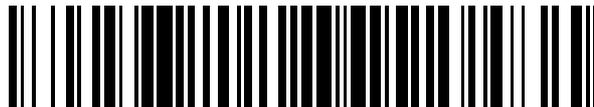


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 600**

51 Int. Cl.:

C07K 14/61 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2008 E 08788565 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.12.2014 EP 2209798**

54 Título: **Polipéptidos de hormona de crecimiento modificada**

30 Prioridad:

10.10.2007 US 979010 P
11.10.2007 GB 0719818

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.03.2015

73 Titular/es:

ASTERION LIMITED (100.0%)
WESTERN BANK FIRTH COURT
SHEFFIELD S10 2TN, GB

72 Inventor/es:

ARTYMIUK, PETER;
ROSS, RICHARD A. y
SAYERS, JON

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 532 600 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

Polipéptidos de hormona de crecimiento modificada

La invención se refiere a proteínas de fusión de hormona de crecimiento modificada y a dímeros que comprenden dichas proteínas de fusión; a moléculas de ácido nucleico que codifican dichas proteínas y a métodos de tratamiento que utilizan dichas proteínas.

La hormona de crecimiento (GH) es una hormona anabólica de citoquina importante para el crecimiento lineal en la infancia y la composición corporal normal en adultos. La regulación de la actividad de la GH es compleja e implica numerosos agonistas y antagonistas polipeptídicos y peptídicos interaccionantes. La GH puede mediar sus efectos o bien directamente mediante la unión al receptor de la hormona de crecimiento o bien indirectamente estimulando la producción de Factor de crecimiento de tipo insulínico 1 (IGF-1). Un papel principal de la GH es por lo tanto la estimulación del hígado para producir IGF-1. Además, la secreción de GH está controlada por dos hormonas peptídicas con actividades opuestas. La hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) es un péptido de 44 aminoácidos producido por el núcleo arcuato del hipotálamo. Funciona estimulando la producción de GH por la glándula pituitaria anterior. La somatostatina es una hormona peptídica que se opone a los efectos de GHRH y es procesada a partir de un pre-propéptido más grande a una forma de 14 y 28 aminoácidos. La somatostatina es secretada por células neuroendocrinas del núcleo periventricular del hipotálamo al sistema portal hipotálamo-hipofisario que conecta con la glándula pituitaria anterior donde inhibe la secreción de GH.

La GH se une sucesivamente con dos receptores de hormona de crecimiento unidos a la membrana (GHR) a través de dos sitios separados sobre la GH referidos como sitio 1 y sitio 2. El sitio 1 es un sitio de unión de alta afinidad y el sitio 2 es un sitio de baja afinidad. Una única molécula de GH se une a 1 GHR a través del sitio 1. Un segundo GHR es reclutado a continuación a través del sitio 2 para formar un complejo GHR:GH:GHR. El complejo es internalizado a continuación y activa una cascada de transducción de la señal que conduce a cambios en la expresión génica. El dominio extracelular de GHR existe en forma de dos dominios conectados cada uno de aproximadamente 100 aminoácidos (SD-100), siendo el dominio SD-100 C-terminal (b) el más próximo a la superficie celular y estando el dominio SD-100 N-terminal (a) más alejado. Es un cambio conformacional en estos dos dominios el que se produce durante la unión de la hormona con la formación del complejo trimérico GHR-GH-GHR.

El exceso de GH está asociado con numerosos estados de enfermedad; por ejemplo la acromegalia y el gigantismo pituitario. La mayor parte de los casos de exceso de GH resulta de un tumor de la pituitaria en las células somatotrofas de la glándula pituitaria anterior. Estos tumores son benignos y aumentan gradualmente la secreción de GH. Los síntomas de exceso de hormona de crecimiento incluyen el engrosamiento de los huesos de la mandíbula, los dedos de las manos y los dedos de los pies, la presión sobre los nervios/músculos y la resistencia a la insulina. El tratamiento original para el exceso de GH relacionado con un tumor es la eliminación quirúrgica del tumor de la pituitaria. Recientemente, el uso de antagonistas de GH para inhibir la señalización de GH se está volviendo el tratamiento preferido debido a su naturaleza no invasiva. Los antagonistas de GH pueden ser o bien formas recombinantes de somatostatina o bien análogos de somatostatina (p. ej., octreótido, lanreotido) o bien GH modificada.

Se proporciona una revisión de los antagonistas de GH modificada en Kopchick (2003) European Journal of Endocrinology 148; S21-25 que describe un antagonista de GH disponible en el mercado denominado pegvisomant que combina una modificación de GH humana en G120 con la adición de polietilenglicol para incrementar el peso molecular de la GH modificada. Un problema asociado con la administración de hormona de crecimiento es su rápido aclaramiento mediante filtración renal y/o proteólisis. La adición de polietilenglicol reduce esta pérdida. Sin embargo, se sabe que el polietilenglicol reduce la afinidad de GH por GHR y por lo tanto para compensar esta reducción de la afinidad es necesario administrar cantidades elevadas de GH modificada. Esto puede dar como resultado efectos secundarios. Sería deseable proporcionar un antagonista de GH modificada que pueda ser administrado a una dosificación reducida evitando de ese modo los problemas asociados con el pegvisomant. Esto puede ser una reducción o bien de la cantidad administrada o bien una reducción en la frecuencia de administración.

En la solicitud co-pendiente de los autores de la presente invención WO03/070765, los autores de la presente invención describen proteínas de fusión de GH modificada que incluyen modificaciones en el sitio 1 y el sitio 2 de GH. Estas moléculas de GH modificada se fusionan a un dominio extracelular de GHR. Los autores de la presente invención describen en la presente memoria proteínas de fusión de GH modificada que tienen una vida media en suero considerablemente prolongada y forman dímeros que pueden estar relacionados con la farmacocinética mejorada de estas proteínas de fusión o bien reduciendo su aclaramiento renal o bien protegiendo la GH modificada de la proteólisis. Los perfiles farmacocinéticos mejorados de estas proteínas de fusión de hormona de crecimiento permitirán regímenes de tratamiento que no requieran administraciones múltiples y reduzcan los efectos secundarios no deseados.

De acuerdo con un aspecto de la invención se proporciona una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de ácido nucleico representada en el SEQ ID NO: 22 o una secuencia de ácido nucleico representada en el SEQ ID NO: 23 caracterizadas porque dicha molécula de ácido nucleico codifica un polipéptido que tiene actividad antagonista del receptor de la hormona de crecimiento.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre una secuencia de aminoácidos representada en el SEQ ID NO: 24 o una secuencia de aminoácidos representada en el SEQ ID NO: 32, en donde dicho polipéptido tiene actividad antagónica del receptor de la hormona de crecimiento.

- 5 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un homodímero que comprende dos polipéptidos que comprenden o consisten en el SEQ ID NO: 24.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un homodímero que comprende dos polipéptidos que comprenden o consisten en el SEQ ID NO: 32.

- 10 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un vector que comprende una molécula de ácido nucleico de acuerdo con la invención.

En una realización preferida de la invención dicho vector es un vector de expresión adaptado para expresar la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la invención.

- 15 No es necesario que un vector que incluye uno o varios ácidos nucleicos de acuerdo con la invención incluya un promotor u otra secuencia reguladora, concretamente si el vector se va a utilizar para introducir el ácido nucleico en células para la recombinación en el genoma para su transfección estable. Preferiblemente, el ácido nucleico del vector está conectado operablemente a un promotor apropiado u otros elementos reguladores para la transcripción en una célula anfitriona. El vector puede ser un vector de expresión bifuncional que funciona en múltiples anfitriones. Por "promotor" se quiere significar una secuencia de nucleótidos aguas arriba del sitio de inicio de la transcripción y que contiene todas las regiones reguladoras requeridas para la transcripción. Los promotores adecuados incluyen
20 promotores constitutivos, específicos de tejidos, inducibles, de desarrollo u otros para la expresión en células eucarióticas o procarióticas. "Conectado operablemente" significa unido como parte de la misma molécula de ácido nucleico, situado y orientado adecuadamente para el inicio de la transcripción a partir del promotor. Un ADN conectado operablemente a un promotor "está bajo la regulación del inicio de la transcripción" del promotor.

En una realización preferida el promotor es un promotor constitutivo, inducible o regulable.

- 25 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una célula transfectada o transformada con una molécula de ácido nucleico o vector de acuerdo con la invención.

Preferiblemente dicha célula es una célula eucariótica. Alternativamente dicha célula es una célula procariótica.

- 30 En una realización preferida de la invención dicha célula se selecciona del grupo que consiste en; una célula fúngica (p. ej. *Pichia spp*, *Saccharomyces spp*, *Neurospora spp*); una célula de insecto (p. ej. *Spodoptera spp*); una célula de mamífero (p. ej. célula COS, célula CHO); una célula vegetal.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un polipéptido de acuerdo con la invención que incluye un excipiente o portador.

En una realización preferida de la invención dicha composición farmacéutica se combina con un agente terapéutico adicional.

- 35 Cuando se administra la composición farmacéutica de la presente invención, se administra en preparaciones farmacéuticamente aceptables. Tales preparaciones pueden contener rutinariamente concentraciones farmacéuticamente aceptables de sal, agentes tamponadores, conservantes, portadores compatibles, y opcionalmente otros agentes terapéuticos.

- 40 Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar mediante cualquier ruta convencional, incluyendo inyección. La administración y la aplicación pueden ser, por ejemplo, oral, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intracavitaria, intra-articular, subcutánea, tópica (ojos), dérmica (p. ej. un inserto soluble lipídico en crema en la piel o la membrana mucosa), transdérmica, o intranasal.

- 45 Las composiciones farmacéuticas de la invención se administran en cantidades eficaces. Una "cantidad eficaz" es aquella cantidad de fármacos/composiciones que sola, o junto con dosis adicionales o fármacos sinérgicos, produce la respuesta deseada. Esto puede implicar solamente ralentizar el progreso de la enfermedad temporalmente, aunque más preferiblemente, implica detener el progreso de la enfermedad de manera permanente. Esto se puede controlar mediante métodos rutinarios o se puede controlar de acuerdo con métodos de diagnóstico.

- 50 Las dosis de las composiciones farmacéuticas administradas a un sujeto se pueden seleccionar de acuerdo con diferentes parámetros, en particular de acuerdo con el modo de administración utilizado y el estado del sujeto (esto es, edad, sexo). Cuando se administran, las composiciones farmacéuticas de la invención se aplican en cantidades farmacéuticamente aceptables y en composiciones farmacéuticamente aceptables. Cuando se utilizan en medicina, las sales deben ser farmacéuticamente aceptables, pero se pueden utilizar convenientemente sales no farmacéuticamente aceptables para preparar sales farmacéuticamente aceptables de las mismas y no se excluyen del alcance de la invención. Tales sales farmacológicamente y farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se

limitan a, aquellas preparadas a partir de los siguientes ácidos: clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, maleico, acético, salicílico, cítrico, fórmico, malónico, succínico, y similares. Asimismo, se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables en forma de sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como sales de sodio, potasio o calcio.

- 5 Las composiciones farmacéuticas se pueden combinar, si se desea, con un portador farmacéuticamente aceptable. El término "portador farmacéuticamente aceptable" según se utiliza en la presente memoria representa una o más cargas, diluyentes o sustancias de encapsulación sólidos o líquidos compatibles, que son adecuados para la administración a un ser humano. El término "portador" indica un ingrediente orgánico o inorgánico, natural o sintético, con el cual se combina el ingrediente activo para facilitar su aplicación. Los componentes de las
10 composiciones farmacéuticas también son susceptibles de ser mezclados con las moléculas de la presente invención, y entre sí, de manera que no haya interacción que pueda deteriorar sustancialmente la eficacia farmacéutica deseada.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener agentes tamponadores adecuados, incluyendo: ácido acético en una sal; ácido cítrico en una sal; ácido bórico en una sal; y ácido fosfórico en una sal.

- 15 Las composiciones farmacéuticas también puede contener, opcionalmente, conservantes adecuados, tales como: cloruro de benzalconio; clorobutanol; parabenos y timerosal.

- Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar convenientemente en una forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar el agente activo con un portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En
20 general, las composiciones se preparan asociando uniformemente e íntimamente el compuesto activo con un portador líquido, un portador sólido finamente dividido, o ambos, y a continuación, si fuera necesario, conformando el producto.

- Las composiciones adecuadas para la administración oral se pueden presentar en forma de unidades discretas, tales como cápsulas, comprimidos, grageas, conteniendo cada uno una cantidad previamente determinada del
25 compuesto activo. Otras composiciones incluyen suspensiones en líquidos acuosos o líquidos no acuosos tales como jarabe, elixir o una emulsión.

- Las composiciones adecuadas para la administración parenteral comprenden convenientemente una preparación acuosa o no acuosa estéril que es preferiblemente isotónica con la sangre del receptor. Esta preparación se puede formular de acuerdo con métodos conocidos utilizando agentes dispersantes o humectantes y agentes de
30 suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, en forma de solución en 1,3-butanodiol. Entre los disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer, y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijados estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijado blando incluyendo mono- o
35 di-glicéridos sintéticos. Además, se pueden utilizar ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables. La formulación adecuada de portadores para administraciones oral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, etc. se puede encontrar en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un polipéptido de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento de exceso de hormona de crecimiento.

- 40 En un método preferido de la invención dicho polipéptido se adapta para ser administrado intravenosamente.

En un método preferido alternativo de la invención dicho polipéptido se adapta para ser administrado subcutáneamente.

En una realización preferida de la invención dicho polipéptido se administra diariamente o a intervalos de dos días; preferiblemente dicho polipéptido se administra a intervalos semanales, bisemanales o mensuales.

- 45 En una realización preferida de la invención dicho exceso de hormona de crecimiento da como resultado acromegalia.

En una realización preferida de la invención dicho exceso de hormona de crecimiento da como resultado gigantismo.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un polipéptido u homodímero de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento del cáncer.

- 50 Según se utiliza en la presente memoria, el término "cáncer" hace referencia a células que tienen capacidad de crecimiento autónomo, esto es, un estado o afección anormales caracterizados por el crecimiento de células que proliferan rápidamente. Se pretende que el término incluya todos los tipos de crecimientos cancerosos o procesos oncogénicos, tejidos metastásicos o células, tejidos u órganos transformados malignamente, con independencia del tipo histopatológico o la fase de invasividad. El término "cáncer" incluye malignidades de los diferentes sistemas de

5 órganos, tales como aquellas que afectan, por ejemplo, al pulmón, mama, tiroides, tejido linfóide, tracto gastrointestinal, y genito-urinario, así como adenocarcinomas que incluyen malignidades tales como la mayor parte de los cánceres de colon, carcinoma de células renales, cáncer de próstata y/o tumores testiculares, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, cáncer de intestino delgado y cáncer de esófago. El término "carcinoma" es reconocido en la técnica y hace referencia a malignidades de tejidos epiteliales o endocrinos incluyendo carcinomas del sistema respiratorio, carcinomas del sistema gastrointestinal, carcinomas del sistema genitourinario, carcinomas testiculares, carcinomas de mama, carcinomas prostáticos, carcinomas del sistema endocrino, y melanomas. Los carcinomas ilustrativos incluyen aquellos que se forman a partir de tejido del cuello uterino, pulmón, próstata, mama, cabeza y cuello, colon y ovario. El término "carcinoma" también incluye carcinosarcomas, p. ej., que incluyen tumores malignos compuestos por tejidos carcinomatosos y sarcomatosos. Un "adenocarcinoma" hace referencia a un carcinoma derivado de tejido glandular o en el que las células tumorales forman estructuras glandulares reconocibles. El término "sarcoma" es reconocido en la técnica y hace referencia a tumores malignos de derivación mesenquimal.

En una realización preferida de la invención dicho cáncer es cáncer de próstata.

15 En toda la descripción y en las reivindicaciones de esta memoria descriptiva, las palabras "comprenden" y "contienen" y las variaciones de las palabras, por ejemplo "que comprende" y "comprende", representan "incluyendo pero no limitado a", y no se pretende que excluya (y no excluye) otros radicales, aditivos, componentes, números enteros o etapas.

20 En toda la descripción y en las reivindicaciones de esta memoria descriptiva, el singular incluye el plural a menos que el contexto lo requiera de otro modo. En particular, cuando se utiliza el artículo indefinido, se debe entender que la especificación contempla la pluralidad así como la singularidad, a menos que el contexto lo requiera de otro modo.

Se debe entender que los rasgos, números enteros, características, compuestos, radicales o grupos químicos descritos en conjunto con un aspecto, realización o ejemplo concreto de la invención son aplicables a cualquier otro aspecto, realización o ejemplo descrito en la presente memoria a menos que sea incompatible con el mismo.

25 A continuación se describirá una realización de la invención solo como ejemplo y con referencia a las siguientes figuras:

La Tabla 1 ilustra un Análisis de Bradford de Fracciones 1B8v2;

30 Figura 1a 1B8v0: Consiste en GH (contiene una mutación en el sitio 1) unida a GHR extracelular (dominios 1 y 2) a través de un conector G4Sx4: este constructo contiene sitios para enzimas de restricción en torno a la región conectora y en el extremo 3'; la Figura 1b es la secuencia de aminoácidos codificada;

Figura 2a 1B8v1: Esta molécula deriva de 1B8v0 pero no contiene una secuencia extraña en los extremos 5' y 3' y contiene un conector G4Sx4; la Figura 2b es la secuencia de aminoácidos codificada;

Figura 3a 1B8v2: Esta molécula deriva de 1B8v0 pero no contiene una secuencia extraña y contiene un conector G4Sx5; la Figura 3b es la secuencia de aminoácidos codificada;

35 Figura 4a 1B8v3: Esta molécula deriva de 1B8v0 pero no contiene una secuencia extraña y no contiene conector; la Figura 4b es la secuencia de aminoácidos codificada;

Figura 5a 1B9v0: Consiste en GH (contiene mutaciones en el sitio 1 y el sitio 2) unida a GHR (dominios 1 y 2) a través de un conector G4Sx4: este constructo contiene sitios para enzimas de restricción en torno a la región conectora y en el extremo 3'; la Figura 5b es la secuencia de aminoácidos codificada;

40 Figura 6a 1B9v1: Esta molécula deriva de 1B9v0 pero no contiene una secuencia extraña en los extremos 5' y 3' y contiene un conector G4Sx4; la Figura 6b es la secuencia de aminoácidos codificada;

Figura 7a 1B9v2: Esta molécula deriva de 1B9v0 pero no contiene una secuencia extraña y contiene un conector G4Sx5; la Figura 7b es la secuencia de aminoácidos codificada;

45 Figura 8a 1B9v3: Esta molécula deriva de 1B9v0 pero no contiene una secuencia extraña y no contiene conector; la Figura 8b es la secuencia de aminoácidos codificada;

La Figura 9 ilustra la estrategia de ligación básica para la subclonación de la molécula de G120R en un plásmido de expresión de mamífero;

La Figura 10 ilustra la construcción de 1B9v0;

50 La Figura 11 ilustra un fragmento 1B8 v2: Nar1-AvrII (524 pb). La nueva región conectora se muestra en negrita, con el sitio para la enzima de restricción subrayado. Este fragmento se ligó al plásmido pGHsecTag-1B8v1 para producir el plásmido, pGHsecTag-1B8v2;

Figura 12: Ilustra el fragmento 1B9 v2: Nar1-AvrII (524 pb). La nueva región conectora se muestra en negrita, con el sitio para la enzima de restricción subrayado. Este fragmento se ligó al plásmido pGHsecTag-1B9v1 para producir el plásmido, pGHsecTag-1B9v2;

5 La Figura 13 muestra una transferencia Western utilizando un anticuerpo específico para GH para detectar la expresión tanto de 1B8v2 (calles 1 y 2) como de 1B9v2 (calle 3) a partir del medio de cultivo celular de una línea celular CHO Flp-In. Las muestras son del tamaño correcto esperado para cada proteína (~75 kDa) y no muestran signos de degradación;

10 La Figura 14 ilustra que en presencia (+) de rhGH 0,5 nM, las muestras de medio de líneas celulares estables tanto 1B8v2 como 1B9v2 son capaces de ejercer antagonismo sobre las acciones de rhGH. En ausencia (-) de GH 0,5 nM ninguna de las molécula muestra bioactividad. Se muestra la curva patrón para GH (0 - 5 nM);

La Figura 15a muestra el análisis SDS-PAGE de fracciones de proteína purificada por medio de tinción de Coomassie. La imagen demuestra que la proteína purificada (1B8v2) tiene el tamaño correcto esperado (~75 kDa) y que no son visibles productos degradados de peso molecular inferior; la Figura 15b muestra el análisis SDS-PAGE de 1B9v2;

15 Figura 16a Después de la administración SC de 1B8 los niveles de proteína en suero alcanzan el máximo a las 24 hrs de la inyección. 1B8 todavía se puede detectar a los 10 días de la administración; Figura 16b Después de la administración IV los niveles de proteína en suero de 1B8 alcanzan un máximo 1 hora después de la inyección y después caen drásticamente;

20 Figura 17a Transferencia Western de muestras de PAGE-Nativa: 1; fusión GH nativa 1B7v0, 2: GH nativa 1B7v1, 3: GH nativa 1B7v2, 4: GH nativa 1B7v3, 5: fusión GH modificada 1B8. Todas las muestras muestran una doble banda distinta, característica de una formación de monómero y dímero; Figura 17b el gel teñido con Coomassie equivalente que ilustra la formación de dímero;

La Figura 18 ilustra el % de ganancia de peso en conejos blancos NZ a lo largo de 12 días comparando 5 dosis de pegvisomant administradas con dosis individuales de 1B8 e 1B9; y

25 La Figura 19 ilustra PK de 1B8 en conejos blancos NZ a lo largo de 250 horas.

Materiales y Métodos

Construcción de la molécula antagonista 1B8

30 La molécula ha sido construida para mutar el aminoácido glicina 120 a arginina en el sitio 2 (sitio de baja afinidad) de la molécula de GH (G120R). La unión de la molécula de GH al receptor de GH a través del sitio 1 de alta afinidad no resulta afectada, sin embargo la unión al receptor a través del sitio 2 de GH resulta inhibida por el grupo lateral voluminoso de la molécula de arginina.

35 Previamente se había empleado una estrategia de PCR para generar una molécula de GH que contuviera la mutación G120R y mediante el uso de sitios de restricción adecuados permitiera la clonación de esta molécula en el plásmido de expresión pTrc-His para producir el clon pTrc-His-1A7 (G120R conectado al dominio B extracelular de GHR).

A continuación se separó por corte de este vector un fragmento Bsu36I-Not 1 de 300 pb y se ligó en el plásmido de expresión de mamífero pGHsecTag-1B7 (GH unida a los dominios extracelulares A y B de GHR) para producir pGHsecTag-1B8 (la expresión secretada es dirigida por la señal de secreción de GH). Véase la Figura 9

Construcción de la molécula antagonista 1B9v0

40 La molécula ha sido construida para mutar los aminoácidos tanto en el sitio 1 como en el 2 de la molécula de GH. La unión de la molécula de GH al receptor de GH a través del sitio de afinidad elevada 1 es potenciada por estas mutaciones, mientras la unión al receptor a través del sitio 2 de GH es inhibida por un único cambio de glicina a arginina.

45 Se empleó una estrategia de mutación dirigida al sitio de ADN de hebra sencilla para generar una molécula de GH que contuviera mutaciones tanto en el sitio 1 como en el sitio 2. El uso de sitios de restricción adecuados permitió la clonación de esta molécula en los plásmidos de expresión pTrc-His y pET21a (+). Utilizando la PCR, se generó un clon que contenía la secuencia señal de GH (GHss) con sitios Nhe1 y Not1 limítrofes. Este se ligó en el plásmido de expresión de mamífero pGHsecTag-1B8v0 (GH unida a los dominios extracelulares A y B de GHR) para producir pGHsecTag-1B9v0 (la expresión secretada es dirigida por la señal de secreción de GH). Véase la Figura 10.

50 Construcción de los clones variantes tanto de 1B8v0 como de 1B9v0

El plásmido pGHsecTag-1B7v3 se digirió utilizando las enzimas de restricción HindIII-EcoRV y el fragmento ligado en los plásmidos pGHsecTag-1B8v0 y 1B9v0 para construir los plásmidos pGHsecTag-1B8v1 y 1B9v1 (estas moléculas

no contienen ninguna secuencia errónea en el extremo 3' prima). La siguiente fase fue separar los sitios de restricción en torno a la región conectora para producir los plásmidos pGHseTag-1B8v2 y 1B9v2. Esto se completó utilizando la síntesis génica en la que el conector original se reemplazó por un conector G4Sx5.

5 Los siguientes fragmentos se construyeron mediante síntesis Génica con sitios de restricción limítrofes, NarI y AvrII y se ligaron a pGHsecTag-1B8v1 o 1B9v1; véanse las Figuras 11 y 12.

Bioactividad *in vitro* de moléculas variantes antagonistas

10 La bioactividad *in vitro* de cada quimera se sometió a ensayo utilizando un análisis con informador luciferasa específico para GH. Esencialmente se transfectó establemente una línea celular derivada de ser humano con el receptor de GH humano y a continuación se transfectó transitoriamente con un informador de señalización de luciferasa. Este análisis detecta niveles fisiológicos de GH, véase la Figura 14.

Purificación de moléculas antagonistas

15 Se hicieron crecer líneas celulares CHO Flp-In que expresaban tanto 1B8v2 como 1B9v2 como producto secretado en medio libre de proteína. El medio se recogió, se concentró y se clarificó antes de la purificación por afinidad. Para la purificación, se prepararon 20 ml de resina Sepharose 4 Fast Flow activada con NHS acoplada a anticuerpo monoclonal 5E1 para hGH. Típicamente la muestra de medio se concentró diez veces y se diluyó 1:1 con Tampón de Unión (Tris HCl 25 mM/NaCl 150 mM, pH 7,4) antes de la purificación.

20 El material se cargó en la columna a una velocidad de flujo de 2 ml/min. Después del lavado, la proteína unida se hizo eluir a 1 ml/min con Glicina 200 mM, pH 2,7 seguido de neutralización con Tris HCl 1 M, pH 9,0. Las muestras se analizaron mediante SDS-PAGE (véanse las Figuras 15a y 15b). Las Figuras 17a y 17b ilustran la formación de dímeros de IB9 en comparación con las quimeras de hormona de crecimiento nativa.

Estudios Farmacocinéticos de IB8

25 A 6 ratas sanas normales se les administró una inyección de una única dosis de proteína 1 nMol (75 µg), o bien subcutánea (SC, Figura 16a) o bien intravenosa (IV, Figura 16b). A las ratas de control se les administró vehículo solamente. Las muestras se tomaron a intervalos de tiempo a lo largo del transcurso de un período de 10 días y se analizaron para determinar la presencia de IB8 utilizando un análisis Elisa para GH de la empresa.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Asterion Limited

5 <120> Polipéptidos de Hormona del Crecimiento Modificada

<130> 0870P/WO

<140>

10 <141>

<160> 32

<170> PatentIn versión 3.3

15 <210> 1

<211> 1452

<212> ADN

<213> Artificial

20 <220>

<223> proteína de fusión de hormona de crecimiento

<400> 1

25 atggctacag gctcccggac gtccctgctc ctggcttttg gcctgctctg cctgccctgg 60

cttcaagagg gcagtgcctt cccaaccatt cccttatcca ggctttttga caacgctatg 120

ctccgcgccc atcgtctgca ccagctggcc tttgacacct accaggagt tgaagaagcc 180

tatatcccaa aggaacagaa gtattcattc ctgcagaacc cccagacctc cctctgtttc 240

tcagagtcta ttccgacacc ctccaacagg gaggaacac aacagaaatc caacctagag 300

ctgctccgca tctccctgct gctcatccag tctgtggctgg agcccgtgca gttcctcagg 360

agtgtcttcg ccaacagcct ggtgtacggc gcctctgaca gcaacgtcta tgacctccta 420

aaggacctag aggaacgcat ccaaacgctg atggggaggc tggaagatgg cagcccccg 480

actgggcaga tcttcaagca gacctacagc aagtctgaca caaactcaca caacgatgac 540

gcactactca agaactacgg gctgctctac tgcttcagga aggacatgga caaggtcgag 600

acattcctgc gcatcgtgca gtgccgctct gtggagggca gctgtggctt cggcggccgc 660

ggtggcggag gtagtggtgg cggaggtagc ggtggcggag gttctggtgg cggaggttcc 720

gaattctttt ctggaagtga ggccacagca gctatcctta gcagagcacc ctggagtctg 780

caaagtgtta atccaggcct aaagacaaat tcttctaagg agcctaaatt caccaagtgc 840

cgttcacctg agcgagagac tttttcatgc cactggacag atgaggttca tcatggtaca 900

aagaacctag gaccataca gctgttctat accagaagga aactcaaga atggactcaa 960

gaatgaaag aatgccctga ttatgtttct gctggggaaa acagctgtta cttaattca 1020

tcgtttacct ccactctgat acctattgt atcaagctaa cttagcaatgg tggtagctg 1080

gatgaaaagt gtttctctgt tgatgaaata gtgcaaccag atccacccat tgcctcaac 1140

ES 2 532 600 T3

tggactttac tgaacgtcag tttactggg attcatgcag atatccaagt gagatgggaa 1200
 gcaccacgca atgcagatat tcagaaagga tggatggttc tggagtatga acttcaatac 1260
 aaagaagtaa atgaaactaa atggaaaatg atggacccta tattgacaac atcagttcca 1320
 gtgtactcat tgaagtggga taaggaatat gaagtacgcg tgagatccaa acaacgaaac 1380
 tctgaaatt atggcgagtt cagtgaggtg ctctatgtaa cacttctca gatgagccaa 1440
 aagcttttcg aa 1452
 <210> 2
 <211> 1374
 5 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> proteína de fusión de hormona de crecimiento
 10 <400> 2
 ttcccaacca ttccttatac caggcttttt gacaacgcta tgctccgcbc ccatcgtctg 60
 caccagctgg cctttgacac ctaccaggag tttgaagaag cctatatccc aaaggaacag 120
 aagtattcat tctcgagaa cccccagacc tcctctggt tctcagagtc tattccgaca 180
 ccctccaaca gggaggaaac acaacagaaa tccaacctag agctgctccg catctccctg 240
 ctgctcatcc agtcgtggct ggagcccgtg cagttcctca ggagtgtctt cgccaacagc 300
 ctggtgtacg ggcctctga cagcaacgtc tatgacctcc taaaggacct agaggaacgc 360
 atccaaacgc tgatggggag gctggaagat ggcagcccc ggactgggca gatcttcaag 420
 cagacctaca gcaagtctga cacaactca cacaacgatg acgcactact caagaactac 480
 gggctgctct actgcttcag gaaggacatg gacaaggctg agacattcct gcgcatcgtg 540
 cagtgccgct ctgtggaggg cagctgtggc ttcggcgccc gcggtggcgg aggtagtgg 600
 ggcggaggtg gcggtggcgg aggttctggt ggcggaggtt ccgaattctt ttctggaagt 660
 gaggccacag cagctatcct tagcagagca ccctggagtc tgcaaagtgt taatccaggc 720
 ctaaagacaa attcttctaa ggagcctaaa ttcaccaagt gccgttcacc tgagcgagag 780
 actttttcat gccactggac agatgaggtt catcatggta caaagaacct aggaccata 840
 cagctgttct ataccagaag gaacactcaa gaatggactc aagaatggaa agaatgcct 900
 gattatggtt ctgctgggga aaacagctgt tactttaatt catcgtttac ctccatctgg 960
 ataccttatt gtatcaagct aactagcaat ggtggtacag tggatgaaaa gtgtttctct 1020
 gttgatgaaa tagtgcaacc agatccacc attgcctca actggacttt actgaacgtc 1080
 agttaaactg ggattcatgc agatatccaa gtgagatggg aagcaccacg caatgcagat 1140
 attcagaaaag gatggatggt tctggagtat gaacttcaat acaaagaagt aaatgaaact 1200
 aaatgaaaa tgatggacc tatattgaca acatcagttc cagtgtactc attgaaagtg 1260
 gataaggaat atgaagtacg cgtgagatcc aaacaacgaa actctggaaa ttatggcgag 1320
 15 ttcagtgagg tgctctatgt aacacttctc cagatgagcc aaaagctttt cgaa 1374
 <210> 3

ES 2 532 600 T3

<211> 458
 <212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> proteína de fusión de hormona de crecimiento

<400> 3

Phe Pro Thr Ile Pro Leu Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Met Leu Arg
 1 5 10 15

Ala His Arg Leu His Gln Leu Ala Phe Asp Thr Tyr Gln Glu Phe Glu
 20 25 30

Glu Ala Tyr Ile Pro Lys Glu Gln Lys Tyr Ser Phe Leu Gln Asn Pro
 35 40 45

Gln Thr Ser Leu Cys Phe Ser Glu Ser Ile Pro Thr Pro Ser Asn Arg
 50 55 60

Glu Glu Thr Gln Gln Lys Ser Asn Leu Glu Leu Leu Arg Ile Ser Leu
 65 70 75 80

Leu Leu Ile Gln Ser Trp Leu Glu Pro Val Gln Phe Leu Arg Ser Val
 85 90 95

Phe Ala Asn Ser Leu Val Tyr Gly Ala Ser Asp Ser Asn Val Tyr Asp
 100 105 110

Leu Leu Lys Asp Leu Glu Glu Arg Ile Gln Thr Leu Met Gly Arg Leu
 115 120 125

Glu Asp Gly Ser Pro Arg Thr Gly Gln Ile Phe Lys Gln Thr Tyr Ser
 130 135 140

Lys Phe Asp Thr Asn Ser His Asn Asp Asp Ala Leu Leu Lys Asn Tyr
 145 150 155 160

Gly Leu Leu Tyr Cys Phe Arg Lys Asp Met Asp Lys Val Glu Thr Phe
 165 170 175

10

ES 2 532 600 T3

Leu Arg Ile Val Gln Cys Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe Gly
 180 185 190
 Gly Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 195 200 205
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Phe Phe Ser Gly Ser Glu Ala Thr Ala
 210 215 220
 Ala Ile Leu Ser Arg Ala Pro Trp Ser Leu Gln Ser Val Asn Pro Gly
 225 230 235 240
 Leu Lys Thr Asn Ser Ser Lys Glu Pro Lys Phe Thr Lys Cys Arg Ser
 245 250 255
 Pro Glu Arg Glu Thr Phe Ser Cys His Trp Thr Asp Glu Val His His
 260 265 270
 Gly Thr Lys Asn Leu Gly Pro Ile Gln Leu Phe Tyr Thr Arg Arg Asn
 275 280 285
 Thr Gln Glu Trp Thr Gln Glu Trp Lys Glu Cys Pro Asp Tyr Val Ser
 290 295 300
 Ala Gly Glu Asn Ser Cys Tyr Phe Asn Ser Ser Phe Thr Ser Ile Trp
 305 310 315 320
 Ile Pro Tyr Cys Ile Lys Leu Thr Ser Asn Gly Gly Thr Val Asp Glu
 325 330 335
 Lys Cys Phe Ser Val Asp Glu Ile Val Gln Pro Asp Pro Pro Ile Ala
 340 345 350
 Leu Asn Trp Thr Leu Leu Asn Val Ser Leu Thr Gly Ile His Ala Asp
 355 360 365
 Ile Gln Val Arg Trp Glu Ala Pro Arg Asn Ala Asp Ile Gln Lys Gly
 370 375 380
 Trp Met Val Leu Glu Tyr Glu Leu Gln Tyr Lys Glu Val Asn Glu Thr
 385 390 395 400
 Lys Trp Lys Met Met Asp Pro Ile Leu Thr Thr Ser Val Pro Val Tyr
 405 410 415
 Ser Leu Lys Val Asp Lys Glu Tyr Glu Val Arg Val Arg Ser Lys Gln
 420 425 430
 Arg Asn Ser Gly Asn Tyr Gly Glu Phe Ser Glu Val Leu Tyr Val Thr
 435 440 445
 Leu Pro Gln Met Ser Gln Lys Leu Phe Glu
 450 455

ES 2 532 600 T3

<210> 4
 <211> 1440
 <212> ADN
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> proteína de fusión de hormona de crecimiento

10

<400> 4

atggctacag gctcccgac gtccctgctc ctggcttttg gcctgctctg cctgccctgg	60
cttcaagagg gcagtgctt cccaaccatt cccttatcca ggctttttga caacgctatg	120
ctccgcgccc atcgtctgca ccagctggcc tttgacacct accaggagtt tgaagaagcc	180
tatatcccaa aggaacagaa gtattcattc ctgcagaacc cccagacctc cctctgtttc	240
tcagagtcta ttccgacacc ctccaacagg gaggaaacac aacagaaatc caacctagag	300
ctgctccgca tctccctgct gctcatccag tcgtggctgg agcccgtgca gttcctcagg	360
agtgtcttgc ccaacagcct ggtgtacggc gcctctgaca gcaacgtcta tgacctccta	420
aaggacctag aggaacgcat ccaaacgctg atggggaggc tggaagatgg cagccccgg	480
actgggcaga tcttcaagca gacctacagc aagtctgaca caaactcaca caacgatgac	540
gcactactca agaactacgg gctgctctac tgcttcagga aggacatgga caaggtcgag	600
acattctctg catcgtgca gtgccgctct gtggagggca gctgtggctt cggcggccgc	660
ggtggcggag gtatgggtgg cggaggtagc ggtggcggag gttctgggtg cggaggttcc	720
gaattctttt ctggaagtga ggccacagca gctatcctta gcagagcacc ctggagtctg	780
caaagtgtta atccaggcct aaagacaaat tcttctaagg agcctaaatt caccaagtgc	840
cgttcacctg agcgagagac tttttcatgc cactggacag atgaggttca tcatggtaca	900
aagaacctag gaccataca gctgttctat accagaagga aactcaaga atggactcaa	960
gaatgaaaag aatgccctga ttatgtttct gctggggaaa acagctgtta cttaattca	1020
tcgtttacct ccactctggat accttattgt atcaagctaa ctagcaatgg tggtagctg	1080
gatgaaaagt gtttctctgt tgatgaaata gtgcaaccag atccacccat tgcctcaac	1140
tggactttac tgaacgtcag ttttaactggg attcatgcag atatccaagt gagatgggaa	1200
gcaccacgca atgcagatat tcagaaagga tggatggttc tggagtatga acttcaatac	1260
aaagaagtaa atgaaactaa atggaaaatg atggacccta tattgacaac atcagttcca	1320
gtgtactcat tgaagtggga taaggaatat gaagtgcgtg tgagatccaa acaacgaaac	1380
tctggaatt atggcgagtt cagtgaggtg ctctatgtaa cacttctca gatgagccaa	1440

15

<210> 5
 <211> 1362
 <212> ADN
 <213> Artificial

20

<220>
 <223> proteína de fusión de hormona de crecimiento

<400> 5

ES 2 532 600 T3

```

ttcccaacca ttcccttata caggcttttt gacaacgeta tgctccgcgc ccatcgctcg      60
caccagctgg cctttgacac ctaccaggag tttgaagaag cctatatccc aaaggaacag      120
aagtattcat tcctgcagaa cccccagacc tcctctgtt tctcagagtc tattccgaca      180
ccctccaaca gggaggaaac acaacagaaa tccaacctag agctgctccg catctccctg      240
ctgctcatcc agtcgtggct ggagcccgtg cagttcctca ggagtgtctt cgccaacagc      300
ctggtgtacg gcgctctga cagcaacgtc tatgacctcc taaaggacct agaggaacgc      360
atccaaacgc tgatggggag gctggaagat ggcagcccc ggactgggca gatcttcaag      420
cagacctaca gcaagttcga cacaactca cacaacgat acgcactact caagaactac      480
gggctgctct actgcttcag gaaggacatg gacaaggctc agacattcct gcgcatcgctg      540
cagtgccgct ctgtggaggg cagctgtggc ttcggcgccc gcggtggcgg aggtagtgg      600
ggcggaggta gcggtggcgg aggttctggt ggcggaggtt ccgaattctt ttctggaagt      660
gaggccacag cagctatcct tagcagagca ccctggagtc tgcaaagtgt taatccaggc      720
ctaaagacaa attcttctaa ggagcctaaa ttcaccaagt gccgttcacc tgagcgagag      780
actttttcat gccactggac agatgaggtt catcatggta caaagaacct aggaccata      840
cagctgttct ataccagaag gaacactcaa gaatggactc aagaatggaa agaatgcct      900
gattatgttt ctgctgggga aaacagctgt tactttaatt catcgtttac ctccatctgg      960
ataccttatt gtatcaagct aactagcaat ggtggtacag tggatgaaaa gtgtttctct     1020
gttgatgaaa tagtgcaacc agatccacc attgcctca actggacttt actgaacgtc     1080
agtttaactg ggattcatgc agatatcaa gtgagatggg aagcaccacg caatgcagat     1140
attcagaaag gatggatggt tctggagtat gaacttcaat acaaagaagt aatgaaact     1200
aatggaaaa tgatggacc tatattgaca acatcagttc cagtgtactc attgaaagtg     1260
gataaggaat atgaagtgcg tgtgagatcc aaacaacgaa actctggaaa ttatggcgag     1320
ttcagtgagg tgctctatgt aacacttctc cagatgagcc aa                               1362

```

5 <210> 6
 <211> 454
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> proteína de fusión de hormona de crecimiento
 <400> 6

ES 2 532 600 T3

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

ES 2 532 600 T3

Gly Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 195 200 205

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Phe Phe Ser Gly Ser Glu Ala Thr Ala
 210 215 220

Ala Ile Leu Ser Arg Ala Pro Trp Ser Leu Gln Ser Val Asn Pro Gly
 225 230 235 240

Leu Lys Thr Asn Ser Ser Lys Glu Pro Lys Phe Thr Lys Cys Arg Ser
 245 250 255

Pro Glu Arg Glu Thr Phe Ser Cys His Trp Thr Asp Glu Val His His
 260 265 270

Gly Thr Lys Asn Leu Gly Pro Ile Gln Leu Phe Tyr Thr Arg Arg Asn
 275 280 285

Thr Gln Glu Trp Thr Gln Glu Trp Lys Glu Cys Pro Asp Tyr Val Ser
 290 295 300

Ala Gly Glu Asn Ser Cys Tyr Phe Asn Ser Ser Phe Thr Ser Ile Trp
 305 310 315 320

Ile Pro Tyr Cys Ile Lys Leu Thr Ser Asn Gly Gly Thr Val Asp Glu
 325 330 335

Lys Cys Phe Ser Val Asp Glu Ile Val Gln Pro Asp Pro Pro Ile Ala
 340 345 350

Leu Asn Trp Thr Leu Leu Asn Val Ser Leu Thr Gly Ile His Ala Asp
 355 360 365

Ile Gln Val Arg Trp Glu Ala Pro Arg Asn Ala Asp Ile Gln Lys Gly
 370 375 380

Trp Met Val Leu Glu Tyr Glu Leu Gln Tyr Lys Glu Val Asn Glu Thr
 385 390 395 400

Lys Trp Lys Met Met Asp Pro Ile Leu Thr Thr Ser Val Pro Val Tyr
 405 410 415

Ser Leu Lys Val Asp Lys Glu Tyr Glu Val Arg Val Arg Ser Lys Gln
 420 425 430
 Arg Asn Ser Gly Asn Tyr Gly Glu Phe Ser Glu Val Leu Tyr Val Thr
 435 440 445

Leu Pro Gln Met Ser Gln
 450

<210> 7
 <211> 1440
 <212> ADN
 <213> Artificial

5

ES 2 532 600 T3

<220>

<223> proteína de fusión de hormona de crecimiento

5 <400> 7

```

atggctacag gctcccggac gtccctgctc ctggcttttg gcctgctctg cctgccctgg      60
cttcaagagg gcagtgcctt cccaaccatt cccttatcca ggctttttga caacgctatg      120
ctccgcgccc atcgtctgca ccagctggcc tttgacacct accaggagtt tgaagaagcc      180
tatatcccaa aggaacagaa gtattcattc ctgcagaacc cccagacctc cctctgtttc      240
tcagagtcta ttccgacacc ctccaacagg gaggaaacac aacagaaatc caacctagag      300
ctgctccgca tctccctgct gctcatccag tcgtggctgg agcccgtgca gttcctcagg      360
agtgtcttgc ccaacagcct ggtgtacggc gcctctgaca gcaacgtcta tgacctccta      420
aaggacctag aggaacgcat ccaaacgctg atggggaggc tggaagatgg cagcccccg      480
actgggcaga tcttcaagca gacctacagc aagtctgaca caaactcaca caacgatgac      540
gcactactca agaactacgg gctgctctac tgcttcagga aggacatgga caaggtcgag      600
acattcctgc gcatcgtgca gtgccgctct gtggagggca gctgtggctt cgggtggcgga      660
ggtagtggtg gcggaggtag cgggtggcgga ggttctggtg gcggaggttc cgggtggcgga      720
ggtagttttt ctggaagtga ggccacagca gctatcctta gcagagcacc ctggagtctg      780
caaagtgtta atccaggcct aaagacaaat tcttctaagg agcctaaatt caccaagtgc      840
cgttcacctg agcgagagac tttttcatgc cactggacag atgaggttca tcatggtaca      900
aagaacctag gaccataca gctgttctat accagaagga aactcaaga atggactcaa      960
gaatggaag aatgccctga ttatgtttct gctggggaaa acagctgtta cttaattca     1020
tcgtttacct ccactctggat accttattgt atcaagctaa ctagcaatgg tggtagctg     1080
gatgaaaagt gtttctctgt tgatgaaata gtgcaaccag atccacccat tggcctcaac     1140
tggactttac tgaacgtcag ttaactggg attcatgcag atatccaagt gagatgggaa     1200
gcaccacgca atgcagatat tcagaaagga tggatggttc tggagtatga acttcaatac     1260
aaagaagtaa atgaaactaa atggaaaatg atggacccta tattgacaac atcagttcca     1320
gtgtactcat tgaagtgga taaggaatat gaagtgcgtg tgagatccaa acaacgaaac     1380
tctgaaatt atggcgagtt cagtgaggtg ctctatgtaa cacttcctca gatgagccaa     1440

```

10

<210> 8

<211> 1362

<212> ADN

<213> Artificial

15

<220>

<223> proteína de fusión de hormona de crecimiento

<400> 8

20

ES 2 532 600 T3

ttccaacca ttcccttata caggcttttt gacaacgcta tgctccgcgc ccatcgtctg 60
caccagctgg cctttgacac ctaccaggag tttgaagaag cctatatccc aaaggaacag 120
aagtattcat tcctgcagaa cccccagacc tcctctgtt tctcagagtc tattccgaca 180
ccctccaaca gggaggaaac acaacagaaa tccaacctag agctgctccg catctccctg 240
ctgctcatcc agtcgtggct ggagcccgtg cagttcctca ggagtgtctt cgccaacagc 300
ctggtgtacg ggcctctga cagcaacgtc tatgacctcc taaaggacct agaggaacgc 360
atccaaacgc tgatggggag gctggaagat ggcagcccc ggactgggca gatcttcaag 420
cagacctaca gcaagttcga cacaactca cacaacgat acgcactact caagaactac 480
gggctgctct actgcttcag gaaggacatg gacaaggctc agacattcct gcgcatcgtg 540
cagtgccgct ctgtggaggg cagctgtggc ttcggtgggc gaggtagtgg tggcggaggt 600
agcggtgggc gaggttctgg tggcggaggt tccggtggcg gaggtagttt ttctggaagt 660
gaggccacag cagctatcct tagcagagca ccctggagtc tgcaaagtgt taatccaggc 720
ctaaagacaa attcttctaa ggagcctaaa ttcaccaagt gccgttcacc tgagcgagag 780
actttttcat gccactggac agatgaggtt catcatggta caaagaacct aggaccata 840
cagctgttct ataccagaag gaacactcaa gaatggactc aagaatggaa agaatgcct 900
gattatgttt ctgctgggga aacacagctg tactttaatt catcgtttac ctccatctgg 960
ataccttatt gtatcaagct aactagcaat ggtggtacag tggatgaaaa gtgtttctct 1020
gttgatgaaa tagtgcaacc agatccaccc attgccctca actggacttt actgaacgtc 1080
agtttaactg ggattcatgc agatatcaa gtgagatggg aagcaccacg caatgcagat 1140
attcagaaag gatggatggt tctggagtat gaacttcaat acaagaagt aatgaaact 1200
aatggaaaa tgatggaccc tatattgaca acatcagttc cagtgtactc attgaaagtg 1260
gataaggaat atgaagtgcg tgtgagatcc aaacaacgaa actctggaaa ttatggcgag 1320
ttcagtgagg tgctctatgt aacacttctc cagatgagcc aa 1362

<210> 9
<211> 454
5 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
10 <223> proteína de fusión de hormona de crecimiento

<400> 9

ES 2 532 600 T3

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

ES 2 532 600 T3

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Phe Ser Gly Ser Glu Ala Thr Ala
 210 215 220

Ala Ile Leu Ser Arg Ala Pro Trp Ser Leu Gln Ser Val Asn Pro Gly
 225 230 235 240

Leu Lys Thr Asn Ser Ser Lys Glu Pro Lys Phe Thr Lys Cys Arg Ser
 245 250 255

Pro Glu Arg Glu Thr Phe Ser Cys His Trp Thr Asp Glu Val His His
 260 265 270

Gly Thr Lys Asn Leu Gly Pro Ile Gln Leu Phe Tyr Thr Arg Arg Asn
 275 280 285

Thr Gln Glu Trp Thr Gln Glu Trp Lys Glu Cys Pro Asp Tyr Val Ser
 290 295 300

Ala Gly Glu Asn Ser Cys Tyr Phe Asn Ser Ser Phe Thr Ser Ile Trp
 305 310 315 320

Ile Pro Tyr Cys Ile Lys Leu Thr Ser Asn Gly Gly Thr Val Asp Glu
 325 330 335

Lys Cys Phe Ser Val Asp Glu Ile Val Gln Pro Asp Pro Pro Ile Ala
 340 345 350

Leu Asn Trp Thr Leu Leu Asn Val Ser Leu Thr Gly Ile His Ala Asp
 355 360 365

Ile Gln Val Arg Trp Glu Ala Pro Arg Asn Ala Asp Ile Gln Lys Gly
 370 375 380

Trp Met Val Leu Glu Tyr Glu Leu Gln Tyr Lys Glu Val Asn Glu Thr
 385 390 395 400

Lys Trp Lys Met Met Asp Pro Ile Leu Thr Thr Ser Val Pro Val Tyr
 405 410 415

Ser Leu Lys Val Asp Lys Glu Tyr Glu Val Arg Val Arg Ser Lys Gln
 420 425 430

Arg Asn Ser Gly Asn Tyr Gly Glu Phe Ser Glu Val Leu Tyr Val Thr
 435 440 445

Leu Pro Gln Met Ser Gln
 450

- 5 <210> 10
- <211> 1365
- <212> ADN
- <213> Artificial

- 10 <220>
- <223> proteína de fusión de hormona de crecimiento

ES 2 532 600 T3

<400> 10

atggctacag gctcccggac gtccctgctc ctggcttttg gcctgctctg cctgccctgg 60
 cttcaagagg gcagtgctt cccaaccatt cccttatcca ggctttttga caacgctatg 120
 ctccgcgccc atcgtctgca ccagctggcc tttgacacct accaggagtt tgaagaagcc 180
 tataatccaa aggaacagaa gtattcattc ctgcagaacc cccagacctc cctctgtttc 240
 tcagagtcta ttccgacacc ctccaacagc gaggaaacac aacagaaatc caacctagag 300
 ctgctccgca tctccctgct gctcatccag tctgtggctgg agcccgtgca gttcctcagg 360
 agtgtcttgg ccaacagcct ggtgtacggc gcctctgaca gcaacgtcta tgacctccta 420
 aaggacctag aggaacgcat ccaaacgctg atggggaggc tggaaagatgg cagccccggg 480
 actgggcaga tcttcaagca gacctacagc aagttcgaca caaactcaca caacgatgac 540
 gcactactca agaactacgg gctgctctac tgcttcagga aggacatgga caaggctcag 600
 acattcctgc gcatcgtgca gtgccgctct gtggagggca gctgtggctt cttttctgga 660
 agtgaggcca cagcagctat ccttagcaga gcacctgga gtctgcaaag tgttaatcca 720
 ggcctaaaga caaattcttc taaggagcct aaattcacca agtgccgttc acctgagcga 780
 gagacttttt catgccactg gacagatgag gttcatcatg gtacaaagaa cctaggacct 840
 atacagctgt tctataccag aaggaacct caagaatgga ctcaagaatg gaaagaatgc 900
 cctgattatg tttctgctgg ggaaaacagc tgttacttta attcatcgtt tacctccatc 960
 tggatacctt attgtatcaa gctaactagc aatggtggtg cagtggatga aaagtgtttc 1020
 tctgttgatg aaatagtgca accagatcca ccattgccc tcaactggac ttactgaac 1080
 gtcagtttaa ctgggattca tgcagatc caagtgatg ggaagcacc acgcaatgca 1140
 gatattcaga aaggatggat ggttctggag tatgaacttc aatacaaga agtaaatgaa 1200
 actaaatgga aaatgatgga ccctatattg acaacatcag ttccagtgta ctattgaaa 1260
 gtggataagg aatatgaagt gcgtgtgaga tccaacaac gaaactctgg aaattatggc 1320
 gagttcagtg aggtgctcta tgtaacctt cctcagatga gccaa 1365

5

<210> 11
 <211> 1287
 <212> ADN
 <213> Artificial

10

<220>
 <223> proteína de fusión de hormona de crecimiento

15

<400> 11

ES 2 532 600 T3

```

ttccaacca ttcccttata caggcttttt gacaacgeta tgctccgcgc ccatcgctcg      60
caccagctgg cctttgacac ctaccaggag tttgaagaag cctatatccc aaaggaacag     120
aagtattcat tcctgcagaa cccccagacc tccctctgtt tctcagagtc tattccgaca     180
ccctccaaca gggaggaaac acaacagaaa tccaacctag agctgctccg catctccctg     240
ctgctcatcc agtcgtggct ggagcccgtg cagttcctca ggagtgtctt cgccaacagc     300
ctggtgtacg gcgctctga cagcaacgtc tatgacctcc taaaggacct agaggaacgc     360
atccaaacgc tgatggggag gctggaagat ggcagcccc ggactgggca gatcttcaag     420
cagacctaca gcaagttcga cacaaactca cacaacgatg acgcactact caagaactac     480
gggctgctct actgcttcag gaaggacatg gacaaggctc agacattcct gcgcatcgctg     540
cagtgccgct ctgtggaggg cagctgtggc ttcttttctg gaagtgaggc cacagcagct     600
atccttagca gagcaccctg gagtctgcaa agtgtaatac caggcctaaa gacaaattct     660
tctaaggagc ctaaattcac caagtgccgt tcacctgagc gagagacttt ttcatgccac     720
tggacagatg aggttcatca tggtaaaaag aacctaggac ccatacagct gttctatacc     780
agaaggaaca ctcaagaatg gactcaagaa tggaaagaat gccctgatta tgtttctgct     840
ggggaaaaca gctgttactt taattcatcg tttacctcca tctggatacc ttattgtatc     900
aagctaacta gcaatggtgg tacagtggat gaaaagtgtt tctctgttga tgaatatgtg     960
caaccagatc caccattgac cctcaactgg actttactga acgtcagttt aactgggatt    1020
catgcagata tccaagtgag atgggaagca ccacgcaatg cagatattca gaaaggatgg    1080
atggttctgg agtatgaact tcaatacaaa gaagtaaag aaactaaatg gaaaatgatg    1140
gaccctatat tgacaacatc agttccagtg tactcattga aagtggataa ggaatatgaa    1200
gtgctgtgta gatccaaaca acgaaactct ggaaattatg gcgagttcag tgaggtgctc    1260
tatgtaacac ttctcagat gagccaa                                     1287

```

<210> 12
<211> 429
5 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
10 <223> proteína de fusión de hormona de crecimiento

<400> 12

ES 2 532 600 T3

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

ES 2 532 600 T3

Trp Thr Asp Glu Val His His Gly Thr Lys Asn Leu Gly Pro Ile Gln
 245 250 255

Leu Phe Tyr Thr Arg Arg Asn Thr Gln Glu Trp Thr Gln Glu Trp Lys
 260 265 270

Glu Cys Pro Asp Tyr Val Ser Ala Gly Glu Asn Ser Cys Tyr Phe Asn
 275 280 285

Ser Ser Phe Thr Ser Ile Trp Ile Pro Tyr Cys Ile Lys Leu Thr Ser
 290 295 300

Asn Gly Gly Thr Val Asp Glu Lys Cys Phe Ser Val Asp Glu Ile Val
 305 310 315 320

Gln Pro Asp Pro Pro Ile Ala Leu Asn Trp Thr Leu Leu Asn Val Ser
 325 330 335

Leu Thr Gly Ile His Ala Asp Ile Gln Val Arg Trp Glu Ala Pro Arg
 340 345 350

Asn Ala Asp Ile Gln Lys Gly Trp Met Val Leu Glu Tyr Glu Leu Gln
 355 360 365

Tyr Lys Glu Val Asn Glu Thr Lys Trp Lys Met Met Asp Pro Ile Leu
 370 375 380

Thr Thr Ser Val Pro Val Tyr Ser Leu Lys Val Asp Lys Glu Tyr Glu
 385 390 395 400

Val Arg Val Arg Ser Lys Gln Arg Asn Ser Gly Asn Tyr Gly Glu Phe
 405 410 415

Ser Glu Val Leu Tyr Val Thr Leu Pro Gln Met Ser Gln
 420 425

<210> 13
 <211> 1452
 5 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> proteína de fusión de hormona de crecimiento

10 <400> 13

atggctacag gctcccgac gtccctgctc ctggcttttg gctgctctg cctgccctgg 60

ES 2 532 600 T3

cttcaagagg gcagtgccctt cccaaccatt cccttatcca ggctttttga caacgctatg 120
ctccgcgcgc accgtctgaa ccagctggcc tttgacacct accaggagtt tgaagaagcc 180
tatatcccaa aggaacagaa gtattcattc ctgcagaacc cccagacctc cctctgtttc 240
tcagagtcta tcccgcacc ctccaacagg gaggaacac aacagaaatc caacctagag 300
ctgctccgca tctccctgct gctcatccag tcgtggctgg agcccgtgca gttcctcagg 360
agtgtcttcg ccaacagcct ggtgtacggc gcctctgaca gcaacgtcta tgacctccta 420
aaggacctag aggaacgcat ccaaacgctg atggggaggc tggaaatggc cagccccggc 480
actgggcaga tcttcaagca gacctacagc aagtctgaca caaactcaca caacgatgac 540
gcactactca agaactacgg gctgctctac tgcttcaacg ccgacatgtc aagggtctca 600
acattcctgc gcacagtgca gtgccgctct gtggagggca gctgtggctt cggcggccgc 660
ggtggcggag gtagtggtag cggaggtagc ggtggcggag gttctggtag cggaggttcc 720
gaattctttt ctggaagtga gcccacagca gctatcctta gcagagcacc ctggagtctg 780
caaagtgtta atccaggcct aaagacaaat tcttctaagg agcctaaatt caccaagtgc 840
cgttcacctg agcgagagac tttttcatgc cactggacag atgaggttca tcatggtaca 900
aagaacctag gaccataca gctgttctat accagaagga aactcaaga atggactcaa 960
gaatggaaag aatgccctga ttatgtttct gctggggaaa acagctgtta ctttaattca 1020
tcgtttacct ccactctgat accttattgt atcaagctaa ctagcaatgg tggtagctg 1080
gatgaaaagt gtttctctgt tgatgaaata gtgcaaccag atccacccat tgcctcaac 1140
tggactttac tgaacgtcag ttttaactggg attcatgcag atatccaagt gagatgggaa 1200
gcaccacgca atgcagatat tcagaaagga tggatggttc tggagtatga acttcaatac 1260
aaagaagtaa atgaaactaa atggaaaatg atggacccta tattgacaac atcagttcca 1320
gtgtactcat tgaagtggg taaggaatat gaagtacgcg tgagatccaa acaacgaaac 1380
tctgaaatt atggcgagtt cagtgaggtg ctctatgtaa cacttctca gatgagccaa 1440
aagcttttcg aa 1452

<210> 14
<211> 1374
5 <212> ADN
<213> Artificial

<220>
10 <223> proteína de fusión de hormona de crecimiento

<400> 14

ttcccaacca ttccttatac caggcttttt gacaacgcta tgctccgcgc cgaccgtctg 60
aaccagctgg cctttgacac ctaccaggag tttgaagaag cctatatccc aaaggaacag 120

ES 2 532 600 T3

aagtattcat tctgcagaa cccccagacc tccctctggt tctcagagtc tattccgaca 180
 ccctccaaca gggaggaaac acaacagaaa tccaacctag agctgctccg catctccctg 240
 ctgctcatcc agtcgtggct ggagcccgtg cagttcctca ggagtgtctt cgccaacagc 300
 ctggtgtacg ggcctctga cagcaacgtc tatgacctcc taaaggacct agaggaacgc 360
 atccaaacgc tgatggggag gctggaagat ggcagcccc ggactgggca gatcttcaag 420
 cagacctaca gcaagttcga cacaactca cacaacgatg acgcactact caagaactac 480
 gggctgctct actgcttcaa cgccgacatg tcaagggtct caacattcct gcgcacagtg 540
 cagtgccgct ctgtggaggg cagctgtggc ttcggcggcc gcggtggcgg aggtagtgg 600
 ggcggaggtg gcggtggcgg aggttctggt ggcggaggtt ccgaattctt ttctggaagt 660
 gaggccacag cagctatcct tagcagagca ccctggagtc tgcaaagtgt taatccaggc 720
 ctaaagacaa attcttctaa ggagcctaaa ttcaccaagt gccgttcacc tgagcgagag 780
 actttttcat gccactggac agatgaggtt catcatggta caaagaacct aggaccata 840
 cagctgttct ataccagaag gaacactcaa gaatggactc aagaatggaa agaatgcct 900
 gattatgttt ctgctgggga aaacagctgt tactttaatt catcgtttac ctccatctgg 960
 ataccttatt gtatcaagct aactagcaat ggtggtacag tggatgaaaa gtgtttctct 1020
 gttgatgaaa tagtgcaacc agatccacc attgcctca actggacttt actgaacgtc 1080
 agttaaactg ggattcatgc agatatccaa gtgagatggg aagcaccacg caatgcagat 1140
 attcagaaag gatggatggt tctggagtat gaacttcaat acaagaagt aaatgaaact 1200
 aaatgaaaa tgatggacc tatattgaca acatcagttc cagtgtactc attgaaagtg 1260
 gataaggaat atgaagtacg cgtgagatcc aaacaacgaa actctggaaa ttatggcggag 1320
 ttcagtgagg tgctctatgt aacacttctc cagatgagcc aaaagctttt cgaa 1374

<210> 15
 <211> 458
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> proteína de fusión de hormona de crecimiento

10

<400> 15

Phe Pro Thr Ile Pro Leu Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Met Leu Arg
 1 5 10 15

Ala Asp Arg Leu Asn Gln Leu Ala Phe Asp Thr Tyr Gln Glu Phe Glu
 20 25 30

ES 2 532 600 T3

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

ES 2 532 600 T3

Gly Thr Lys Asn Leu Gly Pro Ile Gln Leu Phe Tyr Thr Arg Arg Asn
 275 280 285

Thr Gln Glu Trp Thr Gln Glu Trp Lys Glu Cys Pro Asp Tyr Val Ser
 290 295 300

Ala Gly Glu Asn Ser Cys Tyr Phe Asn Ser Ser Phe Thr Ser Ile Trp
 305 310 315 320

Ile Pro Tyr Cys Ile Lys Leu Thr Ser Asn Gly Gly Thr Val Asp Glu
 325 330 335

Lys Cys Phe Ser Val Asp Glu Ile Val Gln Pro Asp Pro Pro Ile Ala
 340 345 350

Leu Asn Trp Thr Leu Leu Asn Val Ser Leu Thr Gly Ile His Ala Asp
 355 360 365

Ile Gln Val Arg Trp Glu Ala Pro Arg Asn Ala Asp Ile Gln Lys Gly
 370 375 380

Trp Met Val Leu Glu Tyr Glu Leu Gln Tyr Lys Glu Val Asn Glu Thr
 385 390 395 400

Lys Trp Lys Met Met Asp Pro Ile Leu Thr Thr Ser Val Pro Val Tyr
 405 410 415

Ser Leu Lys Val Asp Lys Glu Tyr Glu Val Arg Val Arg Ser Lys Gln
 420 425 430

Arg Asn Ser Gly Asn Tyr Gly Glu Phe Ser Glu Val Leu Tyr Val Thr
 435 440 445

Leu Pro Gln Met Ser Gln Lys Leu Phe Glu
 450 455

<210> 16
 <211> 1440
 5 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> proteína de fusión de hormona de crecimiento

10 <400> 16

atggctacag gctcccggac gtccctgctc ctggcttttg gctgctctg cctgccctgg 60

cttcaagagg gcagtgctt cccaaccatt cccttatcca ggctttttga caacgctatg 120

ES 2 532 600 T3

ctccgcgccc accgtctgaa ccagctggcc tttgacacct accaggagtt tgaagaagcc 180
 tataatcccaa aggaacagaa gtattcattc ctgcagaacc cccagacctc cctctgtttc 240
 tcagagtcta ttccgacacc ctccaacagg gaggaaacac aacagaaatc caacctagag 300
 ctgctccgca tctccctgct gctcatccag tcgtggctgg agcccgtgca gttcctcagg 360
 agtgtcttcg ccaacagcct ggtgtacggc gcctctgaca gcaacgtcta tgacctccta 420
 aaggacctag aggaacgcat ccaaacgctg atggggaggc tggaagatgg cagcccccg 480
 actgggcaga tcttcaagca gacctacagc aagtctgaca caaactcaca caacgatgac 540
 gcactactca agaactacgg gctgctctac tgcttcaacg ccgacatgtc aagggtctca 600
 acattcctgc gcacagtgca gtgccgctct gtggagggca gctgtggctt cggcggccgc 660
 ggtggcggag gtagtggtgg cggaggtagc ggtggcggag gttctggtgg cggaggttcc 720
 gaattctttt ctggaagtga ggccacagca gctatcctta gcagagcacc ctggagtctg 780
 caaagtgtta atccaggcct aaagacaaat tcttctaagg agcctaaatt caccaagtgc 840
 cgttcacctg agcgagagac tttttcatgc cactggacag atgaggttca tcatggtaca 900
 aagaacctag gaccataca gctgttctat accagaagga aactcaaga atggactcaa 960
 gaatgaaag aatgcctga ttatgtttct gctggggaaa acagctgtta ctttaattca 1020
 tcgtttacct ccatctggat accttattgt atcaagctaa ctagcaatgg tggtagctg 1080
 gatgaaaagt gtttctctgt tgatgaaata gtgcaaccag atccacccat tgcctcaac 1140
 tggactttac tgaacgtcag tttaactggg attcatgcag atatccaagt gagatgggaa 1200
 gcaccacgca atgcagatat tcagaaagga tggatggttc tggagtatga acttcaatac 1260
 aaagaagtaa atgaaactaa atggaaaatg atggacccta tattgacaac atcagttcca 1320
 gtgtactcat tgaagtggga taaggaatat gaagtgcgtg tgagatccaa acaacgaaac 1380
 tctggaaatt atggcgagtt cagtgaggtg ctctatgtaa cacttcctca gatgagccaa 1440

<210> 17
 <211> 1362
 <212> ADN
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> proteína de fusión de hormona de crecimiento

10

<400> 17

ttccaacca ttcccttacc caggcttttt gacaacgcta tgctccgccc cgaccgtctg 60
 aaccagctgg cctttgacac ctaccaggag tttgagaag cctatatccc aaaggaacag 120
 aagtattcat tctgcagaa cccccagacc tccctctggt tctcagagtc tattccgaca 180
 ccctccaaca gggaggaaac acaacagaaa tccaacctag agctgctccg catctcctg 240

ES 2 532 600 T3

ctgctcatcc agtcgtggct ggagcccgtg cagttcctca ggagtgtctt cgccaacagc 300
ctggtgtacg gcgctctga cagcaacgtc tatgacctcc taaaggacct agaggaacgc 360
atccaaacgc tgatggggag gctggaagat ggcagcccc ggactgggca gatcttcaag 420
cagacctaca gcaagttcga cacaaactca cacaaacgat acgcactact caagaactac 480
gggctgctct actgcttcaa cgccgacatg tcaagggtct caacattcct gcgcacagtg 540
cagtgccgct ctgtggaggg cagctgtggc ttcggcggcc gcggtggcgg aggtagtgg 600
ggcggaggtg gcggtggcgg agttctggt ggcggaggtt ccgaattctt ttctggaagt 660
gaggccacag cagctatcct tagcagagca ccctggagtc tgcaaagtgt taatccaggc 720
ctaaagacaa attcttctaa ggagcctaaa ttcaccaagt gccgttcacc tgagcgagag 780
actttttcat gccactggac agatgaggtt catcatggta caaagaacct aggaccata 840
cagctgttct ataccagaag gaacactcaa gaatggactc aagaatggaa agaatgcct 900
gattatgttt ctgctgggga aaacagctgt tactttaatt catcgtttac ctccatctgg 960
ataccttatt gtatcaagct aactagcaat ggtggtacag tggatgaaaa gtgtttctct 1020
gttgatgaaa tagtgcaacc agatccacc attgcctca actggacttt actgaacgtc 1080
agtttaactg ggattcatgc agatatcaa gtgagatggg aagcaccacg caatgcagat 1140
attcagaaaag gatggatggg tctggagtat gaacttcaat acaaagaagt aaatgaaact 1200
aaatgaaaaa tgatggacc tatattgaca acatcagttc cagtgtactc attgaaagtg 1260
gataaggaat atgaagtgcg tgtgagatcc aaacaacgaa actctggaaa ttatggcgag 1320
ttcagtgagg tgctctatgt aacacttct cagatgagcc aa 1362

<210> 18
<211> 454
5 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
10 <223> proteína de fusión de hormona de crecimiento

<400> 18

Phe Pro Thr Ile Pro Leu Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Met Leu Arg
1 5 10 15

Ala Asp Arg Leu Asn Gln Leu Ala Phe Asp Thr Tyr Gln Glu Phe Glu
20 25 30

Glu Ala Tyr Ile Pro Lys Glu Gln Lys Tyr Ser Phe Leu Gln Asn Pro
35 40 45

ES 2 532 600 T3

Gln Thr Ser Leu Cys Phe Ser Glu Ser Ile Pro Thr Pro Ser Asn Arg
50 55 60

Glu Glu Thr Gln Gln Lys Ser Asn Leu Glu Leu Leu Arg Ile Ser Leu
65 70 75 80

Leu Leu Ile Gln Ser Trp Leu Glu Pro Val Gln Phe Leu Arg Ser Val
85 90 95

Phe Ala Asn Ser Leu Val Tyr Gly Ala Ser Asp Ser Asn Val Tyr Asp
100 105 110

Leu Leu Lys Asp Leu Glu Glu Arg Ile Gln Thr Leu Met Gly Arg Leu
115 120 125

Glu Asp Gly Ser Pro Arg Thr Gly Gln Ile Phe Lys Gln Thr Tyr Ser
130 135 140

Lys Phe Asp Thr Asn Ser His Asn Asp Asp Ala Leu Leu Lys Asn Tyr
145 150 155 160

Gly Leu Leu Tyr Cys Phe Asn Ala Asp Met Ser Arg Val Ser Thr Phe
165 170 175

Leu Arg Thr Val Gln Cys Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe Gly
180 185 190

Gly Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
195 200 205

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Phe Phe Ser Gly Ser Glu Ala Thr Ala
210 215 220

Ala Ile Leu Ser Arg Ala Pro Trp Ser Leu Gln Ser Val Asn Pro Gly
225 230 235 240

Leu Lys Thr Asn Ser Ser Lys Glu Pro Lys Phe Thr Lys Cys Arg Ser
245 250 255

Pro Glu Arg Glu Thr Phe Ser Cys His Trp Thr Asp Glu Val His His
260 265 270

Gly Thr Lys Asn Leu Gly Pro Ile Gln Leu Phe Tyr Thr Arg Arg Asn
275 280 285

ES 2 532 600 T3

Thr Gln Glu Trp Thr Gln Glu Trp Lys Glu Cys Pro Asp Tyr Val Ser
 290 295 300

Ala Gly Glu Asn Ser Cys Tyr Phe Asn Ser Ser Phe Thr Ser Ile Trp
 305 310 315 320

Ile Pro Tyr Cys Ile Lys Leu Thr Ser Asn Gly Gly Thr Val Asp Glu
 325 330 335

Lys Cys Phe Ser Val Asp Glu Ile Val Gln Pro Asp Pro Pro Ile Ala
 340 345 350

Leu Asn Trp Thr Leu Leu Asn Val Ser Leu Thr Gly Ile His Ala Asp
 355 360 365

Ile Gln Val Arg Trp Glu Ala Pro Arg Asn Ala Asp Ile Gln Lys Gly
 370 375 380

Trp Met Val Leu Glu Tyr Glu Leu Gln Tyr Lys Glu Val Asn Glu Thr
 385 390 395 400

Lys Trp Lys Met Met Asp Pro Ile Leu Thr Thr Ser Val Pro Val Tyr
 405 410 415

Ser Leu Lys Val Asp Lys Glu Tyr Glu Val Arg Val Arg Ser Lys Gln
 420 425 430

Arg Asn Ser Gly Asn Tyr Gly Glu Phe Ser Glu Val Leu Tyr Val Thr
 435 440 445

Leu Pro Gln Met Ser Gln
 450

<210> 19
 <211> 1440
 5 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> proteína de fusión de hormona de crecimiento

10 <400> 19

atggctacag gctcccgac gtccctgctc ctggcttttg gectgctctg cctgccctgg 60
 cttcaagagg gcagtgcctt cccaaccatt cccttatcca ggctttttga caacgctatg 120
 ctccgcgccg accgtctgaa ccagctggcc tttgacacct accaggagtt tgaagaagcc 180
 tatatcccaa aggaacagaa gtattcattc ctgcagaacc cccagacctc cctctgtttc 240

ES 2 532 600 T3

tcagagtcta ttccgacacc ctccaacagg gaggaaacac aacagaaatc caacctagag 300
ctgctccgca tctccctgct gctcatccag tcgtggctgg agcccgtgca gttcctcagg 360
agtgtcttcg ccaacagcct ggtgtacggc gcctctgaca gcaacgtcta tgacctccta 420
aaggacctag aggaacgcct ccaaacgctg atggggaggc tggagatgg cagcccccg 480
actgggcaga tcttcaagca gacctacagc aagtctgaca caaactcaca caacgatgac 540
gcactactca agaactacgg gctgctctac tgcttcaacg ccgacatgtc aagggtctca 600
acattcctgc gcacagtgca gtgccgctct gtggagggca gctgtggctt cgggtggcgga 660
ggtagtggtg gcggaggtag cgggtggcgga ggttctggtg gcggagggtc cgggtggcgga 720
ggtagttttt ctggaagtga ggccacagca gctatcctta gcagagcacc ctggagtctg 780
caaagtgtta atccagcct aaagacaaat tcttctaagg agcctaaatt caccaagtgc 840
cgttcacctg agcgagagac tttttcatgc cactggacag atgaggttca tcatggtaca 900
aagaacctag gaccataca gctgttctat accagaagga aactcaaga atggactcaa 960
gaatgaaaag aatgccctga ttatgtttct gctggggaaa acagctgtta ctttaattca 1020
tcgtttacct ccatctggat accttattgt atcaagctaa ctagcaatgg tggtagctg 1080
gatgaaaagt gtttctctgt tgatgaaata gtgcaaccag atccacccat tgcctcaac 1140
tggactttac tgaacgtcag tttactggg attcatgcag atatccaagt gagatgggaa 1200
gcaccacgca atgcagatat tcagaaagga tggatgggtc tggagtatga acttcaatac 1260
aaagaagtaa atgaaactaa atggaaaatg atggacccta tattgacaac atcagttcca 1320
gtgtactcat tgaagtgga taaggaatat gaagtgcgtg tgagatcaa acaacgaaac 1380
tctggaatt atggcgagtt cagtgaggtg ctctatgtaa cacttcctca gatgagccaa 1440

<210> 20
<211> 1362
5 <212> ADN
<213> Artificial

<220>
10 <223> proteína de fusión de hormona de crecimiento

<400> 20
ttccaacca ttcccttacc caggcttttt gacaacgcta tgctccgcgc cgaccgtctg 60
aaccagctgg cctttgacac ctaccaggag tttgagaag cctatatccc aaaggaacag 120
aagtattcat tcctgcagaa cccccagacc tccctctggt tctcagagtc tattccgaca 180
ccctccaaca gggaggaaac acaacagaaa tccaacctag agctgctccg catctccctg 240
ctgctcatcc agtcgtggct ggagcccgtg cagttcctca ggagtgtctt cgccaacagc 300
ctggtgtacg gcgcctctga cagcaacgtc tatgacctcc taaaggacct agaggaacgc 360

ES 2 532 600 T3

atccaaacgc tgatggggag gctggaagat ggcagcccc ggactgggca gatcttcaag 420
 cagacctaca gcaagttcga cacaaactca cacaacgatg acgcactact caagaactac 480
 gggctgctct actgcttcaa cgccgacatg tcaagggctc caacattcct gcgcacagtg 540
 cagtgccgct ctgtggaggg cagctgtggc ttcgggtggcg gaggtagtgg tggcggaggt 600
 agcggtgggcg gaggttctgg tggcggaggt tccgggtggcg gaggtagttt ttctggaagt 660
 gaggccacag cagctatcct tagcagagca ccctggagtc tgcaaagtgt taatccaggc 720
 ctaaagacia attcttctaa ggagcctaaa ttcaccaagt gccgttcacc tgagcgagag 780
 actttttcat gccactggac agatgagggt catcatggta caaagaacct aggaccata 840
 cagctgttct ataccagaag gaacactcaa gaatggactc aagaatggaa agaatgcct 900
 gattatgttt ctgctgggga aacagctgt tactttaatt catcgtttac ctccatctgg 960
 ataccttatt gtatcaagct aactagcaat ggtggtacag tggatgaaaa gtgtttctct 1020
 gttgatgaaa tagtgcaacc agatccaccc attgcctca actggacttt actgaacgtc 1080
 agtttaactg ggattcatgc agatatcaa gtgagatggg aagcaccacg caatgcagat 1140
 attcagaaag gatggatggt tctggagtat gaacttcaat acaaagaagt aatgaaact 1200
 aatgaaaaa tgatggaccc tatattgaca acatcagttc cagtgtactc attgaaagtg 1260
 gataaggaat atgaagtgcg tgtgagatcc aaacaacgaa actctggaaa ttatggcgag 1320
 ttcagtgagg tgctctatgt aacacttctc cagatgagcc aa 1362

<210> 21
 <211> 454
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> proteína de fusión de hormona de crecimiento

10

<400> 21

Phe Pro Thr Ile Pro Leu Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Met Leu Arg
 1 5 10 15

Ala Asp Arg Leu Asn Gln Leu Ala Phe Asp Thr Tyr Gln Glu Phe Glu
 20 25 30

Glu Ala Tyr Ile Pro Lys Glu Gln Lys Tyr Ser Phe Leu Gln Asn Pro
 35 40 45

Gln Thr Ser Leu Cys Phe Ser Glu Ser Ile Pro Thr Pro Ser Asn Arg
 50 55 60

ES 2 532 600 T3

Glu Glu Thr Gln Gln Lys Ser Asn Leu Glu Leu Leu Arg Ile Ser Leu
 65 70 75 80
 Leu Leu Ile Gln Ser Trp Leu Glu Pro Val Gln Phe Leu Arg Ser Val
 85 90 95
 Phe Ala Asn Ser Leu Val Tyr Gly Ala Ser Asp Ser Asn Val Tyr Asp
 100 105 110
 Leu Leu Lys Asp Leu Glu Glu Arg Ile Gln Thr Leu Met Gly Arg Leu
 115 120 125
 Glu Asp Gly Ser Pro Arg Thr Gly Gln Ile Phe Lys Gln Thr Tyr Ser
 130 135 140
 Lys Phe Asp Thr Asn Ser His Asn Asp Asp Ala Leu Leu Lys Asn Tyr
 145 150 155 160
 Gly Leu Leu Tyr Cys Phe Asn Ala Asp Met Ser Arg Val Ser Thr Phe
 165 170 175
 Leu Arg Thr Val Gln Cys Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe Gly
 180 185 190
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 195 200 205
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Phe Ser Gly Ser Glu Ala Thr Ala
 210 215 220
 Ala Ile Leu Ser Arg Ala Pro Trp Ser Leu Gln Ser Val Asn Pro Gly
 225 230 235 240
 Leu Lys Thr Asn Ser Ser Lys Glu Pro Lys Phe Thr Lys Cys Arg Ser
 245 250 255
 Pro Glu Arg Glu Thr Phe Ser Cys His Trp Thr Asp Glu Val His His
 260 265 270
 Gly Thr Lys Asn Leu Gly Pro Ile Gln Leu Phe Tyr Thr Arg Arg Asn
 275 280 285
 Thr Gln Glu Trp Thr Gln Glu Trp Lys Glu Cys Pro Asp Tyr Val Ser
 290 295 300

ES 2 532 600 T3

Ala Gly Glu Asn Ser Cys Tyr Phe Asn Ser Ser Phe Thr Ser Ile Trp
305 310 315 320

Ile Pro Tyr Cys Ile Lys Leu Thr Ser Asn Gly Gly Thr Val Asp Glu
325 330 335

Lys Cys Phe Ser Val Asp Glu Ile Val Gln Pro Asp Pro Pro Ile Ala
340 345 350

Leu Asn Trp Thr Leu Leu Asn Val Ser Leu Thr Gly Ile His Ala Asp
355 360 365

Ile Gln Val Arg Trp Glu Ala Pro Arg Asn Ala Asp Ile Gln Lys Gly
370 375 380

Trp Met Val Leu Glu Tyr Glu Leu Gln Tyr Lys Glu Val Asn Glu Thr
385 390 395 400

Lys Trp Lys Met Met Asp Pro Ile Leu Thr Thr Ser Val Pro Val Tyr
405 410 415

Ser Leu Lys Val Asp Lys Glu Tyr Glu Val Arg Val Arg Ser Lys Gln
420 425 430

Arg Asn Ser Gly Asn Tyr Gly Glu Phe Ser Glu Val Leu Tyr Val Thr
435 440 445

Leu Pro Gln Met Ser Gln
450

<210> 22
<211> 1365
5 <212> ADN
<213> Artificial

<220>
10 <223> proteína de fusión de hormona de crecimiento

<400> 22

atggctacag gctcccggac gtccctgctc ctggcttttg gctgctctg cctgccctgg	60
cttcaagagg gcagtgcctt cccaaccatt cccttatcca ggctttttga caacgctatg	120
ctccgcgccg accgtctgaa ccagctggcc tttgacacct accaggagtt tgaagaagcc	180
tatatcccaa aggaacagaa gtattcattc ctgcagaacc cccagacctc cctctgtttc	240
tcagagtcta ttccgacacc ctccaacagg gaggaaacac aacagaaatc caacctagag	300
ctgctccgca tctccctgct gtcctccag tcgtggctgg agcccgtgca gttcctcagg	360

ES 2 532 600 T3

agtgtcttcg ccaacagcct ggtgtacggc gcctctgaca gcaacgtcta tgacctccta 420
 aaggacctag aggaacgcat ccaaacgctg atggggaggc tggaagatgg cagcccccg 480
 actgggcaga tcttcaagca gacctacagc aagtctgaca caaactcaca caacgatgac 540
 gcactactca agaactacgg gctgctctac tgcttcaacg ccgacatgtc aagggtctca 600
 acattcctgc gcacagtgca gtgccgctct gtggagggca gctgtggctt cttttctgga 660
 agtgaggcca cagcagctat ccttagcaga gcaccctgga gtctgcaaag tgttaatcca 720
 ggctaaaga caaattcttc taaggagcct aaattcacca agtgccgttc acctgagcga 780
 gagacttttt catgccactg gacagatgag gttcatcatg gtacaaagaa cctaggacct 840
 atacagctgt tctataccag aaggaacact caagaatgga ctcaagaatg gaaagaatgc 900
 cctgattatg tttctgctgg ggaaaacagc tgttacttta attcatcggt tacctccatc 960
 tggatacctt attgtatcaa gctaactagc aatggtggtta cagtggatga aaagtgtttc 1020
 tctgttgatg aaatagtgca accagatcca cccattgcc tcaactggac ttactgaac 1080
 gtcagtttaa ctgggattca tgcagatata caagtgagat ggggaagcacc acgcaatgca 1140
 gatattcaga aaggatggat ggttctggag tatgaacttc aatacaaga agtaaatgaa 1200
 actaaatgga aaatgatgga ccctatattg acaacatcag ttccagtgta ctattgaaa 1260
 gtggataagg aatatgaagt gcgtgtgaga tccaaacaac gaaactctgg aaattatggc 1320
 gagttcagtg aggtgctcta tgtaacactt cctcagatga gccaa 1365

<210> 23
 <211> 1287
 <212> ADN
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> proteína de fusión de hormona de crecimiento

10

<400> 23

ttccaacca ttccttatac caggcttttt gacaacgcta tgctccgagc cgacctctg 60
 aaccagctgg cctttgacac ctaccaggag tttgaagaag cctatatccc aaaggaacag 120
 aagtattcat tctgcagaa cccccagacc tccctctggt tctcagagtc tattccgaca 180
 ccctccaaca gggaggaaac acaacagaaa tccaacctag agctgctccg catctccctg 240
 ctgctcatoc agtcgtggct ggagcccgtg cagttcctca ggagtgtctt cgccaacagc 300
 ctggtgtacg ggcctctga cagcaacgctc tatgacctcc taaaggacct agaggaacgc 360
 atccaaacgc tgatggggag gctggaagat ggcagcccc ggactgggca gatcttcaag 420
 cagacctaca gcaagttcga cacaactca cacaacgatg acgactact caagaactac 480
 gggctgctct actgcttcaa cgccgacatg tcaagggtct caacattcct gcgcacagtg 540

ES 2 532 600 T3

cagtgccgct ctgtggaggg cagctgtggc ttcttttctg gaagtgaggc cacagcagct 600
atccttagca gaccacccctg gagtctgcaa agtggttaac caggcctaaa gacaaattct 660
tctaaggagc ctaaattcac caagtgccgt tcacctgagc gagagacttt ttcattgccac 720
tggacagatg aggttcatca tggatcaaac aacctaggac ccatacagct gttctatacc 780
agaaggaaca ctcaagaatg gactcaagaa tggaaagaat gccctgatta tgtttctgct 840
ggggaaaaca gctgttactt taattcatcg tttacctcca tctggatacc ttattgtatc 900
aagctaacta gcaatggtgg tacagtggat gaaaagtgtt tctctgttga tgaatatgtg 960
caaccagatc caccatttgc cctcaactgg actttactga acgtcagttt aactgggatt 1020
catgcagata tccaagtgag atgggaagca ccacgcaatg cagatattca gaaaggatgg 1080
atggttctgg agtatgaact tcaatacaaa gaagtaaag aaactaaatg gaaaatgatg 1140
gaccctatat tgacaacatc agttccagtg tactcattga aagtggataa ggaatatgaa 1200
gtgcgtgtga gatccaaaca acgaaactct ggaaattatg gcgagttcag tgaggtgctc 1260
tatgtaacac ttctcagat gagccaa 1287

<210> 24
<211> 429
5 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
10 <223> proteína de fusión de hormona de crecimiento

<400> 24

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

ES 2 532 600 T3

Phe Ala Asn Ser Leu Val Tyr Gly Ala Ser Asp Ser Asn Val Tyr Asp
 100 105 110

Leu Leu Lys Asp Leu Glu Glu Arg Ile Gln Thr Leu Met Gly Arg Leu
 115 120 125

Glu Asp Gly Ser Pro Arg Thr Gly Gln Ile Phe Lys Gln Thr Tyr Ser
 130 135 140

Lys Phe Asp Thr Asn Ser His Asn Asp Asp Ala Leu Leu Lys Asn Tyr
 145 150 155 160

Gly Leu Leu Tyr Cys Phe Asn Ala Asp Met Ser Arg Val Ser Thr Phe
 165 170 175

Leu Arg Thr Val Gln Cys Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe Phe
 180 185 190

Ser Gly Ser Glu Ala Thr Ala Ala Ile Leu Ser Arg Ala Pro Trp Ser
 195 200 205

Leu Gln Ser Val Asn Pro Gly Leu Lys Thr Asn Ser Ser Lys Glu Pro
 210 215 220

Lys Phe Thr Lys Cys Arg Ser Pro Glu Arg Glu Thr Phe Ser Cys His
 225 230 235 240

Trp Thr Asp Glu Val His His Gly Thr Lys Asn Leu Gly Pro Ile Gln
 245 250 255

Leu Phe Tyr Thr Arg Arg Asn Thr Gln Glu Trp Thr Gln Glu Trp Lys
 260 265 270

Glu Cys Pro Asp Tyr Val Ser Ala Gly Glu Asn Ser Cys Tyr Phe Asn
 275 280 285

Ser Ser Phe Thr Ser Ile Trp Ile Pro Tyr Cys Ile Lys Leu Thr Ser
 290 295 300

Asn Gly Gly Thr Val Asp Glu Lys Cys Phe Ser Val Asp Glu Ile Val
 305 310 315 320

Gln Pro Asp Pro Pro Ile Ala Leu Asn Trp Thr Leu Leu Asn Val Ser
 325 330 335

ES 2 532 600 T3

Leu Thr Gly Ile His Ala Asp Ile Gln Val Arg Trp Glu Ala Pro Arg
 340 345 350

Asn Ala Asp Ile Gln Lys Gly Trp Met Val Leu Glu Tyr Glu Leu Gln
 355 360 365

Tyr Lys Glu Val Asn Glu Thr Lys Trp Lys Met Met Asp Pro Ile Leu
 370 375 380

Thr Thr Ser Val Pro Val Tyr Ser Leu Lys Val Asp Lys Glu Tyr Glu
 385 390 395 400

Val Arg Val Arg Ser Lys Gln Arg Asn Ser Gly Asn Tyr Gly Glu Phe
 405 410 415

Ser Glu Val Leu Tyr Val Thr Leu Pro Gln Met Ser Gln
 420 425

<210> 25
 <211> 484
 5 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> proteína de fusión de hormona de crecimiento

10

<400> 25

Met Ala Thr Gly Ser Arg Thr Ser Leu Leu Leu Ala Phe Gly Leu Leu
 1 5 10 15

Cys Leu Pro Trp Leu Gln Glu Gly Ser Ala Phe Pro Thr Ile Pro Leu
 20 25 30

Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Met Leu Arg Ala His Arg Leu His Gln
 35 40 45

Leu Ala Phe Asp Thr Tyr Gln Glu Phe Glu Glu Ala Tyr Ile Pro Lys
 50 55 60

Glu Gln Lys Tyr Ser Phe Leu Gln Asn Pro Gln Thr Ser Leu Cys Phe
 65 70 75 80

Ser Glu Ser Ile Pro Thr Pro Ser Asn Arg Glu Glu Thr Gln Gln Lys
 85 90 95

Ser Asn Leu Glu Leu Leu Arg Ile Ser Leu Leu Leu Ile Gln Ser Trp
 100 105 110

ES 2 532 600 T3

Leu Glu Pro Val Gln Phe Leu Arg Ser Val Phe Ala Asn Ser Leu Val
 115 120 125
 Tyr Gly Ala Ser Asp Ser Asn Val Tyr Asp Leu Leu Lys Asp Leu Glu
 130 135 140
 Glu Arg Ile Gln Thr Leu Met Gly Arg Leu Glu Asp Gly Ser Pro Arg
 145 150 155 160
 Thr Gly Gln Ile Phe Lys Gln Thr Tyr Ser Lys Phe Asp Thr Asn Ser
 165 170 175
 His Asn Asp Asp Ala Leu Leu Lys Asn Tyr Gly Leu Leu Tyr Cys Phe
 180 185 190
 Arg Lys Asp Met Asp Lys Val Glu Thr Phe Leu Arg Ile Val Gln Cys
 195 200 205
 Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe Gly Gly Arg Gly Gly Gly Gly
 210 215 220
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 225 230 235 240
 Glu Phe Phe Ser Gly Ser Glu Ala Thr Ala Ala Ile Leu Ser Arg Ala
 245 250 255
 Pro Trp Ser Leu Gln Ser Val Asn Pro Gly Leu Lys Thr Asn Ser Ser
 260 265 270
 Lys Glu Pro Lys Phe Thr Lys Cys Arg Ser Pro Glu Arg Glu Thr Phe
 275 280 285
 Ser Cys His Trp Thr Asp Glu Val His His Gly Thr Lys Asn Leu Gly
 290 295 300
 Pro Ile Gln Leu Phe Tyr Thr Arg Arg Asn Thr Gln Glu Trp Thr Gln
 305 310 315 320
 Glu Trp Lys Glu Cys Pro Asp Tyr Val Ser Ala Gly Glu Asn Ser Cys
 325 330 335
 Tyr Phe Asn Ser Ser Phe Thr Ser Ile Trp Ile Pro Tyr Cys Ile Lys
 340 345 350

ES 2 532 600 T3

Leu Thr Ser Asn Gly Gly Thr Val Asp Glu Lys Cys Phe Ser Val Asp
 355 360 365

Glu Ile Val Gln Pro Asp Pro Pro Ile Ala Leu Asn Trp Thr Leu Leu
 370 375 380

Asn Val Ser Leu Thr Gly Ile His Ala Asp Ile Gln Val Arg Trp Glu
 385 390 395 400

Ala Pro Arg Asn Ala Asp Ile Gln Lys Gly Trp Met Val Leu Glu Tyr
 405 410 415

Glu Leu Gln Tyr Lys Glu Val Asn Glu Thr Lys Trp Lys Met Met Asp
 420 425 430

Pro Ile Leu Thr Thr Ser Val Pro Val Tyr Ser Leu Lys Val Asp Lys
 435 440 445

Glu Tyr Glu Val Arg Val Arg Ser Lys Gln Arg Asn Ser Gly Asn Tyr
 450 455 460

Gly Glu Phe Ser Glu Val Leu Tyr Val Thr Leu Pro Gln Met Ser Gln
 465 470 475 480

Lys Leu Phe Glu

<210> 26

<211> 480

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> proteína de fusión de hormona de crecimiento

10

<400> 26

Met Ala Thr Gly Ser Arg Thr Ser Leu Leu Leu Ala Phe Gly Leu Leu
 1 5 10 15

Cys Leu Pro Trp Leu Gln Glu Gly Ser Ala Phe Pro Thr Ile Pro Leu
 20 25 30

Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Met Leu Arg Ala His Arg Leu His Gln
 35 40 45

Leu Ala Phe Asp Thr Tyr Gln Glu Phe Glu Glu Ala Tyr Ile Pro Lys
 50 55 60

ES 2 532 600 T3

Glu Gln Lys Tyr Ser Phe Leu Gln Asn Pro Gln Thr Ser Leu Cys Phe
 65 70 75 80

Ser Glu Ser Ile Pro Thr Pro Ser Asn Arg Glu Glu Thr Gln Gln Lys
 85 90 95

Ser Asn Leu Glu Leu Leu Arg Ile Ser Leu Leu Leu Ile Gln Ser Trp
 100 105 110

Leu Glu Pro Val Gln Phe Leu Arg Ser Val Phe Ala Asn Ser Leu Val
 115 120 125

Tyr Gly Ala Ser Asp Ser Asn Val Tyr Asp Leu Leu Lys Asp Leu Glu
 130 135 140

Glu Arg Ile Gln Thr Leu Met Gly Arg Leu Glu Asp Gly Ser Pro Arg
 145 150 155 160

Thr Gly Gln Ile Phe Lys Gln Thr Tyr Ser Lys Phe Asp Thr Asn Ser
 165 170 175

His Asn Asp Asp Ala Leu Leu Lys Asn Tyr Gly Leu Leu Tyr Cys Phe
 180 185 190

Arg Lys Asp Met Asp Lys Val Glu Thr Phe Leu Arg Ile Val Gln Cys
 195 200 205

Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe Gly Gly Arg Gly Gly Gly Gly
 210 215 220

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 225 230 235 240

Glu Phe Phe Ser Gly Ser Glu Ala Thr Ala Ala Ile Leu Ser Arg Ala
 245 250 255

Pro Trp Ser Leu Gln Ser Val Asn Pro Gly Leu Lys Thr Asn Ser Ser
 260 265 270

Lys Glu Pro Lys Phe Thr Lys Cys Arg Ser Pro Glu Arg Glu Thr Phe
 275 280 285

Ser Cys His Trp Thr Asp Glu Val His His Gly Thr Lys Asn Leu Gly
 290 295 300

ES 2 532 600 T3

Pro Ile Gln Leu Phe Tyr Thr Arg Arg Asn Thr Gln Glu Trp Thr Gln
305 310 315 320

Glu Trp Lys Glu Cys Pro Asp Tyr Val Ser Ala Gly Glu Asn Ser Cys
325 330 335

Tyr Phe Asn Ser Ser Phe Thr Ser Ile Trp Ile Pro Tyr Cys Ile Lys
340 345 350

Leu Thr Ser Asn Gly Gly Thr Val Asp Glu Lys Cys Phe Ser Val Asp
355 360 365

Glu Ile Val Gln Pro Asp Pro Pro Ile Ala Leu Asn Trp Thr Leu Leu
370 375 380

Asn Val Ser Leu Thr Gly Ile His Ala Asp Ile Gln Val Arg Trp Glu
385 390 395 400

Ala Pro Arg Asn Ala Asp Ile Gln Lys Gly Trp Met Val Leu Glu Tyr
405 410 415

Glu Leu Gln Tyr Lys Glu Val Asn Glu Thr Lys Trp Lys Met Met Asp
420 425 430

Pro Ile Leu Thr Thr Ser Val Pro Val Tyr Ser Leu Lys Val Asp Lys
435 440 445

Glu Tyr Glu Val Arg Val Arg Ser Lys Gln Arg Asn Ser Gly Asn Tyr
450 455 460

Gly Glu Phe Ser Glu Val Leu Tyr Val Thr Leu Pro Gln Met Ser Gln
465 470 475 480

<210> 27
<211> 480
5 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> proteína de fusión de hormona de crecimiento

10 <400> 27

Met Ala Thr Gly Ser Arg Thr Ser Leu Leu Leu Ala Phe Gly Leu Leu
1 5 10 15

Cys Leu Pro Trp Leu Gln Glu Gly Ser Ala Phe Pro Thr Ile Pro Leu
20 25 30

ES 2 532 600 T3

Lys Glu Pro Lys Phe Thr Lys Cys Arg Ser Pro Glu Arg Glu Thr Phe
 275 280 285

Ser Cys His Trp Thr Asp Glu Val His His Gly Thr Lys Asn Leu Gly
 290 295 300

Pro Ile Gln Leu Phe Tyr Thr Arg Arg Asn Thr Gln Glu Trp Thr Gln
 305 310 315 320

Glu Trp Lys Glu Cys Pro Asp Tyr Val Ser Ala Gly Glu Asn Ser Cys
 325 330 335

Tyr Phe Asn Ser Ser Phe Thr Ser Ile Trp Ile Pro Tyr Cys Ile Lys
 340 345 350

Leu Thr Ser Asn Gly Gly Thr Val Asp Glu Lys Cys Phe Ser Val Asp
 355 360 365

Glu Ile Val Gln Pro Asp Pro Pro Ile Ala Leu Asn Trp Thr Leu Leu
 370 375 380

Asn Val Ser Leu Thr Gly Ile His Ala Asp Ile Gln Val Arg Trp Glu
 385 390 395 400

Ala Pro Arg Asn Ala Asp Ile Gln Lys Gly Trp Met Val Leu Glu Tyr
 405 410 415

Glu Leu Gln Tyr Lys Glu Val Asn Glu Thr Lys Trp Lys Met Met Asp
 420 425 430

Pro Ile Leu Thr Thr Ser Val Pro Val Tyr Ser Leu Lys Val Asp Lys
 435 440 445

Glu Tyr Glu Val Arg Val Arg Ser Lys Gln Arg Asn Ser Gly Asn Tyr
 450 455 460

Gly Glu Phe Ser Glu Val Leu Tyr Val Thr Leu Pro Gln Met Ser Gln
 465 470 475 480

<210> 28
 <211> 455
 5 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> proteína de fusión de hormona de crecimiento

10 <400> 28

ES 2 532 600 T3

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

ES 2 532 600 T3

Gly Leu Lys Thr Asn Ser Ser Lys Glu Pro Lys Phe Thr Lys Cys Arg
 245 250 255

Ser Pro Glu Arg Glu Thr Phe Ser Cys His Trp Thr Asp Glu Val His
 260 265 270

His Gly Thr Lys Asn Leu Gly Pro Ile Gln Leu Phe Tyr Thr Arg Arg
 275 280 285

Asn Thr Gln Glu Trp Thr Gln Glu Trp Lys Glu Cys Pro Asp Tyr Val
 290 295 300

Ser Ala Gly Glu Asn Ser Cys Tyr Phe Asn Ser Ser Phe Thr Ser Ile
 305 310 315 320

Trp Ile Pro Tyr Cys Ile Lys Leu Thr Ser Asn Gly Gly Thr Val Asp
 325 330 335

Glu Lys Cys Phe Ser Val Asp Glu Ile Val Gln Pro Asp Pro Pro Ile
 340 345 350

Ala Leu Asn Trp Thr Leu Leu Asn Val Ser Leu Thr Gly Ile His Ala
 355 360 365

Asp Ile Gln Val Arg Trp Glu Ala Pro Arg Asn Ala Asp Ile Gln Lys
 370 375 380

Gly Trp Met Val Leu Glu Tyr Glu Leu Gln Tyr Lys Glu Val Asn Glu
 385 390 395 400

Thr Lys Trp Lys Met Met Asp Pro Ile Leu Thr Thr Ser Val Pro Val
 405 410 415

Tyr Ser Leu Lys Val Asp Lys Glu Tyr Glu Val Arg Val Arg Ser Lys
 420 425 430

Gln Arg Asn Ser Gly Asn Tyr Gly Glu Phe Ser Glu Val Leu Tyr Val
 435 440 445

Thr Leu Pro Gln Met Ser Gln
 450 455

<210> 29
 <211> 484
 5 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> proteína de fusión de hormona de crecimiento

10 <400> 29

ES 2 532 600 T3

Met Ala Thr Gly Ser Arg Thr Ser Leu Leu Leu Ala Phe Gly Leu Leu
 1 5 10 15

Cys Leu Pro Trp Leu Gln Glu Gly Ser Ala Phe Pro Thr Ile Pro Leu
 20 25 30

Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Met Leu Arg Ala Asp Arg Leu Asn Gln
 35 40 45

Leu Ala Phe Asp Thr Tyr Gln Glu Phe Glu Glu Ala Tyr Ile Pro Lys
 50 55 60

Glu Gln Lys Tyr Ser Phe Leu Gln Asn Pro Gln Thr Ser Leu Cys Phe
 65 70 75 80

Ser Glu Ser Ile Pro Thr Pro Ser Asn Arg Glu Glu Thr Gln Gln Lys
 85 90 95

Ser Asn Leu Glu Leu Leu Arg Ile Ser Leu Leu Leu Ile Gln Ser Trp
 100 105 110

Leu Glu Pro Val Gln Phe Leu Arg Ser Val Phe Ala Asn Ser Leu Val
 115 120 125

Tyr Gly Ala Ser Asp Ser Asn Val Tyr Asp Leu Leu Lys Asp Leu Glu
 130 135 140

Glu Arg Ile Gln Thr Leu Met Gly Arg Leu Glu Asp Gly Ser Pro Arg
 145 150 155 160

Thr Gly Gln Ile Phe Lys Gln Thr Tyr Ser Lys Phe Asp Thr Asn Ser
 165 170 175

His Asn Asp Asp Ala Leu Leu Lys Asn Tyr Gly Leu Leu Tyr Cys Phe
 180 185 190

Asn Ala Asp Met Ser Arg Val Ser Thr Phe Leu Arg Thr Val Gln Cys
 195 200 205

Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe Gly Gly Arg Gly Gly Gly Gly
 210 215 220

ES 2 532 600 T3

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 225 230 235 240

Glu Phe Phe Ser Gly Ser Glu Ala Thr Ala Ala Ile Leu Ser Arg Ala
 245 250 255

Pro Trp Ser Leu Gln Ser Val Asn Pro Gly Leu Lys Thr Asn Ser Ser
 260 265 270

Lys Glu Pro Lys Phe Thr Lys Cys Arg Ser Pro Glu Arg Glu Thr Phe
 275 280 285

Ser Cys His Trp Thr Asp Glu Val His His Gly Thr Lys Asn Leu Gly
 290 295 300

Pro Ile Gln Leu Phe Tyr Thr Arg Arg Asn Thr Gln Glu Trp Thr Gln
 305 310 315 320

Glu Trp Lys Glu Cys Pro Asp Tyr Val Ser Ala Gly Glu Asn Ser Cys
 325 330 335

Tyr Phe Asn Ser Ser Phe Thr Ser Ile Trp Ile Pro Tyr Cys Ile Lys
 340 345 350

Leu Thr Ser Asn Gly Gly Thr Val Asp Glu Lys Cys Phe Ser Val Asp
 355 360 365

Glu Ile Val Gln Pro Asp Pro Pro Ile Ala Leu Asn Trp Thr Leu Leu
 370 375 380

Asn Val Ser Leu Thr Gly Ile His Ala Asp Ile Gln Val Arg Trp Glu
 385 390 395 400

Ala Pro Arg Asn Ala Asp Ile Gln Lys Gly Trp Met Val Leu Glu Tyr
 405 410 415

Glu Leu Gln Tyr Lys Glu Val Asn Glu Thr Lys Trp Lys Met Met Asp
 420 425 430

Pro Ile Leu Thr Thr Ser Val Pro Val Tyr Ser Leu Lys Val Asp Lys
 435 440 445

Glu Tyr Glu Val Arg Val Arg Ser Lys Gln Arg Asn Ser Gly Asn Tyr
 450 455 460

Gly Glu Phe Ser Glu Val Leu Tyr Val Thr Leu Pro Gln Met Ser Gln
 465 470 475 480

Lys Leu Phe Glu

<210> 30
 <211> 480
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>

ES 2 532 600 T3

<223> proteína de fusión de hormona de crecimiento

<400> 30

Met Ala Thr Gly Ser Arg Thr Ser Leu Leu Leu Ala Phe Gly Leu Leu
1 5 10 15

Cys Leu Pro Trp Leu Gln Glu Gly Ser Ala Phe Pro Thr Ile Pro Leu
20 25 30

Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Met Leu Arg Ala Asp Arg Leu Asn Gln
35 40 45

Leu Ala Phe Asp Thr Tyr Gln Glu Phe Glu Glu Ala Tyr Ile Pro Lys
50 55 60

Glu Gln Lys Tyr Ser Phe Leu Gln Asn Pro Gln Thr Ser Leu Cys Phe
65 70 75 80

Ser Glu Ser Ile Pro Thr Pro Ser Asn Arg Glu Glu Thr Gln Gln Lys
85 90 95

Ser Asn Leu Glu Leu Leu Arg Ile Ser Leu Leu Leu Ile Gln Ser Trp
100 105 110

Leu Glu Pro Val Gln Phe Leu Arg Ser Val Phe Ala Asn Ser Leu Val
115 120 125

Tyr Gly Ala Ser Asp Ser Asn Val Tyr Asp Leu Leu Lys Asp Leu Glu
130 135 140

Glu Arg Ile Gln Thr Leu Met Gly Arg Leu Glu Asp Gly Ser Pro Arg
145 150 155 160

Thr Gly Gln Ile Phe Lys Gln Thr Tyr Ser Lys Phe Asp Thr Asn Ser
165 170 175

5

ES 2 532 600 T3

His Asn Asp Asp Ala Leu Leu Lys Asn Tyr Gly Leu Leu Tyr Cys Phe
 180 185 190
 Asn Ala Asp Met Ser Arg Val Ser Thr Phe Leu Arg Thr Val Gln Cys
 195 200 205
 Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe Gly Gly Arg Gly Gly Gly Gly
 210 215 220
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 225 230 235 240
 Glu Phe Phe Ser Gly Ser Glu Ala Thr Ala Ala Ile Leu Ser Arg Ala
 245 250 255
 Pro Trp Ser Leu Gln Ser Val Asn Pro Gly Leu Lys Thr Asn Ser Ser
 260 265 270
 Lys Glu Pro Lys Phe Thr Lys Cys Arg Ser Pro Glu Arg Glu Thr Phe
 275 280 285
 Ser Cys His Trp Thr Asp Glu Val His His Gly Thr Lys Asn Leu Gly
 290 295 300
 Pro Ile Gln Leu Phe Tyr Thr Arg Arg Asn Thr Gln Glu Trp Thr Gln
 305 310 315 320
 Glu Trp Lys Glu Cys Pro Asp Tyr Val Ser Ala Gly Glu Asn Ser Cys
 325 330 335
 Tyr Phe Asn Ser Ser Phe Thr Ser Ile Trp Ile Pro Tyr Cys Ile Lys
 340 345 350
 Leu Thr Ser Asn Gly Gly Thr Val Asp Glu Lys Cys Phe Ser Val Asp
 355 360 365
 Glu Ile Val Gln Pro Asp Pro Pro Ile Ala Leu Asn Trp Thr Leu Leu
 370 375 380
 Asn Val Ser Leu Thr Gly Ile His Ala Asp Ile Gln Val Arg Trp Glu
 385 390 395 400
 Ala Pro Arg Asn Ala Asp Ile Gln Lys Gly Trp Met Val Leu Glu Tyr
 405 410 415
 Glu Leu Gln Tyr Lys Glu Val Asn Glu Thr Lys Trp Lys Met Met Asp

ES 2 532 600 T3

420

425

430

Pro Ile Leu Thr Thr Ser Val Pro Val Tyr Ser Leu Lys Val Asp Lys
 435 440 445

Glu Tyr Glu Val Arg Val Arg Ser Lys Gln Arg Asn Ser Gly Asn Tyr
 450 455 460

Gly Glu Phe Ser Glu Val Leu Tyr Val Thr Leu Pro Gln Met Ser Gln
 465 470 475 480

<210> 31

<211> 480

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

10 <223> proteína de fusión de hormona de crecimiento

<400> 31

Met Ala Thr Gly Ser Arg Thr Ser Leu Leu Leu Ala Phe Gly Leu Leu
 1 5 10 15

Cys Leu Pro Trp Leu Gln Glu Gly Ser Ala Phe Pro Thr Ile Pro Leu
 20 25 30

Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Met Leu Arg Ala Asp Arg Leu Asn Gln
 35 40 45

Leu Ala Phe Asp Thr Tyr Gln Glu Phe Glu Glu Ala Tyr Ile Pro Lys
 50 55 60

Glu Gln Lys Tyr Ser Phe Leu Gln Asn Pro Gln Thr Ser Leu Cys Phe
 65 70 75 80

Ser Glu Ser Ile Pro Thr Pro Ser Asn Arg Glu Glu Thr Gln Gln Lys
 85 90 95

Ser Asn Leu Glu Leu Leu Arg Ile Ser Leu Leu Leu Ile Gln Ser Trp
 100 105 110

Leu Glu Pro Val Gln Phe Leu Arg Ser Val Phe Ala Asn Ser Leu Val
 115 120 125

Tyr Gly Ala Ser Asp Ser Asn Val Tyr Asp Leu Leu Lys Asp Leu Glu
 130 135 140

ES 2 532 600 T3

Glu Arg Ile Gln Thr Leu Met Gly Arg Leu Glu Asp Gly Ser Pro Arg
 145 150 155 160
 Thr Gly Gln Ile Phe Lys Gln Thr Tyr Ser Lys Phe Asp Thr Asn Ser
 165 170 175
 His Asn Asp Asp Ala Leu Leu Lys Asn Tyr Gly Leu Leu Tyr Cys Phe
 180 185 190
 Asn Ala Asp Met Ser Arg Val Ser Thr Phe Leu Arg Thr Val Gln Cys
 195 200 205
 Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 210 215 220
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 225 230 235 240
 Gly Ser Phe Ser Gly Ser Glu Ala Thr Ala Ala Ile Leu Ser Arg Ala
 245 250 255
 Pro Trp Ser Leu Gln Ser Val Asn Pro Gly Leu Lys Thr Asn Ser Ser
 260 265 270
 Lys Glu Pro Lys Phe Thr Lys Cys Arg Ser Pro Glu Arg Glu Thr Phe
 275 280 285
 Ser Cys His Trp Thr Asp Glu Val His His Gly Thr Lys Asn Leu Gly
 290 295 300
 Pro Ile Gln Leu Phe Tyr Thr Arg Arg Asn Thr Gln Glu Trp Thr Gln
 305 310 315 320
 Glu Trp Lys Glu Cys Pro Asp Tyr Val Ser Ala Gly Glu Asn Ser Cys
 325 330 335
 Tyr Phe Asn Ser Ser Phe Thr Ser Ile Trp Ile Pro Tyr Cys Ile Lys
 340 345 350
 Leu Thr Ser Asn Gly Gly Thr Val Asp Glu Lys Cys Phe Ser Val Asp
 355 360 365
 Glu Ile Val Gln Pro Asp Pro Pro Ile Ala Leu Asn Trp Thr Leu Leu
 370 375 380
 Asn Val Ser Leu Thr Gly Ile His Ala Asp Ile Gln Val Arg Trp Glu

ES 2 532 600 T3

Leu Glu Pro Val Gln Phe Leu Arg Ser Val Phe Ala Asn Ser Leu Val
 115 120 125
 Tyr Gly Ala Ser Asp Ser Asn Val Tyr Asp Leu Leu Lys Asp Leu Glu
 130 135 140
 Glu Arg Ile Gln Thr Leu Met Gly Arg Leu Glu Asp Gly Ser Pro Arg
 145 150 155 160
 Thr Gly Gln Ile Phe Lys Gln Thr Tyr Ser Lys Phe Asp Thr Asn Ser
 165 170 175
 His Asn Asp Asp Ala Leu Leu Lys Asn Tyr Gly Leu Leu Tyr Cys Phe
 180 185 190
 Asn Ala Asp Met Ser Arg Val Ser Thr Phe Leu Arg Thr Val Gln Cys
 195 200 205
 Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe Phe Ser Gly Ser Glu Ala Thr
 210 215 220
 Ala Ala Ile Leu Ser Arg Ala Pro Trp Ser Leu Gln Ser Val Asn Pro
 225 230 235 240
 Gly Leu Lys Thr Asn Ser Ser Lys Glu Pro Lys Phe Thr Lys Cys Arg
 245 250 255
 Ser Pro Glu Arg Glu Thr Phe Ser Cys His Trp Thr Asp Glu Val His
 260 265 270
 His Gly Thr Lys Asn Leu Gly Pro Ile Gln Leu Phe Tyr Thr Arg Arg
 275 280 285
 Asn Thr Gln Glu Trp Thr Gln Glu Trp Lys Glu Cys Pro Asp Tyr Val
 290 295 300
 Ser Ala Gly Glu Asn Ser Cys Tyr Phe Asn Ser Ser Phe Thr Ser Ile
 305 310 315 320
 Trp Ile Pro Tyr Cys Ile Lys Leu Thr Ser Asn Gly Gly Thr Val Asp
 325 330 335
 Glu Lys Cys Phe Ser Val Asp Glu Ile Val Gln Pro Asp Pro Pro Ile
 340 345 350
 Ala Leu Asn Trp Thr Leu Leu Asn Val Ser Leu Thr Gly Ile His Ala

ES 2 532 600 T3

355 360 365

Asp Ile Gln Val Arg Trp Glu Ala Pro Arg Asn Ala Asp Ile Gln Lys
370 375 380

Gly Trp Met Val Leu Glu Tyr Glu Leu Gln Tyr Lys Glu Val Asn Glu
385 390 395 400

Thr Lys Trp Lys Met Met Asp Pro Ile Leu Thr Thr Ser Val Pro Val
405 410 415

Tyr Ser Leu Lys Val Asp Lys Glu Tyr Glu Val Arg Val Arg Ser Lys
420 425 430

Gln Arg Asn Ser Gly Asn Tyr Gly Glu Phe Ser Glu Val Leu Tyr Val
435 440 445

Thr Leu Pro Gln Met Ser Gln
450 455

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de ácido nucleico representada en el SEQ ID NO: 22 o SEQ ID NO:23, caracterizada por que dicha molécula de ácido nucleico codifica un polipéptido que tiene actividad antagonista del receptor de la hormona de crecimiento.
- 5 2. Un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre: una secuencia de aminoácidos representada en el SEQ ID NO: 24 o una secuencia de aminoácidos representada en el SEQ ID NO: 32, en donde dicho polipéptido tiene actividad antagonista del receptor de la hormona de crecimiento.
3. Un homodímero que comprende dos polipéptidos que comprenden o consisten en el SEQ ID NO: 24 o SEQ ID NO: 32.
- 10 4. Un vector que comprende una molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 1.
5. Una célula transfectada o transformada con una molécula de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 1 o un vector de acuerdo con la reivindicación 4.
6. Una composición farmacéutica que comprende un polipéptido de acuerdo con la reivindicación 2, o un homodímero de acuerdo con la reivindicación 3, que incluye un excipiente o portador.
- 15 7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dicha composición se combina con un agente terapéutico adicional.
8. Un polipéptido u homodímero de acuerdo con la reivindicación 2 o 3 para su uso en el tratamiento del exceso de hormona de crecimiento.
- 20 9. El polipéptido para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicho polipéptido se administra a intervalos semanales.
10. El polipéptido para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicho polipéptido se administra a intervalos de dos semanas.
11. El polipéptido para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicho polipéptido se administra a intervalos mensuales.
- 25 12. El polipéptido para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-11, en donde el exceso de hormona de crecimiento es gigantismo o acromegalia.
13. Un polipéptido de acuerdo con la reivindicación 2 o un homodímero de acuerdo con la reivindicación 3 para su uso en el tratamiento del cáncer.
14. El polipéptido para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el cáncer es cáncer de próstata.

30

ES 2 532 600 T3

Tabla 1a

	[proteína] (µg/ml)	Volumen (ml)	Proteína total (mg)
Carga 1B8v2	293	106	31,1
No unida	227	120	27,2
Lavado	-	120	-
Elución 1	-	5	-
Elución 2	60,7	5	0,3
Elución 3	63,6	5	0,32
Elución 4	84,7	5	0,42
Elución 5	18,5	5	0,09
Elución 6	10,0	5	0,05
30 kDa F/T	8,6	450	3,9

Tabla 1b

	[proteína] (µg/ml)	Volumen (ml)	Proteína total (mg)
Carga 1B9v2	311	110	34,2
No unida	246	125	30,8
Lavado	-	150	-
Elución 1	9,4	5	-
Elución 2	32,4	5	0,16
Elución 3	129	5	0,65
Elución 4	80,1	5	0,4
Elución 5	37,1	5	0,19
Elución 6	9,4	5	0,05
30 kDa F/T	9,4	450	

Figura 1a 1B8v0

atggctacaggctcccggacgtccctgctcctggcttttggectgctctgcectgcectg
gcttcaagagggcagtgccTTCCCAACCATTCCCTTATCCAGGCTTTTTGACAACGCTA
 TGCTCCGCGCCCATCGTCTGCACCAGCTGGCCTTTGACACCTACCAGGAGTTTGAAGAA
 GCCTATATCCCAAAGGAACAGAAGTATTCATTCCTGCAGAACCCCCAGACCTCCCTCTG
 TTTCTCAGAGTCTATTCCGACACCCTCCAACAGGGAGGAAACACAACAGAAATCCAACC
 TAGAGCTGCTCCGCATCTCCCTGCTGCTCATCCAGTCGTGGCTGGAGCCCGTGCAGTTC
 CTCAGGAGTGTCTTCGCCAACAGCCTGGTGTACGGCGCCTCTGACAGCAACGTCTATGA
 CCTCCTAAAGGACCTAGAGGAA**CGC**ATCCAAACGCTGATGGGGAGGCTGGAAGATGGCA
 GCCCCGGACTGGGCAGATCTTCAAGCAGACCTACAGCAAGTTCGACACAAACTCACAC
 AACGATGACGCACTACTCAAGAACTACGGGCTGCTCTACTGCTTCAGGAAGGACATGGA
 CAAGGTCGAGACATTCCTGCGCATCGTGCAGTGCCGCTCTGTGGAGGGCAGCTGTGGCT
 TCggcggccgcggtggcggaggtagtggcggaggttagcggcggaggttctcggc
 ggcggaggttccgaattcTTTTCTGGAAGTGAGGCCACAGCAGCTATCCTTAGCAGAGC
 ACCCTGGAGTCTGCAAAGTGTTAATCCAGGCCTAAAGACAAATCCTTCTAAGGAGCCTA
 AATTCACCAAGTGCCGTTACCTGAGCGAGAGACTTTTTCATGCCACTGGACAGATGAG
 GTTCATCATGGTACAAAGAACCTAGGACCCATACAGCTGTTCTATAACCAGAAGGAACAC
 TCAAGAATGGACTCAAGAATGGAAAGAATGCCCTGATTATGTTTCTGCTGGGGAAAACA
 GCTGTTACTTTAATTCATCGTTTACCTCCATCTGGATACTTATTGTATCAAGCTAACT
 AGCAATGGTGGTACAGTGGATGAAAAGTGTTCCTCTGTTGATGAAATAGTGCAACCAGA
 TCCACCCATTGCCCTCAACTGGACTTTACTGAACGTCAGTTTAACTGGGATTCATGCAG
 ATATCCAAGTGAGATGGGAAGCACCACGCAATGCAGATATTCAGAAAGGATGGATGGTT
 CTGGAGTATGAACTTCAATACAAAGAAGTAAATGAACTAAATGGAAAATGATGGACCC
 TATATTGACAACATCAGTTCAGTGTACTCATTGAAAGTGGATAAGGAATATGAAGTAC
 GCGTGAGATCCAAACAACGAAACTCTGGAAATTATGGCGAGTTCAGTGAGGTGCTCTAT
 GTAACACTTCCTCAGATGAGCCAA AAGCTTTTCGAA*

Figura 1b

MATGSRTSLLLAFLGLLCLPWLQEGSA

FPTIPLSRLFDNAMLRHRLHQLAFDITYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIP
 TPSNREETQOKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDLE
 ERIQTLMGRLEDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDALLKNYGLLYCFRKDMDKVETFL
 RIVQCRSVEGSCGFGGRGGGGSGGGSGGGGSEFFSGSEATAAAILSRAPWSLQS
 VNPGLKTNSSKEPKFTKCRSPERETF SCHWTDEVHHGTKNLGPIQLFYTRRNTQEWTOE
 WKECPDYVSAGENSCYFNSSFTSIWIPYCIKLTSSNGGTVDEKCFVDEIVQPPPIALN
 WTLNLSLTGIHADIQVRWEAPRNADIQKGMVLEYELQYKEVNETKWKMDPILTTSV
 PVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGEFSEVLYVTLPQMSQKLF*

Figura 2a 1B8v1

atggctacaggctcccggacgtccctgctcctggcttttggcctgctctgcctgcctg
gcttcaagagggcagtgccTTCCCAACCATTCCCTTATCCAGGCTTTTGGACAACGCTA
TGCTCCGCGCCCATCGTCTGCACCAGCTGGCCTTTGACACCTACCAGGAGTTTGAAGAA
GCCTATATCCCAAAGGAACAGAAGTATTCATTCCTGCAGAACCCCCAGACCTCCCTCTG
TTTCTCAGAGTCTATTCCGACACCCTCCAACAGGGAGGAAACACAACAGAAATCCAACC
TAGAGCTGCTCCGCATCTCCCTGCTGCTCATCCAGTCGTGGCTGGAGCCCGTGCAGTTC
CTCAGGAGTGTCTTCGCCAACAGCCTGGTGTACGGCGCCTCTGACAGCAACGTCTATGA
CCTCCTAAAGGACCTAGAGGAA**CGC**ATCCAAACGCTGATGGGGAGGCTGGAAGATGGCA
GCCCCGGACTGGGCAGATCTTCAAGCAGACCTACAGCAAGTTCGACACAAACTCACAC
AACGATGACGCACTACTCAAGAACTACGGGCTGCTCTACTGCTTCAGGAAGGACATGGA
CAAGGTCGAGACATTCCTGCGCATCGTGCAGTGCCGCTCTGTGGAGGGCAGCTGTGGCT
TCggcgggccgcggtggcggaggtagtggcggaggtagcggcggaggttctggt
ggcggaggttccgaattcTTTTCTGGAAGTGAGGCCACAGCAGCTATCCTTAGCAGAGC
ACCCTGGAGTCTGCAAAGTGTTAATCCAGGCCTAAAGACAAATTCTTCTAAGGAGCCTA
AATTCACCAAGTGCCGTTACCTGAGCGAGAGACTTTTTTCATGCCACTGGACAGATGAG
GTTTCATCATGGTACAAAGAACCTAGGACCCATACAGCTGTTCTATAACCAGAAGGAACAC
TCAAGAATGGACTCAAGAATGGAAAGAATGCCCTGATTATGTTTCTGCTGGGGAAAACA
GCTGTTACTTTAATTCATCGTTTACCTCCATCTGGATACCTTATTGTATCAAGCTAACT
AGCAATGGTGGTACAGTGGATGAAAAGTGTCTCTGTTGATGAAATAGTGCAACCAGA
TCCACCCATTGCCCTCAACTGGACTTTACTGAACGTCAGTTTAACTGGGATTCATGCAG
ATATCCAAGTGAGATGGGAAGCACACGCAATGCAGATATTCAGAAAGGATGGATGGTT
CTGGAGTATGAACTTCAATACAAAGAAGTAAATGAACTAAATGGAAAATGATGGACCC
TATATTGACAACATCAGTTCAGTGTACTCATTGAAAGTGGATAAGGAATATGAAGTGC
GTGTGAGATCCAAACAACGAAACTCTGGAAATTATGGCGAGTTCAGTGAGGTGCTCTAT
GTAACACTTCCTCAGATGAGCCAA*

Figura 2b

MATGSRTSLLLAFLGLLCLPWLQEGSA

FPTIPLSRLFDNAMLRHRLHQLAFDITYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIP
TPSNREETQOKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDLE
ERIQTLMGRLEDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDALLKNYGLLYCFRKDMDKVETFL
RIVQCRSVEGSCGFGGRRGGGGSGGGGSGGGGSEFFSGSEATAAILS RAPWSLQS
VNPGLKTNSSKEPKFTKCRSPERETFSCHWTDEVHHGTKNLGPIQLFYTRRNTQEWTOE
WKECPDYVSAGENSICYFNSSFTSIWIPIYCIKLTNSGGTVDEKCFVDEIVQDPPIALN
WTLNVSALTGIHADIQVRWEAPRNADIQKGMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTTSV
PVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGEFSEVLYVTL PQMSQ*

Figura 3a 1B8v2

**atggctacaggctcccggacgtccctgctcctggcttttggcctgetctgcctgecctg
gcttcaagagggcagtgcc**TTCCCAACCATTCCCTTATCCAGGCTTTTTGACAACGCTA
TGCTCCGCGCCCATCGTCTGCACCAGCTGGCCTTTGACACCTACCAGGAGTTTGAAGAA
GCCTATATCCCAAAGGAACAGAAGTATTCATTCCCTGCAGAACCCCCAGACCTCCCTCTG
TTTCTCAGAGTCTATTCCGACACCCTCCAACAGGGAGGAAACACAACAGAAATCCAACC
TAGAGCTGCTCCGCATCTCCCTGCTGCTCATCCAGTCGTGGCTGGAGCCCCTGCAGTTC
CTCAGGAGTGTCTTCGCCAACAGCCTGGTGTACGGCGCCTCTGACAGCAACGTCTATGA
CCTCCTAAAGGACCTAGAGGAA**CGC**ATCCAAACGCTGATGGGGAGGCTGGAAGATGGCA
GCCCCGGACTGGGCAGATCTTCAAGCAGACCTACAGCAAGTTCGACACAAACTCACAC
AACGATGACGCACTACTCAAGAACTACGGGCTGCTCTACTGCTTCAGGAAGGACATGGA
CAAGGTCGAGACATTCCCTGCGCATCGTGCAGTGCCGCTCTGTGGAGGGCAGCTGTGGCT
TCggtggcggaggtagtggtggcggaggtagcgggtggcggaggttctggtggcggaggt
tccggtggcggaggtagtTTTTCTGGAAGTGAGGCCACAGCAGCTATCCTTAGCAGAGC
ACCCTGGAGTCTGCAAAGTGTTAATCCAGGCCTAAAGACAAATTCTTCTAAGGAGCCTA
AATTCACCAAGTGCCGTTACCTGAGCGAGAGACTTTTTCATGCCACTGGACAGATGAG
GTTTCATCATGGTACAAAGAACCTAGGACCCATACAGCTGTTCTATAACCAGAAGGAACAC
TCAAGAATGGACTCAAGAATGGAAAGAATGCCCTGATTATGTTTCTGCTGGGGAAAACA
GCTGTTACTTTAATTCATCGTTTACCTCCATCTGGATACCTTATTGTATCAAGCTAACT
AGCAATGGTGGTACAGTGGATGAAAAGTGTTCCTCTGTTGATGAAATAGTGAACCAGA
TCCACCCATTGCCCTCAACTGGACTTTACTGAACGTCAGTTTAACTGGGATTCATGCAG
ATATCCAAGTGAGATGGGAAGCACCACGCAATGCAGATATTCAGAAAGGATGGATGGTT
CTGGAGTATGAACTTCAATACAAAGAAGTAAATGAAACTAAATGGAAAATGATGGACCC
TATATTGACAACATCAGTTCAGTGTACTCATTGAAAGTGGATAAGGAATATGAAGTGC
GTGTGAGATCCAAACAACGAAACTCTGGAAATTATGGCGAGTTCAGTGAGGTGCTCTAT
GTAACACTTCCTCAGATGAGCCAA*

Figura 3b

MATGSRTSLLLLAFGLLCLPWLQEGSA

FPTIPLSRLFDNAMLRHRLHQLAFDTYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIP
TPSNREETQOKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDLE
ERIQTLMGRLEDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDDALLKNYGLLYCFRKDMKVETFL
RIVQCRSVEGSCFGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG
VNPGLKTNSKEPKFTKCRSPERETFSCHWTDVHHGTKNLGPIQLFYTRRNTQEWTOE
WKECPDYVSAGENSCYFNSSFTSIWIPIYCIKLTNSGGTVDEKCFVDEIVQPDPIALN
WLLNVSLTGIHADIQVRWEAPRNADIQKGMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTTSV
PVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGFEVSEVLYVTLPQMSQ*

Figura 4a 1B8v3

atggctacaggctcccggacgtccctgctcctggccttttggcctgctctgcctgcctg
gcttcaagagggcagtgccTTCCCAACCATTCCTTATCCAGGCTTTTTGACAACGCTA
TGCTCCGCGCCCATCGTCTGCACCAGCTGGCCTTTGACACCTACCAGGAGTTTGAAGAA
GCCTATATCCCAAAGGAACAGAAGTATTCATTCCTGCAGAACCCCCAGACCTCCCTCTG
TTTCTCAGAGTCTATTCCGACACCCTCCAACAGGGAGGAAACACAACAGAAATCCAACC
TAGAGCTGCTCCGCATCTCCCTGCTGCTCATCCAGTCGTGGCTGGAGCCCGTGCAGTTC
CTCAGGAGTGTCTTCGCCAACAGCCCTGGTGTACGGCGCCTCTGACAGCAACGTCTATGA
CCTCCTAAAGGACCTAGAGGAA**CGC**ATCCAAACGCTGATGGGGAGGCTGGAAGATGGCA
GCCCCGGACTGGGCAGATCTTCAAGCAGACCTACAGCAAGTTCGACACAAACTCACAC
AACGATGACGCACTACTCAAGAACTACGGGCTGCTCTACTGCTTCAGGAAGGACATGGA
CAAGGTCGAGACATTCCTGCGCATCGTGCAGTGCCGCTCTGTGGAGGGCAGCTGTGGCT
TCTTTTCTGGAAGTGAGGCCACAGCAGCTATCCTTAGCAGAGCACCTGGAGTCTGCAA
AGTGTTAATCCAGGCCTAAAGACAAATTCTTCTAAGGAGCCTAAATTCACCAAGTGCCG
TTCACCTGAGCGAGAGACTTTTTTCATGCCACTGGACAGATGAGGTTTCATCATGGTACAA
AGAACCTAGGACCATAACAGCTGTTCTATAACCAGAAGGAACACTCAAGAATGGACTCAA
GAATGGAAAGAATGCCCTGATTATGTTTCTGCTGGGGAAAACAGCTGTTACTTTAATTC
ATCGTTTACCTCCATCTGGATACCTTATTGTATCAAGCTAACTAGCAATGGTGGTACAG
TGGATGAAAAGTGTCTCTGTTGATGAAATAGTGCAACCAGATCCACCCATTGCCCTC
AACTGGACTTTACTGAACGTCAGTTAACTGGGATTCATGCAGATATCCAAGTGAGATG
GGAAGCACCACGCAATGCAGATATTCAGAAAGGATGGATGGTCTGGAGTATGAACTTC
AATACAAAGAAGTAAATGAACTAAATGGAAAATGATGGACCCTATATTGACAACATCA
GTTCCAGTGTACTCATTGAAAGTGGATAAGGAATATGAAGTGCCTGTGAGATCCAAACA
ACGAAACTCTGGAAATTATGGCGAGTTCAGTGAGGTGCTCTATGTAACACTTCCTCAGA
TGAGCCAA*

Figura 4b

MATGSRTSLLLAFLGLLCLPWLQEGSA
FPTIPLSRLFDNAMLRHRLHQLAFDQYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIP
TPSNREETQOKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDLE
ERIQTLMGRLEDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDALLKNYGLLYCFRKMMDKVETFL
RIVQCRSVEGSCGFFSGSEATAAIIISRAPWSLQSVNPGLKTNSSKEPKFTKCRSPERET
FSCHWTDEVHHGTKNLGPIQLFYTRRNTQEWQEWKECPDYVSAGENSICYFNSSFTSIW
IPYCIKLTSSNGGTVDEKCFVDEIVQPDPPIALNWTLLNVSLTGIHADIQVRWEAPRNA
DIQKGWMVLEYELQYKEVNETKWKMDPILTTSPVPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNY
GEFSEVLYVTLPQMSQ*

Figura 5a 1B9v0

atggctacaggctcccggacgtccctgctcctggcttttggcctgctctgcctgcctg
 gcttcaagagggcagtgccTTCCAACCATTCCTTATCCAGGCTTTTTGACAACGCTA
 TGCTCCGCGCCGACCGTCTGAACAGCTGGCCTTTGACACCTACCAGGAGTTTGAAGAA
 GCCTATATCCCAAAGGAACAGAAGTATTCATTCCTGCAGAACCCCCAGACCTCCCTCTG
 TTTCTCAGAGTCTATTCCGACACCCTCCAACAGGGAGGAAACACAACAGAAATCCAACC
 TAGAGCTGCTCCGCATCTCCCTGCTGCTCATCCAGTCGTGGCTGGAGCCCGTGCAGTTC
 CTCAGGAGTGTCTTCGCCAACAGCCTGGTGTACGGCGCCTCTGACAGCAACGTCTATGA
 CCTCCTAAAGGACCTAGAGGAAACGCATCCAACGCTGATGGGGAGGCTGGAAGATGGCA
 GCCCCCGGACTGGGCAGATCTTCAAGCAGACCTACAGCAAGTTCGACACAAACTCACAC
 AACGATGACGCACTACTCAAGAACTACGGGCTGCTCTACTGCTTCAACGCCGACATGTC
 AAGGGTCTCAACATTCCTGCGCACAGTGCAGTGCCGCTCTGTGGAGGGCAGCTGTGGCT
 TCggcggccgcggtggcggaggtagtggcggaggttagcggcggaggttctggt
 ggcggaggttccgaattcTTTTCTGGAAGTGAGGCCACAGCAGCTATCCTTAGCAGAGC
 ACCCTGGAGTCTGCAAAGTGTTAATCCAGGCCAAAGACAAATTCCTTAAGGAGCCTA
 AATTCACCAAGTGCCGTTACCTGAGCGAGAGACTTTTTTCATGCCACTGGACAGATGAG
 GTTCATCATGGTACAAAGAACCTAGGACCCATACAGCTGTTCTATACCAGAAGGAACAC
 TCAAGAATGGACTCAAGAATGGAAAGAATGCCCTGATTATGTTTCTGCTGGGGAAAACA
 GCTGTTACTTTAATTCATCGTTTACCTCCATCTGGATACCTTATGTATCAAGCTAACT
 AGCAATGGTGGTACAGTGGATGAAAAGTGTCTCTGTTGATGAAATAGTGCAACCAGA
 TCCACCCATTGCCCTCAACTGGACTTTACTGAACGTCAGTTTAACTGGGATTCATGCAG
 ATATCCAAGTGAGATGGGAAGCACCACGCAATGCAGATATTCAGAAAGGATGGATGGTT
 CTGGAGTATGAACTTCAATACAAAGAAGTAAATGAACTAAATGGAAATGATGGACCC
 TATATTGACAACATCAGTTCAGTGTACTCATTGAAAGTGGATAAGGAATATGAAGTAC
 GCGTGAGATCCAAACAACGAAACTCTGGAAATTATGGCGAGTTCAGTGAGGTGCTCTAT
 GTAACACTTCCTCAGATGAGCCAA AAGCTTTTCGAA*

Figura 5b

MATGSRTSLLLAFLGLLCLPWLQEGSA
 FPTIPLSRLFDNAMLRADRLNQLAFDQYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIP
 TPSNREETQQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDLE
 ERIQTLMGRLEDGSPRTGQIFKQYYSKFDNNSHNDALLKNYGLLYCFNADMSRVSTFL
 RTVQCRSVEGSCGFGGRGGGGSGGGGSGGGGSEFFSGSEATAAILSRAPWSLQS
 VNPGLKTNSSKEPKFTKCRSPERETFSCHWTDVHHGTKNLGPIQLFYTRRNTQEWTOE
 WKECPDYVSAGENSCYFNSSFTSIWIPYCIKLTSNGGTVDKCFVDEIVQPDPIALN
 WTLNLSLTGIHADIQVRWEAPRNADIQKGMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTTSV
 PVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGEFSEVLYVTLPQMSQKLE*

Figura 6a 1B9v1

atggctacaggctcccggacgtccctgctcctggettttggcctgctetgcectgccctg
gcttcaagagggcagtgccTCCCAACCATTCCCTTATCCAGGCTTTTTGACAACGCTA
TGCTCCGCGCCGACCGTCTGAAC CAGCTGGCCTTTGACACCTACCAGGAGTTTGAAGAA
GCCTATATCCCAAAGGAACAGAAGTATTCATTCTGCAGAACCCCCAGACCTCCCTCTG
TTTCTCAGAGTCTATTCCGACACCCTCCAACAGGGAGGAAACACAACAGAAATCCAACC
TAGAGCTGCTCCGCATCTCCCTGCTGCTCATCCAGTCGTGGCTGGAGCCCGTGCAGTTC
CTCAGGAGTGTCTTCGCCAACAGCCTGGTGTACGGCGCCTCTGACAGCAACGTCTATGA
CCTCCTAAAGGACCTAGAGGAAACGCATCCAAACGCTGATGGGGAGGCTGGAAGATGGCA
GCCCCGGACTGGGCAGATCTTCAAGCAGACCTACAGCAAGTTCGACACAAACTCACAC
AACGATGACGCACTACTCAAGAACTACGGGCTGCTCTACTGCTTCAACGCCGACATGTC
AAGGGTCTCAACATTCTCGCGACAGTGCAGTCCCGCTCTGTGGAGGGCAGCTGTGGCT
TCggcggcggcggggtggcggaggtagtgggtggcggaggtagcgggtggcggaggttctggt
ggcggaggttccgaattcTTTTCTGGAAGTGAGGCCACAGCAGCTATCCTTAGCAGAGC
ACCCTGGAGTCTGCAAAGTGTTAATCCAGGCCTAAAGACAAATTCTTCTAAGGAGCCTA
AATTCACCAAGTGCCGTTACCTGAGCGAGAGACTTTTTCATGCCACTGGACAGATGAG
GTTTCATCATGGTACAAAGAACCTAGGACCCATACAGCTGTTCTATAACCAGAAGGAACAC
TCAAGAATGGACTCAAGAATGGAAAGAATGCCCTGATTATGTTTCTGCTGGGGAAAACA
GCTGTTACTTTAATTCATCGTTTACCTCCATCTGGATACCTTATTGTATCAAGCTAACT
AGCAATGGTGGTACAGTGGATGAAAAGTGTCTCTGTTGATGAAATAGTGCAACCAGA
TCCACCCATTGCCCTCAACTGGACTTTACTGAACGTCAGTTTAACTGGGATTCATGCAG
ATATCCAAGTGAGATGGGAAGCACCACGCAATGCAGATATTCAGAAAGGATGGATGGTT
CTGGAGTATGAACTCAATACAAAGAAGTAAATGAACTAAATGGAAAATGATGGACCC
TATATTGACAACATCAGTTCAGTGTACTCATTGAAAGTGGATAAGGAATATGAAGTGC
GTGTGAGATCCAACAACGAAACTCTGGAAATTATGGCGAGTTCAGTGAGGTGCTCTAT
GTAACACTTCCTCAGATGAGCCAA*

Figura 6b

MATGSRTSLLLAFGLLCLPWLQEGSA

FPTIPLSRLFDNAMLRADRLNQLAFDTYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIP
TPSNREETQOKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDLE
ERIQTLMGRLEDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNHNDALLKNYGLLYCFNADMSRVSTFL
RTVQCRSVEGSCFGGRRGGGGSGGGGSGGGGSEFFSGSEATAAILSRAFWLSQS
VNPGLKTNSSKEPKFTKCRSPERETFCHWTDEVHGHGTKNLGPIQLFYTRRNTQEWTOE
WKECPDYVSAGENSCYFNSSFTSIWIPYCIKLTSNGGTVDEKCFVDEIVQPDPIALN
WTLNLSLTGIHADIQVRWEAPRNADIQKGMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTTSV
PVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYPGEFSEVLYVTLPQMSQ*

Figura 7a 1B9v2

atggctacaggctcccggacgtccctgctcctggettttggcctgctctgcctgcctg
gcttcaagagggcagtgccTTCCCAACCATTCCCTTATCCAGGCTTTTGGACAACGCTA
TGCTCCGCGCCGACCGTCTGAAC CAGCTGGCCTTTGACACCTACCAGGAGTTTGAAGAA
GCCTATATCCCAAAGGAACAGAAGTATTTCATTCCCTGCAGAACCCCCAGACCTCCCTCTG
TTTCTCAGAGTCTATTCCGACACCCTCCAACAGGGAGGAAACACAACAGAAATCCAACC
TAGAGCTGCTCCGCATCTCCCTGCTGCTCATCCAGTCGTGGCTGGAGCCCGTGCAGTTC
CTCAGGAGTGTCTTCGCCAACAGCCTGGTGTACGGCGCCTCTGACAGCAACGTCTATGA
CCTCCTAAAGGACCTAGAGGAACGCATCCAAACGCTGATGGGGAGGCTGGAAGATGGCA
GCCCCGGACTGGGCAGATCTTCAAGCAGACCTACAGCAAGTTCGACACAACTCACAC
AACGATGACGCACTACTCAAGAACTACGGGCTGCTCTACTGCTTCAACGCCGACATGTC
AAGGGTCTCAACATTCCTGCGCACAGTGCAGTGCCGCTCTGTGGAGGGCAGCTGTGGCT
TCggtggcggaggtagtgggtggcggaggtagcgggtggcggaggttctggtggcggaggt
tccGgtggcggaggtagtTTTTCTGGAAGTGAGGCCACAGCAGCTATCCTTAGCAGAGC
ACCCTGGAGTCTGCAAAGTGTAAATCCAGGCCTAAAGACAAATTCTTCTAAGGAGCCTA
AATTCACCAAGTGCCGTTACCTGAGCGAGAGACTTTTTTCATGCCACTGGACAGATGAG
GTTTCATCATGGTACAAAGAACCTAGGACCCATACAGCTGTTCTATAACCAGAAGGAACAC
TCAAGAATGGACTCAAGAATGGAAAGAATGCCCTGATTATGTTTCTGCTGGGGAAAACA
GCTGTTACTTTAATTTCATCGTTTACCTCCATCTGGATACCTTATTGTATCAAGCTAACT
AGCAATGGTGGTACAGTGGATGAAAAGTGTTCCTCTGTTGATGAAATAGTGAACCAGA
TCCACCCATTGCCCTCAACTGGACTTTACTGAACGTCAGTTTAACTGGGATTCATGCAG
ATATCCAAGTGAGATGGGAAGCACCACGCAATGCAGATATTCAGAAAGGATGGATGGTT
CTGGAGTATGAACTTCAATACAAAGAAGTAAATGAACTAAATGGAAAATGATGGACCC
TATATTGACAACATCAGTTCAGTGTACTCATTGAAAGTGGATAAGGAATATGAAGTGC
GTGTGAGATCCAAACAACGAACTCTGGAAATTATGGCGAGTTCAGTGAGGTGCTCTAT
GTAACACTTCCTCAGATGAGCCAA*

Figura 7b

MATGSRTSLLLFGLLCLPWLQEGSA
FPTIPLSRLFDNAMLRADRLNQLAFDITYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIP
TPSNREETQOKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDL
ERIQTLMGRLEDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDDALLKNYGLLYCFNADMSRVSTFL
RTVQCRSVEGSCFGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG
VNPGLKTNSKEPKFTKCRSPERETFCHWTDVHHGTKNLGPIQLFYTRRNTQEWTOE
WKECPDYVSAGENSICYFNSSFTSIWIPYCIKLTNSGGTVDEKCFVDEIVQDPPIALN
WTLNVS LTGIHADIQVRWEAPRNADIQKGMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTTSV
PVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGEFSEVLYVTL PQMSQ*

Figura 8a 1B9v3

atggctacaggctcccggacgtccctgctcctggcttttggcctgctctgcctgcctg
gcttcaagagggcagtgccTTCCCAACCATTCCTTATCCAGGCTTTTGGACAACGCTA
TGCTCCGCGCCGACCGTCTGAACACAGCTGGCCTTTGACACCTACCAGGAGTTTGAAGAA
GCCTATATCCCAAAGGAACAGAAGTATTCATTCCTGCAGAACCCCCAGACCTCCCTCTG
TTTCTCAGAGTCTATTCCGACACCCTCCAACAGGGAGGAAACACAACAGAAATCCAACC
TAGAGCTGCTCCGCATCTCCCTGCTGCTCATCCAGTCGTGGCTGGAGCCCGTGCAGTTC
CTCAGGAGTGTCTTCGCCAACAGCCTGGTGTACGGCGCCTCTGACAGCAACGTCTATGA
CCTCCTAAAGGACCTAGAGGAAACGCATCCAAACGCTGATGGGGAGGCTGGAAGATGGCA
GCCCCGGACTGGGCAGATCTTCAAGCAGACCTACAGCAAGTTCGACACAAACTCACAC
AACGATGACGCACTACTCAAGAACTACGGGCTGCTCTACTGCTTCAACGCCGACATGTC
AAGGGTCTCAACATTCCTGCGCACAGTGCAGTGCCGCTCTGTGGAGGGCAGCTGTGGCT
TCTTTTCTGGAAGTGAGGCCACAGCAGCTATCCTTAGCAGAGCACCTGGAGTCTGCAA
AGTGTTAATCCAGGCCTAAAGACAAATTCTTCTAAGGAGCCTAAATTCACCAAGTGCCG
TTCACCTGAGCGAGAGACTTTTTTCATGCCACTGGACAGATGAGGTTTCATCATGGTACAA
AGAACCTAGGACCCATACAGCTGTTCTATAACCAGAAGGAACACTCAAGAATGGACTCAA
GAATGGAAAGAATGCCCTGATTATGTTTCTGCTGGGGAAAACAGCTGTTACTTTAATTC
ATCGTTTACCTCCATCTGGATACCTTATTGTATCAAGCTAACTAGCAATGGTGGTACAG
TGGATGAAAAGTGTCTCTGTTGATGAAATAGTGCAACCAGATCCACCCATTGCCCTC
AACTGGACTTTACTGAACGTCAGTTTAACTGGGATTCATGCAGATATCCAAGTGAGATG
GGAAGCACACGCAATGCAGATATTCAGAAAGGATGGATGGTTCTGGAGTATGAACTTC
AATACAAAGAAGTAAATGAACTAAATGGAAAATGATGGACCCTATATTGACAACATCA
GTTCCAGTGTACTCATTGAAAGTGGATAAGGAATATGAAGTGCCTGTGAGATCCAAACA
ACGAAACTCTGGAAATTATGGCGAGTTCAGTGAGGTGCTCTATGTAACACTTCCTCAGA
TGAGCCAA*

Figura 8b

MATGSRTSLLLAFLGLLCLPWLQEGSA

FPTIPLSRLFDNAMLRADRLNQLAFDQYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESI
TPSNREETQOKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFNLSLVYGASDSNVYDLLKDL
ERIQTLMGRLEDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDDALLKNYGLLYCFNADMSRVSTFL
RTVQCRSVEGSCGFFSGSEATAAIIISRAPWSLQSVNPLKTNSSKEPKFTKCRSPERET
FSCHWTDEVHGGTKNLGPIQLFYTRRNTQEWTEWKECPDYVSAGENSICYFNSSFTSIW
IPYCIKLTSSNGGTVDEKCFVDEIVQDPPIALNWTLLNVSLTGIHADIQVRWEAPRNA
DIQKGMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTTSVPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNY
GEFSEVLYVTLPQMSQ*

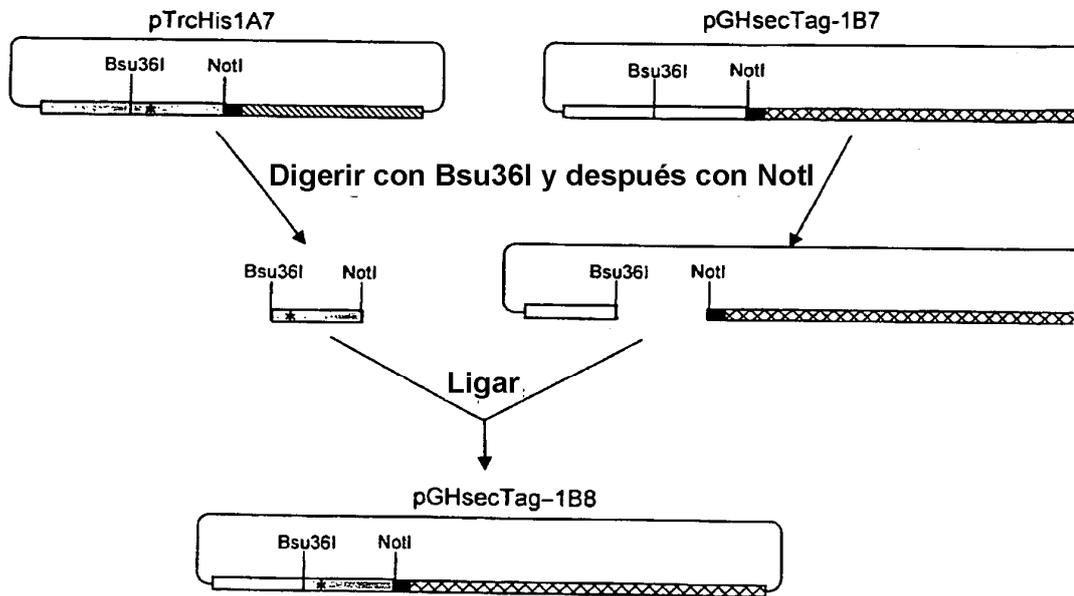


Figura 9

Figura 10

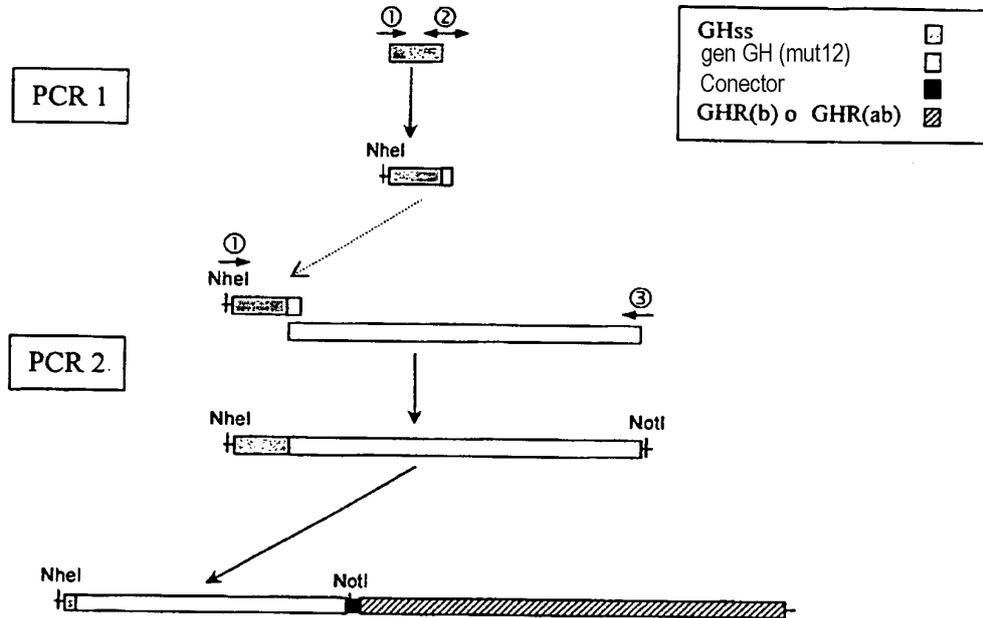


Figura 11

GGCGCCTCTGACAGCAACGTCTATGACCTCCTAAAGGACCTAGAGGAA**CGC**
 ATCCAAACGCTGATGGGGAGGCTGGAAGATGGCAGCCCCCGGACTGGGCA
 GATCTTCAAGCAGACCTACAGCAAGTTCGACACAACTCACACAACGATGA
 CGCACTACTCAAGAACTACGGGCTGCTCTACTGCTTCAGGAAGGACATGGA
 CAAGGTCGAGACATTCTGCGCATCGTGCAGTGCCGCTCTGTGGAGGGCA
 GCTGTGGCTTCGGTGGCGGAGGTAGTGGTGGCGGAGGTAGCGGTGGCGG
AGGTTCTGGTGGCGGAGGTTCCGGTGGCGGAGGTAGTTTTTCTGGAAGTG
 AGGCCACAGCAGCTATCCTTAGCAGAGCACCTGGAGTCTGCAAAGTGTTA
 ATCCAGGCCTAAAGACAAATTCTTCTAAGGAGCCTAAATTCACCAAGTGCCG
 TTCACCTGAGCGAGAGACTTTTTTCATGCCACTGGACAGATGAGGTTTCATCAT
 GGTACAAAGAACCTAGG

Figura 12

GGCGCCTCTGACAGCAACGTCTATGACCTCCTAAAGGACCTAGAGGAA**CG**
CATCCAAACGCTGATGGGGAGGCTGGAAGATGGCAGCCCCCGGACTGGG
 CAGATCTTCAAGCAGACCTACAGCAAGTTCGACACAACTCACACAACGAT
 GACGCACTACTCAAGAACTACGGGCTGCTCTACTGCTTC**AACGCC**GACATG
TCAAGGGTCT**TCA**ACATTCTGCGC**ACA**GTGCAGTGCCGCTCTGTGGAGGG
 CAGCTGTGGCTTCGGTGGCGGAGGTAGTGGTGGCGGAGGTAGCGGTGG
CGGAGGTTCTGGTGGCGGAGGTTCCGGTGGCGGAGGTAGTTTTTCTGGA
 AGTGAGGCCACAGCAGCTATCCTTAGCAGAGCACCTGGAGTCTGCAAAG
 TGTTAATCCAGGCCTAAAGACAAATTCTTCTAAGGAGCCTAAATTCACCAAG
 TGCCGTTACCTGAGCGAGAGACTTTTTTCATGCCACTGGACAGATGAGGTT
 CATCATGGTACAAAGAACCTAGG

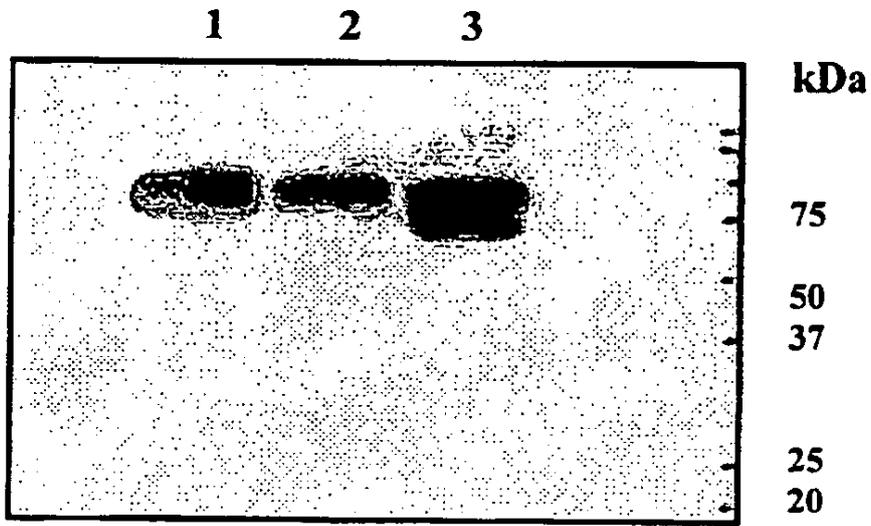


Figura 13

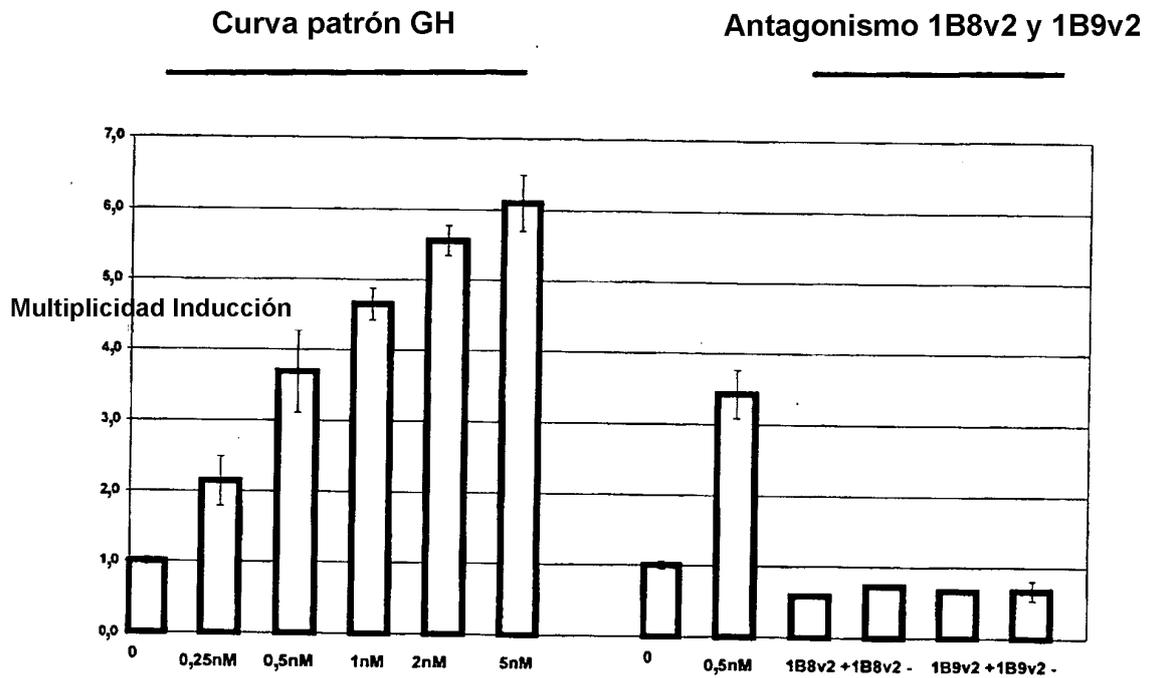


Figura 14

Figura 15a

SDS-PAGE: 2 µg/calle

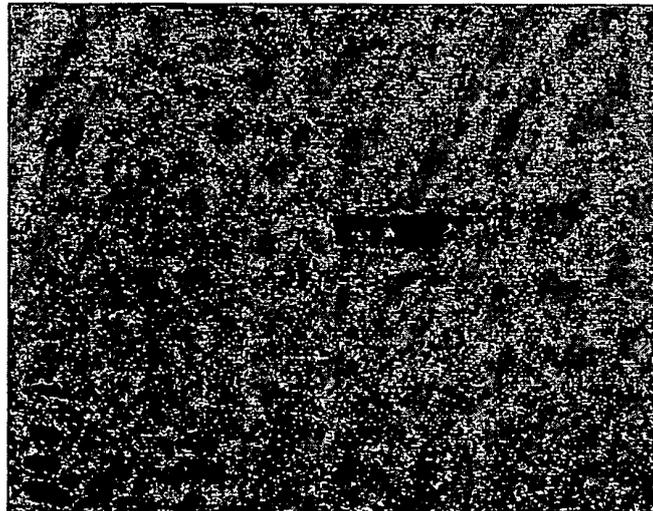
1. SeeBluePlus2
2. 1B8v2 Load
3. No unida
4. Lavada
5. E1
6. E2
7. E3
8. E4
9. E5
10. E6



Figura 15b

SDS-PAGE: 2 µg/calle

1. SeeBluePlus2
2. 1B9v2 Load
3. No unida
4. Lavada
5. D1
6. D2
7. D3
8. D4
9. D5
10. D6



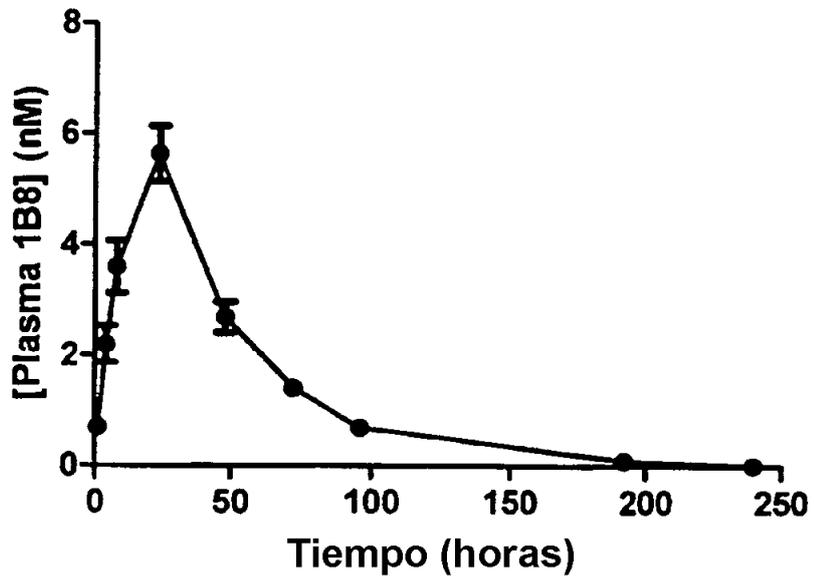


Figura 16a

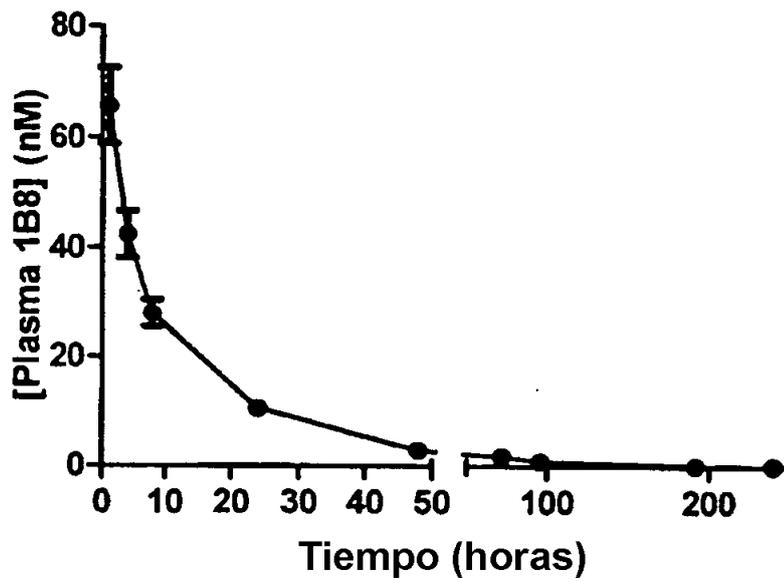


Figura 16b

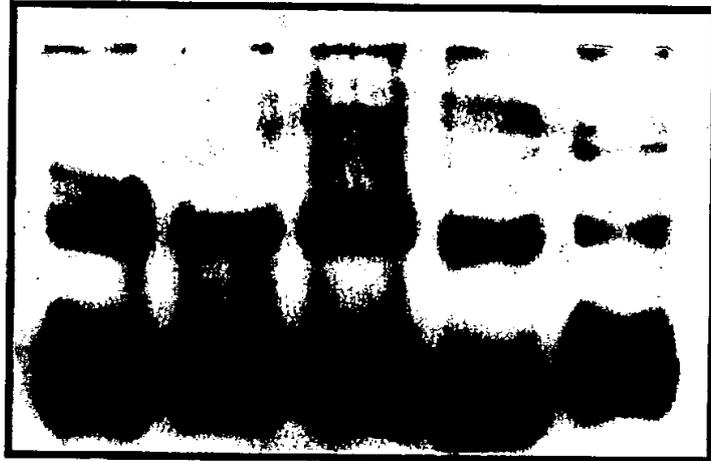


Figura 17a

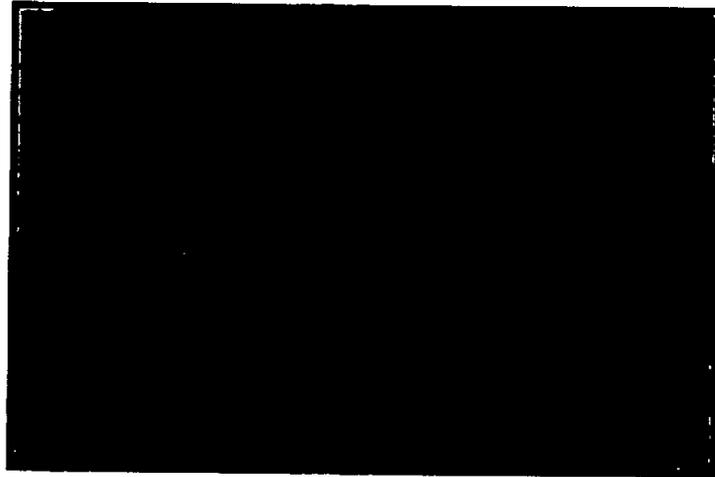


Figura 17b

Figura 18

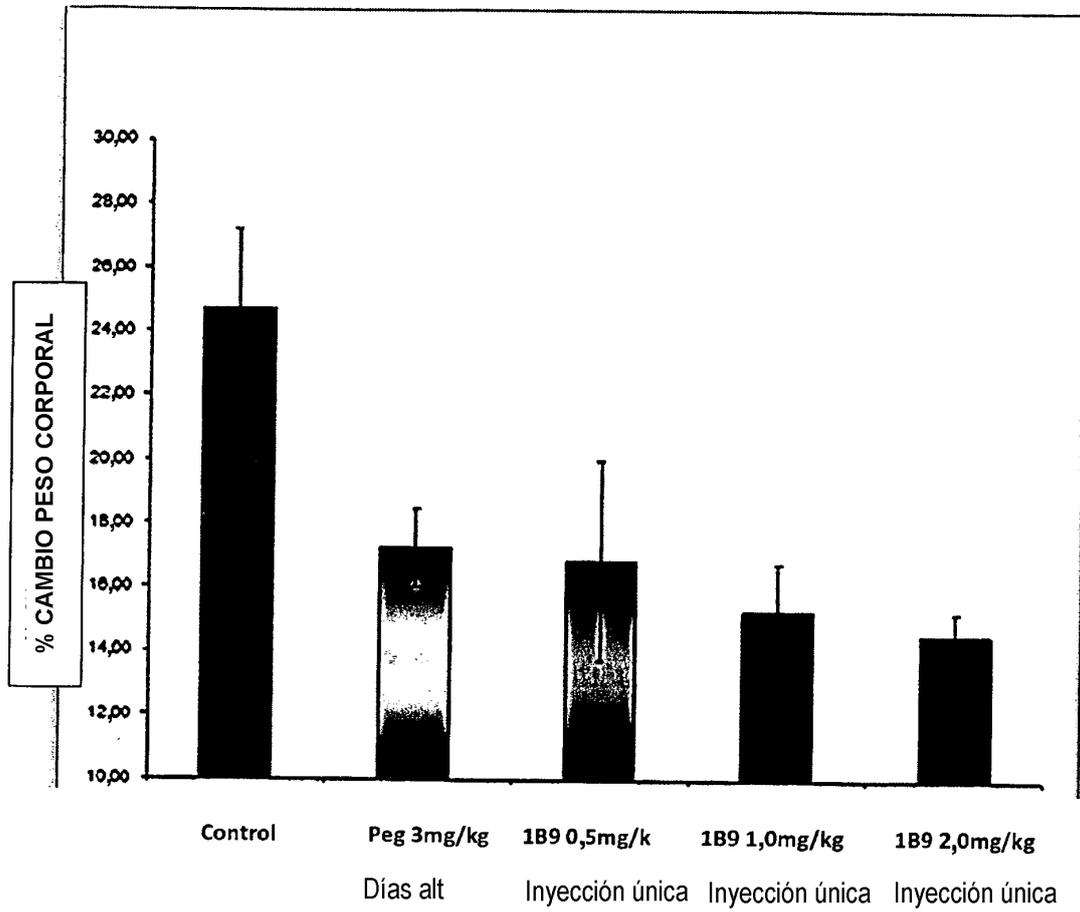


Figura 19

