, un anticuerpo IgG1 o IgG4) o pueden comprender solo una porción de unión a antígeno (por ejemplo, un fragmento Fab, F(ab')₂ o scFv), y se pueden modificar para efectuar funcionalidad, por ejemplo, para eliminar o potenciar funciones efectoras residuales (Reddy et al. (2000), J. Immunol., 164:1925-1933).

40 El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une específicamente al CD20 humano y es capaz de inducir una citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) en células que expresan CD20 en presencia del complemento, en donde el anticuerpo a una concentración de aproximadamente 1 nM o menos induce 50% de lisis de células Daudi y RL en la presencia de suero humano normal al 5% con complemento. El anticuerpo o fragmento del mismo exhibe un EC₅₀ de 0,2 nM o menos, cuando se mide en células Daudi, o un EC₅₀ de 0,4 nM o menos cuando se mide en células RL. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo es capaz de aumentar el tiempo de supervivencia libre de síntomas entre 9 veces o más, con relación a animales tratados con control en un modelo de ratón de linfoma humano.

45

El anticuerpo o fragmento del mismo se une específicamente al CD20 humano y es capaz de inducir una citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) de células que expresan CD20 en la presencia de células

- mononucleares de sangre periférica (PBMC), en donde el anticuerpo exhibe un EC_{50} de aproximadamente 0,2 nM o menos, según se mide en células Daudi. En realizaciones preferidas, el anticuerpo exhibe un EC_{50} de aproximadamente 50 pM o menos; aproximadamente 20 pM o menos; de aproximadamente 10 pM o menos. En una realización preferida, los anticuerpos exhiben una actividad ADCC mejorada pueden comprender niveles reducidos de fucosilación, por ejemplo fucosa aproximadamente al 5%.
- 5 En una realización, el anticuerpo o la porción de unión a antígeno del anticuerpo de la invención comprende una secuencia de región variable de cadena pesada (HCVR) de la SEQ ID NO: 339, o una secuencia sustancialmente similar de la misma. En una realización preferida, el anticuerpo o fragmento comprende la secuencia HCVR de la SEQ ID NO:339.
- 10 En una realización más específica, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende adicionalmente una secuencia de la región variable de cadena ligera (LCVR) de la SEQ ID NO: 347 o una secuencia sustancialmente similar de esta. En una realización preferida, el anticuerpo o fragmento comprende la LCVR de la SEQ ID NO: 347.
- 15 En realizaciones específicas, el anticuerpo o fragmento del mismo comprende el par de secuencias HCVR/LCVR de la SEQ ID NO: 339/347.
- 20 En un segundo aspecto, la invención proporciona moléculas de ácidos nucleicos aisladas que codifican un anticuerpo o fragmento del mismo. En realizaciones específicas, la molécula de ácido nucleico codifica una HCVR, en donde la secuencia de nucleótidos es la SEQ ID NO: 338, o una secuencia sustancialmente idéntica de la misma. En un aspecto relacionado, la invención proporciona una molécula de ácido nucleico aislada que codifica una LCVR, en donde la secuencia es la SEQ ID NO: 346, o una secuencia sustancialmente idéntica a estas. En una realización preferida, el anticuerpo o el fragmento de anticuerpo comprende una HCVR codificada por una molécula de ácido nucleico de la SEQ ID NO:338, una LCVR codificada por una molécula de ácido nucleico de la SEQ ID NO:346, respectivamente.
- 25 El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, comprende una CDR3 de cadena pesada (HCDR3) que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 345; y una CDR3 de cadena ligera (LCDR3) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de la SEQ ID NO: 353. El anticuerpo o fragmento del mismo comprende como un par de secuencias de HCDR3 y LCDR3 de la SEQ ID NO: 345/353.
- 30 El anticuerpo o fragmento del mismo comprende adicionalmente una secuencia de dominio de CDR1 de cadena pesada (HCDR1) de la SEQ ID NO: 341; una secuencia de dominio de CDR2 de cadena pesada (HCDR2) de la SEQ ID NO: 343; una secuencia de dominio de la CDR1 de cadena ligera (LCDR1) de la SEQ ID NO: 349; y una secuencia de dominio de la CDR2 de cadena ligera (LCDR2) de la SEQ ID NO: 351. El anticuerpo o fragmento del mismo comprende secuencias de CDR de cadena pesada y ligera de las SEQ ID NO: 341, 343, 345, 349, 351 y 353.
- 35 En un cuarto aspecto, la invención consta moléculas de ácidos nucleicos aisladas que codifican un anticuerpo o fragmentos de unión a antígeno de la invención, en donde las moléculas de ácidos nucleicos que codifican un dominio HCDR3 y un dominio LCDR3 son 344 y 352; respectivamente.
- 40 En un sexto aspecto, la invención proporciona vectores de expresión recombinantes que llevan las moléculas de ácidos nucleicos de la invención, y células anfitrionas en las que se han introducido dichos vectores, así como métodos para fabricar los anticuerpos o fragmentos de los mismos de la invención obtenida al cultivar las células anfitrionas de la invención. Por lo tanto, la invención proporciona un vector de expresión que comprende una molécula de ácido nucleico de la invención. La invención proporciona adicionalmente un método para producir un anticuerpo CD20 anti-humano o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que comprende las etapas de introducir el vector de expresión de la invención en una célula anfitriona aislada, hace crecer la célula bajo condiciones que permiten la producción del anticuerpo o fragmento de anticuerpo, y recuperar el anticuerpo o fragmento de anticuerpo producido de esta manera. La célula anfitriona puede ser una célula procariota o eucariota, preferiblemente la célula anfitriona es una célula de E. coli o una célula de mamífero, tal como una célula CHO. En una realización preferida, se puede producir un anticuerpo con cantidades variables de fucosilación. Por ejemplo, se puede seleccionar una estirpe celular CHO para producir un anticuerpo o fragmento de anticuerpo con un rango de fucosilación desde un mínimo de aproximadamente 5% a un máximo de aproximadamente 95%.
- 45 En una realización preferida, se puede producir un anticuerpo con cantidades variables de fucosilación. Por ejemplo, se puede seleccionar una estirpe celular CHO para producir un anticuerpo o fragmento de anticuerpo con un rango de fucosilación desde un mínimo de aproximadamente 5% a un máximo de aproximadamente 95%.
- 50 En un séptimo aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la invención. Por lo tanto, la invención presenta una composición farmacéutica que comprende anticuerpo anti-CD20 humano o fragmento del mismo de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

En un octavo aspecto, la invención presenta un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo completamente humano capaz de unirse al CD20 humano con un EC_{50} de 0,2 nM o menos según se mide en células Daudi o un EC_{50} de 0,4 nM o menos según se mide por células RL, según se mide mediante experimentos de unión celular (descritos adelante). En una realización preferida, el anticuerpo de la invención exhibe un EC_{50} de aproximadamente 10^{-9} a aproximadamente 10^{-12} M o mayor, por ejemplo por lo menos 10^{-9} M, por lo menos 10^{-10} M, por lo menos M, por lo menos 10^{-11} M, o por lo menos 10^{-12} M, cuando se mide mediante la unión al antígeno presentado sobre la superficie celular.

La invención abarca anticuerpos anti-CD20 que tienen un patrón de glicosilación modificado. En algunas aplicaciones, puede ser útil una modificación para eliminar los sitios de glicosilación no deseados, o un anticuerpo que carezca del grupo funcional fucosa, presente en la cadena de oligosacárido, por ejemplo para incrementar la función de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) (véase Shield et al. (2002), JBC, 277:26733). En otras aplicaciones, se puede efectuar la modificación de una galactosilación con el fin de modificar la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC).

En un noveno aspecto, la invención presenta un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo como se describió anteriormente, para uso para atenuar o inhibir una enfermedad o afección mediada por CD20 en un humano en donde la enfermedad o afección tratada es linfoma de no Hodgkin, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, leucemia linfocítica crónica, y enfermedades inflamatorias. En una realización relacionada, la invención abarca el uso de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo de la invención en la fabricación de un medicamento para uso para atenuar o inhibir una enfermedad o condición mediada por CD20 en un humano, en donde la enfermedad de selecciona del grupo que consiste de linfoma de no Hodgkin, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, leucemia linfocítica crónica, y enfermedades inflamatorias

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

Breve descripción de los dibujos

Figura 1. Curva de supervivencia libre de síntomas. Los resultados se muestran para un control Fc humano, anticuerpos de control I y II, y anticuerpos: 8G6-5, 9D4-7, 10F2-13, y 7E1-13.

Descripción detallada

Antes de describir los presentes métodos, se debe entender que esta invención no se limita a métodos y condiciones experimentales particulares descritas, ya que pueden variar dichos métodos y condiciones. También se debe entender que la terminología utilizada aquí tiene el propósito de describir solo realizaciones particulares y no está destinada a limitar, dado que el alcance de la presente invención se limitará solo por las reivindicaciones adjuntas.

A menos que se indique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el significado como se entiende habitualmente por uno medianamente versado en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque se pueden utilizar cualesquier métodos y materiales, similares o equivalentes a aquellos descritos aquí en la práctica o prueba de la presente invención, ahora se describen los métodos y materiales preferidos.

Definiciones

El término "CD20" incluye las variantes e isoformas del CD20 humano, que se expresan en la naturaleza por las células. La unión de un anticuerpo de la invención al antígeno CD20 media en la muerte de células que expresan CD20 (por ejemplo, una célula tumoral). La muerte de las células que expresan CD20 puede ocurrir en una serie de formas, que incluyen la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) de células que expresan CD20, la apoptosis de células que expresan CD20, la fagocitosis de células efectoras de células que expresan CD20, o la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos de células efectoras (ADCC) de células que expresan CD20.

El término "anticuerpo", como se utiliza aquí, está destinado a referirse a moléculas de inmunoglobulinas que comprenden cuatro cadenas se polipéptidos, dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas mediante enlaces de disulfuro. Cada cadena pesada esta compuesta por una región variable de cadena pesada

(que se abrevia aquí como HCVR o VH) y una región constante de cadena pesada. La región constante de cadena comprende tres dominios, CH1, CH2 y CH3. Cada cadena ligera comprende una región variable de cadena ligera (abreviada aquí como LCVR o VL) y una región constante de cadena ligera. La región constante de cadena ligera comprende un dominio (CL1). Se pueden subdividir adicionalmente las regiones VH y VL en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de complementariedad (CDR), intercalada con regiones que están más conservadas, denominadas regiones de marco (FR). Cada VH y VL se compone por tres CDR y cuatro

FR, dispuestas desde el terminal amino hasta el terminal carboxi en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

El término “porción de unión a antígeno” de un anticuerpo (o simplemente “porción de anticuerpo” o “fragmento de anticuerpo”), como se utiliza aquí, se refiere a uno o más fragmentos de un anticuerpo que retienen la capacidad de unirse específicamente a un antígeno (por ejemplo, hCD20). Se ha demostrado que fragmentos de un anticuerpo de longitud completa pueden realizar la función de unión a antígeno de un anticuerpo. Ejemplos de fragmentos de unión abarcados dentro del término “porción de unión a antígeno” de un anticuerpo incluyen (i) un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste de los dominios VL, VH, CL1 y CH1; (ii) un fragmento F(ab')₂ un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos F(ab)' enlazados por un puente disulfuro en la región de bisagra; (iii) un fragmento Fd que consiste de los dominios VH y CH1; (iv) un fragmento Fv que consiste de los dominio VL y VH de un único brazo de un anticuerpo; (v) un fragmento dAb (Ward et al. (1989) Nature 241:544-546), que consiste de un dominio VH; y (vi) una región determinante de complementariedad (CDR) aislada. Adicionalmente, aunque los dos dominios del fragmento Fv, VL y VH, están codificados por genes separados, se les puede unir, utilizando métodos recombinantes, por medio de un ligador sintético que les permite ser producidos como una cadena sencilla contigua en la que el par de regiones VL y VH forman moléculas monovalentes (conocidas como Fv de cadena sencilla (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). Dichos anticuerpos de cadena sencilla también están destinados a ser abarcados dentro de el término “porción de unión a antígeno” de un anticuerpo. También se abarcan otras formas de anticuerpos de cadena sencilla, como diacuerpos (véase, por ejemplo, Holliger et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6444-6448).

Una “CDR” o región determinante de complementariedad es una región de hipervariabilidad intercalada dentro regiones que son más conservadas, denominadas “regiones marco” (FR). En diversas realizaciones del anticuerpo anti-hCD20 o fragmento de la invención, las FR pueden ser idénticas a la secuencias de línea germinal humana o se pueden modificar natural o artificialmente.

El término “resonancia de plasmón de superficie”, como se utiliza aquí, se refiere a un fenómeno óptico que permite el análisis de interacciones en tiempo real, por medio de detección de alteraciones en las concentraciones de proteínas dentro de una matriz biosensora, que utiliza, por ejemplo, el sistema BIACORETM(Pharmacia Biosensor AB).

El término “epítipo” se refiere a un determinante antigénico que interacciona con un sitio de unión a antígeno específico en la región variable de una molécula de anticuerpo denominada parátipo. Un único antígeno puede tener más de un epítipo. Los epítipos pueden ser conformacionales o lineales. Un epítipo conformacional se produce por aminoácidos espacialmente yuxtapuestos procedentes de diferentes segmentos de una (o más) cadena o cadenas de polipéptidos lineales. Un epítipo lineal es un epítipo producido por residuos de aminoácidos adyacentes en una cadena de polipéptidos. En ciertas circunstancias, un epítipo puede incluir otras unidades estructurales, tales como sacáridos, grupos fosforilo o grupos sulfonilo sobre el antígeno.

El término “identidad sustancial” o “sustancialmente idénticos”, cuando hace referencia a un ácido nucleico o fragmento del mismo, indica que cuando se alinea óptimamente, con las inserciones o deleciones de nucleótidos apropiadas, con otro ácido nucleico (o su hebra complementaria), existe una identidad de secuencia de nucleótidos en por lo menos aproximadamente 95%, y más preferiblemente en por lo menos aproximadamente 96%, 97% 98% o 99% de las bases nucleotídicas, según se mide mediante cualquier algoritmo bien conocido de identidad de secuencia, como FASTA, BLAST o GAP, como se discute adelante.

Cuando se aplica a polipéptidos, el término “similitud sustancial” o “sustancialmente similar” significa que dos secuencias de péptidos, cuando se alinean óptimamente, tal como mediante los programas GAP o BESTFIT que utilizan pesos de huecos por defecto, comparten por lo menos 95% de identidad de secuencia, aún más preferiblemente por lo menos 98% o 99% de identidad de secuencia. Preferiblemente, las posiciones de los residuos que no son idénticas difieren mediante sustituciones conservadoras de aminoácidos. Una “sustitución conservadora de aminoácidos” es una en la que un residuo de aminoácidos se sustituye por otro residuo de aminoácidos que tiene una cadena lateral (grupo R) con propiedades químicas similares (por ejemplo, carga o hidrofobicidad). En general, una sustitución conservadora de aminoácidos no cambiará de forma sustancial las propiedades funcionales de una proteína. En los casos en donde dos o más secuencias de aminoácidos difieran entre sí por sustituciones conservadoras, se puede ajustar el porcentaje o grado de similitud de forma ascendente para corregir la naturaleza conservadora de la sustitución. Los medios para realizar este ajuste son bien conocidos por aquellos expertos en la Técnica. Véase, por ejemplo, Pearson (1994) Methods Mol. Biol., 24: 307-331. Ejemplos de grupos de aminoácidos que poseen cadenas laterales con propiedades químicas similares incluyen 1) cadenas laterales alifáticas: glicina, alanina, valina, leucina e isoleucina; 2) cadenas laterales alifático-hidroxilo: serina y treonina; 3) cadenas laterales que contienen amida: asparagina y glutamina; 4) cadenas laterales aromáticas: fenilalanina, tirosina y triptofano; 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. Los grupos de sustitución conservadora de aminoácidos preferidos son: valina-leucina-isoleucina, fenilalanina-tirosina, lisinaarginina, alanina-valina, glutamato-aspartato, y asparagina-glutamina. Alternativamente, un reemplazo conservador es cualquier modificación que tiene

un valor positivo en la matriz de probabilidad log PAM250 que se describe en Gonnet et al. (1992) Science, 256: 1443- 45. Un reemplazo "moderadamente conservador" es cualquier cambio con un valor no negativo en la matriz de probabilidad log PAM250.

5 La similitud de secuencia para polipéptidos se mide normalmente, utilizando software de análisis de secuencia. El software de análisis de proteínas compara secuencias similares utilizando mediciones de similitud asignadas a diversas sustituciones, deleciones y otras modificaciones, que incluyen sustituciones conservadoras de aminoácidos. Por ejemplo, el software GCG contiene programas tales como GAP y BESTFIT, que se pueden utilizar con parámetros por defecto para determinar la homología de secuencia o la identidad de secuencia entre polipéptidos estrechamente relacionados, como polipéptidos homólogos de diferentes especies de organismos, o entre una proteína de tipo silvestre y la luteína de los mismos. Véase, por ejemplo, GCG versión 6.1. Las secuencias de polipéptidos también se pueden comparar utilizando FASTA con parámetros por defecto o recomendados; un programa en GCG versión 6.1, FASTA (por ejemplo, FASTA2 y FASTA3) proporciona alineamientos y el porcentaje de identidad de secuencia de las regiones de mejor superposición entre las secuencias pregunta y de investigación (Pearson (2000), supra). Otro algoritmo preferido cuando se compara una secuencia de la invención con una base de datos que contiene un número elevado de secuencias de diferentes organismos, es el programa de ordenador BLAST, especialmente BLASTP o TBLASTN, que utilizan 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.

El término "cantidad efectiva" es una concentración o una cantidad de un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que resulta en alcanzar un propósito establecido particular. Se puede determinar de forma empírica la "cantidad efectiva" de un anticuerpo anti-CD20 o un fragmento de unión a antígeno de este anticuerpo. Adicionalmente, una "cantidad terapéuticamente efectiva" es una concentración o una cantidad de un anticuerpo anti-CD20 o fragmento de unión a antígeno del mismo que es efectiva para lograr un efecto terapéutico mencionado. Esta cantidad también se puede determinar de forma empírica.

Preparación de anticuerpos humanos

25 Los métodos para generar anticuerpos humanos incluyen, por ejemplo, la tecnología VelocImmune™ (Regeneron Pharmaceuticals), Xenomouse™ (Green et al. (1994) Nature Genetics, 7:13-21; Abgenix), el método "minilocus", y la presentación de fagos (y véase, por ejemplo, los documentos US 5,545,807, US 6,787,637). La tecnología VelocImmune™ (documento US 6,596,541) 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 las cadenas pesada y ligera humanas, unidas de forma operativa con loci de regiones constantes del ratón endógenos, de tal manera 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 liga de forma operativa con el ADN que codifica las regiones constantes de las cadenas pesada y ligera humanas. El ADN luego se expresa 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 para bloquear una interacción de ligando-receptor o para inhibir la interacción del componente receptor, más que para matar células a través de la fijación del complemento (CDC) y la participación en la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC). La región constante de un anticuerpo es 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 se puede seleccionar con base en si es deseable que el anticuerpo medie la citotoxicidad.

45 Las inmunoglobulinas humanas pueden existir en dos formas que se asocian con la heterogeneidad de bisagra. En una forma, una molécula de inmunoglobulina comprende una construcción estable de cuatro cadenas de aproximadamente 150-160 kDa, en la que los dímeros se mantienen unidos por un enlace de disulfuro de cadena pesada intercatenario. En una segunda forma, los dímeros no se enlazan a través de enlaces disulfuro intercatenarios, y se forma una molécula de aproximadamente 75-80 kDa compuesta por una cadena ligera y una cadena pesada acopladas de forma covalente (semianticuerpo). Estas formas han resultado extremadamente difíciles de separar, incluso después de purificación por afinidad. La frecuencia de aparición de la segunda forma en diversos isotipos intactos de IgG se debe, pero no se limita a diferencias estructurales asociadas con el isotipo de la región de bisagra del anticuerpo. Una única sustitución de aminoácido en la región de bisagra de la bisagra de IgG4 humana puede reducir de forma significativa la aparición de la segunda forma (Angal et al. (1993) Molecular Immunology, 30:105) hasta niveles normalmente observados que utilizan una bisagra de IgG1 humana. La presente invención abarca anticuerpos que tienen una o más mutaciones en la región de bisagra, CH2 o CH3, que pueden ser deseables, por ejemplo, en la producción, para mejorar el rendimiento de la forma de anticuerpo deseada.

Los anticuerpos de la invención se preparan preferiblemente con el uso de la tecnología VelocImmune™. Un ratón transgénico, en el que las regiones variables de las cadenas pesada y ligera de la inmunoglobulina endógena se reemplazan por las correspondientes regiones variables humanas, se expone al antígeno de interés, y se recuperan

células linfáticas (como células B) de los ratones que expresan anticuerpos. Las células linfáticas se pueden fusionar con una estirpe celular de mieloma para preparar estirpes celulares de hibridoma inmortales, y se detectan y seleccionan dichas estirpes celulares de hibridoma para identificar las estirpes celulares de hibridoma que producen anticuerpos específicos para el antígeno de interés. Se puede aislar el ADN que codifica las regiones variables de la cadena pesada y de la cadena ligera y unir con regiones constantes isotípicas deseables de la cadena pesada y de la cadena ligera. Dicha proteína de anticuerpo se puede producir en una célula, como una célula CHO. Alternativamente, se puede aislar el ADN que codifica anticuerpos quiméricos específicos de antígenos o los dominios variables de las cadenas ligera y pesada directamente a partir de linfocitos específicos a antígenos.

En general, los anticuerpos de la presente invención poseen afinidades muy altas, normalmente poseen un K_{D_1} de aproximadamente 10^{-8} a aproximadamente 10^{-12} M o mayor, por ejemplo por lo menos 10^{-8} M, por lo menos 10^{-9} M, por lo menos 10^{-10} M, por lo menos 10^{-11} M, o por lo menos 10^{-12} M o EC_{50} de aproximadamente 10^{-9} a aproximadamente 10^{-12} M o mayor, por ejemplo por lo menos 10^{-9} M, por lo menos 10^{-10} M, por lo menos 10^{-11} M, o por lo menos 10^{-12} M, cuando se mide mediante la unión a antígeno presente sobre la superficie celular.

En primer lugar, se aíslan los anticuerpos quiméricos que tienen alta afinidad con una región variable humana y una región constante de ratón. Como se describe adelante, los anticuerpos se caracterizan y seleccionan para características deseables, que incluyen afinidad, selectividad, epítipo, etc. Las regiones constantes de ratón se reemplazan por una región constante humana deseada para generar el anticuerpo completamente humano de la invención, por ejemplo IgG1 o IgG4 de tipo silvestre o modificada (por ejemplo, SEQ ID NO:416, 417, 418). Mientras que la región constante seleccionada puede variar de acuerdo con el uso específico, alta afinidad de unión a antígeno y características de especificidad objetivo residentes en la región variable.

Mapeo de Epítomos y tecnologías relacionadas

Para detectar anticuerpos que se unen a un epítipo concreto, se puede realizar un ensayo de bloqueo cruzado convencional, tal como aquel descrito en "Antibodies: A Laboratory Manual", 1988, Cold Spring Harbor Laboratory, Harlow y Lane, eds. Otros métodos incluyen barrido de mutantes de alanina, transferencias de péptidos (Reineke (2004) *Methods Mol. Biol.*, 248:443-463), o análisis de división de péptidos, como se describe en los ejemplos adelante. Adicionalmente, se pueden emplear métodos tales como escisión de epítipo, la extracción de epítipo, y modificación química de antígenos (Tomer (2000) *Protein Science*, 9:487-496).

Para determinar las características de unión de los anticuerpos se construyen proteínas CD20 mutantes que contienen sustituciones de aminoácidos seleccionados. Las proteínas CD20 mutantes contienen sustituciones de determinados aminoácidos que aparecen en la proteína humana con correspondientes aminoácidos que aparecen en la proteína de ratón. Este método ayuda a asegurar que las proteínas CD20 mutantes mantienen su estructura terciaria y, supuestamente, cualesquier epítomos conformacionales. La unión de los anticuerpos de prueba a estas proteínas CD20 mutantes se compara con la unión a anticuerpos CD20 de control (conocidos), según se mide mediante FACS. Ninguno de los anticuerpos de la invención muestra un perfil de unión que sea idéntico (con respecto a cada uno de los mutante) a cualquiera de los anticuerpos control.

Inmunoconjugados

La invención abarca un anticuerpo monoclonal anti-CD20 humano conjugado con una unidad estructural terapéutica ("inmunoconjugado"), tal como una citotoxina, un fármaco quimioterapéutico, un inmunosupresor o un radioisótopo. Los agentes de citotoxinas incluyen cualquier agente que sea perjudicial para las células. Los ejemplos de agentes de citotoxinas y de agentes quimioterapéuticos adecuados para formar inmunoconjugados son conocidos en la técnica, véase, por ejemplo, el documento WO 05/103081.

Biespecíficos

Los anticuerpos de la presente invención pueden ser monoespecíficos, biespecíficos o multiespecíficos. Los anticuerpos multiespecíficos pueden ser específicos para diferentes epítomos de un polipéptido objetivo o pueden contener dominios de unión a antígeno específicos para más de un polipéptido objetivo. Véase, por ejemplo, Tutt et al. (1991) *J. Immunol.*, 147:60-69. Los anticuerpos anti-CD20 humanos se pueden unir o coexpresar con otra molécula funcional, por ejemplo otro péptido o proteína. Por ejemplo, un anticuerpo o fragmento del mismo puede estar funcionalmente unido (por ejemplo, mediante acoplamiento químico, fusión genética, asociación no covalente o de otra forma) a una o más de otras entidades moleculares, tales como otro anticuerpo o fragmento de anticuerpo, para producir un anticuerpo biespecífico o multiespecífico con una segunda especificidad de unión. Un anticuerpo multiespecífico de la invención se puede unir específicamente a una célula que exprese CD20 y a una célula efectora humana que exprese un polipéptido, tal como un receptor Fc humano, y/o componentes del complejo del receptor de células T. En una realización, el anticuerpo multiespecífico de la invención comprende una porción de unión a CD20 y una citoquina.

Usos Terapéuticos

Los anticuerpos humanos, fragmentos de unión a antígeno de anticuerpos, inmunoconjugados y moléculas biespecíficas de la invención son útiles en métodos terapéuticos para tratar enfermedades humanas que se inhiben o mejoran al inhibir el crecimiento de células que expresan CD20 y/o hacer morir células que expresan CD20. El mecanismo de acción mediante el cual se logran los métodos terapéuticos de la invención incluyen muerte de la célula que expresa CD20 en presencia de células efectoras, por ejemplo, mediante CDC, apoptosis, ADCC, fagocitosis, o mediante una combinación de dos o más de estos mecanismos. El mecanismo para lograr el efecto terapéutico de las moléculas de la invención puede resultar en la muerte o inhibición directa de células que expresan CD20 o, indirectamente, al inhibir células que no expresan CD20 para, por ejemplo, expresar un antígeno de superficie celular estructuralmente relacionado (es decir, sin reactividad cruzada con antígenos de la superficie celular relacionados pero funcionalmente distintos). Las células que expresan CD20 que se pueden inhibir o matar utilizando los anticuerpos humanos de la invención incluyen, por ejemplo, células B tumorígenicas.

Ejemplos de enfermedades y afecciones que involucran células que expresan CD20 incluyen, pero no se limitan a enfermedades tumorígenicas, tales como linfoma de células B (NHL, linfoma/leucemia linfoblástica de precursores de células B, neoplasmas de células B maduras, linfoma linfocítico pequeño/leucemia linfocítica crónica de células B, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmacítico, linfoma de células del manto, linfoma folicular, linfoma del centro del folículo cutáneo, linfoma de células B de la zona marginal, leucemia de células vellosas, linfoma de células B grande difuso, linfoma de Burkitt, plasmacitoma, mieloma de células plasmáticas, trastorno linfoproliferativo luego e trasplante, macroglobulinemia de Waldenstrom, y linfoma de células grandes anaplásico); enfermedades inmunológicas, como enfermedades autoinmunológicas (psoriasis, artritis psoriásica, dermatitis, escleroderma sistémico y esclerosis, enfermedad del intestino inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome de insuficiencia respiratoria, meningitis, encefalitis, uveítis, glomerulonefritis, eccema, asma, aterosclerosis, deficiencia en la adhesión de leucocitos, esclerosis múltiple, síndrome de Raynaud, síndrome de Sjogren, diabetes de aparición durante juventud, enfermedad de Reiter, enfermedad de Behcet, nefritis del complejo inmunológico, nefropatía de IgA, polineuropatías de IgM); trombocitopenias de mediación inmunológica, púrpura trombocitopénico idiopático agudo y púrpura trombocitopénico idiopático crónico, anemia hemolítica, miastenia grave, nefritis del lupus, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, dermatitis atópica, pénfigo, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, granulomatosis de Wegener, síndrome de Omenn, insuficiencia renal crónica, mononucleosis de infecciosa aguda, VIH, y enfermedades asociadas a herpesvirus; síndrome de insuficiencia respiratoria aguda grave y coreorretinitis; enfermedades y afecciones provocadas por la infección de células B por virus, tal como el virus de Epstein-Barr. La enfermedad o afección atenuada o inhibida por la invención es una seleccionada de linfoma de no Hodgkin, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, leucemia linfocítica crónica y enfermedad inflamatoria.

En una realización específica, el sujeto al cual se le administra el anticuerpo también se trata adicionalmente con un agente quimioterapéutico, radiación, o un agente que module (potencia o inhibe) la expresión o la actividad de un receptor Fc, tal como una citoquina. Normalmente, las citoquinas para administración durante el tratamiento incluyen el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), el gamma-interferón, (IFN- γ), y el factor de necrosis tumoral (TNF). Los agentes terapéuticos típicos incluyen, entre otros, agentes antineoplásicos tales como doxorubicina, cisplatino, bleomicina, carmustina, clorambucilo, y ciclofosfamida.

Administración y formulaciones terapéuticas

La invención proporciona composiciones terapéuticas que comprenden los anticuerpos anti-CD20 humanos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos de la presente invención. Las composiciones terapéuticas de acuerdo con la invención se administrarán con portadores, excipientes y otros agentes adecuados que se incorporan en las formulaciones para proporcionar una transferencia, administración, tolerancia mejorada y similares. En general, los portadores, excipientes u otros agentes pueden incluir, por ejemplo, aceites (por ejemplo, de colza, semilla de algodón, cacahuete, cártamo, sésamo, soya), ácidos grasos y sales y esteres de los mismos (por ejemplo, ácido oleico, ácido esteárico, ácido palmítico), alcoholes (por ejemplo, etanol, alcohol bencílico), polialcoholes (por ejemplo, glicerol, propilenglicoles y polietilenglicoles, por ejemplo, PEG 3350), polisorbatos (por ejemplo, polisorbato 20, polisorbato 80), gelatina, albúmina (por ejemplo, albúmina de suero humana), sales (por ejemplo, cloruro de sodio), ácido succínico y sales de los mismos (por ejemplo, succinato de sodio), aminoácidos y sales de los mismos (por ejemplo, alanina, histidina, glicina, arginina, lisina), ácido acético o sal o éster del mismo (por ejemplo, acetato de sodio, acetato de amonio), ácido cítrico y sales de los mismos (por ejemplo, citrato de sodio), ácido benzoico y sales de los mismos, ácido fosfórico y sales de los mismos (por ejemplo, fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico), ácido láctico y sales de los mismos, ácido poliláctico, ácido glutámico y sales de los mismos (por ejemplo, glutamato de sodio), calcio y sales de los mismos (por ejemplo, cloruro de calcio, acetato de calcio), fenol, azúcares (por ejemplo, glucosa, sacarosa, lactosa, maltosa, trehalosa), eritritol, arabitol, isomalta, lactitol, maltitol, manitol, sorbitol, xilitol, tensioactivos no iónicos (por ejemplo, TWEEN® 20, TWEEN® 80), tensioactivos iónicos (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio), clorobutanol, DMSO, hidróxido de sodio, glicerina, m-cresol, imidazol, protamina, cinc y sales de los mismos (por ejemplo, sulfato de cinc), timerosal, metilparabeno, propilparabeno,

carboximetilcelulosa, clorobutanol, y heparina. Otros agentes no terapéuticos se describen en el documento US 7,001,392, en particular en la tabla A. Se puede encontrar 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 ejemplo, polvos, pastas, ungüentos, gelatinas, ceras, aceites, lípidos, vesículas que contienen lípidos (catiónicos o aniónicos) (como LIPOFECTIN™), conjugados de ADN, pastas de absorción anhidra, emulsiones de agua en aceite y de aceite en agua, carboceras en emulsión (polietilenglicoles de diversos pesos moleculares), geles semisólidos y mezclas semisólidas que contienen carboceras. Cualquiera de las mezclas anteriores puede ser apropiada en tratamientos y terapias de acuerdo con la presente invención, con la condición de que el ingrediente activo en la formulación no sea inactivado por la formulación, y que la formulación sea fisiológicamente compatible y tolerable con la ruta de administración. Véase, también, Powell et al., PDA (1998) J. Pharm. Sci. Technol., 52:238-311, y las citas del presente documento para información adicional relacionada con excipientes y portadores bien conocidos por los químicos farmacéuticos.

La dosis de las composiciones terapéuticas puede variar dependiendo de la edad y el tamaño del sujeto que recibe la administración, enfermedad objetivo, condiciones, ruta de administración y similares. Cuando el anticuerpo de la presente invención se emplea para tratar diversas afecciones y enfermedades asociadas con la actividad CD20, que incluyen el linfoma de no Hodgkin, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, leucemia linfocítica crónica, enfermedades inflamatorias y similares, en un paciente adulto, es ventajoso administrar por vía intravenosa el anticuerpo de la presente invención, normalmente con una única dosis de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, y más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal. Dependiendo de la gravedad de la afección o enfermedad se puede ajustar la frecuencia y la duración del tratamiento. En otra administración parenteral y oral, se puede administrar el anticuerpo en una dosis que corresponde a la dosis mencionada anteriormente.

Se conocen diversos sistemas de suministro y se pueden utilizar para administrar la composición farmacéutica de la invención, por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, células recombinantes capaces de expresar virus mutantes, endocitosis mediada por receptores (véase, por ejemplo, Wu et al. (1987) J. Biol. Chem., 262:4429-4432). Los métodos de introducción incluyen, pero no se limitan a la ruta intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural y oral. La composición se puede administrar mediante cualquier ruta conveniente, por ejemplo mediante infusión o inyección de bolo, mediante absorción a través de revestimientos epiteliales o mucocutáneos (por ejemplo, mucosa oral, mucosa rectal e intestinal, etc.), y se pueden administrar junto con otros agentes biológicamente activos. La administración puede ser preferiblemente sistémica o local.

La composición farmacéutica también se puede suministrar en una vesícula, en particular un liposoma (véase Langer (1990) Science 249:1527-1533). En determinadas situaciones, la composición farmacéutica se puede suministrar en un sistema de liberación controlada. En una realización, se puede utilizar una bomba (véase Langer, supra; Sefton (1987) CRC Crit. Ref. Biomed. Eng., 14:201). En otra realización, se pueden utilizar materiales poliméricos (véase Medical Applications of Controlled Release, Langer y Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen y Ball (eds.), Wiley, Nueva York (1984). En aún otra realización, un sistema de liberación controlada se puede colocar cerca del objetivo de la composición, requiriendo de esta manera solo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, en Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138, 1984).

Las preparaciones inyectables pueden incluir formas de dosificación para inyecciones intravenosas, subcutáneas, intracutáneas e intramusculares, infusiones de goteo, etc. Estas preparaciones inyectables se pueden preparar mediante métodos de conocimiento público. Por ejemplo, las preparaciones inyectables se pueden preparar, por ejemplo, al disolver, suspender o emulsionar el anticuerpo o su sal, descritos anteriormente, en un medio acuoso estéril o un medio oleoso que se emplea habitualmente para inyecciones. Como medio acuoso para inyecciones, existen, por ejemplo, la solución salina fisiológica, una solución isotónica que contenga glucosa y otros agentes auxiliares, que se pueden utilizar en combinación con un agente solubilizante apropiado tal como un alcohol (por ejemplo, etanol), un polialcohol (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol), un tensoactivo no iónico [por ejemplo, polisorbato 80, HCO-50 (aducto de polioxietileno (50 mol) de aceite de ricino hidrogenado)], etc. Como medio oleoso se emplea, por ejemplo, aceite de sésamo, aceite de soya, etc., que se pueden utilizar en combinación con un agente solubilizante tal como benzoato de bencilo, alcohol bencílico, etc. La inyección preparada de esta manera se carga preferiblemente en una ampolla apropiada.

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

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se ofrecen con el fin de proporcionar a aquellos expertos en la técnica una descripción completa y descripción de cómo fabricar y utilizar los métodos y composiciones de la invención, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invención. Se han hecho esfuerzos para asegurar la precisión con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.) pero se deben tomar en cuenta algunos errores experimentales y desviaciones. A menos que se indique lo contrario, las partes son en peso, el peso molecular es el peso molecular promedio, la temperatura es en grados centígrados, y la presión es a o cerca a la presión atmosférica.

Ejemplo 1. Generación de anticuerpos humanos para CD20 humano

La inmunización de los roedores se puede realizar mediante cualquier método conocido en la técnica (véase, por ejemplo, Harlow & Lane, eds. (1988) *Antibodies; A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press, Nueva York; Malik y Lillehoj, *Antibody techniques*: Academic Press, 1994, San Diego). En una realización, las células que expresan CD20 se administran directamente a ratones que tienen loci de ADN que codifican las regiones variables de la cadena pesada y las regiones variables de la cadena ligera kappa de Ig humanas (VelocImmune™, Regeneron Pharmaceuticals, Inc.; documento US 6,596,541), con un adyuvante para estimular la respuesta inmunológica. Este adyuvante puede incluir adyuvante de Freund completo e incompleto, sistema adyuvante MPL+TDM (Sigma), o RIBI (dipéptidos de muramilo) (véase O'Hagan, *Vaccine Adjuvant*, fr Human Press, 2000, Totawa, NJ). Para lograr altos niveles de expresión de CD20 humano sobre la superficie celular se transfectan estirpes celulares de murino MG87 y/o NS/0 con un plásmido que codifica el CD20 humano, y las células que expresan altos niveles de CD20 se enriquecen utilizando tecnología FACS. En una realización, el CD20 se administra de modo indirecto como un plásmido de ADN que contiene un gen CD20, y el CD20 se expresa utilizando el sistema de expresión de proteínas del anfitrión para producir la proteína antigénica in vivo. En ambos métodos, para lograr una respuesta inmunológica de anticuerpos óptima los ratones reciben inyecciones de refuerzo cada 3 a 4 semanas. La respuesta inmunológica se monitorea mediante un inmunoensayo con base en células, como se describe adelante en que se inmunoensayan muestras de suero en diluciones en serie en 1 a 3 veces. La valoración del suero se define como la dilución de la muestra de suero que produce una señal del ensayo dos veces mayor que la antecedente. Cuando los animales alcanzan su máxima respuesta inmunológica se recolectan las células B que expresan anticuerpo y se fusionan con células de mieloma de ratón para formar hibridomas.

Ejemplo 2. Detección del hibridoma específico a antígeno

En la detección primaria, se transfieren células NS/0 (ATCC) con el gen CD20 humano y se reúnen células con alta expresión (células NS/0-hCD20) y se mantienen en cultivo para su uso en la detección en un medio condicionado para hibridoma, generalmente de aproximadamente 11 a 14 días después de la fusión. Las células NS/0-hCD20 en RPMI 1640 con suero de ternera fetal al 10% se cultivan en placa a una densidad de 50.000 células por pozo en placas de poli-D-lisina de 96 pozos. El medio condicionado para hibridoma se diluye 5 veces y se deja que se una a las células durante 30 minutos. Las células luego se fijan sobre placas con la adición de un volumen igual de formaldehído al 8% durante 20 min, seguido de cuatro lavados sucesivos con PBST. Las placas se incuban con BSA al 5% durante 2 h a temperatura ambiente (RT). Después de lavado, los anticuerpos unidos a placa se incuban con anticuerpos policlonales específicos de Fcγ anti- IgG de ratón de cabra conjugado con HRP durante 30 min, y las placas se revelan utilizando un sustrato de 3,3', 5,5'-tetrametilbenzidina (TMB) (BD Pharmigen) luego de los lavados finales. La reacción de HRP se detiene con un volumen igual de ácido fosfórico 1 M. Las señales de unión del anticuerpo se miden mediante densidad óptica a 450 nm. Las células NS/0 parentales, que no tienen expresión detectable de CD20, se utilizan como control de fondo para excluir a los sobrenadantes del hibridoma con unión a la superficie celular no específica. Se excluyen los pozos positivos para células parentales NS/0 y células que expresan CD20.

Ejemplo 3. Secuenciación de anticuerpos humanos contra CD20

Antes de la secuenciación, las células de hibridoma específicas de antígeno se subclonan como células individuales utilizando un citómetro de flujo MOFLO™. La secuenciación de las regiones variables de cadena ligera y pesada se realiza mediante métodos estándar (véase, por ejemplo, el documento US 2004/0167319A1). Se prepara el ARN total a partir de cada estirpe celular de hibridoma con un equipo RNEASY™ (Qiagen). Se prepara el cADN utilizando el equipo de amplificación de cADN SMART RACE™ (Clontech). Se secuencian las secuencias de ADN de las HCVR y LCVR, y las secuencias de aminoácidos predichas para las HCVR y LCVR proporcionadas para anticuerpos seleccionados (HCVR/LCVR SEQ ID NO): 3B9-10N (3/11); 3B9-10GSP (19/21); 3B9-10FGL (23/25); 9C11-14N (27/35); 9C11-14GSP (43/45); 9C11-14FGL (47/49); 2B7-7N (51/59); 2B7-7GSP (67/69); 2B7-7FGL (71/73); 2C11-4N (75/83); 2C11-4GSP (91/93); 2C11-4FGL (95/97); 3H7-6N (99/107); 3H7-6GSP (115/117); 3H7-6FGL (119/121); 5H2-17N

(123/131); 5H2-17GSP (139/141); 5H2-17FGL (143/145); 6B9-4N (147/155); 6B9-4GSP (163/165); 6B9-4FGL (167/169); 6F6-1N (171/179); 6F6-1GSP (187/189); 6F6-1FGL (191/193); 8G6-5N ("8G6-5") (195/203); 8G6-5GSP

5 (211/213); 8G6-5FGL (215/217); 9C3-8N (219/227); 9C3-8GSP (235/237); 9C3-8FGL (239/241); 9D4-7N ("9D4-7") (243/251); 9D4-7GSP (259/261); 9D4-7FGL (263/265); 9E4-20N (267/275); 9E4-20GSP (283/285); 9E4-20FGL (287/289); 9H4-12N (291/299); 9H4-12GSP (307/309); 9H4-12FGL (311/313); 10E3-17N (315/323); 10E3-17GSP (331/333); 10E3-17FGL (335/337); 10F2-13N ("10F2-13") (339/347); 10F2-13GSP (355/357); 10F2-13FGL (359/361); 7E1-13N (363/371); 7E1-13GSP (379/381); 7E1-13FGL (383/385).

Ejemplo 4. Especificidad de unión a antígeno de los anticuerpos anti-CD20

10 Después de que se han convertido los anticuerpos quiméricos en IgG totalmente humano, se determinan las propiedades de unión a antígeno específicas con un protocolo ELISA similar al protocolo descrito anteriormente, excepto que se utiliza un anticuerpo policlonal específico de Fc γ anti-hIgG de cabra conjugado con HRP como anticuerpo de detección, y se utiliza una estirpe celular Daudi (que expresa CD20 endógeno) como una fuente del antígeno. Todos los anticuerpos probados se unen específicamente a las células Daudi con unos valores EC₅₀ que varían de aproximadamente 0,4 nM a aproximadamente 20 nM.

15 La especificidad de unión a antígeno de los anticuerpos anti-CD20 completamente humanos se verifica utilizando una citometría de flujo, como se describe adelante, con células MG87 transfectadas con CD20 humano. Brevemente, las células MG87 parentales y las células MG87 transfectadas con CD20 humano se incuban durante 30 min a 4° C con cada uno de 15 anticuerpos humanos y los dos anticuerpos control, seguido de incubación con anticuerpo anti-IgG humano conjugado con PE. La unión se evalúa mediante citometría de flujo. Las intensidades de fluorescencia se comparan con la unión a la estirpe celular parental y la muestra que coincide con el isotipo de control. Los resultados se resumen en la Tabla 1. Todos los anticuerpos se unen a las células MG87 transfectadas con CD20 humano, mientras que no se observa unión a las células MG87 parentales, indicando que los anticuerpos son específicos de CD20. Control I: mAb anti-CD20 quimérico (murinolhumano), rituximab, (RITUXAN®, IDEC Pharmaceuticals Corp.); control II: mAb anti-CD20 humano, 2F2, descrito en el documento WO 2005/103081).

Tabla 1

Anticuerpo	Intensidad de fluorescencia media Total	
	No transfectado	Transfectado con CD20 Humano
No teñido	5,78	5,86
Control I	6,15	2955,71
Control II	6,08	3315,94
7E1-13	6,11	3076,88
2B7-7	6,08	3483,32
10F2-13	6,13	3396,69
9H4-12	6,06	2043,95
10E3-17	6,03	3071,01
9D4-7	6,66	3156,91
9C3-8	6,03	2913,87
3B9-10	6,07	2986,32
9E4-20	6,03	2908,67
3H7-6	6,1	3302,01
6B9-4	6,09	2933,36
6F6-1	6,05	3385,59
8G6-5	6,04	3407,87
2C11-4	6,02	2009,86
9C11-14	6,05	2751,56

Ejemplo 5. Unión del anticuerpo anti-CD20 humano con CD20 humano mutante

5 Se generan CD20 humanos mutantes al sustituir secuencias de aminoácidos del CD20 humanos por los correspondientes aminoácidos de ratón utilizando un equipo de mutagénesis de Strategene (Tabla 2). Luego se transfecta un vector de plásmido que comprende un CD20 humano mutante, un promotor de CMV, y un gen resistente a higromicina-IRES-marcador GFP en las células MG87. Para cada CD20 humano mutante se recoge un grupo de células resistentes a higromicina que exhiben alta expresión de GFP y se crea una estirpe estable para el ensayo de unión de anticuerpos.

Tabla 2

Mutante	Mutaciones		
#1	Y77F		
#2	N163D		
#3	A170S	P172S	
#4	N166D		
#5	P172S		
#6	Y77F	N166D	
#7	Y77F	N163D	
#8	Y77F	N163D	N166D
#9	N163D	N166D	
#10	A157V		

10 Brevemente, aproximadamente 1×10^6 células de cada estirpe celular transfectada establemente que expresa un CD20 humano mutante se recogen e incuban con cada anticuerpo anti-humano, a 10 $\mu\text{g/ml}$, en hielo durante 1 h, seguido mediante incubación con IgG anti- humano de cabra conjugado con APC (Jackson Immunolabs), a 10 $\mu\text{g/ml}$, en hielo durante 45 min. Para cada anticuerpo se evalúa la unión a cada CD20 humano mutante mediante citometría de flujo. Se evalúan los niveles de intensidad fluorescencia promedia mientras se establece un límite con una pequeña población de células (aproximadamente 20%) que exhiben un nivel medio de expresión de GFP, para
 15 minimizar los efectos debidos a los niveles de expresión del CD20 mutante variables dentro de cada estirpe celular. Para cada CD20 mutante, el anticuerpo que exhibe la mayor intensidad de fluorescencia media se clasifica como 100% de unión. La tabla 3 muestra el porcentaje de unión de cada anticuerpo anti-CD20 para cada CD20 humano mutante.

20

Tabla 3

Anticuerpo	Porcentaje de unión a CD20 humano mutante (%)									
	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8	#9	#10
Control II	60	30	70	51	84	1	1	0	4	79
3B9-10	56	6	67	40	72	1	1	0	4	79
9C11-14	89	83	0	87	29	87	96	100	100	83
7E1-13	94	49	95	84	85	1	1	0	4	92

Anticuerpo	Porcentaje de unión a CD20 humano mutante (%)									
	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8	#9	#10
6F6-1	100	74	100	85	100	16	2	0	4	98
8G6-5	86	45	65	70	76	5	1	0	4	96
10F2-13	79	54	55	60	69	1	2	0	4	87
2B7-7	100	40	87	100	88	12	2	0	4	83
10E3-17	61	1	6	1	49	1	1	0	4	87
2C11-4	35	0	11	31	30	1	1	0	3	68
9D4-7	67	2	70	5	66	0	2	0	4	75
6B9-4	74	3	64	3	67	1	2	0	3	75
3H7-6	28	1	43	4	45	0	1	0	3	80
9C3-8	36	0	84	22	76	0	1	0	3	77
9H4-12	19	0	0	0	2	1	2	0	4	52
9E4-20	14	0	57	8	57	1	1	0	3	76
Control I	96	100	0	96	2	100	100	93	97	100

Ejemplo 6. Potencia en citotoxicidad dependiente de complemento (CDC)

5 Los anticuerpos humanos anti-CD20 humano se prueban para su capacidad de promover la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) utilizando las estirpes celulares de linfoma humano Daudi y RL como estirpes celulares objetivo. Los anticuerpos se diluyen en serie (rango de concentración final de 50 nM a 0,85 pM más control con regulador) en el medio y se agregan a células objetivo sembradas en un formato de placa de 96 pozos. Se agrega suero humano con componentes del complemento (Quidel) a cada pozo para producir una concentración final del suero del 5%. Las células se incuban a 37° C durante 2 h con los anticuerpos de prueba y el suero humano con los componentes del complemento, y después se ensayan para la supervivencia celular, que se detecta mediante ALAMARBLUE™. La fluorescencia se mide utilizando una longitud de onda de excitación de 560 nm y una longitud de onda de emisión de 590 nm (tabla 4).

Tabla 4

Anticuerpo	Daudi EC ₅₀ (nM)	n	RL EC ₅₀ (nM)	N
10F2-13	0,17 ± 0,08	3	0,36 ± 0,10	4
8G6-5	0,21 ± 0,08	3	1,06 ± 0,43	4
9D4-7	0,22 ± 0,21	4	0,83 ± 0,60	5
2B7-7	0,24 ± 0,09	4	1,03 ± 0,40	5
Control II	0,28 ± 0,11	5	0,77 ± 0,41	6
6B9-4	0,34 ± 0,25	3	0,97 ± 0,32	4

Anticuerpo	Daudi EC ₅₀ (nM)	n	RL EC ₅₀ (nM)	N
3H7-6	0,44 ± 0,27	2	3,66 ± 3,85	2
6F6-1	0,56 ± 0,35	3	1,20 ± 0,43	4
10E3-17	0,59 ± 0,24	2	7,80 ± 8,64	3
Control I	0,84 ± 0,60	6	>50	4
9E4-20	1,53 ± 0,87	3	1,70 ± 1,80	4
7E1-13	1,59 ± 0,71	3	5,81 ± 3,77	4
3B9-10	1,866 0,96	3	8,84 ± 6,94	4
9C3-8	2,22 ± 1,62	2	11,13 ± 9,29	2
9C11-14	7,14 ± 6,63	3	12,01 ± 6,61	4
9H4-12	51,10 ± 38,4	2	29,60 ± 23,76	2
2C11-4	>50	2	5,19 ± 3,10	3

Ejemplo 7. Constante de disociación funcional de los anticuerpos anti-CD20 humanos

Se analizan las constantes de disociación de los mAb anti-CD20 en un ensayo CDC. Los experimentos se realizan en 3 grupos separados. Dentro de cada grupo se determina el porcentaje de lisis celular para 5 anticuerpos en un momento relacionado a los controles I y II a 0, 1 y 6 h. El anticuerpo se une a las células al incubar 2 µg de cada anticuerpo con 10⁶ células Daudi durante 45 min (RT). Para el punto de tiempo cero, las células se lavan e inmediatamente se resuspenden en 100 µl de medio que contiene complemento del suero humano normal al 20%, y después se incuban durante 45 min a 37° C, CO₂ al 5%. Para los puntos de tiempo de 1 y 6 h, se lavan 10⁶ células luego de la unión del anticuerpo, se resuspenden en 12 ml de medio fresco en un tubo Falcon de 15 ml, y se incuban en un inversor mecánico durante 1 y 6 h, respectivamente. Las células se lavan a la terminación de los puntos de tiempo seleccionados y se incuban en medio que contiene complemento del suero humano normal al 20%, y se incuban durante 45 min. Luego de incubación en suero se agrega 7-aminoactinomicina D (7AAD) a cada muestra y se incuba durante 15 min a RT para evaluar la viabilidad de las células. Se determina el porcentaje de citotoxicidad en cada punto de tiempo al establecer regiones como una dispersión directa frente a una gráfica de dispersión bidimensional 7AAD que representa células positivas y negativas 7AAD, con residuos excluidos de ambas regiones. El porcentaje de citotoxicidad se grafica para cada punto de tiempo como 100 menos porcentaje de células negativas 7AAD (Tabla 5 a 7).

Tabla 5

Anticuerpo	% de Citotoxicidad		
	0 hora	1 hora	6 hora
Control I	98,5	86,9	16
Control II	99,6	99,1	98,5
10F2-13	99,6	99,2	98,5
8G6-5	99,6	99,2	97,7
9D4-7	99,4	99,0	96,0

Anticuerpo	% de Citotoxicidad		
	0 hora	1 hora	6 hora
2B7-7	99,4	99,4	98,3
9C11-14	55,8	22,3	12,9

Tabla 6

Anticuerpo	% de Citotoxicidad		
	0 hora	1 hora	6 hora
Control I	91,9	65,3	52,1
Control II	98,3	98,6	97,7
6B9-4	98,1	98,5	97,5
3H7-6	97,5	94,0	67,6
6F6-1	97,1	97,1	76,4
10E3-17	97	96,2	79,2
9E4-20	67,4	31,2	49,9

5

Tabla 7

Anticuerpo	% de Citotoxicidad		
	0 hora	1 hora	6 hora
Control I	98,3	81,1	20,5
Control II	99,1	99,2	98,7
7E1-13	98,1	98,5	89,3
3B9-10	98,4	97,9	82,2
9C3-8	98,7	98,5	76,9
9H4-12	43,2	17,4	23,1
2C11-4	29,1	14	22,4

Ejemplo 8. Constante de disociación bioquímica de los anticuerpos anti-CD20 humanos

Se determinan las constantes de disociación bioquímicas para anticuerpos anti-CD20 de ensayo seleccionados y se comparan con los anticuerpos de control I y II. Dos anticuerpos humanos seleccionados, control I o II (cada uno 2

5 $\mu\text{g/ml}$) se incuban con células Raji que expresan CD20, a $10^6/\text{ml}$, durante 2 h a RT. Las células luego se lavan, se elimina el exceso de anticuerpo, se resuspende en medio que contiene suero al 1% y se incuban a 37°C . En el tiempo 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 y 180 min, se retira una alícuota de 1 ml de células, se lava, se tiñe con anticuerpo anti-hFc marcado con PE y se realiza un análisis FACS. Se utiliza intensidad de fluorescencia media (MFI) como indicador de la cantidad de anticuerpo unido a la superficie celular. Se calculan las constantes de disociación bioquímicas al establecer el porcentaje de unión en tiempo cero como 100%. El experimento se repite 5 veces más y se determina la constante de disociación bioquímica para 12 de los anticuerpos de prueba y se compara con el control I y II (Tablas 8 a 13).

Tabla 8

Tiempo (min)	% de Unión			
	Control I	Control II	9C11-14	10F2-13
0	100,00	100,00	100,00	100,00
15	58,36	69,04	50,86	74,85
30	47,04	72,03	42,22	73,99
45	33,77	74,00	28,77	70,77
60	22,96	61,38	17,49	54,30
90	11,82	54,43	9,66	51,12
120	6,89	51,33	5,11	47,40
180	2,73	52,73	2,06	51,65

10

Tabla 9

Tiempo (min)	% de Unión			
	Control I	Control II	8G6-5	9D4-7
0	100,00	100,00	100,00	100,00
15	67,11	80,54	86,48	81,00
30	51,18	81,20	73,09	82,76
45	41,97	85,86	86,95	80,73
60	31,17	85,44	83,93	74,50
90	15,53	81,30	73,26	62,59
120	13,08	73,68	67,93	45,99
180	2,42	51,57	47,96	22,34

Tabla 10

Tiempo (min)	% de Unión			
	Control I	Control II	3H7-6	6F6-1
0	100,00	100,00	100,00	100,00
15	68,02	90,93	69,38	87,04
30	55,97	84,05	56,58	80,86
45	29,49	64,85	33,12	56,45
60	33,24	86,17	36,98	68,75
90	15,42	80,84	19,45	60,57
120	9,40	82,08	12,25	54,56
180	3,40	69,25	3,97	34,60

Tabla 11

Tiempo (min)	% de Unión			
	Control I	Control II	2B7-7	6B9-4
0	100,00	100,00	100,00	100,00
15	59,47	82,97	88,14	91,05
30	58,96	69,72	90,53	95,32
45	49,57	78,71	90,30	96,45
60	30,98	64,19	76,95	79,77
90	18,41	67,06	69,17	64,66
120	8,46	58,03	66,95	60,04
180	2,70	51,73	64,01	49,03

5

Tabla 12

Tiempo (min)	% de Unión			
	Control I	Control II	7E1-13	10E3-17
0	100,00	100,00	100,00	100,00
15	73,07	81,04	89,23	88,88

Tiempo (min)	% de Unión			
	Control I	Control II	7E1-13	10E3-17
30	51,70	86,27	83,34	78,82
45	34,75	87,98	79,89	69,99
60	22,53	76,71	73,89,	66,64
90	14,01	87,36	96,29	65,20
120	8,54	93,79	94,46	50,86
180	3,44	84,95	89,58	29,76

Tabla 13

Tiempo (min)	% de Unión			
	Control I	Control II	3B9-10	9E4-20
0	100,00	100,00	100,00	100,00
15	73,84	88,42	77,88	40,59
30	58,06	83,57	76,63	15,90
45	39,64	85,97	70,32	6,76
60	26,86	75,25	62,64	3,31
90	12,89	67,46	55,16	1,60
120	6,83	61,69	47,74	0,97
180	3,27	68,62	48,25	0,81

Ejemplo 9. Ensayo de citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC)

- 5 Se evalúa la ADCC inducida por anticuerpos anti-CD20 humanos seleccionados utilizando células Daudi (células de una estirpe celular de linfoma humano que expresa CD20 de forma endógena). Brevemente, primero se mezclan células Daudi (10.000 células/pozo en 50 µl) con un volumen igual de anticuerpo anti-CD20 humano diluido en serie, dando como resultado una concentración final de anticuerpo que varía de 0,169 pM a 10 nM, y se incuba durante 10 min a RT en una placa de 96 pozos (control = pozos sin Ab). Por separado, se preparan células mononucleares de
- 10 sangre periférica humana (PBMC, células efectoras) siguiendo un procedimiento convencional de enriquecimiento por centrifugación con gradiente de Ficoll-Hypaque. Las PBMC enriquecidas se recogen, lavan y cultivan en placa en RPMI 1640 que contiene FBS inactivado con calor al 10%, glutamina 2 mM y beta-mercaptopoetanol 50 nM. Las células entonces se estimulan con 5 ng/ml de IL-2 humano durante 3 días, se lavan una vez en medio y luego se utilizan directamente en el ensayo de ADCC. A cada mezcla de anticuerpo y células objetivo se agregan
- 15 aproximadamente 300.000 PBMC para obtener una relación final de células efectoras a células objetivo de aproximadamente 30:1. Luego las placas de 96 pozos se incuban durante 4 h y se centrifugan a 250 x g. Los sobrenadantes se recolectan y ensayan para actividad de lactato deshidrogenasa (LDH) utilizando el sistema de Ensayo de Citotoxicidad no Radiactivo CYTOTOX 96® (Promega) (tabla 14). Tabla 14

Tabla 14

Anticuerpo	EC ₅₀ (pM)	N
9C11-14	10.22	4
9E4-20	2.37	3
3B9-10	6.77	2
8G6-5	14.83	5
10F2-13	6.68	7
6F6-1	5.15	4
7E1-13	2.14	3
9D4-7	1.53	3
2C11-4	1.45	1
10E3-17	1.20	3
2B7-7	1.99	3
6B9-4	4.27	3
9C3-8	11.02	3
3H7-6	11.11	3
9H4-12	33.82	1

Ejemplo 10. Actividades terapéuticas de los anticuerpos anti-CD20 con un modelo de ratón de xenoinjerto de linfoma humano

- 5 Se realizan estudios de la eficacia in vivo para anticuerpos anti-CD20 seleccionados utilizando un modelo de ratón de xenoinjerto de linfoma de células B de no Hodgkin humanas. Se compran ratones hembra con inmunodeficiencia combinada grave (SCID) de 6 semanas de edad. Después de una semana de aclimatación se inyectan 2.5 millones de células Raji recién recolectadas (células de una estirpe celular de linfoma de células B de no Hodgkin humano) por vía intravenosa a cada ratón. Cada ratón injertado con células Raji luego se trata con FC humano (hFc), control I, control II, 8G6-5, 9D4-7, 10F2-13, o 7E1-13, cada uno a 10 mg/kg, mediante inyección intravenosa en la cola lateral a los 3, 6 y 9 días después del injerto. Los ratones se monitorean durante un periodo de hasta 180 días. Los ratones que exhiben signos de enfermedad, incluyen parálisis de las patas traseras, caquexia y masas tumorales locales grandes ocasionales se someten a eutanasia mediante asfixia con CO₂. Se construyen las curvas de supervivencia libre de síntomas utilizando el método de Kaplan-Meier (Figura 1). Los resultados se expresan como porcentaje de supervivencia como una función del tiempo de supervivencia libre de síntomas. Estos resultados muestran que el Ab 10F2- 13 aumenta los tiempos de supervivencia significativamente en el modelo animal, de aproximadamente 20 días (animales tratados con control de hFc) a aproximadamente 180 días (más de un aumento de 9 veces del índice de supervivencia) (50% de animales tratado sobreviven aproximadamente 20 días (control de hFc), aproximadamente 40 días (control I), aproximadamente 85 días (control II), y más de 180 días (10F2-13)).
- 10 Estos mayores tiempos de supervivencia son por lo menos 2 veces mayores (con relación al control II), aproximadamente 4,5 veces mayores (con relación al control I), o por lo menos aproximadamente 9 veces mayores o más con relación a los animales tratados con hFc.

Lista de secuencias

<110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

ES 2 527 297 T3

<120> Anticuerpos Humanos para CD20 humano y Métodos para Utilizar los Mismos

<130> 6022A

<140> Para ser asignado

<141> 2008-07-31

5 <150> 60/962,811 <151> 2007-07-31

<150> 61/067,994 <151> 2008-03-03

<160> 418

<170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

<210> 1

10 <211> 297

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

```

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

```

ES 2 527 297 T3

```

                260                265                270
          Glu Glu Thr Glu Thr Asn Phe Pro Glu Pro Pro Gln Asp Gln Glu Ser
                275                280                285
          Ser Pro Ile Glu Asn Asp Ser Ser Pro
                290                295
    
```

<210> 2

<211> 382

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 2

```

gaagtacagc tggtagagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt cacctttaat gattatgcca tgcactgggt cgggcaagct 120
ccagggaagg gcctggaatg ggtctcagtt attagttgga atagtgatag cataggctat 180
gcggactctg tgaagggcgc attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatgc acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataat 300
cactatgggt cggggagtta ttactactac caatacggta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggcca ccgtctctc ag
    
```

10 <210> 3

<211> 127

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 3

```

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

<210> 4
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 5 <220>
 <223> Sintético
 <400> 4
 ggattcacct ttaatgatta tgcc 24
 <210> 5
 10 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Sintético
 15 <400> 5
 Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr Ala
 1 5
 <210> 6
 <211> 24
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Sintético
 <400> 6
 attagttgga atagtgatag cata 24
 25 <210> 7
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 30 <223> Sintético

ES 2 527 297 T3

<400> 7

Ile Ser Trp Asn Ser Asp Ser Ile
1 5

<210> 8

<211> 60

5 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 8

10 gcaaaagata atcactatgg ttcggggagt tattactact accaatacgg tatggacgtc 60

<210> 9

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<223> Sintético

<400> 9

Ala Lys Asp Asn His Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gln Tyr
1 5 10 15

Gly Met Asp Val
20

<210> 10

20 <211> 322

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

25 <400> 10

ES 2 527 297 T3

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc cccgactcct catctatggt acatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactetca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacaa tataataact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322

```

<210> 11

<211> 107

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 11

```

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 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 Asn Asn Trp Pro Leu
85           90           95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100           105

```

10 <210> 12

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 12

cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 13

<211> 6

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

ES 2 527 297 T3

<220>

<223> Sintético

<400> 13

Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

5 <210> 14

<211> 9

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Sintético

<400> 14

ggtacatcc 9

<210> 15

<211> 3

15 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 15

Gly Thr Ser
1

20

<210> 16

<211> 27

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

25 <220>

<223> Sintético

<400> 16

caacaatata ataactggcc gctcact 27

<210> 17

ES 2 527 297 T3

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <223> Sintético

<400> 17

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 18

<211> 382

10 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 18

```
gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tccctgtgtag cctctggatt cacctttaat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaaagg gcctggaatg ggtctcagtt attagttgga atagtgatag cataggctat 180
goggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatgc acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataat 300
cactatgggt cggggagtta ttactactac caatacggta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacgggtca ccgtctcctc ag 382
```

15

<210> 19

<211> 127

<212> PRT

20 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 19

ES 2 527 297 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 Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn 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 Val Ile Ser Trp Asn Ser Asp 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 His Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85          90          95
Ala Lys Asp Asn His Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gln Tyr
 100          105          110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115          120          125

```

<210> 20

<211> 322

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 20

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtggttag agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccgactcct catctatggt acatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggtgc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagctc 240
gaagatattg cagtttatta ctgtcaacaa tataataact ggccgctcac tttcgggcga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322

```

10 <210> 21

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 21

ES 2 527 297 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 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 Asn Asn Trp Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 22

<211> 382

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 22

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttaat gattatgcc a tgcactgggt cgggcaagct 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtgatag cataggctat 180
gcgactctg tgaagggccg atccaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataat 300
cactatggtt cggggagtta ttactactac caatacggta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggtca ccgtctctc ag 382
  
```

10 <210> 23

<211> 127

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 23

ES 2 527 297 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	Asn	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	Asp	Ser	Ile	Gly	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50				55						60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
			85						90						95
Ala	Lys	Asp	Asn	His	Tyr	Gly	Ser	Gly	Ser	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Gln	Tyr
			100					105						110	
Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
		115					120						125		

<210> 24

<211> 322

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 24

```

gaaatagtga tgaocgagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt acatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacaa tataataact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac                                     322
    
```

10 <210> 25

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 25

ES 2 527 297 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	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	Asn	Asn	Trp	Pro	Leu
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys					
			100					105							

<210> 26

<211> 367

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 26

```

cagggtgcagc  tgggtggagtc  tggggggagac  tcgggtcaagc  ctggaggggtc  cctgagactc  60
tcctgtgcag  cctctggatt  caccttcagt  gactcctaca  tgacttggat  ccgccaggct  120
ccaggggaagg  ggctggagtg  ggtttcattc  attagtagta  gtggaagtac  catatattat  180
gcagactctg  tgaagggccg  attcaccatt  tccagggaca  acgtcaagaa  gtcattgtat  240
ctgcagatga  acagactgag  agccgaggac  acggccgtgt  attactgtgc  gagagaagaa  300
ccaggaaact  acgtctatta  cggtatggac  gtctggggcc  aagggaccac  ggtcaccgtc  360
tcctcag                                     367

```

10 <210> 27

<211> 122

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 27

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

<210> 28

<211> 24

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 28

ggattcacct tcagtgactc ctac 24

10 <210> 29

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 29

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Tyr
1 5

<210> 30

<211> 24

20 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

ES 2 527 297 T3

<223> Sintético

<400> 30

attagtagta gtggaagtac cata 24

<210> 31

5 <211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 31

Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile
1 5

<210> 32

<211> 45

<212> ADN

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 32

gcgagagaag aaccaggaaa ctacgtctat tacggtatgg acgtc 45

20 <210> 33

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> Sintético

<400> 33

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

<210> 34

<211> 319

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

5 <400> 34

```

gaaattgtgg tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca ggaccagtca gactactacc agctacttag cctggtaccg acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccgctgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcaacag cctagagcct 240
gaagatttg cagtttatta ctgtcagctg cgtaccaact ggatcacctt cggccaaggg 300
acacgactgg agattaaac                                     319
    
```

<210> 35

<211> 106

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 35

```

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

15 <210> 36

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

20 <223> Sintético

<400> 36

cagactacta ccagctac 18

<210> 37

<211> 6

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 37

Gln Thr Thr Thr Ser Tyr
1 5

10 <210> 38

<211> 9

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 38

gatgcatcc 9

<210> 39

<211> 3

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 39

Asp Ala Ser
1

25

<210> 40

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

ES 2 527 297 T3

<220>

<223> Sintético

<400> 40

cagctgcgta ccaactggat cacc 24

5 <210> 41

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Sintético

<400> 41

Gln Leu Arg Thr Asn Trp Ile Thr
1 5

<210> 42

<211> 367

15 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 42

```

caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactcctaca tgacttggat ccgccaggct 120
ccagggaaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtagta gtggaagtac catatattat 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatt tccagggaca acgtcaagaa gtcattgtat 240
ctgcagatga acagactgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagaagaa 300
ccaggaact acgtctatta cggtatggac gtctgggggc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcctcag 367
    
```

20

<210> 43

<211> 122

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

25 <220>

<223> Sintético

<400> 43

ES 2 527 297 T3

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

<210> 44

<211> 319

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 44

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca ggaccagtca gactactacc agctacttag cctggtaccg acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccgctgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcaacag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagctg cgtaccaact ggatcacctt cggccaaggg 300
acacgactgg agattaaac                                     319
  
```

10 <210> 45

<211> 106

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 45

ES 2 527 297 T3

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

<210> 46

<211> 367

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 46

```

caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtcaagc ctggaggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactcctaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtggaagtac catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcctgtg attactgtgc gagagaagaa 300
ccaggaaact acgtctatta cggtatggac gtctgggggc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcctcag 367
  
```

10 <210> 47

<211> 122

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 47

ES 2 527 297 T3

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

<210> 48

<211> 319

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 48

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gactactacc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggtcctc catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggtgc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagctg cgtaccaact ggatcacctt cggccaaggg 300
acacgactgg agattaaac                                     319
  
```

10 <210> 49

<211> 106

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 49

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

ES 2 527 297 T3

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

<210> 50

<211> 370

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 50

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggagge ttggtacagc ctggcaggtc cctgcgactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttcga gattatacca tgcactgggt ccggcaaggt 120
ccaggggaagg gcctggaatg ggtctcaggt attagttgga atagtgatta cataggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agttgaggac acggccttgt attactgtgc aaagctcagt 300
gggacctaca gggactactt ctacggagtg gacgtctggg gcccaaggac cacggtcacc 360
gtctcctcag                                     370
    
```

10 <210> 51

<211> 123

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 51

ES 2 527 297 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	Arg	Asp	Tyr
			20					25					30		
Thr	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	Asp	Tyr	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	Val	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ala	Lys	Leu	Ser	Gly	Thr	Tyr	Arg	Asp	Tyr	Phe	Tyr	Gly	Val	Asp	Val
			100					105					110		
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
		115					120								

<210> 52

<211> 24

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 52

ggattcacct ttcgagatta tacc 24

10 <210> 53

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 53

Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Thr
1 5

<210> 54

<211> 24

20 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 54

attagttgga atagtgatta cata 24

<210> 55

5 <211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 55

Ile Ser Trp Asn Ser Asp Tyr Ile
1 5

<210> 56

<211> 48

<212> ADN

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 56

gcaaagctca gtgggaccta cagggactac ttctacggag tggacgtc 48

20 <210> 57

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> Sintético

<400> 57

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

<210> 58

<211> 322

ES 2 527 297 T3

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

5 <400> 58

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccgcc 60
ctctcctgca gggccagtcg gagtggttag aactacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggtc  ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcag ac                                     322
    
```

<210> 59

<211> 107

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 59

```

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

15 <210> 60

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

20 <223> Sintético

<400> 60

ES 2 527 297 T3

cagagtgta gcaactac 18

<210> 61

<211> 6

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 61

Gln Ser Val Ser Asn Tyr
1 5

10 <210> 62

<211> 9

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 62

gatgcatcc 9

<210> 63

<211> 3

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 63

Asp Ala Ser
1

25

<210> 64

<211> 27

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

30 <220>

ES 2 527 297 T3

<223> Sintético

<400> 64

cagcagcgta gcaactggcc gctcact 27

<210> 65

5 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 65

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 66

<211> 370

<212> ADN

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 66

```

gaagtgcagc tggatggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgcgactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttcga gattatacca tgcactgggt ccggcaaggt 120
ccaggaagg gacctggaatg ggtctcaggt attagttgga atagtgatta cataggctat 180
gcgactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agttgaggac acggccttgt attactgtgc aaagctcagt 300
gggacctaca gggactactt ctacggagtg gacgtctggg ggcaagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag 370
    
```

20 <210> 67

<211> 123

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> Sintético

<400> 67

ES 2 527 297 T3

```

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 Arg Asp Tyr
 20      25      30
Thr 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 Asp Tyr 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 Val Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85      90      95
Ala Lys Leu Ser Gly Thr Tyr Arg Asp Tyr Phe Tyr Gly Val Asp Val
 100     105     110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115     120

```

<210> 68

<211> 322

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 68

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccgcc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgttagc aactacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac                                     322

```

10 <210> 69

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 69

ES 2 527 297 T3

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

<210> 70

<211> 370

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 70

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttcga gattatacca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtgatta cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaagctcagt 300
gggacctaca gggactactt ctacggagtg gacgtctggg ggcaagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag                                     370
  
```

10 <210> 71

<211> 123

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 71

ES 2 527 297 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 Arg Asp Tyr
 20 25 30
 Thr 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 Asp Tyr 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 Leu Ser Gly Thr Tyr Arg Asp Tyr Phe Tyr Gly Val Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 72

<211> 322

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 72

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc aactacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322
  
```

10 <210> 73

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 73

ES 2 527 297 T3

```

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

```

<210> 74

<211> 370

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 74

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacaac ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttcgt gattatgcca tgcactgggt ccggcaaggt 120
ccaggggaagg gctctggagtg ggtctccggc attagttgga atactgatta cataggctat 180
gcggactctg tgaagggcgc attcaccatc tcaagagaca acgccaagaa ctcctctgat 240

```

```

ctgcaaatga acagtctgag acctgaagac acggccttgt attactgtgc aaaagacgcc 300
cgatatggac gggacaatta ctacggtatg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360
gtctcctcag .                                     370

```

10 <210> 75

<211> 123

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 75

ES 2 527 297 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 Arg 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 Thr Asp Tyr 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 Asp Ala Arg Tyr Gly Arg Asp Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 100     105     110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115     120

```

<210> 76

<211> 24

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 76

ggattcacct ttcgtgatta tgcc 24

10 <210> 77

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 77

```

Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala
 1      5

```

<210> 78

<211> 24

20 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 78

attagttgga atactgatta cata 24

<210> 79

5 <211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 79

Ile Ser Trp Asn Thr Asp Tyr Ile
1 5

<210> 80

<211> 48

<212> ADN

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 80

gcaaaagacg cccgatatgg acgggacaat tactacggta tggacgtc 48

20

<210> 81

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

25 <220>

<223> Sintético

<400> 81

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

<210> 82

<211> 322

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <223> Sintético

<400> 82

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagggttagc aggtatttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catccatgat gcatccaaca gggccactgg cattccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcaccag cctagagcct 240
gaagattttg tagtttatta ctgtcagcag cgtagcgact ggcctatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac                                     322
    
```

<210> 83

<211> 107

10 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 83

```

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

15

<210> 84

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> Sintético

<400> 84

cagagtgta gcaggtat 18

<210> 85

<211> 6

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 85

Gln Ser Val Ser Arg Tyr
1 5

10

<210> 86

<211> 9

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<223> Sintético

<400> 86

gatgcatcc 9

<210> 87

20 <211> 3

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

25 <400> 87

Asp Ala Ser
1

<210> 88

<211> 27

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 88

5 cagcagcgta gcgactggcc tacc 27

<210> 89

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

10 <220>

<223> Sintético

<400> 89

Gln Gln Arg Ser Asp Trp Pro Ile Thr
 1 5

<210> 90

15 <211> 370

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

20 <400> 90

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggo ttggtacaac ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttcgt gattatgcca tgcactgggt ccggcaaggt 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctccggc attagttgga atactgatta cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tcaagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag acctgaagac acggccttgt attactgtgc aaaagacgcc 300
cgatatggac gggacaatta ctacggtatg gacgtctggg ggcaagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag                                     370
    
```

<210> 91

<211> 123

<212> PRT

25 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 91

```

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 Arg 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 Thr Asp Tyr 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 Asp Ala Arg Tyr Gly Arg Asp Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 100     105     110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115     120
    
```

<210> 92

5 <211> 322

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 92

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc aggtatttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catccatgat gcatccaaca gggcactgg cattccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcaccag cctagagcct 240
gaagattttg tagtttatta ctgtcagcag cgtagcgact ggcctatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac                                     322
    
```

<210> 93

<211> 107

<212> PRT

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 93

ES 2 527 297 T3

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

<210> 94

<211> 370

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 94

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttcgt gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccaggggaagg gctctggagtg ggtctcaggt attagttgga atactgatta cataggctat 180
gctggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagacgcc 300
cgatatggac gggacaatta ctacggtatg gacgtctggg ggcaagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag                                     370

```

10 <210> 95

<211> 123

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 95

ES 2 527 297 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	Arg	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	Thr	Asp	Tyr	Ile	Gly	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ala	Lys	Asp	Ala	Arg	Tyr	Gly	Arg	Asp	Asn	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Val
			100					105					110		
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
		115					120								

<210> 96

<211> 322

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 96

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc aggtatntag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcgact ggcctatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac                                     322

```

10 <210> 97

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 97

ES 2 527 297 T3

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

<210> 98

<211> 367

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 98

```

gaagtgaac tggtaggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tctctgtcag cctctggatt caccttttat gattatgcca tgcactgggt cgggcaagct 120
ccaggaagg gctctggagt ggtctcaggt attagttgga atagtggta cataggctat 180
gctgactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataac 300
agctatggaa agtttacta cggtttggac gtctggggcc aaggaccac ggtcaccgtc 360
tctctcag                                     367

```

10 <210> 99

<211> 122

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 99

ES 2 527 297 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 Tyr 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 Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Asp Asn Ser Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Gly Leu Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 100

<211> 24

5 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 100

10 ggattcacct ttatgatta tgcc 24

<210> 101

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<223> Sintético

<400> 101

Gly Phe Thr Phe Tyr Asp Tyr Ala
 1 5

<210> 102

20 <211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

ES 2 527 297 T3

<223> Sintético

<400> 102

atagttgga atagtggtta cata 24

<210> 103

5 <211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 103

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Tyr Ile
1 5

<210> 104

<211> 45

<212> ADN

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 104

gaaaagata acagctatgg aaagttctac tacggttgg acgtc 45

20 <210> 105

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> Sintético

<400> 105

Ala Lys Asp Asn Ser Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Gly Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 106

<211> 322

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

5 <400> 106

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagaaccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtggttagc agcaacttag cctggtacct tcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggtcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcattctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgatcac cttcggccaa 300
gggacacggc tggagattaa ac 322
    
```

<210> 107

<211> 107

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 107

```

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

15 <210> 108

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

20 <223> Sintético

<400> 108

ES 2 527 297 T3

cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 109

<211> 6

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 109

Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

10 <210> 110

<211> 9

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 110

ggtgcatcc 9

<210> 111

<211> 3

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 111

Gly Ala Ser
1

25

<210> 112

<211> 27

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 112

cagcagtata ataactggcc gatcacc 27

5 <210> 113

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Sintético

<400> 113

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Ile Thr
1 5

<210> 114

<211> 367

15 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 114

```

gaagtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttttat gattatgcca tgcactgggt cgggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggta cataggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataac 300
agctatggaa agttctacta cggtttgagc gtctgggggc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcctcag                                     367
    
```

20

<210> 115

<211> 122

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

25 <220>

<223> Sintético

ES 2 527 297 T3

<400> 115

```

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

```

<210> 116

<211> 322

5 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 116

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagaaccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacct tcagaaacct 120
10 ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccaactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcatttctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagttatta ctgtcagcag tataataact ggccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac 322

```

<210> 117

<211> 107

<212> PRT

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 117

ES 2 527 297 T3

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

<210> 118

<211> 367

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 118

```

gaagtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttttat gattatgcca tgcactgggt cggcaagct 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtta cataggctat 180
gaggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataac 300
agctatggaa agtttacta cggtttggac gtctgggggc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tctcag                                     367
    
```

10 <210> 119

<211> 122

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 119

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	Tyr	Asp	Tyr
			20					25					30		
Ala	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			

ES 2 527 297 T3

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

<210> 120

<211> 322

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 120

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactetca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgatcac cttoggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac 322

```

10 <210> 121

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 121

ES 2 527 297 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 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 Ile
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 122

<211> 385

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 122

```
caggttcagc tggaggagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tctctgcgagg cttctgggta cacctttaat agttatggaa tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagaactt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatgag 300
gcccgtatag tagtggtgg tacaactcct tactactacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctgag 385
```

10 <210> 123

<211> 128

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 123

ES 2 527 297 T3

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

<210> 124

<211> 24

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 124

ggttacacct ttaatagtta tgga 24

10 <210> 125

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 125

Gly	Tyr	Thr	Phe	Asn	Ser	Tyr	Gly
1				5			

<210> 126

<211> 24

20 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

ES 2 527 297 T3

<223> Sintético

<400> 126

atcagaactt acaatggtaa caca 24

<210> 127

5 <211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 127

Ile Arg Thr Tyr Asn Gly Asn Thr
1 5

<210> 128

<211> 63

<212> ADN

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 128

gcgagagatg aggcccgtat agtagtggct ggtacaactc ctactacta cggtatggac 60
gtc 63

20 <210> 129

<211> 21

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> Sintético

<400> 129

Ala Arg Asp Glu Ala Arg Ile Val Val Ala Gly Thr Thr Pro Tyr Tyr
1 5 10 15
Tyr Gly Met Asp Val
20

ES 2 527 297 T3

<210> 130

<211> 322

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

5 <220>

<223> Sintético

<400> 130

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctect catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac                                     322
    
```

<210> 131

10 <211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

15 <400> 131

```

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

<210> 132

<211> 18

<212> ADN

20 <213> Secuencia Artificial

ES 2 527 297 T3

<220>

<223> Sintético

<400> 132

cagagtgtta gcagcaac 18

5 <210> 133

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Sintético

<400> 133

Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 134

<211> 9

15 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 134

20 ggtgcatcc 9

<210> 135

<211> 3

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

25 <220>

<223> Sintético

<400> 135

Gly Ala Ser
1

<210> 136

ES 2 527 297 T3

<211> 27

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <223> Sintético

<400> 136

cagcagtata ataactggcc gatcacc 27

<210> 137

<211> 9

10 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 137

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Ile Thr
1 5

15

<210> 138

<211> 385

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> Sintético

<400> 138

```

caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcgagg cttctgggta cacctttaat agttatggaa tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagaactt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatgag 300
gcccgtatag tagtggctgg tacaactcct tactactacg gtatggacgt ctgggggcaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctacg 385
    
```

<210> 139

25 <211> 128

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 139

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

5 <210> 140

<211> 322

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Sintético

<400> 140

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagggttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagctc 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac                                     322
    
```

<210> 141

<211> 107

15 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 141

ES 2 527 297 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 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 Ile
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 142

<211> 385

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 142

caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cacctttaat agttatggaa tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagaactt acaatggtaa cacaaactat 180
 gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatgag 300
 gcccgtatag tagtggetgg tacaactcct tactactacg gtatggacgt ctgggggcaa 360
 gggaccapgg tcaccgtctc ctacg 385

10 <210> 143

<211> 128

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 143

ES 2 527 297 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	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Asn	Ser	Tyr
			20					25					30		
Gly	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Trp	Ile	Arg	Thr	Tyr	Asn	Gly	Asn	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Leu
	50					55					60				
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Asp	Glu	Ala	Arg	Ile	Val	Val	Ala	Gly	Thr	Thr	Pro	Tyr	Tyr
			100					105					110		
Tyr	Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser
		115					120					125			

<210> 144

<211> 322

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 144

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagggttagc agcaacttag cctggtagca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcaacttca ccatcagcag cctgcagctc 240

```

```

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac 322

```

10 <210> 145

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 145

ES 2 527 297 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 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 Ile
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 146

<211> 379

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 146

```

gaagagcaac tgggtggagtc tggggggagac ttggtacagc ctggcaggtc cctgaggctc 60
tctctgtgcag cctctggatt cacctttcat gattacacca tgcactgggt cgggcaagct 120
ccaggggaagg gctctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag cataggctat 180
gcggaactctg tgaaggggccc attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag aattgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatccc 300
tctatgggtt cggggtcgta ttactactac tacggaatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctctcag 379
  
```

10 <210> 147

<211> 126

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 147

Glu Glu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe His Asp Tyr
 20 25 30
 Thr 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

ES 2 527 297 T3

	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	Ile	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
				85						90					95	
	Ala	Lys	Asp	Pro	Ser	Tyr	Gly	Ser	Gly	Ser	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Gly
				100					105					110		
	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser		
			115					120					125			

<210> 148

<211> 24

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 148

ggattcacct tcatgatta cacc 24

10 <210> 149

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 149

Gly Phe Thr Phe His Asp Tyr Thr
1 5

<210> 150

<211> 24

20 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 150

25 attagttgga atagtgtag cata 24

<210> 151

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <223> Sintético

<400> 151

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 152

<211> 57

10 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 152

15 gcaaaagatc ctcctatgg ttcggggtcg tattactact actacggaat ggacgtc 57

<210> 153

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> Sintético

<400> 153

Ala Lys Asp Pro Ser Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
1 5 10 15
Met Asp Val

<210> 154

25 <211> 322

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

ES 2 527 297 T3

<223> Sintético

<400> 154

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctatntag tctggtacca acagagacct 120
ggccaggcac ccaggctcct catctatgaa gcatccaaca gggccaccgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagtct 240
gaagattttg cagtttatta ttgtcagcag cgtagcaact ggcctctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac                                     322
    
```

<210> 155

5 <211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 155

```

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

          Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
                    100                    105
    
```

<210> 156

<211> 18

<212> ADN

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 156

cagagtgtta gcagctat 18

20 <210> 157

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <223> Sintético

<400> 157

Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5

<210> 158

<211> 9

10 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 158

15 gaagcatcc 9

<210> 159

<211> 3

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> Sintético

<400> 159

Glu Ala Ser
1

<210> 160

25 <211> 27

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 160

cagcagcgta gcaactggcc tctcact 27

<210> 161

<211> 9

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 161

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

10

<210> 162

<211> 379

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<223> Sintético

<400> 162

```

gaagtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgaggctc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttcat gattacacca tgcactgggt cgggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tcagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag aattgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatccc 300
tcctatggtt cggggtcgta ttactactac tacggaatgg acgtctgggg gcaagggacc 360
acggtcaccg tctcctcag 379
    
```

<210> 163

20 <211> 126

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

25 <400> 163

ES 2 527 297 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	His	Asp	Tyr
			20					25					30		
Thr	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	Ile	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ala	Lys	Asp	Pro	Ser	Tyr	Gly	Ser	Gly	Ser	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Gly
			100					105					110		
Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser		
		115					120					125			

<210> 164

<211> 322

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 164

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agctatttag tctggtacca acagagacct 120
ggccaggcac ccaggctcct catctatgaa gcatccaaca gggccaccgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagtct 240
gaagattttg cagtttatta ttgtcagcag cgtagcaact ggcctctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac                                     322

```

10 <210> 165

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 165

ES 2 527 297 T3

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

<210> 166

<211> 379

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 166

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttcat gattacacca tgcactgggt cgggcaagct 120
ccaggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttaga atagtggtag cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatccc 300
tcctatggtt cggggtcgta ttactactac tacggaatgg acgtctgggg gcaagggacc 360
acggtcaccg tctcctcag                                     379
    
```

10 <210> 167

<211> 126

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 167

ES 2 527 297 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	His	Asp	Tyr
			20					25					30		
Thr	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	Asp	Pro	Ser	Tyr	Gly	Ser	Gly	Ser	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Gly
			100					105						110	
Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser		
		115					120						125		

<210> 168

<211> 322

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 168

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agctatttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgaa gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccctctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac                                     322
    
```

10 <210> 169

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 169

ES 2 527 297 T3

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

<210> 170

<211> 370

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 170

gcagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacaac ctggcaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttcgt gattatgcca tgcactgggt ccggcaaggt 120
 ccagggaagg gcctggagtg ggtctccggc attagtggga atactgatta cataggctat 180
 gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tcaagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag acctgaagac acggccttgt attactgtgc aaaagacgcc 300
 cgatatggac gggacaatta ctacggtatg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360
 gtctcctcag 370

10 <210> 171

<211> 123

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 171

ES 2 527 297 T3

Ala 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 Arg 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 Thr Asp Tyr 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 Asp Ala Arg Tyr Gly Arg Asp Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 172

<211> 24

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 172

ggattcacct ttcgtgatta tgcc 24

10 <210> 173

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 173

Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala
 1 5

<210> 174

<211> 24

20 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

ES 2 527 297 T3

<223> Sintético

<400> 174

attagttgga atactgatta cata 24

<210> 175

5 <211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 175

Ile Ser Trp Asn Thr Asp Tyr Ile
1 5

<210> 176

<211> 48

<212> ADN

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 176

gcaaaagacg cccgatatgg acgggacaat tactacggta tggacgtc 48

20 <210> 177

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> Sintético

<400> 177

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

<210> 178

<211> 322

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

5 <400> 178

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccaggcga aagagccacc 60
ctctcctgta gggccagtca gagggttagt cataacttag cctggtacca gcagaagcct 120
ggccaggctc ccagactcct catctatggt gcatacacca gggccactgg tattccagac 180
aggttcagtg gcactgggtc tgggacagag ttcactctca ccattagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttttta ctgtcagcag tataataact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tagagatcaa ac                                     322
    
```

<210> 179

<211> 107

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 179

```

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

15 <210> 180

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

20 <223> Sintético

<400> 180

cagagtgta gtcataac 18

<210> 181

<211> 6

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 181

Gln Ser Val Ser His Asn
1 5

10 <210> 182

<211> 9

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 182

ggtgcatac 9

<210> 183

<211> 3

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 183

Gly Ala Tyr
1

25

<210> 184

<211> 27

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

ES 2 527 297 T3

<220>

<223> Sintético

<400> 184

cagcagtata ataactggcc gctcact 27

5 <210> 185

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Sintético

<400> 185

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 186

<211> 370

15 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 186

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacaac ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttcgt gattatgcca tgcactgggt cgggcaaggt 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctccggc attagttgga atactgatta cataggctat 180
20 gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tcaagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag acctgaagac acggccttgt attactgtgc aaaagacgcc 300
cgatatggac gggacaatta ctacggtatg gacgtctggg ggcaagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag 370

<210> 187

<211> 123

<212> PRT

25 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 187

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	Arg	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	Thr	Asp	Tyr	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	Asp	Ala	Arg	Tyr	Gly	Arg	Asp	Asn	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Val
			100					105					110		
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
		115					120								

<210> 188

<211> 322

5 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 188

gaaatagtga	tgacgcagtc	tccagccacc	ctgtctgtgt	ctccagggga	aagagccacc	60
ctctcctgta	gggccagtca	gagtgtagt	cataacttag	cctggtacca	gcagaagcct	120
ggccaggctc	ccagactcct	catctatggt	gcatacacca	gggccactgg	tattccagac	180
aggttcagtg	gcactgggtc	tgggacagag	ttcactctca	ccattagcag	cctgcagtct	240
gaagatattg	cagtttttta	ctgtcagcag	tataataact	ggcgcgtcac	tttcggcgga	300
gggaccaagg	tggagatcaa	ac				322

10

<210> 189

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<223> Sintético

<400> 189

ES 2 527 297 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 His 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 Tyr Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Thr Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Phe Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 190

<211> 370

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 190

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttctgt gattatgcc a tgcactgggt ccggcaagct 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atactgatta cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggcettgt attactgtgc aaaagacgcc 300
cgatatggac gggacaatta ctacggtatg gacgtctggg ggcaagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag                                     370
  
```

10 <210> 191

<211> 123

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 191

ES 2 527 297 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	Arg	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	Thr	Asp	Tyr	Ile	Gly	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Lys	Asp	Ala	Arg	Tyr	Gly	Arg	Asp	Asn	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Val
			100					105					110		
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
		115					120								

<210> 192

<211> 322

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 192

```

gaaatagtga tgaocgagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagt cataacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatacacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgctcac ttccggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac                                     322

```

10 <210> 193

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 193

ES 2 527 297 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	His	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	Tyr	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	Leu
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys					
			100					105							

<210> 194

<211> 370

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 194

```

gaagtgcaac tggcggagtc tgggggagac ttggtacagt ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggaat cacctttcat gattatgccca tgcactgggt cgggcaacct 120
ccaggggaagg gcctcgagtg ggtctcaggt attagttgga atagtgatta cataggttat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa atccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag acctgatgac acggccttgt attactgtgt aaaagatttt 300
cattatggtt cggggtccaa ctacggcatg gacgtctggg gcccaaggac cacggtcacc 360
gtctccccag                                     370
    
```

10 <210> 195

<211> 123

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 195

ES 2 527 297 T3

```

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

```

<210> 196

<211> 24

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 196

ggaatcacct ttcattgatta tgcc 24

10 <210> 197

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 197

```

Gly Ile Thr Phe His Asp Tyr Ala
 1           5

```

<210> 198

<211> 24

20 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

ES 2 527 297 T3

<223> Sintético

<400> 198

atagttgga atagtgatta cata 24

<210> 199

5 <211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 199

Ile Ser Trp Asn Ser Asp Tyr Ile
1 5

<210> 200

<211> 48

<212> ADN

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 200

gtaaaagatt ttcatatgg ttcgggtcc aactacggca tggacgtc 48

20 <210> 201

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> Sintético

<400> 201

Val Lys Asp Phe His Tyr Gly Ser Gly Ser Asn Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 202

<211> 322

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

5 <400> 202

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctatgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agaaacttag cctggtacca gcagaaagtt 120
ggccaggctc ccaggctcct catctctggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcaacag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ttgtcagcag tctaatagact ggcctctcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac 322
    
```

<210> 203

<211> 107

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 203

```

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

15 <210> 204

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

20 <223> Sintético

ES 2 527 297 T3

<400> 204

cagagtgta gcagaaac 18

<210> 205

<211> 6

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 205

10 Gln Ser Val Ser Arg Asn
1 5

<210> 206

<211> 9

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<223> Sintético

<400> 206

ggtgcatcc 9

<210> 207

20 <211> 3

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

25 <400> 207

Gly Ala Ser
1

<210> 208

<211> 27

<212> ADN

ES 2 527 297 T3

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 208

5 cagcagtcta atgactggcc ttcacc 27

<210> 209

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

10 <220>

<223> Sintético

<400> 209

Gln Gln Ser Asn Asp Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 210

15 <211> 370

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

20 <400> 210

```
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagt ctggcaggtc cctgagactc 60
tactgtgcag cctctggaat cacctttcat gattatgcca tgcactgggt cgggcaacct 120
ccagggaagg gcctcgagtg ggtctcaggt attagttgga atagtgatta cataggttat 180
gctggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa atccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag acctgatgac acggccttgt attactgtgt aaaagatttt 300
cattatggtt cggggtccaa ctacggcatg gacgtctggg ggcaagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag                                     370
```

<210> 211

<211> 123

<212> PRT

25 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

ES 2 527 297 T3

<400> 211

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

115

120

<210> 212

<211> 322

5 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 212

gaaatagtga	tgacgcagtc	tccagccacc	ctgtctgtgt	ctccagggga	aagagccacc	60
ctctcctgca	gggccagtca	gagtgttagc	agaaacttag	cctggtacca	gcagaaagtt	120
ggccaggctc	ccaggtcct	catctctggg	gcatccacca	gggccactgg	tatcccagcc	180
aggttcagtg	gcagtgggtc	tgggacagag	ttcactctca	ccatcaacag	cctgcagtct	240
gaagattttg	cagtttatta	ttgtcagcag	tctaatgact	ggcctctcac	cttcggccaa	300
gggacacgac	tggagattaa	ac				322

10

<210> 213

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<223> Sintético

<400> 213

ES 2 527 297 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	Arg	Asn
			20					25					30		
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Val	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
		35				40						45			
Ser	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	Asn	Ser	Leu	Gln	Ser
65					70					75				80	
Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Asn	Asp	Trp	Pro	Leu
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys					
			100					105							

<210> 214

<211> 370

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 214

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggaat cacctttcat gattatgcca tgcactgggt cgggcaagct 120
ccaggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagtggga atagtgatta cataggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagatttt 300
cattatggtt cggggtccaa ctacggcatg gacgtctggg ggcaaggac cacggtcacc 360
gtctcctcag                                     370
    
```

10 <210> 215

<211> 123

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 215

ES 2 527 297 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 Ile Thr Phe His 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 Asp Tyr 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 Asp Phe His Tyr Gly Ser Gly Ser Asn Tyr Gly Met Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 216

<211> 322

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 216

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agaaacttag cctggtagca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tctaatagact ggccctctcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac . . . . . 322
  
```

10 <210> 217

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 217

ES 2 527 297 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 Arg 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 Ser Asn Asp Trp Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 218

<211> 382

5 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 218

gaagtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cagctttcat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
 ccagggaaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtgatag cttagggtat 180
 ggggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataat 300
 cactatggtt cggggagtca ttactactac aagtaaggta tggacgtctg gggccaaggg 360
 accaagggtca ccgtctctc ag 382

10

<210> 219

<211> 127

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<223> Sintético

<400> 219

ES 2 527 297 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 Ser Phe His 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 Asp Ser Leu Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50          55          60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65          70          75
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85          90          95
Ala Lys Asp Asn His Tyr Gly Ser Gly Ser His Tyr Tyr Tyr Lys Tyr
 100         105         110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115         120         125

```

<210> 220

<211> 24

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 220

ggattcagct tcatgatta tgcc 24

10 <210> 221

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 221

```

Gly Phe Ser Phe His Asp Tyr Ala
 1          5

```

<210> 222

<211> 24

20 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

ES 2 527 297 T3

<223> Sintético

<400> 222

atagttgga atagtgatag ccta 24

<210> 223

5 <211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 223

Ile Ser Trp Asn Ser Asp Ser Leu
1 5

<210> 224

<211> 60

<212> ADN

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 224

gaaaagata atcactatgg ttcggggagt cattactact acaagtacgg tatggacgtc 60

20 <210> 225

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> Sintético

<400> 225

Ala Lys Asp Asn His Tyr Gly Ser Gly Ser His Tyr Tyr Tyr Lys Tyr
1 5 10 15

Gly Met Asp Val
20

<210> 226

<211> 322

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

5 <220>

<223> Sintético

<400> 226

```

gaaatagtga tgacgcagtc cccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gactgttagc agcaacttag cctggtacca acaaaaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcttccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccctctcac ctteggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac                                     322
    
```

<210> 227

10 <211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

15 <400> 227

```

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

<210> 228

<211> 18

<212> ADN

20 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 228

cagagtgtta gcagcaac 18

5 <210> 229

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Sintético

<400> 229

Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 . 5

<210> 230

<211> 9

15 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 230

20 ggtgctcc 9

<210> 231

<211> 3

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

25 <220>

<223> Sintético

<400> 231

Gly Ala Ser
1

<210> 232

ES 2 527 297 T3

<211> 27

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <223> Sintético

<400> 232

cagcagtata ataactggcc ttcacc 27

<210> 233

<211> 9

10 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 233

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu Thr
1 5'

15

<210> 234

<211> 382

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> Sintético

<400> 234

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tctgtgcag cctctggatt cagcttcat gattatgcc tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtgatag cttaggggat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataat 300
cactatggtt cggggagtca ttactactac aagtacggta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggtea ccgtctctc ag 382
    
```

<210> 235

25 <211> 127

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 235

```

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 Ser Phe His 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 Asp Ser Leu Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50      55      60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65      70      75      80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85      90      95
Ala Lys Asp Asn His Tyr Gly Ser Gly Ser His Tyr Tyr Tyr Lys Tyr
 100     105     110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115     120     125

```

5

<210> 236

<211> 322

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

10 <220>

<223> Sintético

<400> 236

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca acaaaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcttccacca gggcactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatacagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggcctctcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac                                     322

```

<210> 237

15 <211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 237

```

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

<210> 238

<211> 382

5 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 238

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cagctttcat gattatgccca tgcactgggt cgggcaagct 120
ccaggggaagg gcoctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtgatag cttaggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataat 300
cactatggtt cggggagtca ttactactac aagtacggta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacgggtca cegtctctc ag                                     382
    
```

10

<210> 239

<211> 127

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<223> Sintético

<400> 239

ES 2 527 297 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	Ser	Phe	His	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	Asp	Ser	Leu	Gly	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
65					70				75						80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ala	Lys	Asp	Asn	His	Tyr	Gly	Ser	Gly	Ser	His	Tyr	Tyr	Tyr	Lys	Tyr
			100					105					110		
Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
		115					120					125			

<210> 240

<211> 322

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 240

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggctctcac ctteggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac                                     322
    
```

10 <210> 241

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 241

ES 2 527 297 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	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	Leu
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys					
			100					105							

<210> 242

<211> 367

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 242

```

gaagtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttttat gattatgcca tgcactgggt cgggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagctgga atagtgatac cataggctat 180
gcggactctg tgaagggcgc attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttat attactgtac aaaagatggc 300
agctatggtc acttctactc cggtttggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcctcag                                     367

```

10 <210> 243

<211> 122

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 243

ES 2 527 297 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	Tyr	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	Asp	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		
Thr	Lys	Asp	Gly	Ser	Tyr	Gly	His	Phe	Tyr	Ser	Gly	Leu	Asp	Val	Trp
		100						105					110		
Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
	115					120									

<210> 244

<211> 24

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 244

ggattcacct ttatgatta tgcc 24

10 <210> 245

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 245

Gly	Phe	Thr	Phe	Tyr	Asp	Tyr	Ala
1				5			

<210> 246

<211> 24

20 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 246

attagctgga atagtgatac cata 24

<210> 247

5 <211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 247

Ile Ser Trp Asn Ser Asp Thr Ile
1 5

<210> 248

<211> 45

<212> ADN

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 248

acaaaagatg gcagctatgg tcactctac tccggtttgg acgtc 45

20 <210> 249

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> Sintético

<400> 249

Thr Lys Asp Gly Ser Tyr Gly His Phe Tyr Ser Gly Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 250

<211> 322

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

5 <400> 250

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc ca gagggttagc agctacttag cctggtacca acaaaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catttatggt gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag ccttgagcct 240
gacgattttg cagtttatta ctgtcagcag cgttactact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tagagatcaa ac 322
    
```

<210> 251

<211> 107

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 251

```

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

15 <210> 252

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

20 <223> Sintético

<400> 252

cagagtgtta gcagctac 18

<210> 253

<211> 6

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 253

Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5

10 <210> 254

<211> 9

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 254

gttgcattcc 9

<210> 255

<211> 3

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 255

Val Ala Ser
1

25

<210> 256

<211> 27

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

ES 2 527 297 T3

<220>

<223> Sintético

<400> 256

cagcagcggt actactggcc gctcact 27

5 <210> 257

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Sintético

<400> 257

Gln Gln Arg Tyr Tyr Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 258

<211> 367

15 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 258

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggagge ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttttat gattatgcca tgcactgggt cgggcaagct 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagctgga atagtgatac cataggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttat attactgtac aaaagatggc 300
agctatggtc acttctactc cggtttggac gtctgggggc aagggaccac ggtcacccgc 360
tcctcag 367
    
```

20

<210> 259

<211> 122

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

25 <220>

<223> Sintético

<400> 259

ES 2 527 297 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 Tyr 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 Asp 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
Thr Lys Asp Gly Ser Tyr Gly His Phe Tyr Ser Gly Leu Asp Val Trp
      100          105          110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
      115          120

```

<210> 260

<211> 322

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 260

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acaaaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catttatgtt gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag ccttgagcct 240
gacgattttg cagtttatta ctgtcagcag cgttactact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac                                     322

```

10 <210> 261

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 261

ES 2 527 297 T3

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

<210> 262

<211> 367

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 262

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttttat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagctgga atagtgatac cataggctat 180
gctggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtac aaaagatggc 300
agctatggtc acttctactc cggtttggac gtctgggggc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcctcag                                     367

```

10 <210> 263

<211> 122

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 263

ES 2 527 297 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 Tyr 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 Asp 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
Thr Lys Asp Gly Ser Tyr Gly His Phe Tyr Ser Gly Leu Asp Val Trp
 100         105         110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115         120

```

<210> 264

<211> 322

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 264

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgtt gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagttatta ctgtcagcag cgttactact ggccgctcac tttcgcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac                                     322

```

10 <210> 265

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 265

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

ES 2 527 297 T3

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

<210> 266

<211> 370

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 266

```

gaagtgcagc  tgggtggagtc  tgggggaggc  ttggtacagc  ctggcaggtc  cctgagactc  60
tcctgtgcag  cctctggatt  caccttttat  gattatgcca  tgcactgggt  cggcaagct  120
ccaggaagg  gcctggagtg  ggtctcaggt  attagttgga  atagtgatta  cataggctat  180
gcggactctg  tgaagggccg  attcaccatc  tccagagaca  acgccaagaa  ctccctgtat  240
ctgcaaatga  acagtctgag  agctgaggac  acggccttgt  attactgtgc  aaaagacgcc  300
cggtatggac  ggaataacta  ctacggtatg  gacgtctggg  gccagggac  cacggtcacc  360
gtctcctcag  370

```

10 <210> 267

<211> 123

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 267

ES 2 527 297 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	Tyr	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	Asp	Tyr	Ile	Gly	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
				85						90					95
Ala	Lys	Asp	Ala	Arg	Tyr	Gly	Arg	Asn	Asn	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Val
			100					105					110		
Trp	Gly	Pro	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
		115						120							

<210> 268

<211> 24

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 268

ggattcacct ttatgatta tgcc 24

10 <210> 269

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 269

Gly Phe Thr Phe Tyr Asp Tyr Ala
1 5

<210> 270

<211> 24

20 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 270

atagttgga atagtgatta cata 24

<210> 271

5 <211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 271

Ile Ser Trp Asn Ser Asp Tyr Ile
1 5

<210> 272

<211> 48

<212> ADN

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 272

gcaaaagacg cccggtatgg acggaataac tactacggta tggacgtc 48

20 <210> 273

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> Sintético

<400> 273

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

<210> 274

<211> 322

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

5 <400> 274

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcacttacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagatthtg cagtttatta ctgtcagcaa tataataact ggccgctcac ttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac                                     322
    
```

<210> 275

<211> 107

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 275

```

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

15 <210> 276

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

20 <223> Sintético

<400> 276

cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 277

<211> 6

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 277

Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

10 <210> 278

<211> 9

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 278

ggtgcatct 9

<210> 279

<211> 3

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 279

Gly Ala Ser
1

25

<210> 280

<211> 27

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

30 <220>

ES 2 527 297 T3

<223> Sintético

<400> 280

cagcaatata ataactggcc gctcact 27

<210> 281

5 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 281

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 282

<211> 370

<212> ADN

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 282

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tctctgtcag cctctggatt caccttttat gattatgcca tgcactgggt cgggcaagct 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtgatta cataggctat 180
gctgactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagacgcc 300
cggtatggac ggaataacta ctacggtatg gacgtctggg ggcaagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag                                     370
    
```

20 <210> 283

<211> 123

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> Sintético

<400> 283

ES 2 527 297 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 Tyr 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 Asp Tyr Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50          55          60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65          70          75          80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85          90          95
Ala Lys Asp Ala Arg Tyr Gly Arg Asn Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 100         105         110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115         120

```

<210> 284

<211> 322

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 284

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatctacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagctc 240
gaagattttg cagttatta ctgtcagcaa tataataact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac                                     322

```

10 <210> 285

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 285

ES 2 527 297 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 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 Leu
          85           90           95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
          100           105

```

<210> 286

<211> 370

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 286

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttttat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaaagg gcttggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtgatta cataggctat 180
gctgactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagacgcc 300
cggtatggac ggaataacta ctacggtatg gacgtctggg ggcaagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag                                     370

```

10 <210> 287

<211> 123

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 287

ES 2 527 297 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	Tyr	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	Asp	Tyr	Ile	Gly	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
				85				90					95		
Ala	Lys	Asp	Ala	Arg	Tyr	Gly	Arg	Asn	Asn	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Val
			100					105					110		
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
		115					120								

<210> 288

<211> 322

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 288

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtea gagtgtagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatctacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactetca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcaa tataataact ggccgctcac tttcgcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac                                     322

```

10 <210> 289

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 289

ES 2 527 297 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	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	Leu
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys					
			100					105							

<210> 290

<211> 370

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 290

```

gaaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagtt 120
ccaggaagg gctctggagt ggtctcaggt attagttgga atagtggaag tataggctat 180
gcggactctg tgaagggcgc attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

```

```

ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatatg 300
ggctacggga actactacca ctacggtatg gacgtctggg gtcaaggac cacggtcacc 360
gtctcctcag                                     370

```

10 <210> 291

<211> 123

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 291

ES 2 527 297 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	Val	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	Asp	Met	Gly	Tyr	Gly	Asn	Tyr	Tyr	His	Tyr	Gly	Met	Asp	Val
			100					105						110	
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
		115					120								

<210> 292

<211> 24

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 292

ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

10 <210> 293

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 293

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 294

<211> 24

20 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

- <223> Sintético
- <400> 294
- attagttgga atagtggaag tata 24
- <210> 295
- 5 <211> 8
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial
- <220>
- <223> Sintético
- 10 <400> 295
- Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5
- <210> 296
- <211> 48
- <212> ADN
- 15 <213> Secuencia Artificial
- <220>
- <223> Sintético
- <400> 296
- gcaaaagata tgggctacgg gaactactac cactacggta tggacgtc 48
- 20 <210> 297
- <211> 16
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial
- <220>
- 25 <223> Sintético
- <400> 297
- Ala Lys Asp Met Gly Tyr Gly Asn Tyr Tyr His Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15
- <210> 298
- <211> 322
- 30 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 298

```

gatattgtat tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagggttagc agctatctag cctggtagca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctgtgat gcatcccaca gggcactcgc catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggctatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac                                     322
    
```

5

<210> 299

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

10 <220>

<223> Sintético

<400> 299

```

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

<210> 300

15 <211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

20 <400> 300

cagagtgtta gcagctat 18

<210> 301

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

5 <220>

<223> Sintético

<400> 301

Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5

<210> 302

10 <211> 9

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

15 <400> 302

gatgcatcc 9

<210> 303

<211> 3

<212> PRT

20 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 303

Asp Ala Ser
1

25 <210> 304

<211> 27

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 304

cagcagcgta gcaactggcc tacc 27

<210> 305

5 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 305

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile Thr
1 5

<210> 306

<211> 370

<212> ADN

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 306

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt cggcaagtt 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagtggga atagtggaag tataggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatatg 300
ggctacggga actactacca ctacggtatg gacgtctggg ggcaaggac cacggtcacc 360
gtctcctcag                                     370
    
```

20 <210> 307

<211> 123

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> Sintético

<400> 307

ES 2 527 297 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 Val 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 Asp Met Gly Tyr Gly Asn Tyr Tyr His Tyr Gly Met Asp Val
 100          105          110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115          120

```

<210> 308

<211> 322

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 308

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agctatntag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctgtgat gcacccaca gggccactcg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagatthtg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggcctatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac                                     322

```

10 <210> 309

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 309

ES 2 527 297 T3

```

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

```

<210> 310

<211> 370

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 310

```

gaagtgcagc tggtaggagtc tgggggagggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcc tgcactgggt cgggcaagct 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagtggga atagtggaag tataggctat 180
gctgactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatatg 300
ggctacggga actactacca ctacggtatg gacgtctggg ggcaagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag                                     370

```

10 <210> 311

<211> 123

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 311

ES 2 527 297 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	Asp	Met	Gly	Tyr	Gly	Asn	Tyr	Tyr	His	Tyr	Gly	Met	Asp	Val
			100					105					110		
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
		115					120								

<210> 312

<211> 322

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 312

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agctatttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggtgc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggctatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac                                     322

```

10 <210> 313

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 313

ES 2 527 297 T3

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

<210> 314

<211> 370

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 314

```

gaagtgcagc  tgggtggagtc  tggggggaggc  ttggtacagc  ctggcagggtc  cctgagactc  60
tcctgtgcag  cctctggctt  cacctttcgt  gattatgcca  tgcactgggt  cgggcaagtt  120
ccagggaagg  gcctagaatg  ggtctcaggc  attagttgga  atagagggtac  tataggctat  180
gcggaactctg  tgaagggccg  attcaccatc  tccagagaca  acgccaagaa  ctccctgttt  240
ctgcaaatga  acagtctgag  agctgatgac  acggccttgt  attactgtgc  aaaagatcat  300
tactatgggt  cggggagtcc  ctacggtatg  gacgtctggg  gccaaaggac  cacggtcacc  360
gtctcctcag                                     370

```

10 <210> 315

<211> 123

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 315

ES 2 527 297 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	Arg	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	Arg	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	Phe
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Asp	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ala	Lys	Asp	His	Tyr	Tyr	Gly	Ser	Gly	Ser	Pro	Tyr	Gly	Met	Asp	Val
			100					105					110		
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser					

115

120

<210> 316

<211> 24

5 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 316

10 ggcttcacct ttcgtgatta tgcc 24

<210> 317

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<223> Sintético

<400> 317

Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala
1 5

<210> 318

20 <211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 318

attagttgga atagaggtac tata 24

<210> 319

5 <211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 319

Ile Ser Trp Asn Arg Gly Thr Ile
1 5

<210> 320

<211> 48

<212> ADN

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 320

gcaaaagatc attactatgg ttcggggagt ccttacgga tggacgtc 48

20 <210> 321

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> Sintético

<400> 321

Ala Lys Asp His Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Pro Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 322

<211> 322

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

5 <400> 322

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctggctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc aagtacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaga gggtcactgg catcccaggc 180
aggctcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccacagcag cctagagcct 240
gaagattttg cactttatta ctgtcagcag agtagcaact ggccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgag tggagattaa ac                                     322
    
```

<210> 323

<211> 107

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 323

```

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

15 <210> 324

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

20 <223> Sintético

<400> 324

cagagtgtta gcaagtac 18

<210> 325

<211> 6

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 325

Gln Ser Val Ser Lys Tyr
1 5

10 <210> 326

<211> 9

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 326

gatgcatcc 9

<210> 327

<211> 3

20 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 327

25 Asp Ala Ser
1

<210> 328

<211> 27

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

30 <220>

<223> Sintético

<400> 328

cagcagagta gcaactggcc gatcacc 27

<210> 329

5 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 329

Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Ile Thr
1 5

<210> 330

<211> 370

<212> ADN

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 330

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggctt cacctttcgt gattatgcca tgcactgggt ccggcaagtt 120
ccaggggaagg gcctagaatg ggtctcaggc attagttgga atagaggta tataggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgttt 240
ctgcaaataga acagtctgag agctgatgac acggccttgt attactgtgc aaaagatcat 300
tactatggtt cggggagtc ctacggtatg gacgtctggg ggcaaggac cacggtcacc 360
gtctcctcag                                     370
    
```

20 <210> 331

<211> 123

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> Sintético

<400> 331

ES 2 527 297 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 Arg 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 Arg 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 Phe
65           70           75           80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
          85           90           95
Ala Lys Asp His Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Pro Tyr Gly Met Asp Val
          100          105          110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
          115           120

```

<210> 332

<211> 322

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 332

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccageccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc aagtacttag cctggtagca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaga ggggtcactgg catcccaggc 180

```

```

aggctcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatoagcag cctagagcct 240
gaagattttg cactttatta ctgtcagcag agtagcaact ggccgatcac ctteggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac                                     322

```

10 <210> 333

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 333

ES 2 527 297 T3

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

<210> 334

<211> 370

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 334

```

gaagtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggctt cacctttcgt gattatgccca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccaggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagaggtac tataggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatcat 300
tactatggtt cggggagtc ctacgggatg gacgtctggg ggcaaggac cacggtcacc 360
gtctctcag                                     370
    
```

10 <210> 335

<211> 123

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 335

ES 2 527 297 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	Arg	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	Arg	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	Asp	His	Tyr	Tyr	Gly	Ser	Gly	Ser	Pro	Tyr	Gly	Met	Asp	Val
			100					105					110		
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
		115						120							

<210> 336

<211> 322

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 336

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc aagtacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggctc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag agtagcaact ggccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac                                     322
    
```

10 <210> 337

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 337

ES 2 527 297 T3

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

<210> 338

<211> 379

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 338

```

gaagagcaac tgggtggagtc tgggggagac ttggtacagc ctggcaggtc cctgaggctc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttcat gattacacca tgcactgggt cgggcaagct 120
ccaggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagtggga atagtggaag tctaggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg atcaccatc tccagagaca acgccaagaa gtccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttat attactgtgc aaaagatccc 300
tcttatgggt cggggtcgta tcaactcctac tacggaatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcactg tctcctcag                                     379
    
```

10 <210> 339

<211> 126

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 339

ES 2 527 297 T3

Glu	Glu	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Asp	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	His	Asp	Tyr
			20						25				30		
Thr	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	Leu	Gly	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	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ala	Lys	Asp	Pro	Ser	Tyr	Gly	Ser	Gly	Ser	Tyr	His	Ser	Tyr	Tyr	Gly
			100					105					110		
Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser		
		115					120						125		

<210> 340

<211> 24

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 340

ggattcacct tcatgatta cacc 24

10 <210> 341

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 341

Gly Phe Thr Phe His Asp Tyr Thr
1 5

<210> 342

<211> 24

20 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 342

atagttgga atagtggaag tcta 24

<210> 343

5 <211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 343

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Leu
1 5

<210> 344

<211> 57

<212> ADN

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 344

gcaaaagatc cctcttatgg ttcggggctg taccactcct actacggaat ggacgtc 57

20 <210> 345

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> Sintético

<400> 345

Ala Lys Asp Pro Ser Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr His Ser Tyr Tyr Gly
1 5 10 15
Met Asp Val

<210> 346

<211> 322

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <223> Sintético

<400> 346

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgct gggccagtca gagtattagc aggtacttag tctggtacca acagaaatgt 120
ggccaggcac ccagactcct catctatgaa gcacttaaga gggccacogg catcccagtc 180
    
```

```

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagtct 240
gaagattttg cagtttatta ttgtcagcag cgtttcaatt ggcctctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322
    
```

<210> 347

<211> 107

10 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 347

```

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

15

<210> 348

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

ES 2 527 297 T3

<223> Sintético

<400> 348

cagagtatta gcaggtac 18

<210> 349

5 <211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 349

Gln Ser Ile Ser Arg Tyr
1 5

<210> 350

<211> 9

<212> ADN

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 350

gaagcatct 9

20 <210> 351

<211> 3

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> Sintético

<400> 351

Glu Ala Ser
1

<210> 352

<211> 27

30 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 352

5 cagcagcggt tcaattggcc tctcact 27

<210> 353

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

10 <220>

<223> Sintético

<400> 353

Gln Gln Arg Phe Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 354

15 <211> 379

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

20 <400> 354

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgaggctc 60
tctgtgcag cctctggatt cacctttcat gattacacca tgcactgggt cgggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggaag tctaggctat 180
goggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa gtccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttat attactgtgc aaaagatccc 300
tcttatgggt cggggtcgta tcactcctac tacggaatgg acgtctgggg gcaagggacc 360
acggtcaccg tctcctcag 379
    
```

<210> 355

<211> 126

<212> PRT

25 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 355

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	His	Asp	Tyr
			20					25					30		
Thr	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	Leu	Gly	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	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ala	Lys	Asp	Pro	Ser	Tyr	Gly	Ser	Gly	Ser	Tyr	His	Ser	Tyr	Tyr	Gly
			100					105					110		
Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser		
		115					120						125		

<210> 356

<211> 322

5 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 356

	gaaattgtgt	tgacacagtc	tccagccacc	ctgtctttgt	ctccagggga	aagagccacc	60
	ctctcctgct	gggccagtca	gagtattagc	aggtacttag	tctggtacca	acagaaatgt	120
	ggccaggcac	ccagactcct	catctatgaa	gcatctaaga	gggccaccgg	catcccagtc	180
	aggttcagtg	gcagtgggtc	tgggacagac	ttcactctca	ccatcagcag	cctagagtct	240
	gaagattttg	cagtttatta	ttgtcagcag	cgtttcaatt	ggcctctcac	tttcggcgga	300
10	gggaccaagg	tggagatcaa	ac				322

<210> 357

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<223> Sintético

<400> 357

ES 2 527 297 T3

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

100

105

<210> 358

<211> 379

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 358

```

gaagtgcagc  tgggtggagtc  tggggggaggc  ttggtacagc  ctggcagggtc  cctgagactc  60
tcctgtgcag  cctctggatt  cacctttcat  gattacacca  tgcactgggt  cggcaagct  120
ccagggaagg  gcctggagtg  ggtctcaggt  attagtggga  atagtggaag  tctaggctat  180
gcggactctg  tgaagggccg  attcaccatc  tccagagaca  acgccaagaa  ctccctgtat  240
ctgcaaatga  acagtctgag  agctgaggac  acggccttgt  attactgtgc  aaaagatccc  300
tcttatgggt  cggggtcgta  tcaactcctac  tacggaatgg  acgtctgggg  gcaagggacc  360
acggtcaccg  tctcctcag  379

```

10 <210> 359

<211> 126

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 359

ES 2 527 297 T3

```

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

```

<210> 360

<211> 322

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 360

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtcg gagtattagc aggtacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggtc ccaggtcct catctatgaa gcatctaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtttcaatt ggctctcac ttctggcgga 300

```

```

gggaccaagg tggagatcaa ac 322

```

10 <210> 361

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 361

ES 2 527 297 T3

```

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

```

<210> 362

<211> 382

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 362

```

gaagtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgaggctc 60
tctgtacag cctctggatt cacctttggt gattttccca tgcactgggt ccggcaagct 120
cccgggaagg gctctggagt ggtctcaggt attacttggg atagtggtag catagtctat 180
gcgactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag aactgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatagt 300
cactatggtt cggggaattt ttactactac tactacggta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctctc ag 382

```

10 <210> 363

<211> 127

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 363

```

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

```

ES 2 527 297 T3

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	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Lys	Asp	Ser	His	Tyr	Gly	Ser	Gly	Asn	Phe	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr
			100					105					110		
Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
		115					120					125			

<210> 364

<211> 24

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 364

ggattcacct ttggtgattt tccc 24

10 <210> 365

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 365

Gly	Phe	Thr	Phe	Gly	Asp	Phe	Pro
1				5			

<210> 366

<211> 24

20 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 366

25 attacttgga atagtgtag cata 24

<210> 367

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <223> Sintético

<400> 367

Ile Thr Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 368

<211> 60

10 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 368

15 gcaaaagata gtcactatgg ttoggggaat tttactact actactacgg tatggacgtc 60

<210> 369

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> Sintético

<400> 369

Ala Lys Asp Ser His Tyr Gly Ser Gly Asn Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15
Gly Met Asp Val
20

<210> 370

25 <211> 322

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

ES 2 527 297 T3

<223> Sintético

<400> 370

```

gaaatagtga tgaagcagtc tccagccacc ctgtôtgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcaagttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgatcac ctteggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac 322
    
```

<210> 371

5 <211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 371

```

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 Lys
           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 Ile
           85           90           95

      Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
                100                105
    
```

<210> 372

<211> 18

<212> ADN

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 372

cagagtgtta gcagcaag 18

20 <210> 373

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <223> Sintético

<400> 373

Gln Ser Val Ser Ser Lys
1 5

<210> 374

<211> 9

10 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 374

15 ggtgcatcc 9

<210> 375

<211> 3

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

20 <220>

<223> Sintético

<400> 375

Gly Ala Ser
1

<210> 376

25 <211> 27

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 376

cagcagtata ataactggcc gatcacc 27

<210> 377

<211> 9

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 377

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Ile Thr
1 5

10

<210> 378

<211> 382

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<223> Sintético

<400> 378

```

gaagtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgaggctc 60
tctgtacag cctctggatt cacctttggt gatthtccca tgcactgggt ccggcaagct 120
cccgggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attacttggg atagtggtag catagtctat 180
gaggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag aactgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatagt 300
cactatgggt cggggaattt ttactactac tactacggta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc ag 382
    
```

<210> 379

20 <211> 127

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

25 <400> 379

ES 2 527 297 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 Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Phe
      20           25           30
Pro Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
      35           40           45
Ser Gly Ile Thr Trp Asn Ser Gly Ser Ile Val 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 Thr Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
      85           90           95
Ala Lys Asp Ser His Tyr Gly Ser Gly Asn Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
      100          105          110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
      115          120          125

```

<210> 380

<211> 322

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 380

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcaagttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgatcac ctteggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac                                     322

```

10 <210> 381

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 381

ES 2 527 297 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	Lys
			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	Ile
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys					
			100					105							

<210> 382

<211> 382

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 382

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttggt gattttccca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccaggaagg gcttgagtg ggtctcaggt attacttggga atagtggtag cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatagt 300
cactatggtt cggggaattt ttactactac tactacggta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc ag                                     382
    
```

10 <210> 383

<211> 127

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 383

ES 2 527 297 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	Gly	Asp	Phe
			20					25					30		
Pro	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Gly	Ile	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Ile	Gly	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Lys	Asp	Ser	His	Tyr	Gly	Ser	Gly	Asn	Phe	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr
			100						105					110	
Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
		115					120							125	

<210> 384

<211> 322

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 384

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcaagtag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac                                     322

```

10 <210> 385

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 385

ES 2 527 297 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	Lys
			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	Ile
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys					
			100					105							

<210> 386

<211> 355

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 386

```

caggttcagc tgtttcagtc tggaactgag gtgaagaaga ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcttgcaagg cttctgggta cacctttacc ttctatggta tcacctgggt ggcacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcggcgctt acaatggtga cacaagctat 180
gcacagaagg tccagggcag agtcacaatg acaacagatt catccacgaa cacagcctac 240
atggaactga ggagcctgag atctgacgat acggccgtgt attactgtgc gagaagtaca 300
actacaaccc cctttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcag      355

```

10 <210> 387

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 387

ES 2 527 297 T3

```

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

```

<210> 388

<211> 24

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 388

ggttacacct ttaccatcta tagt 24

10 <210> 389

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Sintético

<400> 389

```

Gly Tyr Thr Phe Thr Phe Tyr Gly
 1          5

```

<210> 390

<211> 24

20 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

ES 2 527 297 T3

<223> Sintético

<400> 390

atcggcgctt acaatggtga caca 24

<210> 391

5 <211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 391

Ile Gly Ala Tyr Asn Gly Asp Thr
1 5

<210> 392

<211> 33

<212> ADN

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 392

gcgagaagta caactacaac ccccttgac tac 33

20 <210> 393

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> Sintético

<400> 393

Ala Arg Ser Thr Thr Thr Thr Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 394

<211> 355

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

5 <400> 394

```

caggttcagc tgtttcagtc tggaaactgag gtgaagaaga ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc ttctatggta tcacctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcggcgctt acaatggtga cacaaactat 180
gcacagaagg tccagggcag agtcacaatg acaacagatt catccacgaa cacagcctac 240
atggaactga ggagcctgag atctgacgat acggccgtat attactgtgc gagaagtaca 300
actacaacc cctttgacta ttggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcag      355
    
```

<210> 395

<211> 118

<212> PRT

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 395

```

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

15 <210> 396

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

20 <223> Sintético

ES 2 527 297 T3

<400> 396

ggttacacct ttaccatcta tagt 24

<210> 397

<211> 8

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 397

10 Gly Tyr Thr Phe Thr Phe Tyr Gly
1 5

<210> 398

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

15 <220>

<223> Sintético

<400> 398

atcggcgctt acaatggtga caca 24

<210> 399

20 <211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

25 <400> 399

Ile Gly Ala Tyr Asn Gly Asp Thr
1 5

<210> 400

<211> 33

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 400

5 gcgagaagta caactacaac ccccttgac tat 33

<210> 401

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

10 <220>

<223> Sintético

<400> 401

Ala	Arg	Ser	Thr	Thr	Thr	Thr	Pro	Phe	Asp	Tyr
1				5					10	

<210> 402

15 <211> 355

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

20 <400> 402

```

caggttcagc tgggtgcagtc tggacctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgagggtc 60
tctgcaagg cttctgggta cacctttacc atctatagta tcacctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg aacagcgctt acaatgggaa cacaaactat 180

```

```

gcacagaagg tccagggcag agtcaccatg aacacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggaactga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagaagtaca 300
actgtaaccc ctttgacta ctggggccag ggaacctggt tcacctgtct ctcag 355

```

<210> 403

<211> 118

<212> PRT

25 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 403

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

<210> 404

5 <211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 404

ggttacacct ttaccatcta tagt 24

<210> 405

<211> 8

<212> PRT

15 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 405

Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ile	Tyr	Ser
1				5			

20 <210> 406

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 406

5 aacagcgctt acaatgggaa caca 24

<210> 407

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

10 <220>

<223> Sintético

<400> 407

Asn Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr
1 5

<210> 408

15 <211> 33

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

20 <400> 408

gcgagaagta caactgtaac ccccttgac tac 33

<210> 409

<211> 11

<212> PRT

25 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 409

Ala Arg Ser Thr Thr Val Thr Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 410

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

5 <220>

<223> Sintético

<220>

<221> VARIANT

<222> (1)...(8)

10 <223> Xaa = Cualquier Aminoácido

<400> 410

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 411

<211> 8

15 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<220>

20 <221> VARIANT

<222> (1)...(8)

<223> Xaa = Cualquier Aminoácido

<400> 411

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

25 <210> 412

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<220>

<221> VARIANT

<222> (1)...(19)

5 <223> Xaa = Cualquier Aminoácido

<400> 412

Xaa
 1 5 10 15
 Xaa Xaa Xaa

<210> 413

<211> 6

10 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<220>

15 <221> VARIANT

<222> (1) ... (6)

<223> Xaa = Cualquier Aminoácido

<400> 413

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

20 <210> 414

<211> 3

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> Sintético

<220>

<221> VARIANT

<222> (1)...(3)

<223> Xaa = Cualquier Aminoácido

<400> 414

Xaa Xaa Xaa
1

<210> 415

<211> 9

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<220>

10 <221> VARIANT

<222> (1)...(9)

<223> Xaa = Cualquier Aminoácido

<400> 415

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

15 <210> 416

<211> 330

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

20 <223> Sintético

<400> 416

ES 2 527 297 T3

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

Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
			180					185					190		
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
		195					200					205			
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
	210					215					220				
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu
225					230					235					240
Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
			245						250					255	
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
		260						265					270		
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
		275					280					285			
Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
	290					295					300				
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
305					310					315					320
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys						
				325					330						

<210> 417

<211> 327

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 417

ES 2 527 297 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 Ser Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240

 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 418

<211> 327

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 418

ES 2 527 297 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

- 5 1. Un anticuerpo humano o un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que se une específicamente al CD20 humano y que es capaz de inducir una citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) en una estirpe celular de célula B de linfoma de no Hodgkin con una concentración de anticuerpo de 1 nM o menor, exhibe un EC_{50} de 0,2 nM o menos según se mide en células Daudi o un EC_{50} de 0,4 nM o menos según se mide en células RL y aumentar el tiempo de supervivencia libre de síntomas 9 veces o más cuando se administra por vía intravenosa a una dosis de 10 mg/kg a ratones injertados con estirpe celular Raji de linfoma de célula B de no Hodgkin, con relación a ratones SCID injertados con estirpe celular Raji de linfoma de célula B de no Hodgkin que recibe 10 mg/kg de un control Fc humano, en donde el anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende:
- 10 - una región determinante de complementariedad de cadena pesada 1 (HCDR1) y una CDR1 de cadena ligera (LCDR1), en donde la HCDR1 y LCDR1 son de la SEQ ID NO:341 y 349;
- una región determinante de complementariedad de cadena pesada 2 (HCDR2) y una CDR2 de cadena ligera (LCDR2), en donde la HCDR2 y LCDR2 son de la SEQ ID NO: 343 y 351; y
- 15 - una región determinante de complementariedad de cadena pesada 3 (HCDR3) y una CDR3 de cadena ligera (LCDR3), donde la HCDR3 y LCDR3 son de la SEQ ID NO:345 y 353;
- 20 2. Un anticuerpo humano o un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que se une específicamente al CD20 humano y que es capaz de inducir citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) con una concentración de anticuerpo de aproximadamente 5 nM o menor, en una estirpe celular de linfoma de célula B de no Hodgkin, en donde el anticuerpo o fragmento del mismo comprende una secuencia de región variable de cadena pesada (HCVR) y una secuencia de región variable de cadena ligera (LCVR), en donde que las secuencias de HCVR y LCVR son de la SEQ ID NO: 339 y 347.
3. El anticuerpo humano o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 2, en donde la concentración de anticuerpo requerida para inducir CDC es 1 nM o menor.
- 25 4. El anticuerpo humano o fragmento de unión a antígeno de acuerdo con la reivindicación 3, se caracteriza adicionalmente por exhibir un EC_{50} de 0,2 nM o menor, según se mide en células Daudi, o un EC_{50} de 0,4 nM o menor, que se mide mediante células RL.
5. Un anticuerpo humano o un fragmento de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que se caracteriza por exhibir un K_D o EC_{50} de por lo menos 10^{-11} M, cuando se mide mediante unión al antígeno presentado sobre la superficie celular.
- 30 6. Una molécula de ácido nucleico que codifica el anticuerpo humano o fragmento de anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 5.
7. Un vector de expresión que comprende la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 6.
- 35 8. Un método para producir un anticuerpo anti-CD20 humano o un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo, que comprende las etapas de introducir el vector de expresión de acuerdo con la reivindicación 7 en una célula anfitriona aislada, cultivar la célula bajo condiciones que permiten la producción del anticuerpo o del fragmento de anticuerpo, y recuperar el anticuerpo o fragmento de anticuerpo producido de esta manera.
9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la célula anfitriona es una célula *E. coli*, una célula CHO, o una célula COS.
- 40 10. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
11. Un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso para atenuar o inhibir una enfermedad o afección mediada por CD20 en un humano, en donde la enfermedad o afección se selecciona de linfoma no Hodgkin, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, leucemia linfocítica crónica, y enfermedades inflamatorias.
- 45 12. Uso de un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la fabricación de un medicamento para uso para atenuar o inhibir una enfermedad o afección mediada por CD20 en un humano, en donde la enfermedad o afección se selecciona del grupo que

consiste de linfoma no Hodgkin, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, leucemia linfocítica crónica, y enfermedades inflamatorias.

Figura 1

