

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 570 665**

51 Int. Cl.:

A61K 39/00 (2006.01)

C12P 21/04 (2006.01)

C12P 21/06 (2006.01)

C12Q 1/70 (2006.01)

G01N 33/567 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.04.2005 E 12178283 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.03.2016 EP 2520310**

54 Título: **Factor de permisividad celular para virus, y usos del mismo**

30 Prioridad:

23.04.2004 US 565214 P

09.12.2004 US 634736 P

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

19.05.2016

73 Titular/es:

ZOETIS SERVICES LLC (100.0%)

100 Campus Drive

Florham Park, NJ 07932, US

72 Inventor/es:

CALVERT, JAY GREGORY;

SHIELDS, SHELLY LYNN;

SLADE, DAVID EWELL y

WELCH, SIAO-KUN WAN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 570 665 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

Factor de permisividad celular para virus, y usos del mismo

Campo de la invención

5 La presente invención proporciona procedimientos relacionados con la generación de células hospedadoras permisivas para el crecimiento de virus para virus SRRP de la familia *Arteriviridae*.

Antecedentes de la invención

Arteriviridae

10 Los virus de la familia de los *Arteriviridae* incluyen el virus de la arteritis equina (VAE), el virus elevador de lactato deshidrogenasa (VLD) y el virus de la fiebre hemorrágica de simios (VFHS). El Arterivirus que tiene la mayor importancia económica es el virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino (VSRRP).

VSRRP

15 El virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino (VSRRP) es una de las enfermedades económicamente más importantes de los cerdos. El síndrome apareció de manera prácticamente simultánea en Norte América y en Europa Occidental a finales de la década de 1980, y desde entonces se ha extendido hasta convertirse en endémico en las principales naciones productoras de porcino de Europa, Asia, y América. El agente etiológico del SRRP es un virus que se ha denominado virus del SRRP o VSRRP. Para el SRRP europeo y americano, la enfermedad se caracteriza por la incapacidad reproductiva de las cerdas y cerdas jóvenes (abortos tardíos, mortinatos, y momias), por una elevada mortalidad en lechones, y por enfermedad respiratoria en cerdos de todas las edades. La enfermedad ha sido objeto de revisiones recientes (Mengeling y Lager, 2000; Murtaugh y col., 2002; Nodelijk, 2002; Plagemann, 2003).

20 En cerdos, la infección por VSRRP está limitada a un subconjunto de células del linaje de monocitos/macrófagos. Las células de macrófagos alveolares porcinos (MAP) totalmente diferenciadas son las células diana principales para la replicación viral (Duan y col., 1997a; Duan y col., 1997b). La inmortalización de las células MAP es técnicamente difícil, y cuando se realiza de manera exitosa, ha dado lugar a líneas celulares no permisivas al crecimiento del virus del SRRP (Weingartl y col., 2002). Los viriones del SRRP se unen específicamente a macrófagos y se internalizan en depresiones revestidas de clatrina mediante endocitosis. La liberación de vesículas endocíticas necesita un pH ácido (Nauwynck y col., 1999). La unión inicial de los viriones está mediada por la interacción de la proteína de la matriz viral con glicosaminoglicanos de sulfato de heparina (Delputte y col., 2002). La internalización puede facilitarse por una glucoproteína de membrana de 210 o 220 kDa, ya que la incubación de células MAP con anticuerpos monoclonales para este péptido bloquean la infección por el virus del SRRP (Duan y col., 1998; Wissink y col., 2003). La glucoproteína de 210 kDa se ha identificado recientemente como sialoadhesina, un miembro de la familia siglec de lectinas de tipo inmunoglobulina de unión a ácido siálico (Pensaert y col., 2003). La transfección de la línea celular PK15 (riñón porcino) no permisiva con sialoadhesina porcina confirió la capacidad de internalizar las partículas de VSRRP, pero se mantuvo un bloqueo aparente en la etapa de descapsidación, ya que los viriones entraron en vesículas celulares, pero no sufrió desintegración de la nucleocápsida y la fusión a la membrana de la vesícula. Los genes virales no se expresaron, y las células PK-15 transfectadas se hicieron no permisivas al virus del SRRP (Venderheijden y col., 2003). Hasta donde se sabe, no se ha demostrado que la transfección con sialoadhesina sea suficiente para convertir a cualquier línea celular no permisiva a VSRRP a un fenotipo permisivo a VSRRP.

30 Aparte de células porcinas primarias de linaje de monocitos/macrófagos, el otro único tipo celular conocido como permisivo para el crecimiento de VSRRP en cultivo celular es la línea celular de riñón de mono inmortalizada MA-104 (Chladek y col., 1998) y derivados, tales como MARC-145 (Kim y col., 1993) y CL-2621. Se desconoce por qué esta línea celular particular es permisiva, pero otras líneas celulares de mamífero no. El virus del SRRP se une específicamente a una variedad de tipos celulares distintos, pero no inicia la infección (Kreutz, 1998; Therrien y col., 2000). En células MARC-145, la internalización del virus mediante endocitosis y la posterior desencapsidación en vesículas de pH bajo parece imitar eventos similares en las células MAP (Kreutz y Ackermann, 1996). Sin embargo, una variedad de anticuerpos monoclonales que se unen a sialoadhesina porcina no consiguen detectar una proteína homóloga sobre la superficie de las células MARC-145 (Duan y col., 1998; Wissink y col., 2003), lo que sugiere que las células MARC-145 pueden usar un miembro divergente de la misma familia de proteínas o un receptor completamente diferente.

40 Las vacunas actuales para el VSRRP se propagan en líneas celulares de simio, lo que es una actividad potencialmente peligrosa. El uso de líneas celulares de simio para la producción de vacunas tiene el potencial de introducir virus de primate en líneas porcinas destinadas a su uso para xenotrasplante. Debido a que cada vez más se exploran los cerdos como fuente de órganos xenotrasplantados para seres humanos, la introducción de líneas celulares de primate a poblaciones de cerdos puede suponer en último lugar un riesgo para los seres humanos que reciban órganos xenotrasplantados. Por lo tanto, sería prudente evitar el uso de líneas celulares de simio en las preparaciones de vacunas porcinas. Por lo tanto sería deseable identificar o generar células que no sean de simio o

líneas celulares que sean capaces de soportar la replicación del VSRRP. Hacia este fin, es esencial identificar productos génicos que puedan ser responsables de conferir la permisividad para la replicación del VSRRP tal como se ha observado en determinadas líneas celulares de simio así como en células MAP. Una vez se han identificado dichos productos génicos, las células no permisivas pueden hacerse permisivas mediante la transfección del gen esencial a éstas, de este modo proporcionando una variedad más amplia de líneas de producción para una vacuna.

Un laboratorio ha comunicado que la proteína tetraspanina CD151 de células MRC-145, cuando se transfecta a células BHK-21 no permisivas, confiere permisividad al virus del SRRP (Kapil y Shanmukhappa, 2003; Shanmukhappa y Kapil, 2001). Esta observación todavía está por confirmar por un laboratorio independiente. En el presente documento se describe un polipéptido no relacionado, que cuando se transfecta a células no permisivas, confiere permisividad al virus del SRRP.

Referencias citadas

Chladek, D. W., Harris, L. L., y Gorcyca, D. E. Method of growing and attenuating a viral agent associated with mystery swine disease. Boehringer Ingelheim Animal Health, Inc. 677.585[US 5.840.563], 1-24. 24-11-1998. EE.UU. 9-7-1996. Tipo de Ref: Patente.

Dea, S., Gagnon, C.A., Mardassi, H., Pirzadeh, B., y Rogan, D. (2000). Current knowledge on the structural proteins of porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) virus: comparison of the North American and European isolates [Revisión]. Arch. Virol. 145, 659-688.

Delputte, P.L., Vanderheijden, N., Nauwynck, H.J., y Pensaert, M.B. (2002). Involvement of the matrix protein in attachment of porcine reproductive and respiratory syndrome virus to a heparinlike receptor on porcine alveolar macrophages. J. Virol. 76, 4312-4320.

Duan, X., Nauwynck, H.J., y Pensaert, M.B. (1997a). Effects of origin and state of differentiation and activation of monocytes/macrophages on their susceptibility to porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV). Arch. Virol. 142, 2483-2497.

Duan, X., Nauwynck, H.J., y Pensaert, M.B. (1997b). Virus quantification and identification of cellular targets in the lungs and lymphoid tissues of pigs at different time intervals after inoculation with porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV). Vet. Microbiol. 56, 9-19.

Duan, X.B., Nauwynck, H.J., Favoreel, H.W., y Pensaert, M.B. (1998). Identification of a putative receptor for porcine reproductive and respiratory syndrome virus on porcine alveolar macrophages. J. Virol. 72, 4520-4523.

Graversen, J.H., Madsen, M., y Moestrup, S.K. (2002). CD163: a signal receptor scavenging haptoglobin-hemoglobin complexes from plasma. [Revisión] [19 refs]. International Journal of Biochemistry & Cell Biology 34, 309-314.

Gronlund J. Vitved L. Lausen M. Skjodt K. Holmskov U. Cloning of a novel scavenger receptor cysteine-rich type I transmembrane molecule (M160) expressed by human macrophage. Journal of Immunology 165(11):6406-6415, 2000.

Kapil, S. y Shanmukhappa, K. Host susceptibility factor(s) for porcine reproductive and respiratory syndrome virus and uses in swine breeding, as a target for antiviral compounds, and development of a non-simian recombinant cell line for propagation of the virus. none. US 2003/0186236 A1, 1-45. 2-10-2003. EE.UU. 28-1-2002. Tipo de Ref: Patente.

Kim, H.S., Kwang, J., Yoon, I.J., Joo, H.S., y Frey, M.L. (1993). Enhanced replication of porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) virus in a homogenous subpopulation of MA-104 cell line. Arch. Virol. 133, 477-483.

Kreutz, L.C. (1998). Cellular membrane factors are the major determinants of porcine reproductive and respiratory syndrome virus tropism. Virus Res. 53, 121-128.

Kreutz, L.C. y Ackermann, M.R. (1996). Porcine reproductive and respiratory syndrome virus enters cells through a low pH-dependent endocytic pathway. Virus Res. 42, 137-147.

Mengeling, W.L. y Lager, K.M. (2000). A brief review of procedures and potential problems associated with the diagnosis of porcine reproductive and respiratory syndrome. Veterinary Research 31, 61-69.

Meulenbergh, J.J.M. (2000). PRRSV, the virus. Veterinary Research 31, 11-21.

Murtaugh, M.P., Xiao, Z.G., y Zuckermann, F. (2002). Immunological responses of swine to porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection [Review]. Viral Immunology 15, 533-547.

Nauwynck, H.J., Duan, X., Favoreel, H.W., Van Oostveldt, P., y Pensaert, M.B. (1999). Entry of porcine reproductive and respiratory syndrome virus into porcine alveolar macrophages via receptor-mediated endocytosis. J. Gen.

Virol. 80, 297-305.

Nodelijk,G. (2002). Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome (PRRS) with special reference to clinical aspects and diagnosis - A review [Revisión]. Vet. Quart. 24,95-100.

5 Pensaert, M., Nauwynck, H., y Vanderheijden, N. Nucleic acid encoding polypeptide involved in cellular entrance of the PRRS virus. Akzo Nobel N.V. and Universiteit Gent. WO 03/010200 A2, 1-24. 6-2-2003. 18-7-2002. Tipo de Ref: Patente.

10 Philippidis,P., Mason,J.C., Evans,B.J., Nadra,I, Taylor,K.M., Haskard,D.O., y Landis,R.C. (2004). Hemoglobin scavenger receptor CD163 mediates interleukin-10 release and heme oxygenase-1 synthesis - Antiinflammatory monocyte-macrophage responses in vitro, in resolving skin blisters in vivo, and after cardiopulmonary bypass surgery. Circulation Research 94, 119-126.

Plagemann,P.G.W. (2003). Porcine reproductive and respiratory syndrome virus: Origin hypothesis. Emerging Infectious Diseases 9, 903-908.

15 Ritter,M., Buechler,C., Langmann,T., y Schmitz,G. (1999). Genomic organization and chromosomal localization of the human CD163 (M130) gene: a member of the scavenger receptor cysteine-rich superfamily. Biochemical & Biophysical Research Communications 260, 466-474.

Sanchez-Torres,C., Gomez-Puertas,P., Gomez-del-Moral,M., Alonso,F., Escribano,J.M., Ezquerra,A., y Dominguez,J. (2003). Expression of porcine CD163 on monocytes/macrophages correlates with permissiveness to African swine fever infection. Arch. Virol. 148, 2307-2323.

20 Shanmukhappa,K. y Kapil,S. (2001). Cloning and identification of MARC-145 cell proteins binding to 3'UTR and partial nucleoprotein gene of porcine reproductive and respiratory syndrome virus. Adv. Exp. Med. Biol. 494, 641-646.

Snijder,E.J. y Meulenberg,J.J.M. (2001). Arteriviruses. In Fields Virology, D.M.Knipe, P.M.Howley, D.E.Griffin, M.A.Martin, R.A.Lamb, B.Roizman, y S.E.Straus, Eds. (Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins), págs.1205-1220.

25 Therrien,D., St Pierre,Y., y Dea,S. (2000). Preliminary characterization of protein binding factor for porcine reproductive and respiratory syndrome virus on the surface of permissive and non-permissive cells. Arch. Virol. 145, 1099-1116.

30 Vanderheijden,N., Delputte,P.L., Favoreel,H.W., Vandekerckhove,J., Van Damme,J., van Woensel,P.A., y Nauwynck,H.J. (2003). Involvement of sialoadhesin in entry of porcine reproductive and respiratory syndrome virus into porcine alveolar macrophages. J. Virol. 77, 8207-8215.

Weingartl,H.M., Sabara,M., Pasick,J., van Moorlehem,E., y Babiuk,L. (2002). Continuous porcine cell lines developed from alveolar macrophages - Partial characterization and virus susceptibility. J. Virol. Methods 104, 203-216.

35 Wissink,E.H.J., van Wijk,H.A.R., Pol,J.M.A., Godeke,G.J., van Rijn,P.A., Rottier,P.J.M., y Meulenberg,J.J.M.(2003).Identification of porcine alveolar macrophage glycoproteins involved in infection of porcine respiratory and reproductive syndrome virus. Arch. Virol. 148, 177-187.

Sumario de la invención

40 La invención incluye un procedimiento *in vitro* para facilitar la infección de una célula de vertebrado por un virus del SRRP, que comprende la etapa de (a) dirigir la expresión aumentada de un polipéptido de CD163 por dicha célula de vertebrado en la que el polipéptido de CD163 comprende un dominio transmembrana y dicho polipéptido de CD163 tiene (i) una identidad de al menos el 70 % con la SEQ ID NO: 2, o (ii) una identidad de al menos el 99 % con un polipéptido expuesto en la SEQ ID NO: 14, y en la que dicha expresión aumentada se logra mediante la introducción de ácido nucleico exógeno.

45 La expresión de un polipéptido de CD163 puede lograrse mediante procedimientos tales como la introducción de ácidos nucleicos exógenos que codifican polipéptidos de CD163. Dichos procedimientos incluyen pero sin limitación transfección, electroporación y fusión con un vehículo de un polinucleótido que comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido de CD163.

50 El procedimiento puede convertir a células previamente no permisivas a VSRRP en permisivas a SRRP. El procedimiento también puede incluir una o más células que no expresaban previamente un polipéptido de CD163 en células a las que se induce para expresar un polipéptido de CD163.

Las células son de vertebrado y pueden ser de mamífero. Las células pueden ser células BHK21. Las células pueden derivarse de células de riñón porcino. Las células o línea celular puede derivarse de células de riñón de

felino. Las células o línea celular puede ser pero sin limitación, células BHK-21, NLST-1, NLFK-1, Vero o RL. El VSRRP puede ser de genotipo europeo o americano del norte.

Tal como se indica anteriormente, la expresión aumentada de un polipéptido de CD163 puede lograrse mediante procedimientos que incluyen, pero sin limitación: transfección, electroporación y fusión con un vehículo de un polinucleótido que comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido de CD163. Se contempla cualquier polipéptido de CD163 que contenga una región transmembrana. Los polipéptidos de CD163 ejemplares se seleccionan del grupo que consiste en los polinucleótidos listados a continuación en los que:

- 5 uno de dichos polipéptidos comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene al menos un 70 %, 71 %, 72 % 73 % 74 % 75 % 76 % 77 % 78 % 79 % 80 % 81 % 82 % 83 % 84 % 85 % 86 % 87 % 88 % 89 % 90 % 91 % 92 % 93 % 93 % 94 % 95 % 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, de identidad con SEQ ID NO: 2;
- 10 uno de dichos polinucleótidos comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 2 en no más de 20 sustituciones conservativas de aminoácidos;
- 15 uno de dichos polinucleótidos comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 2 en no más de 10 sustituciones conservativas de aminoácidos;
- 20 uno de dichos polinucleótidos comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido que comprende a SEQ ID NO: 2;
- 25 uno de dichos polinucleótidos comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene al menos un 99 % de identidad con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 14;
- 30 uno de dichos polinucleótidos comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido que difiere de la SEQ ID NO: 14 en no más de 15 sustituciones conservativas de aminoácidos;
- 35 uno de dichos polinucleótidos comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 14 en no más de 10 sustituciones conservativas de aminoácidos;
- 40 uno de dichos polinucleótidos comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido que comprende a SEQ ID NO: 14;

25 También se describen en el presente documento las siguientes secuencias de polinucleótido:

- 30 una secuencia de polinucleótido con la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 1;
- 35 un polinucleótido con la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 13;
- 40 un polinucleótido que codifica un polipéptido que difiere de la SEQ ID NO: 24 en no más de 2 sustituciones conservativas de aminoácidos;
- 45 un polinucleótido que codifica un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 24;
- 50 un polinucleótido con la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 23;
- 55 un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene al menos un 96 %, 97 %, 98 %, o 99 %, de identidad con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 27;
- 60 un polinucleótido que codifica un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 27 en no más de 20 sustituciones conservativas de aminoácidos;
- 65 un polinucleótido que codifica un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 27 en no más de 10 sustituciones conservativas de aminoácidos;
- 70 un polinucleótido que codifica un polipéptido que comprende a SEQ ID NO: 27;
- 75 un polinucleótido con la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 26;
- 80 un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene al menos un 98 %, 99 % de identidad con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 32;
- 85 un polinucleótido que codifica un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 32 en no más de 15 sustituciones conservativas de aminoácidos;
- 90 un polinucleótido que codifica un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 32 en no más de 10 sustituciones conservativas de aminoácidos;
- 95 un polinucleótido que codifica un polipéptido que comprende a SEQ ID NO: 32;
- 100 un polinucleótido con la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 31;
- 105 un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene al menos un 95%, 96%, 97%, 98%, 99 % de identidad con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 34;
- 110 un polinucleótido que codifica un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 34 en no más de 15 sustituciones conservativas de aminoácidos;
- 115 un polinucleótido que codifica un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 34 en no más de 10 sustituciones conservativas de aminoácidos;
- 120 un polinucleótido que codifica un polipéptido que comprende a SEQ ID NO: 34;
- 125 un polinucleótido con la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 33;
- 130 un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene al menos un 95%, 96%, 97%, 98%, 99 % de identidad con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 36;
- 135 un polinucleótido que codifica un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 36 en no más de 15 sustituciones conservativas de aminoácidos;
- 140 un polinucleótido que codifica un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 36 en no más de 10 sustituciones conservativas de aminoácidos;
- 145 un polinucleótido que codifica un polipéptido que comprende a SEQ ID NO: 36.
- 150 un polinucleótido con la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 35;

- un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene al menos un 90 %, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99 % de identidad con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 42;
- un polinucleótido que codifica un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 42 en no más de 15 sustituciones conservativas de aminoácidos;
- 5 un polinucleótido que codifica un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 42 en no más de 10 sustituciones conservativas de aminoácidos;
- un polinucleótido que codifica un polipéptido que comprende a SEQ ID NO: 42;
- un polinucleótido con la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 41;
- 10 un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene al menos un 90 %, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99 % de identidad con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 44;
- un polinucleótido que codifica un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 44 en no más de 15 sustituciones conservativas de aminoácidos;
- un polinucleótido que codifica un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 44 en no más de 10 sustituciones conservativas de aminoácidos;
- 15 un polinucleótido que codifica un polipéptido que comprende a SEQ ID NO: 44;
- un polinucleótido con la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 43;
- un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene al menos un 95%, 96%, 97%, 98%, 99 % de identidad con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 46;
- 20 un polinucleótido que codifica un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 46 en no más de 15 sustituciones conservativas de aminoácidos;
- un polinucleótido que codifica un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 46 en no más de 10 sustituciones conservativas de aminoácidos;
- un polinucleótido que codifica un polipéptido que comprende a SEQ ID NO: 46;
- un polinucleótido con la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 45;
- 25 un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene al menos un 90 %, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99 % de identidad con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 48;
- un polinucleótido que codifica un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 48 en no más de 15 sustituciones conservativas de aminoácidos;
- un polinucleótido que codifica un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 48 en no más de 10 sustituciones conservativas de aminoácidos;
- 30 un polinucleótido que codifica un polipéptido que comprende a SEQ ID NO: 48; y
- un polinucleótido con la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 47.

El procedimiento *in vitro* para facilitar la infección descrito anteriormente puede comprender además la etapa de producir un cultivo de virus.

- 35 El cultivo puede aislarse mediante el procedimiento descrito anteriormente.

Cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente puede comprender además la etapa de producir una vacuna para el SRRP. La vacuna puede ser inactivada o viva atenuada.

- 40 Se describe en el presente documento una célula o línea celular que es útil en los procedimientos *in vitro* de la presente invención en los que la capacidad de una o más células para infectarse por un virus del SRRP se ha modificado dirigiendo la expresión aumentada de un polipéptido de CD163 que tiene un dominio transmembrana en dichas células.

La célula o línea celular puede ser previamente no permisiva a VSRRP y se hace permisiva a VSRRP dirigiendo la expresión aumentada de un polipéptido de CD163 en dicha célula o línea celular.

- 45 La célula o línea celular incluye células o líneas celulares que no expresaban un polipéptido de CD163 y se inducen para expresar un polipéptido de CD163.

Las células son células de vertebrado y pueden ser de mamífero. Las células pueden ser células BHK21. Las células pueden derivarse de células de riñón porcino. La célula o línea celular puede derivarse de células de riñón de felino. Las células pueden ser, pero sin limitación, células BHK-21, NLST-1, NLFK-1, Vero o RL. El VSRRP puede ser americano del norte o europeo.

- 50 La invención incluye un procedimiento para medir la propensión de una línea celular de ensayo a permitir la infección por un virus del SRRP que comprende:

- a) proporcionar una muestra que contiene ácidos nucleicos de la línea celular de ensayo;
- b) determinar la cantidad de polinucleótido que codifica un polipéptido de CD163 que comprende un dominio transmembrana que tiene una identidad de al menos el 70 % con la SEQ ID NO: 2 o su complemento, o una
- 55 identidad de al menos el 99 % con un polipéptido expuesto en la SEQ ID NO: 14 o su complemento, en dicha muestra;

5 en el que una cantidad aumentada del polinucleótido que codifica un polipéptido de CD163 que tiene una identidad de al menos el 70 % con la SEQ ID NO: 2 o su complemento o que tiene una identidad de al menos el 99 % con un polipéptido expuesto en la SEQ ID NO: 14 o su complemento en relación a una muestra de control derivada de una línea celular de control que se sabe que no soporta el crecimiento de dicho virus SRRP indica una propensión de la línea celular de ensayo a soportar la replicación de dicho virus SRRP.

La cantidad de polinucleótido que codifica un polipéptido de CD163 puede determinarse mediante hibridación.

La cantidad de polinucleótido que codifica un polipéptido de CD163 puede determinarse mediante PCR.

La invención también incluye un procedimiento para medir la propensión de una línea celular de ensayo a permitir la infección por un virus del SRRP que comprende:

- 10 (a) proporcionar una muestra que contiene polinucleótidos de la línea celular de ensayo;
(b) determinar la cantidad de polipéptido de CD163 que comprende un dominio transmembrana, que tiene una identidad de al menos el 70 % con la SEQ ID NO: 2 o una identidad de al menos el 99 % con un polipéptido expuesto en la SEQ ID NO: 14 en dicha muestra;

15 en el que una cantidad aumentada del polipéptido de CD163 que tiene una identidad de al menos el 70 % con la SEQ ID NO: 2 o que tiene una identidad de al menos el 99 % con un polipéptido expuesto en la SEQ ID NO: 14 en relación a una muestra de control derivada de una línea celular de control que se sabe que no soporta el crecimiento de dicho virus SRRP indica una propensión de la línea celular de ensayo a soportar la replicación de dicho virus SRRP.

20 La determinación puede lograrse poniendo en contacto un polipéptido de CD163 con un anticuerpo específico para el polipéptido de CD163, en condiciones en las que el anticuerpo se une al polipéptido de CD163.

La invención incluye un procedimiento para medir la propensión de un cerdo a infectarse por un virus de SRRP que comprende:

- 25 a) proporcionar una muestra que contiene ácidos nucleicos del cerdo a ensayar;
b) determinar la cantidad de polinucleótido que codifica un polipéptido de CD163 o su complemento en dicha muestra;

en el que una cantidad aumentada de polinucleótido que codifica un polipéptido de CD163 en relación a una muestra de control derivada de un cerdo que se sabe que es resistente a dicha infección vírica indica una propensión del cerdo a ensayar a infectarse por dicho virus.

La determinación puede lograrse mediante hibridación o mediante PCR.

30 La invención también incluye un procedimiento para medir la propensión de un cerdo a infectarse por un virus de SRRP que comprende:

- 35 (a) proporcionar una muestra que contiene polipéptidos del cerdo a ensayar;
(b) determinar la cantidad de polipéptido de CD163 que comprende un dominio transmembrana, que tiene una identidad de al menos el 70 % con la SEQ ID NO: 2 o una identidad de al menos el 99 % con un polipéptido expuesto en la SEQ ID NO: 14 en dicha muestra;

40 en el que una cantidad aumentada de un polipéptido de CD163 que comprende un dominio transmembrana, que tiene una identidad de al menos el 70 % con la SEQ ID NO: 2 o que tiene una identidad de al menos el 99 % con un polipéptido expuesto en la SEQ ID NO: 14 en relación a una muestra de control derivada de un cerdo que se sabe que es resistente a dicha infección vírica por SRRP indica una propensión del cerdo a ensayar a infectarse por dicho virus SRRP.

La determinación puede lograrse poniendo en contacto un polipéptido de CD163 con un anticuerpo específico para el polipéptido de CD163, en condiciones en las que el anticuerpo se une al polipéptido de CD163.

45 También se describe en el presente documento un polipéptido aislado que es útil en los procedimientos *in vitro* de la presente invención en los que el polipéptido se selecciona del grupo que consiste en los polipéptidos descritos a continuación:

- un polipéptido aislado que tiene al menos un 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, de identidad con SEQ ID NO: 2;
50 un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 2 en no más de 20 sustituciones conservativas de aminoácidos;
un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 2 en no más de 10 sustituciones conservativas de aminoácidos;
un polipéptido que comprende a SEQ ID NO: 2
un polipéptido aislado que tiene al menos un 99 %, de identidad con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 14;
un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 14 en no más de 15 sustituciones conservativas de aminoácidos;

ES 2 570 665 T3

un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 14 en no más de 10 sustituciones conservativas de aminoácidos;
un polipéptido que comprende a SEQ ID NO: 14;

También se describen en el presente documento:

- 5 un polipéptido aislado que difiere de SEQ ID NO: 24 en no más de 2 sustituciones conservativas de aminoácidos;
un polipéptido que comprende a SEQ ID NO: 24;
un polipéptido aislado que tiene al menos un 96 %, 97 %, 98 %, o 99 %, de identidad con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 27;
- 10 un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 27 en no más de 20 sustituciones conservativas de aminoácidos;
un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 27 en no más de 10 sustituciones conservativas de aminoácidos;
un polipéptido que comprende a SEQ ID NO: 27;
un polipéptido aislado que tiene al menos un 98%, 99 % de identidad con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 32;
- 15 un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 32 en no más de 15 sustituciones conservativas de aminoácidos;
un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 32 en no más de 10 sustituciones conservativas de aminoácidos; un polipéptido que comprende a SEQ ID NO: 32;
un polipéptido aislado que tiene al menos un 95%, 96%, 97%, 98%, 99 % de identidad con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 34;
- 20 un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 34 en no más de 15 sustituciones conservativas de aminoácidos;
un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 34 en no más de 10 sustituciones conservativas de aminoácidos;
un polipéptido que comprende a SEQ ID NO: 34; un polipéptido aislado que tiene al menos un 95%, 96%, 97%, 98%, 99 % de identidad con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 36;
- 25 un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 36 en no más de 15 sustituciones conservativas de aminoácidos;
un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 36 en no más de 10 sustituciones conservativas de aminoácidos;
un polipéptido es un polipéptido que comprende a SEQ ID NO: 36;
un polipéptido aislado que tiene al menos un 95%, 96%, 97%, 98%, 99 % de identidad con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 38;
- 30 un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 38 en no más de 15 sustituciones conservativas de aminoácidos;
un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 38 en no más de 10 sustituciones conservativas de aminoácidos;
un polipéptido que comprende a SEQ ID NO: 40;
un polipéptido aislado que tiene al menos un 95%, 96%, 97%, 98%, 99 % de identidad con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 40;
- 35 un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 40 en no más de 15 sustituciones conservativas de aminoácidos;
un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 40 en no más de 10 sustituciones conservativas de aminoácidos;
un polipéptido que comprende a SEQ ID NO: 40;
un polipéptido aislado que tiene un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de identidad con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 42;
- 40 un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 42 en no más de 15 sustituciones conservativas de aminoácidos;
un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 42 en no más de 10 sustituciones conservativas de aminoácidos;
un polipéptido que comprende a SEQ ID NO: 42;
un polipéptido aislado que tiene al menos un 90 %, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99 % de identidad con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 44;
- 45 un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 44 en no más de 15 sustituciones conservativas de aminoácidos;
un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 44 en no más de 10 sustituciones conservativas de aminoácidos;
un polipéptido que comprende a SEQ ID NO: 44;
un polipéptido aislado que tiene al menos un 90%, 91 %, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99 % de identidad con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 46;
- 50 un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 46 en no más de 15 sustituciones conservativas de aminoácidos;
un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 46 en no más de 10 sustituciones conservativas de aminoácidos;
un polipéptido que comprende a SEQ ID NO: 46;
un polipéptido aislado que tiene al menos un 90 %, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99 % de identidad con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 48;
- 55 un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 48 en no más de 15 sustituciones conservativas de aminoácidos; un polipéptido que difiere de SEQ ID NO: 48 en no más de 10 sustituciones conservativas de aminoácidos; y
un polinucleótido que codifica un polipéptido que comprende a SEQ ID NO: 48.

También se describe en el presente documento un polinucleótido de CD163 aislado que es útil en los procedimientos de la presente invención en los que el polinucleótido se selecciona del grupo que consiste en los polinucleótidos enumerados anteriormente:

un polinucleótido aislado que comprende:

- 60 (a) un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene al menos un 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 %, de identidad y/o similitud con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 2

- (b) un polinucleótido que codifica un polipéptido de SEQ ID NO: 2,
- (c) un polinucleótido que es el complemento de cualquiera de (a) o (b);

También se describen en el presente documento polinucleótidos aislados que comprenden:

- 5 (a) una secuencia de polinucleótido expuesta en las SEQ ID NO: 12 o 13
- (b) un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene al menos un 99%, de identidad y/o similitud con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 14
- (c) un polinucleótido que codifica un polipéptido de SEQ ID NO: 14,
- (d) un polinucleótido que es el complemento de cualquiera de (a), (b) o (c);

También se describen en el presente documento polinucleótidos aislados que comprenden:

- 10 (a) una secuencia de polinucleótido expuesta en las SEQ ID NO: 22 o 23
- (b) un polinucleótido que codifica un polipéptido de SEQ ID NO: 24,
- (c) un polinucleótido que es el complemento de cualquiera de (a) o (b).

También se describen en el presente documento polinucleótidos aislados que comprenden:

- 15 (a) una secuencia de polinucleótido expuesta en las SEQ ID NO: 25 o 26
- (b) un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene al menos un 96 %, 97 %, 98 %, o 99%, de identidad y/o similitud con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 27
- (c) un polinucleótido que codifica un polipéptido de SEQ ID NO: 27,
- (d) un polinucleótido que es el complemento de cualquiera de (a), (b) o (c);

También se describen en el presente documento polinucleótidos aislados que comprenden:

- 20 (a) una secuencia de polinucleótido expuesta en las SEQ ID NO: 30 o 31
- (b) un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene al menos un 98 % o 99 %, de identidad y/o similitud con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 32
- (c) un polinucleótido que codifica un polipéptido de SEQ ID NO: 32,
- (d) un polinucleótido que es el complemento de cualquiera de (a), (b) o (c);

25 También se describen en el presente documento polinucleótidos aislados que comprenden:

- (a) una secuencia de polinucleótido expuesta en las SEQ ID NO: 33
- (b) un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene al menos un 95 %, 96 %, 97%, 98% o 99%, de identidad y/o similitud con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 34
- (c) un polinucleótido que codifica un polipéptido de SEQ ID NO: 34,
- 30 (d) un polinucleótido que es el complemento de cualquiera de (a), (b) o (c);

También se describen en el presente documento polinucleótidos aislados que comprenden:

- (a) una secuencia de polinucleótido expuesta en las SEQ ID NO: 35
- (b) un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene al menos un 95 %, 96 %, 97%, 98% o 99%, de identidad y/o similitud con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 36
- 35 (c) un polinucleótido que codifica un polipéptido de SEQ ID NO: 36,
- (d) un polinucleótido que es el complemento de cualquiera de (a), (b) o (c),

También se describen en el presente documento polinucleótidos aislados que comprenden:

- (a) una secuencia de polinucleótido expuesta en las SEQ ID NO: 37
- (b) un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene al menos un 95 %, 96 %, 97%, 98% o 99%, de identidad y/o similitud con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 38
- 40 (c) un polinucleótido que codifica un polipéptido de SEQ ID NO: 38,
- (d) un polinucleótido que es el complemento de cualquiera de (a), (b) o (c);

También se describen en el presente documento polinucleótidos aislados que comprenden:

- (a) una secuencia de polinucleótido expuesta en las SEQ ID NO: 39
- (b) un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene al menos un 95 %, 96 %, 97%, 98% o 99%, de identidad y/o similitud con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 40
- 45 (c) un polinucleótido que codifica un polipéptido de SEQ ID NO: 40,
- (d) un polinucleótido que es el complemento de cualquiera de (a), (b) o (c);

También se describen en el presente documento polinucleótidos aislados que comprenden:

- 50 (a) una secuencia de polinucleótido expuesta en las SEQ ID NO: 41
- (b) un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene al menos un 95 %, 96 %, 97%, 98% o 99%, de

identidad y/o similitud con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 42
 (c) un polinucleótido que codifica un polipéptido de SEQ ID NO: 42,
 (d) un polinucleótido que es el complemento de cualquiera de (a), (b) o (c);

También se describen en el presente documento polinucleótidos aislados que comprenden:

- 5 (a) una secuencia de polinucleótido expuesta en las SEQ ID NO: 43
 (b) un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene al menos un 95 %, 96 %, 97%, 98% o 99%, de identidad y/o similitud con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 44
 (c) un polinucleótido que codifica un polipéptido de SEQ ID NO: 44,
 (d) un polinucleótido que es el complemento de cualquiera de (a), (b) o (c);

10 También se describen en el presente documento polinucleótidos aislados que comprenden:

- (a) una secuencia de polinucleótido expuesta en las SEQ ID NO: 45
 (b) un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene al menos un 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95 %, 96 % 97%, 98% o 99%, de identidad y/o similitud con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 46
 (c) un polinucleótido que codifica un polipéptido de SEQ ID NO: 46,
 15 (d) un polinucleótido que es el complemento de cualquiera de (a), (b) o (c); y polinucleótidos aislados que comprenden:

- (a) una secuencia de polinucleótido expuesta en las SEQ ID NO: 47
 (b) un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene al menos un 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95 %, 96 % 97%, 98% o 99%, de identidad y/o similitud con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 48
 20 (c) un polinucleótido que codifica un polipéptido de SEQ ID NO: 49,
 (d) un polinucleótido que es el complemento de cualquiera de (a), (b) o (c),

Además de lo anterior, la invención incluye como aspecto adicional todas las realizaciones de la invención cuyo ámbito esté más limitado en algún modo que el de las variaciones anteriormente mencionadas específicamente.

Breve descripción de la lista de secuencias

- 25 **SEQ ID NO: 1** - secuencia de ADNc que codifica susCD163v1 porcino.
SEQ ID NO: 2 - secuencia de aminoácidos predicha de susCD163v1 porcino.
SEQ ID NO: 3 - secuencia de ADNc, Número de referencia de GenBank AJ311716.
SEQ ID NO: 4 - secuencia de aminoácidos predicha derivada del número de referencia de GenBank AJ311716.
SEQ ID NO: 5 - secuencia de ADNc de susCD163v1 que contiene secuencia flanqueante (no codificante).
 30 **SEQ ID NO: 6 - 11** - secuencias de cebador.
SEQ ID NO: 12 - secuencia de ADNc que codifica susCD163v2 porcino que contiene secuencia flanqueante (no codificante).
SEQ ID NO: 13 - secuencia de ADNc que codifica susCD163v2 porcino.
SEQ ID NO: 14 - secuencia de aminoácidos predicha de susCD163v2 porcino.
 35 **SEQ ID NO: 15 - 16**- secuencias de cebador.
SEQ ID NO: 17 - secuencia de ADNc que codifica CD163v2 humano que contiene secuencia flanqueante (no codificante).
SEQ ID NO: 18 - secuencia de ADNc que codifica CD163v2 humano.
SEQ ID NO: 19 - secuencia de aminoácidos predicha de CD163v2 humano.
 40 **SEQ ID NO: 20 - 21** - secuencias de cebador.
SEQ ID NO: 22 - secuencia de ADNc que codifica CD163v2 murino que contiene secuencia flanqueante (no codificante).
SEQ ID NO: 23 - secuencia de ADNc que codifica CD163v2 murino.
SEQ ID NO: 24 - secuencia de aminoácidos predicha de CD163v2 murino.
 45 **SEQ ID NO: 25** - secuencia de ADNc que codifica CD163v3 murino que contiene secuencia flanqueante (no codificante).
SEQ ID NO: 26 - secuencia de ADNc que codifica CD163v3 murino.
SEQ ID NO: 27 - secuencia de aminoácidos predicha de CD163v3 murino.
SEQ ID NO: 28 - 29 - secuencias de cebador.
 50 **SEQ ID NO: 30** - secuencia de ADNc que codifica CD163v3 de MARC-145 que contiene secuencia flanqueante (no codificante).
SEQ ID NO: 31 - secuencia de ADNc que codifica CD163v3 de MARC-145.
SEQ ID NO: 32 - secuencia de aminoácidos predicha de CD163v3 de MARC-145.
SEQ ID NO: 33 - secuencia de ADNc que codifica transcrito de CD163v2 de células Vero.
 55 **SEQ ID NO: 34** - secuencia de aminoácidos predicha de CD163v2 de células Vero.
SEQ ID NO: 35 - secuencia de ADNc que codifica transcrito de CD163v3 de células Vero.
SEQ ID NO: 36 - secuencia de aminoácidos predicha de CD163v3 de células Vero.
SEQ ID NO: 37 - secuencia de ADNc que codifica transcrito de CD163v4 de células Vero.
SEQ ID NO: 38 - secuencia de aminoácidos predicha de CD163v4 de células Vero.

SEQ ID NO: 39 - secuencia de ADNc que codifica transcrito de CD163v5 de células Vero.
SEQ ID NO: 40 - secuencia de aminoácidos predicha de CD163v5 de células Vero.
SEQ ID NO: 41 - secuencia de ADNc que codifica transcrito de CD163v6 de células Vero.
SEQ ID NO: 42 - secuencia de aminoácidos predicha de CD163v6 de células Vero.
SEQ ID NO: 43 - secuencia de ADNc que codifica transcrito de CD163v7 de células Vero.
SEQ ID NO: 44 - secuencia de aminoácidos predicha de CD163v7 de células Vero.
SEQ ID NO: 45 - secuencia de ADNc que codifica transcrito de CD163v2 canino.
SEQ ID NO: 46 - secuencia de aminoácidos predicha de CD163v2 canino.
SEQ ID NO: 47 - secuencia de ADNc que codifica transcrito de CD163v3 canino.
SEQ ID NO: 48 - secuencia de aminoácidos predicha de CD163v3 canino.

Breve descripción de las figuras

Figura 1 Comparación esquemática de susCD163v1 con AJ311716.

Figura 2 Alineamiento de secuencia de aminoácidos de susCD163v1 (SEQ ID NO: 2) con AJ311716 (SEQ ID NO: 4).

Figura 3 Alineamiento de secuencia de nucleótidos de susCD163v1 con AJ311716.

Figura 4 Generación de fragmentos de ADN y ligación para poner a CD163 directamente detrás del promotor de RSV. Los plásmidos se digirieron con *DraIII* o *DrdI*, seguido de una reacción de despuntado con enzima Klenow. Después de la limpieza, los plásmidos se digirieron con *NotI*. La purificación en gel produjo fragmentos de ADN que se ligaron a continuación usando el término de *NotI* cohesivo. Los promotores de RSV (pRSV) y de SV40 (pSV40) se indican con flechas.

Figura 5 Mapa del vector de clonación direccional V5/His/TOPO de pCDNA3.1.

Figura 6 Tres líneas celulares de BHK/CMV/v1, N° 3, N° 5, y N° 12 y la línea celular de BHK no permisiva se infectaron con aislado P129 de VSRRP y se tiñeron con SDOW17-FITC. El panel A muestra un clon de célula BHK21 no permisiva. El panel B muestra el clon N° 3 de BHK/CMV/v1. El panel C muestra el clon N° 5 de BHK/CMV/v1. El panel D muestra el clon N° 12 de BHK/CMV/v1.

Figura 7 Tres líneas celulares de BHK/RSV/v1, N° 2, N° 3, y N° 4 se infectaron con aislado P129 de VSRRP y se tiñeron con SDOW17-FITC. El panel A muestra el clon N° 2 de BHK/RSV/v1. El panel B muestra el clon N° 3 de BHK/RSV/v1. El panel C muestra el clon N° 4 de BHK/RSV/v1.

Figura 8 Líneas celulares de riñón felino que expresan de manera estable CD163v1 porcino, que muestran placas de VSRRP. Las líneas celulares NLFK CMV-susCD163v1-G4F y NLFK-CMV-susCD163v1-G4L, ambas en fase 4, se infectaron con el aislado P129 de VSRRP americano del norte y se incubaron durante 6 días. Se fijaron monocapas con acetona al 80 % y se tiñeron con anticuerpo monoclonal SDOW17-FITC. La microscopía de contraste de fase (a la derecha) muestra regiones localizadas de las CPE virales (placas), mientras que la detección de FA (a la izquierda) muestra antígeno co-localizado de la nucleocápsida viral.

Figura 9 Cuatro líneas celulares de FK/RSV/v1, N° 1, N° 2, N° 3, y N° 4 se infectaron con aislado P129 de VSRRP y se tiñeron con anticuerpo monoclonal SDOW17-FITC. El panel A muestra el clon celular N° 1 de FK/RSV/v1. El panel B muestra el clon N° 2 de FK/RSV/v1. El panel C muestra el clon N° 3 de FK/RSV/v1. El panel D muestra el clon N° 4 de FK/RSV/v1.

Figura 10 Células PK-CMV-susCD163v1-A10 en el pase 19, infectadas con aislado P129 de VSRRP. A la izquierda: La monocapa se fijó con acetona al 80 % y se tiñó con anticuerpo monoclonal SDOW17 conjugado a FITC (Rural Technologies Inc), que es específico para la nucleocápsida del VSRRP. A la derecha: El mismo pocillo bajo iluminación de campo brillante, que muestra la distribución celular.

Figura 11 BHK-CMVScript-susCD163v2-A9 en el pase 17 infectadas con aislado P129 del VSRRP. La monocapa se fijó con acetona al 80 % y se tiñó con anticuerpo monoclonal SDOW17 conjugado a FITC (Rural Technologies Inc), que es específico para la nucleocápsida del VSRRP.

Figura 12 Tres ejemplos representativos de las líneas celulares de BHK/RSV/v2. Las células se infectaron con aislado P129 del VSRRP y a continuación se tiñeron con SDOW17-FITC. El panel A muestra la línea celular de BHK/RSV/v2 N° 1, el panel B muestra la línea celular de BHK/RSV/v2 N° 34, y el panel C muestra la línea celular de BHK/RSV/v2 N° 47.

Figura 13 FK-cDNA3.1D-humCD163v2-A6 en el pase 15 infectadas con aislado P129 del VSRRP. La monocapa se fijó entonces con acetona al 80 % y se tiñó con anticuerpo monoclonal SDOW17 conjugado a FITC (Rural Technologies Inc), que es específico para la nucleocápsida del VSRRP.

Figura 14 La cantidad de VSRRP de progenie producida por cuatro líneas celulares que expresaban susCD163v1 de manera estable, y por células MARC-145, se determinó en un experimento de curva de crecimiento usando el aislado NVSL 94-3 del VSRRP. Las muestras recogidas a intervalos de 12 horas se titularon sobre monocapas de células MARC-145.

Figura 15 Análisis por citometría de flujo de la infección por VSRRP en presencia de anticuerpo específico para CD163. Se incubaron células BHK-21 que expresaban CD163 de MARC-145 de una transfección transitoria con anticuerpo específico para CD163 o IgG normal de cabra (NGS) y se infectaron con un VSRRP que expresaba GFP. Cada punto de datos representa los resultados de pocillos por triplicado.

Figura 16 Análisis por citometría de flujo de la infección por VSRRP en presencia de anticuerpo específico para CD163. Se incubaron células NLFK que expresaban de manera estable CD163 humano con anticuerpo específico para CD163 o con IgG normal de cabra (NGS) y se infectaron con un VSRRP que expresaba GFP. A las 24 horas después de la infección se determinó el número de células infectadas que expresaban GFP. Cada

punto de datos representa el resultado de un solo pocillo de células.

Figura 17 Ilustración gráfica de seis variantes de corte y empalme alternativo de ARNm de CD163 recuperadas de células Vero. Las seis variantes difieren en la presencia o ausencia de tres exones, denominados E6, E105, y E83. Los exones E6 y E105 tienen longitudes que son múltiplos de tres, y por lo tanto no dan como resultado un cambio en el marco de lectura cuando están ausentes. Por el contrario, la ausencia de E83 da como resultado un marco de lectura desplazado y una secuencia de aminoácidos alternativa en el extremo carboxilo de la proteína (indicado por un patrón rallado en la figura). La región transmembrana (TM) hidrófoba está codificada dentro de E105.

Figura 18 Células de PK-RSVScript-susCD163v2 N° 9 infectadas con aislado P129 del VSRRP. El sobrenadante no diluido de las MAP infectadas con aislado P201 del VSRRP se usó para infectar a células PK-RSVScript-susCD163v2 N° 9. Después de dos días de incubación se fijaron y tiñeron las células con anticuerpo monoclonal SDOW17 tal como se describe en el Ejemplo 11.

Figura 19 Células de FK-RSVScript-susCD163v2 N° 51 infectadas con aislado P129 del VSRRP. El sobrenadante no diluido de las MAP infectadas con aislado P201 del VSRRP se usó para infectar a células FK-RSVScript-susCD163v2 N° 51. Dos días después de la infección las células se fijaron con acetona y se tiñeron con anticuerpo monoclonal SDOW17 tal como se describe en el Ejemplo 11.

Figura 20 Infección de clon N° 9 de células PK-RSVScript-susCD163v2 con aislado P201 del VSRRP. El panel A muestra una monocapa de células infectadas con P201 de VSRRP en el pase 1, veinticuatro horas después de la infección. El panel B muestra una monocapa de células 2 días después de la infección con sobrenadante de P201 de VSRRP libre de células en pase 10.

Figura 21. Se examinó la expresión de CD163 en células NLFK parentales y un subclon de FK-cDNA3.1D-humCD163v2-A6. Las células se fijaron en acetona al 80 % y se hicieron reaccionar con anti-CD163 humano de cabra (R&D System a 1:200) durante una hora seguido de lavado con PBS. Para la visualización, se usaron IgG de burro anti-cabra conjugados con FITC (Bioscience Resource Project a 1:100). No se detectó fluorescencia específica en las células NLFK parentales tal como se muestra en la Figura 21A. La mayoría de los subclones de FK.A6.A2 mostraron buena tinción de fluorescencia en presencia de CD163 (Figura 21B).

Descripción detallada de la invención

Definiciones generales

Las células y líneas celulares pueden ser "permisivas a virus" o "no permisivas a virus". Por ejemplo, una célula o línea celular que es permisiva a virus es capaz de permitir la infección por virus, la posterior replicación y la producción de virus. Una célula o línea celular que es no permisiva a virus no es capaz de permitir la infección por virus, la posterior replicación y la producción de virus. Una línea que ya es hasta cierto punto permisiva puede hacerse más permisiva mediante los procedimientos de la invención.

Arteriviridae se refiere a una familia de virus envueltos de ARN de cadena positiva que pertenecen al orden de los *Nidovirales*. La familia incluye el virus elevador de lactato-deshidrogenasa (VLD) de ratones, el virus de la arteritis equina (VAE), el virus de la fiebre hemorrágica de simios (VFHS), y el VSRRP.

El término "VSRRP" o virus del SRRP se refiere a los genotipos del virus del SRRP europeo y americano del norte. Dentro de cada genotipo, los aislados comparten una identidad de nucleótidos del 85 % o mayor. Entre genotipos, sin embargo, el nivel de identidad de secuencia es solo de aproximadamente un 60 %.

El virus del SRRP es un miembro de la familia *Arteriviridae*. El genoma de los arterivirus es un ARN monocatenario de polaridad positiva de una longitud entre 12 y 16 kb, capsulado en el extremo 5' y poliadenilado en el extremo 3'. Más de dos tercios del genoma se dedican a los marcos abiertos de lectura (ORF) 1a y 1b, que codifican las funciones no estructurales del virus. El ORF1b es una extensión del ORF1a, y es el resultado de un desplazamiento de marco ribosomal. Los ORF 1a y 1b se traducen directamente a partir del ARN genómico. Estos grandes productos polipeptídicos se escinden mediante proteasas virales para producir 12 o 13 péptidos discretos más pequeños. El resto de ORF, que codifican proteínas estructurales virales, se expresan a partir de una serie de ARN subgenómicos co-terminales en 3' (ARNsg). Los ARNsg se producen mediante la transcripción discontinua de ARN de cadena negativa, de tal modo que una secuencia líder 5' se fusiona a cada transcrito. Las principales proteínas estructurales son la nucleocápsida (N, codificada por ORF7), la proteína de matriz (M, codificada por ORF6), y la glucoproteína principal de la envuelta (GP5, codificada por ORF5). Las demás proteínas, GP4 (ORF4), GP3 (ORF3), GP2 (ORF2a), y E (ORF2b) son componentes estructurales menores del virión, cuyas funciones no se han dilucidado todavía. La biología molecular del VSRRP ha sido objeto de artículos de revisión recientes (Dea y col., 2000; Meulenber, 2000; Snijder y Meulenber, 2001).

Como se usa en el presente documento, la expresión "polipéptido de CD163" significa una proteína codificada por un gen de CD163 de mamífero, que incluye variantes alélicas que contiene cambios conservativos o no conservativos. Se ha comunicado una secuencia de ADNc que codifica un polipéptido de CD163 porcino (Número de referencia de GenBank AJ311716). También se ha comunicado un polipéptido de CD163 murino (Número de referencia de GenBank AF274883), así como múltiples variantes humanas, ilustradas por los Números de referencia de GenBank AAH51281 y CAA80543. En el presente documento se comunican polinucleótidos que codifican polipéptidos de CD163 porcinos, humanos, murinos, caninos y de mono verde africano y que comprenden las secuencias expuestas

en las SEQ ID NO: 1, 5, 12, 13, 17, 18, 22, 23, 25, 26, 30, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 42, 43, 45 y 47. Un "polipéptido de CD163" es un miembro de la familia de receptores *scavenger* ricos en cisteína (SRCR) de glucoproteínas transmembrana, y se cree que se expresa exclusivamente en monocitos y macrófagos. Un papel de CD163 identificado es la inhibición del daño oxidativo de tejidos después de la hemólisis mediante el consumo de complejos hemoglobina:haptoglobina por endocitosis. La posterior liberación de interleucina-10 y la síntesis de hemo-oxigenasa-1 da como resultado efectos antiinflamatorios y citoprotectores (Philippidis y col., 2004; Graversen y col., 2002). El gen de CD163 humano abarca 35 kb en el cromosoma 12, y consiste en 17 exones y 16 intrones. Se sabe que una variedad de isoformas del polipéptido de CD163, incluyendo los tipos unidos a membrana, citoplásmicos y secretados, se generan por corte y empalme alternativo (Ritter y col., 1999). Se prefieren particularmente las isoformas que comprenden un dominio transmembrana.

Un dominio transmembrana se caracteriza por un segmento de polipéptido de una secuencia mayor que está expuesto por ambos lados de una membrana. Los dominios citoplásmicos y extracelulares está separados por al menos un segmento transmembrana que atraviesa el ambiente hidrófobo de la bicapa lipídica. El segmento transmembrana está compuesto de restos de aminoácidos con cadenas laterales no polares, generalmente en forma de alfa-hélice. Los segmentos que contienen aproximadamente 20 - 30 restos hidrófobos son lo suficientemente largos como para atravesar la membrana como una alfa-hélice, y pueden a menudo identificarse mediante un gráfico de hidropatía. El dominio transmembrana predicho de las SEQ ID NO: 2 y 14 se indican marcándolos en negrita en la memoria descriptiva. Determinar si otras secuencias de CD163 contienen una característica de secuencia similar se determina fácilmente mediante la inspección de la secuencia o gráficos de hidropatía. Las SEQ ID NO: 37 - 40 son representativas de variantes de proteínas CD163 que no contienen un dominio transmembrana y sus ácidos nucleicos codificantes.

Tal como se usa en lo sucesivo en el presente documento, un "polinucleótido" se refiere generalmente a un polirribonucleótido o a un polidesoxirribonucleótido, que puede ser ARN o ADN no modificado o ARN o ADN modificado. Los "polinucleótidos" incluyen, sin limitación, ADN mono y bicatenario, ADN que es una mezcla de regiones mono y bicatenarias, ARN mono y bicatenario, ARB que es una mezcla de regiones mono y bicatenarias, y moléculas híbridas que comprenden ADN y ARN que pueden ser monocatenarias o, más típicamente, bicatenarias o una mezcla de regiones mono y bicatenarias. Además, un "polinucleótido" se refiere a regiones de triple cadena que comprenden ARN o ADN o ARN y ADN. El término "polinucleótido" también incluye ADN o ARN que contienen una o más bases modificadas y ADN o ARN con estructuras modificadas por motivos de estabilidad u otros. Las bases "modificadas" incluyen, por ejemplo, bases tritiladas y bases infrecuentes, tales como inosina. Pueden efectuarse una variedad de modificaciones al ADN y al ARN; por lo tanto, un "polinucleótido" abarca formas química, enzimática o metabólicamente modificadas de polinucleótidos como se encuentran típicamente en la naturaleza, así como formas químicas de ADN y ARN características de virus y células. Un "polinucleótido" también abarca polinucleótidos relativamente cortos, generalmente citados como oligonucleótidos.

Tal como se usa en lo sucesivo en el presente documento, un "polipéptido" se refiere a cualquier péptido o proteína que comprende aminoácidos unidos entre sí mediante enlaces peptídicos o enlaces peptídicos modificados. Un "polipéptido" se refiere tanto a cadenas cortas, citadas de manera común como péptidos, oligopéptidos u oligómeros, y a cadenas más largas, generalmente citadas como proteínas. Los polipéptidos pueden contener aminoácidos distintos de los 20 aminoácidos codificados por los genes. Los "polipéptidos" incluyen secuencias de aminoácidos modificadas bien por procesos naturales, tales como el procesado postraduccional, o mediante técnicas de modificación química que se conocen bien en la técnica. Dichas modificaciones están bien descritas en textos básicos y en monografías más detalladas, así como en una voluminosa bibliografía de investigación. Las modificaciones pueden suceder en cualquier parte de un polipéptido, incluyendo la estructura peptídica, las cadenas laterales de aminoácidos y los extremos amino o carboxilo. Se apreciará que puede estar presente el mismo tipo de modificación en un mismo grado o en grados variantes en varios sitios de un polipéptido dado. Asimismo, un polipéptido dado puede contener muchos tipos de modificaciones. Los polipéptidos pueden ser ramificados como resultado de la ubiquitinación, y pueden ser cíclicos, con o sin ramificación. Los polipéptidos cíclicos, ramificados y cíclicos ramificados pueden ser el resultado de procesos naturales postraduccionales o pueden producirse mediante procedimientos sintéticos. Las modificaciones o formas modificadas incluyen acetilación, acilación, ribosilación por ADP, amidación, unión covalente de flavina, unión covalente de un resto hemo, unión covalente de un nucleótido o derivado de nucleótido, unión covalente de un lípido o derivado de lípido, unión covalente de fosfatidilinositol, reticulación, ciclación, formación de enlaces disulfuro, desmetilación, formación de reticulaciones covalentes, formación de cistina, formación de piroglutamato, formilación, gamma-carboxilación, glucosilación, formación de anclaje de GPI, hidroxilación, yodación, metilación, miristoilación, oxidación, procesamiento proteolítico, fosforilación, prenilación, racemización, selenilación, sulfatación, adición mediada por ARN transferente de aminoácidos a proteínas, tales como arginilación y ubiquitinación (véase, por ejemplo, *Proteins-Structure and Molecular Properties*, 2ª Ed., T. E. Creighton, W. H. Freeman and Company, Nueva York, 1993; Wold, F., *Post-translational Protein Modifications: Perspectives and Prospects*, págs. 1-12 en *Postrans-lational Covalent Modification of Proteins*, B. C. Johnson, Ed., Academic Press, Nueva York, 1983; Seifter y col., "Analysis for protein modifications and nonprotein cofactors", *Meth Enzymol* (1990) 182:626-646 and Rattan y col., "Protein Synthesis: Post-translational Modifications and Aging", *Ann NY Acad Sci* (1992) 663:4842).

Tal como se usa en lo sucesivo en el presente documento, "aislado" significa alterado por la mano del hombre de su estado natural. Si una composición o sustancia "aislada" ocurre en la naturaleza, se ha cambiado o se ha extraído

de su ambiente original, o ambas. Por ejemplo, un polinucleótido o un polipéptido naturalmente presente en un animal vivo no está "aislado", pero el mismo polinucleótido o polipéptido separado de los materiales coexistentes de su estado natural está "aislado", tal como se emplea el término en el presente documento. Por lo tanto, "aislado", tal como se usa en el presente documento y tal como se entiende en la técnica, ya se refiera a polinucleótidos o polipéptidos "aislados", se entiende como separado del ambiente celular original en el que se encuentra normalmente el polipéptido o ácido nucleico. Por lo tanto, tal como se usa en el presente documento, únicamente a modo de ejemplo, un animal transgénico o una línea celular recombinante construida con un polinucleótido tal como se describe en el presente documento hace uso del ácido nucleico "aislado". Se excluyen específicamente de la definición de polinucleótidos aislados de la invención los cromosomas enteros aislados de células hospedadoras nativas de las que se derivó originalmente el polinucleótido.

En la divulgación siguiente se hará uso frecuentemente del término "identidad" o similitud aplicado a las secuencias de aminoácidos o polipéptidos. El porcentaje de "identidad" de secuencia de aminoácidos con respecto a polipéptidos se define en el presente documento como el porcentaje de restos de aminoácidos en la secuencia candidata que son idénticos a los restos en las secuencias diana después de alinear ambas secuencias e introducir espacios en blanco, si fuese necesario, para lograr el porcentaje máximo de identidad de secuencia, y sin tener en consideración cualquier sustitución conservativa como parte de la identidad de secuencia. El porcentaje de identidad de secuencia se determina mediante procedimientos convencionales. Por ejemplo, BLASTP 2.2.6 [Tatusova TA y TL Madden, "BLAST 2 sequences-a new tool for comparing protein and nucleotide sequences." (1999) FEMS Microbiol Lett. 174:247-250.]

Brevemente, tal como se indica anteriormente, se alinean dos secuencias de aminoácidos para optimizar las puntuaciones de alineamiento usando una penalización de apertura de espacios de 10, una penalización de extensión de espacios de 0,1, y la matriz de puntuación "blomsum62" de Henikoff y Henikoff (Proc. Nat. Acad. Sci. USA 89:10915-10919. 1992).

El porcentaje de identidad se calcula entonces como:

$$\frac{\text{Número total de coincidencias idénticas}}{\text{[longitud de la secuencia más larga + número de espacios introducidos en la secuencia más larga para alinear las dos secuencias]}} \times 100$$

El porcentaje de "similitud" de secuencia (a menudo citado como "homología") respecto de un polipéptido tal como se describe en el presente documento, se define en el presente documento como el porcentaje de restos de aminoácidos en la secuencia candidata que son idénticos a los restos en las secuencias diana después de alinear las secuencias e introducir espacios, si fuese necesario, para lograr el máximo porcentaje de identidad de secuencia (tal como se define anteriormente), y también teniendo en consideración cualquier sustitución conservativa como parte de la identidad de secuencia.

$$\frac{\text{Número total de coincidencias idénticas y sustituciones conservativas}}{100} \times \text{X}$$

[longitud de la secuencia más larga + número de espacios introducidos en la secuencia más larga para alinear las dos secuencias]

Los aminoácidos pueden clasificarse según características físicas y su contribución a la estructura secundaria y terciaria de la proteína. Se reconocen en la técnica una sustitución conservativa como una sustitución de un aminoácido por otro aminoácido que tiene propiedades similares.

Las sustituciones conservativas ilustrativas se exponen en la Tabla 1, 2 y 3 dada a .

Tabla 1
Sustituciones conservativas I
CARACTERÍSTICA DE CADENA LATERAL AMINOÁCIDOS

Alifática	
No polar	G A P I L V
Polar - no cargada	C S T M N Q
Polar - cargada	D E K R
Aromática	H F W Y
Otra	N Q D E

Como alternativa, los aminoácidos conservativos pueden agruparse tal como se describe en Lehninger, [Biochemistry, Segunda edición; Worth Publishers, Inc. NY:NY (1975), págs.71-77] tal como se expone en la Tabla 2, dada a continuación.

Tabla 2
Sustituciones conservativas II
CADENA LATERAL

CARACTERÍSTICA	AMINOÁCIDO
No polar (hidrófoba)	
A. Alifática:	A L I V P
B. Aromática:	F W
C. Que contiene azufre:	M
D. Límite:	G
No cargada-polar	
A. Hidroxilo:	S T Y
B. Amidas:	N Q
C. Sulfhidrilo:	C
D. Límite:	G
Cargada positivamente (Básica):	K R H
Cargada negativamente (Ácida):	D E

Como otra alternativa, se exponen sustituciones conservativas ilustrativas en la Tabla 3, dada a continuación.

Tabla 3
Sustituciones conservativas III

Resto original	Sustitución ilustrativa
Ala (A)	Val, Leu, Ile
Arg (R)	Lys, Gln, Asn
Asn (N)	Gln, His, Lys, Arg
Asp (D)	Glu
Cys (C)	Ser
Gln (Q)	Asn
Glu (E)	Asp
His (H)	Asn, Gln, Lys, Arg
Ile (I)	Leu, Val, Met, Ala, Phe,
Leu (L)	Ile, Val, Met, Ala, Phe
Lys (K)	Arg, Gln, Asn
Met (M)	Leu, Phe, Ile
Phe (F)	Leu, Val, Ile, Ala
Pro (P)	Gly
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Ser
Trp (W)	Tyr
Tyr (Y)	Trp, Phe, Thr, Ser
Val (V)	Ile, Leu, Met, Phe, Ala

Procedimientos dirigidos a la producción de virus y células hospedadoras

- 5 La invención proporciona un procedimiento *in vitro* para facilitar la producción de un virus del SRRP en una célula de vertebrado que comprende las etapas de;
- 10 (a) proporcionar una célula de vertebrado recombinante transfectada con un polinucleótido exógeno que codifica un polipéptido de CD163 de mamífero que tiene un dominio transmembrana e (i) una identidad de al menos el 70 % con la SEQ ID NO: 2, o (ii) una identidad de al menos el 99 % con un polipéptido expuesto en la SEQ ID NO: 14 de tal forma que la expresión de CD163 en dicha célula está aumentada y en el que dicha expresión aumentada se logra mediante la introducción de ácido nucleico exógeno;
- (b) poner en contacto un cultivo celular de dicha célula con virus del SRRP en condiciones que permiten la infección de las células y el crecimiento del virus; y
- (c) recuperar el virus de dicho cultivo.
- 15 Esto puede incluir hacer de una célula no permisiva al virus una célula permisiva al virus, o puede implicar hacer a una célula más permisiva al virus.

Un procedimiento para preparar un cultivo de un virus del SRRP comprende las etapas de: proporcionar una línea celular; dirigir a dicha línea celular para expresar un polipéptido de CD163; infectar dicha línea celular con el virus; y hacer que dicha línea celular produzca progenie viral.

- 5 Todos los procedimientos anteriores utilizan células y líneas celulares que expresan un polipéptido de CD163. CD163 puede facilitarse o aumentarse mediante procedimientos que implican la introducción de ácido nucleico exógeno en la célula. Dicha célula puede comprender un polinucleótido o vector de un modo que permita la expresión de un polipéptido de CD163 codificado.

- 10 Los polinucleótidos que codifican a CD163 puede introducirse en la célula hospedadora como parte de un plásmido circular, o como ADN lineal que comprende una región codificante de proteína aislada, o en un vector viral. Los procedimientos para introducir ácido nucleico exógeno en la célula hospedadora bien conocidos y puestos en práctica de manera rutinaria en la técnica incluyen transformación, transfección, electroporación, inyección nuclear, o infusión con vehículos, tales como liposomas, micelas, células fantasma, y protoplastos. Los sistemas de células hospedadoras de la invención son sistemas de células de vertebrado. Los hospedadores pueden incluir, pero sin limitación, los siguientes: células de riñón porcino (PK), células de riñón felino (FK), células testiculares de cerdo (ST), células de riñón de mono verde africano (células MA-104, MARC-145, VERO, y COS), células de ovario de hámster chino (CHO), células de riñón de cría de hámster, células 293 humanas, y fibroblastos 3T3 murinos.

- 15 La elección de un vector de expresión adecuado para la expresión de los polipéptidos de CD163 dependerá por supuesto de la célula hospedadora específica que se vaya a usar, y se encuentra dentro de las capacidades del experto habitual. Los ejemplos de vectores de expresión adecuados incluyen pSport y pcDNA3 (Invitrogen), pCMV-Script (Stratagene), y pSVL (Pharmacia Biotech). Los vectores de expresión para su uso en células hospedadoras de mamífero pueden incluir secuencias de control transcripcional y traduccional derivadas de genomas virales. Las secuencias de promotor y las secuencias de modificador que pueden usarse en la presente invención incluyen, pero sin limitación, las derivadas de citomegalovirus humano (CMV), virus del sarcoma de Rous (VSR), Adenovirus 2, virus del polioma, y virus 40 de simio (VS40). Los procedimientos para la construcción de vectores de expresión en mamífero se desvelan, por ejemplo, en Okayama y Berg (Mol. Cell. Biol. 3:280 (1983)); Cosman y col. (Mol. Immunol. 23:935 (1986)); Cosman y col. (Nature 312:768 (1984)); documento EP-A-0367566; y documento WO 91/18982.

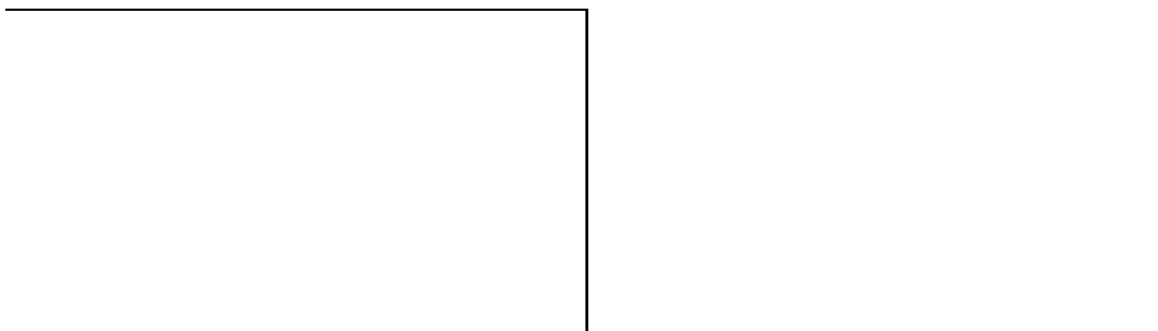
- 20 Debido a que se sabe que las secuencias de CD163 existen en células de varias especies, puede modificarse el gen endógeno para permitir, o aumentar, la expresión del polipéptido de CD163. Las células pueden modificarse (por ejemplo, mediante recombinación homóloga) para proporcionar expresión aumentada reemplazando, en su totalidad o en parte, el promotor de CD163 de origen natural con la totalidad o parte de un promotor heterólogo, de tal forma que las células expresen polipéptido de CD163 a niveles mayores. El promotor heterólogo se inserta de tal modo que está unido operativamente a las secuencias codificantes de CD163 endógenas. [Véase, por ejemplo, la Publicación Internacional PCT N° WO 94/12650, la Publicación Internacional PCT N° WO 92/20808, y la Publicación Internacional PCT N° WO 91/09955.] También se contempla que, además de ADN de promotor heterólogo, puede insertarse ADN marcador amplificable (por ejemplo, *ada*, *dhfr*, y el gen *cad* multifuncional, que codifica la carbamil fosfato sintasa, la aspartato transcarbamilasa, y la dihidroorotasa) y/o ADN de intrón junto con el ADN de promotor heterólogo. Si está unido a la secuencia codificante de CD163, la amplificación del ADN marcador mediante procedimientos de selección estándar da como resultado la amplificación conjunta de las secuencias codificantes de CD163 en las células.

Producción de vacuna

Los procedimientos descritos anteriormente pueden usarse para producir cualquier virus del SRRP con el fin de producción de vacunas o diagnósticos.

Producción de vacuna

- 45 Los procedimientos descritos anteriormente pueden usarse para producir virus con el fin de producción de vacunas o diagnósticos.



Puede producirse vacunas neutralizadas (inactivadas) o vivas. Por lo tanto, para producir una vacuna viva, se crece un aislado viral, o una variante atenuada o mutada del mismo, en cultivo celular. El virus se recoge de acuerdo con procedimientos conocidos en la materia. El virus puede entonces concentrarse, congelarse, y almacenarse a -70 °C, o criodesecarse y almacenarse a 4 °C. Antes de la vacunación, el virus se mezcla a una dosificación adecuada, (que es de aproximadamente 10^3 a 10^8 dosis infecciosas de cultivo tisular por ml (DICT₅₀/ml)), con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como solución de suero salino, y opcionalmente un adyuvante.

La vacuna producida también puede comprender una vacuna inactivada o neutralizada que comprende un virus crecido mediante los procedimientos de la invención. La vacuna inactivada se produce mediante métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, una vez que el virus se propaga a titulaciones elevadas, será fácilmente evidente para los expertos en la materia que la masa antigénica del virus podrá obtenerse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, la masa antigénica del virus puede obtenerse mediante dilución, concentración, o extracción. Todos estos procedimientos se han empleado para obtener masas antigénicas adecuadas para producir vacunas. Entonces se inactiva el virus mediante tratamiento con formalina, betapropiolactona (BPL), etilenimina binaria (BEI), u otros procedimientos conocidos para los expertos en la materia. Entonces el virus inactivado se mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una solución de suero salino, y opcionalmente un adyuvante. Los ejemplos de adyuvantes incluyen, pero sin limitación, hidróxido de aluminio, emulsiones de aceite en agua y de agua en aceite, AMPHIGEN, saponinas, tales como Qui1A, y adyuvantes polipeptídicos, incluyendo interleucinas, interferones, y otras citocinas.

La inactivación mediante formalina se lleva a cabo mezclando la suspensión viral con formaldehído al 37 % hasta una concentración final de formaldehído del 0,05 %. La mezcla de virus-formaldehído se mezcla mediante agitación constante durante aproximadamente 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de virus inactivado se ensaya para virus vivo residual ensayando el crecimiento en una línea celular adecuada.

La inactivación mediante BEI se lleva a cabo mezclando la suspensión viral de la presente invención con BEI 0,1 M (2-bromo-etilamina en NaOH 0,175 N) hasta una concentración final de BEI de 1 mM. La mezcla de virus-BEI se mezcla mediante agitación constante durante aproximadamente 48 horas a temperatura ambiente, seguido de la adición de tiosulfato de sodio 1,0 M hasta una concentración final de 0,1 mM. Se continua mezclando durante dos horas adicionales. La mezcla de virus inactivado se ensaya para virus vivo residual ensayando el crecimiento en una línea celular adecuada.

También pueden usarse células permisivas al virus que se han dirigido para expresar CD163 para cuantificar virus vivos. Dos procedimientos comunes, que son bien conocidos para los expertos en la materia, son el ensayo de placa y el ensayo de dilución limitante.

Las líneas celulares que expresan CD163 que son útiles en los procedimientos pueden usarse para crecer virus con el fin de producir antígeno viral para kits diagnósticos. Por ejemplo, pueden recubrirse placas de ELISA con lisados de células infectadas (con purificación opcional de partículas virales o extracción de proteínas virales seleccionadas) para detectar anticuerpos para el virus en suero de cerdo.

Puede usarse virus vivo o inactivado crecido en células que expresan CD163 después de la separación opcional de las proteínas virales para inmunizar animales para generar anticuerpos policlonales, monoespecíficos o monoclonales. Estos, a su vez, pueden usarse como base para ensayos diagnósticos para la detección y cuantificación de virus en suero de cerdo y otras muestras biológicas.

Ensayos

La invención proporciona procedimientos para determinar la propensión de un animal a infectarse por un virus del SRRP o de una línea celular a soportar la replicación de un virus del SRRP. Se obtienen muestras y se ensayan para la expresión de CD163. El nivel de expresión génica de CD163 puede compararse con los niveles de controles en los que se sabe que no soportan la replicación del virus.

En el caso de un animal, las muestras pueden ser cualquier muestra que comprenda moléculas de ácido nucleico o proteínas de muestra, y obtenidas de cualquier tejido corporal que exprese CD163, incluyendo, pero sin limitación, macrófagos alveolares, células cultivadas, biopsias, u otras preparaciones de tejidos. El nivel de expresión puede determinarse a nivel de ARN mensajero o de proteína producida, o ambos.

Ensayos basados en ácido nucleico

Los procedimientos para determinar los niveles de CD163 pueden estar basados en ácido nucleico tal como se ha indicado anteriormente. Los ácidos nucleicos derivados de CD163 pueden estar en solución o en un soporte sólido. En algunas realizaciones, pueden emplearse como elementos de matriz en micromatrices solos o en combinación con otras moléculas de elementos de matriz. Los procedimientos basados en ácidos nucleicos requieren generalmente el aislamiento de ADN o ARN de la muestra y la posterior hibridación o amplificación mediante la PCR usando cebadores específicos derivados de cualquier secuencia codificante de CD163 conocida en la técnica, o aquellas específicamente divulgadas como SEQ ID NO: 1, 3, 5, 12, 13, 17, 18, 22, 23, 25, 26, 30, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, y 47. El ADN o ARN puede aislarse de la muestra según cualquiera de una variedad de procedimientos

bien conocidos para los expertos en la materia. Por ejemplo, se describen procedimientos de purificación de ácidos nucleicos en Tijssen, P. (1993) *Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology: Hybridization With Nucleic Acid Probes*, Parte I. Theory and Nucleic Acid Preparation, Elsevier, Nueva York, N.Y. En una realización preferida, se aísla el ARN total usando el reactivo de aislamiento de ARN total TRIZOL (Life Technologies, Inc., Gaithersburg Md.) y el ARNm se aísla usando cromatografía en columna de oligo d(T) o perlas de vidrio. Cuando se amplifican moléculas de ácido nucleico de muestra, es deseable amplificar las moléculas de ácido nucleico de muestra y mantener las abundancias relativas de la muestra original, incluyendo transcritos de baja abundancia. El ARN puede amplificarse *in vitro*, *in situ*, o *in vivo* (Véase Eberwine, Patente de los Estados Unidos N° 5.514.545).

También es ventajoso incluir controles dentro de la muestra para asegurar que los procedimientos de amplificación y marcado no cambian la verdadera distribución de moléculas de ácido nucleico en una muestra. A tal fin, se enriquece una muestra con una cantidad de una molécula de ácido nucleico de control predeterminada para ser detectable tras la hibridación con su molécula de ácido nucleico dispuesta de manera complementaria y la composición de moléculas de ácido nucleico incluye moléculas de ácido nucleico de referencia que hibridan de manera específica con las moléculas de ácido nucleico de control dispuestas. Después de la hibridación y el procesado, las señales de hibridación obtenidas deben reflejar de manera precisa las cantidades de moléculas de ácido nucleico de control dispuestas añadidas a la muestra.

Antes de la hibridación, puede ser deseable fragmentar las moléculas de ácido nucleico de muestra. La fragmentación mejora la hibridación minimizando la estructura secundaria y la hibridación cruzada a otras moléculas de ácido nucleico de muestra en la muestra o a moléculas de ácido nucleico no complementarias. La fragmentación puede llevarse a cabo por medios mecánicos o químicos.

Marcado

Las moléculas o sondas de ácido nucleico de muestra pueden marcarse con uno o más restos marcadores para permitir la detección de los complejos de molécula de ácido nucleico dispuesta/hibridada. Los restos de marcado pueden incluir composiciones que pueden detectarse por medios espectroscópicos, fotoquímicos, bioquímicos, bioelectrónicos, inmuoquímicos, eléctricos, ópticos o químicos. Los restos de marcado pueden incluir radioisótopos, tales como (32)P, (33)P o (35)S, compuestos quimioluminiscentes, proteínas de unión marcadas, átomos de metales pesados, marcadores espectroscópicos, tales como marcadores fluorescentes y tintes, marcadores magnéticos, enzimas enlazadas, marcadores de espectrometría de masas, marcadores de espín, donantes y aceptores de transferencia de electrones, y similares. Los marcadores fluorescentes preferidos incluyen los fluoróforos Cy3 y Cy5 (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway N.J.).

Hibridación

Puede usarse la secuencia de molécula de ácido nucleico de SEQ ID NO: 1, 3, 5, 12, 13, 17, 18, 22, 23, 25, 26, 30, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45 y 47 u otras secuencias codificantes de CD163 en la técnica y fragmentos de los mismos en varias tecnologías de hibridación para diversos fines. Las sondas de hibridación pueden diseñarse o derivarse de cualquier secuencia de CD163 de mamífero pero pueden hacer uso de las secuencias desveladas en SEQ ID NO: 1, 3, 5, 12, 13, 17, 18, 22, 23, 25, 26, 30, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45 y 47. Dichas sondas pueden prepararse a partir de una región elevadamente específica o a partir de un motivo conservado, y se usan en protocolos para cuantificar el mensaje de CD163, variantes alélicas, o secuencias relacionadas. Las sondas de hibridación de la invención objeto pueden ser ADN o ARN y pueden derivarse de cualquier secuencia de CD163 de mamífero conocida en la técnica o de aquellas secuencias desveladas en el presente documento como SEQ ID NO: 1, 3, 5, 12, 13, 17, 18, 22, 23, 25, 26, 30 o de secuencias genómicas que incluyen promotores, potenciadores, e intrones del gen de mamífero. Las sondas de hibridación o de PCR pueden producirse usando oligomarcado, traducción de muescas, marcaje terminal, o amplificación por la PCR en presencia del nucleótido marcado. Puede usarse un vector que contiene la secuencia de ácido nucleico para producir una sonda de ARNm *in vitro* mediante la adición de una ARN polimerasa y moléculas de ácido nucleico marcado. Estos procedimientos pueden llevarse a cabo usando kits disponibles comercialmente tales como los proporcionados por Amersham Pharmacia Biotech.

La rigurosidad de la hibridación se determina por el contenido de G+C de la sonda, la concentración de sal, y la temperatura. En particular, la rigurosidad puede aumentarse reduciendo la concentración de sal o elevando la temperatura de hibridación. En soluciones usadas para algunas hibridaciones basadas en membranas, la adición de un disolvente orgánico, tal como formamida, permite que la reacción ocurra a una temperatura menor. La hibridación puede efectuarse a baja rigurosidad con tampones, tal como 5 x SSC con dodecilsulfato de sodio al 1 % (SDS) a 60 °C, lo que permite la formación de un complejo de hibridación entre secuencias de nucleótidos que contienen algunos desparejamientos. Los lavados posteriores se llevan a cabo a mayor rigurosidad con tampones tales como 0,2 x SSC con SDS al 0,1 % a 45 °C (rigurosidad media) o a 68 °C (rigurosidad elevada). A rigurosidad elevada, los complejos de hibridación permanecerán estables en los casos donde las secuencias de ácido nucleico sean complementarias prácticamente por completo. En algunas hibridaciones basadas en membranas, puede añadirse formamida preferentemente a un 35 % o más preferentemente a un 50 % a la solución de hibridación para reducir la temperatura a la que se lleva a cabo la hibridación, y pueden reducirse las señales de fondo mediante el uso de otros detergentes, tales como Sarkosil o Triton X-100 y un agente bloqueante, tal como ADN de esperma de salmón. La selección de componentes y condiciones para la hibridación se conoce bien por los expertos en la

materia y se revisan en Ausubel (anteriormente citado) y Sambrook y col. (1989) *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press, Plainview N.Y.

Las condiciones de hibridación a alta rigurosidad ilustrativas son las siguientes: hibridación a 42 °C en una solución de hibridación que comprende formamida al 50 %, SDS al 1%, NaCl 1 M, sulfato de dextrano al 10 %, y lavar dos veces durante 30 minutos a 60 °C en una solución de lavado que comprende 0,1 x SSC y SDS al 1 %. Se entiende en la técnica que pueden lograrse condiciones de rigurosidad equivalente mediante la variación de la temperatura y el tampón, o la concentración de sal tal como se describe en Ausubel, y col., (Eds.), *Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons (1994), págs. 6.0.3 to 6.4.10. Las modificaciones en las condiciones de hibridación pueden determinarse empíricamente o calcularse de manera precisa basándose en la longitud y el porcentaje de emparejamiento de bases de guanosina/citosina (GC) de la sonda. Las condiciones de hibridación pueden calcularse tal como se describe en Sambrook, y col., (Eds.), *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press: Cold Spring Harbor, Nueva York (1989), págs. 9.47 a 9.51.

La especificidad de la hibridación puede evaluarse comparando la hibridación de moléculas de ácido nucleico de control de especificidad a moléculas de ácido nucleico de control de especificidad que se añaden a una muestra en una cantidad conocida. Las moléculas de ácido nucleico dispuestas de control de especificidad pueden tener uno o más desemparejamientos de secuencia en comparación con las moléculas de ácido nucleico dispuestas correspondientes. De este modo, es posible determinar si solo hibridan moléculas de ácido nucleico dispuestas complementarias a las moléculas de ácido nucleico de muestra o si se forman dobletes híbridos desemparejados.

Las reacciones de hibridación pueden llevarse a cabo en formatos de hibridación absolutos o diferenciales. En el formato de hibridación absoluto, las moléculas de ácido nucleico de una muestra se hibridan a las moléculas en un formato de micromatriz y las señales detectadas después de la formación del complejo de hibridación se correlacionan con los niveles de moléculas de ácido nucleico en una muestra. En el formato de hibridación diferencial, se analiza la expresión diferencial de un conjunto de genes en dos muestras biológicas. Para la hibridación diferencial, se preparan moléculas de ácido nucleico de ambas muestras biológicas y se marcan con distintos restos de marcado. Se añade a una micromatriz una mezcla de las dos moléculas de ácido nucleico marcadas. A continuación se examina la micromatriz en condiciones en las que las emisiones de los dos distintos marcadores son detectables individualmente. Las moléculas en la micromatriz que están hibridadas a números sustancialmente equivalentes de moléculas de ácido nucleico derivadas de ambas muestras biológicas dan una fluorescencia combinada distinta (Shalon y col., publicación PCT WO98/35505). Preferentemente, los marcadores son marcadores fluorescentes con espectros de emisión diferenciables, tales como los fluoróforos Cy3 y Cy5.

Después de la hibridación, se lava la micromatriz para eliminar las moléculas de ácido nucleico no hibridadas y se detecta la formación de complejos entre los elementos de matriz hibridables y las moléculas de ácido nucleico. Los procedimientos para detectar la formación de complejos son bien conocidos para los expertos en la materia. Preferentemente, las moléculas de ácido nucleico se marcan con un marcador fluorescente y la medida de los niveles y patrones de fluorescencia indicativos de la formación de complejo se lleva a cabo mediante microscopía de fluorescencia, preferentemente, microscopía confocal de fluorescencia.

En un experimento de hibridación diferencial, las moléculas de ácido nucleico de dos o más muestras biológicas diferentes se marcan con dos o más marcadores fluorescentes diferentes con diferentes longitudes de onda de emisión. Las señales fluorescentes se detectan por separado con distintos fotomultiplicadores ajustados para detectar longitudes de onda específicas. Se obtienen las abundancias relativas/niveles de expresión de las moléculas de ácido nucleico en dos o más muestras.

Normalmente, las intensidades de fluorescencia de la micromatriz pueden normalizarse para tener en cuenta variaciones en las intensidades de hibridación cuando se usa más de una micromatriz en condiciones de ensayo similares. En una realización preferida, las intensidades de hibridación de complejos de moléculas individuales dispuestas-de muestra de ácido nucleico se normalizan usando las intensidades derivadas de controles de normalización internos contenidos en cada micromatriz.

Ensayos basados en polipéptidos

Los procedimientos y reactivos para detectar y cuantificar polipéptidos de CD163 incluyen procedimientos bioquímicos analíticos, tales como electroforesis, espectroscopia de masas, procedimientos cromatográficos y similares, o varios procedimientos inmunológicos, tales como radioinmunoensayo (RIA), ensayos inmunoabsorbente acoplado a enzimas (ELISA), ensayos inmunofluorescentes, transferencia de Western, espectrometría de masas de captura por afinidad, actividad biológica, y otros descritos más adelante y evidentes para los expertos en la materia tras una revisión de esta divulgación.

Inmunoensayos

Los procedimientos para la detección de polipéptidos de CD163 que emplean uno o más reactivos de anticuerpo anti-CD163 (es decir, inmunoensayos) tal como se usan en el presente documento, incluyen un inmunoensayo, que es un ensayo que utiliza un anticuerpo (tal como se define de manera amplia en el presente documento e incluye específicamente fragmentos, quimeras y otros agentes de unión) que se une específicamente a un polipéptido o

epítipo de CD163.

Se conocen una serie de formatos de ensayo de unión inmunológica bien establecidos adecuados para la puesta en práctica de la invención (véase, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos N° 4.366.241; 4.376.110; 4.517.288 y 4.837.168). Véase, por ejemplo, *Methods in Cell Biology* Volumen 37: *Antibodies in Cell Biology*, Asai, ed. Academic Press, Inc. New York (1993); *Basic and Clinical Immunology* 7ª Edición, Stites & Terr, Eds. (1991); Harlow y Lane, anteriormente citado [por ejemplo, el capítulo 14], y Ausubel y col., anteriormente citado, [por ejemplo, el capítulo 11]. Normalmente, los ensayos de unión inmunológica (o inmunoensayos) utilizan un "agente de captura" para unirse específicamente a, y a menudo, inmovilizar el analito a una fase sólida. En una realización, el agente de captura es un resto que se une específicamente a un polipéptido o subsecuencia de CD163, tal como un anticuerpo anti-CD163.

Normalmente se detecta el producto génico de CD163 que se esté ensayando directa o indirectamente usando un marcador detectable. El marcador particular o grupo detectable usado en el ensayo no es típicamente un aspecto crítico de la invención, siempre que no interfiera de manera significativa con la unión específica del anticuerpo o anticuerpos usados en el ensayo. El marcador puede unirse covalentemente al agente de captura (por ejemplo, un anticuerpo anti-CD163), o puede unirse a un tercer resto, tal como otro anticuerpo, que se une específicamente al polipéptido de CD163.

También se describen procedimientos y reactivos para los inmunoensayos competitivos y no competitivos para detectar polipéptidos de CD163. Los inmunoensayos no competitivos son ensayos en los que la cantidad de analito capturado (en este caso, CD163) se mide directamente. Uno de dichos ensayos es un inmunoensayo en dos sitios de base monoclonal que utiliza anticuerpos monoclonales reactivos para dos epítipos no interferentes sobre el polipéptido de CD163. Véase, por ejemplo, Maddox y col., 1983, *J. Exp. Med.*, 158:1211 para información sobre los antecedentes. En un ensayo en "sándwich", el agente de captura (por ejemplo, un anticuerpo anti-CD163) se une directamente a un sustrato sólido donde se inmoviliza. Estos anticuerpos inmovilizados capturan entonces cualquier polipéptido de CD163 presente en la muestra de ensayo. El polipéptido de CD163 inmovilizado de este modo puede entonces marcarse, es decir, mediante la unión a un segundo anticuerpo anti-CD163 que porte un marcador. Como alternativa, el segundo anticuerpo para CD163 puede carecer de marcador, pero unirse por un tercer anticuerpo marcado específico para anticuerpos de la especie de la que se deriva el segundo anticuerpo. El segundo anticuerpo, como alternativa, puede modificarse con un resto detectable, tal como biotina, al que puede unirse específicamente una tercera molécula marcada, tal como estreptavidina marcada con enzima.

En los ensayos competitivos, la cantidad de polipéptido de CD163 presente en la muestra se mide indirectamente midiendo la cantidad de un polipéptido de CD163 añadido (exógeno) desplazado (o eliminado de la competición) de un agente de captura (por ejemplo, anticuerpo para CD163) por el polipéptido de CD163 presente en la muestra. Un ensayo de inhibición de hapteno es otro ejemplo de ensayo competitivo. En este ensayo, se inmoviliza un polipéptido de CD163 sobre un sustrato sólido. Se añade a la muestra una cantidad conocida de anticuerpo para CD163, y se pone entonces en contacto la muestra con el polipéptido de CD163 inmovilizado. En este caso, la cantidad de anticuerpo anti-CD163 unido al polipéptido de CD163 inmovilizado es inversamente proporcional a la cantidad de polipéptido de CD163 presente en la muestra. La cantidad de anticuerpo inmovilizado puede detectarse bien detectando la fracción inmovilizada de anticuerpo o bien la fracción del anticuerpo que permanece en disolución. En este aspecto, la detección puede ser directa, en los casos donde el anticuerpo está marcado, o indirecta, en los casos donde el marcador está unido a una molécula que se une específicamente al anticuerpo, tal como se describe anteriormente.

Otros formatos de ensayo basados en anticuerpo

Los procedimientos y reactivos para detectar y cuantificar la presencia de polipéptido de CD163 en la muestra usando un formato de inmunotransferencia (transferencia de Western) se describen en el presente documento. Otro inmunoensayo es la llamada "cromatografía de flujo lateral". En una versión no competitiva de cromatografía de flujo lateral, una muestra se mueve a lo largo de un sustrato mediante, por ejemplo, acción capilar, y se encuentra con un anticuerpo móvil marcado que se une al analito formando un conjugado. El conjugado entonces se mueve a través del sustrato y encuentra un segundo anticuerpo inmovilizado que se une al analito. Por lo tanto, el analito inmovilizado se detecta detectando el anticuerpo marcado. En una versión competitiva de cromatografía de flujo lateral, una versión marcada del analito se mueve a través del vehículo y compite con analito no marcado por la unión con el anticuerpo inmovilizado. A mayor cantidad del analito en la muestra, habrá una menor unión por el analito marcado y, por tanto, habrá una menor señal. Véase, por ejemplo, May y col., Patente de los Estados Unidos N° 5.622.871 y Rosenstein, Patente de los Estados Unidos N° 5.591.645.

Dependiendo del ensayo, varios componentes, incluyendo el antígeno, anticuerpo diana, o anticuerpo anti-catepsina S, pueden unirse a una superficie o soporte sólido (es decir, un sustrato, membrana, o papel de filtro). Se conocen en la técnica muchos procedimientos para inmovilizar biomoléculas a una variedad de superficies sólidas. Por ejemplo, la superficie sólida puede ser una membrana (por ejemplo, nitrocelulosa), un disco de microtitulación (por ejemplo, PVC, polipropileno, o poliestireno), un tubo de ensayo (vidrio o plástico), una varilla (por ejemplo, vidrio, PVC, polipropileno, poliestireno, látex, y similares), un tubo de microcentrífuga, o una perla de vidrio o plástico. El componente deseado puede enlazarse covalentemente o unirse no covalentemente a través de un enlace no

específico.

Puede emplearse una amplia variedad de polímeros orgánicos e inorgánicos, tanto naturales como sintéticos, como el material para la superficie sólida. Los polímeros ilustrativos incluyen polietileno, polipropileno, poli(4-metilbuteno), poliestireno, polimetacrilato, poli(tereftalato de etileno), rayón, nailon, poli(butirato de vinilo), difluoruro de polivinilideno (PVDF), siliconas, poliformaldehído, celulosa, acetato de celulosa, nitrocelulosa, y similares. Otros materiales que pueden emplearse incluyen papel, vidrio, cerámica, metales, metaloides, materiales semiconductores, cementos o similares. Además, pueden usarse sustancias que forman geles, tales como proteínas (por ejemplo, gelatinas), lipopolisacáridos, silicatos, agarosa y poli(acrilamidas). También son adecuados polímeros que forman varias fases acuosas, tales como dextranos, polialquilenglicoles o tensioactivos, tales como fosfolípidos, sales de alquilamonio de cadena larga (12-24 átomos de carbono) y similares. En los casos donde la superficie sólida es porosa, pueden emplearse varios tamaños de poro dependiendo de la naturaleza del sistema.

Espectrometría de masas

La masa de una molécula puede usarse frecuentemente como un identificador de la molécula. Por lo tanto, pueden usarse procedimientos de espectrometría de masas para identificar un analito de proteína. Los espectrómetros de masas pueden medir masas determinando el tiempo necesario para que un analito ionizado viaje a lo largo de un tubo de trayectoria y para ser detectado por un detector de iones. Un procedimiento de espectrometría de masas para proteínas es la espectrometría de masas de ionización desorción láser asistida por matriz ("MALDI"). En el MALDI, el analito se mezcla con un material de matriz que absorbe energía de la longitud de onda de un láser y se sitúa sobre la superficie de una sonda. Tras golpear la matriz con el láser, el analito se desorbe de la superficie de la sonda, se ioniza, y se detecta por el detector de iones. Véase, por ejemplo, Hillenkamp y col., Patente de los Estados Unidos N° 5.118.937.

Otros procedimientos de espectrometría de masas para proteínas se describen en Hutchens y Yip, Patente de los Estados Unidos N° 5.719.060. En uno de dichos procedimientos citado como Superficies Mejoradas para Captura de Afinidad ("SEAC") se usa un reactivo de afinidad de fase sólida que se une al analito específica o no específicamente, tal como un anticuerpo o ión metálico, para separar el analito de otros materiales en una muestra. Después el analito capturado se desorbe de la fase sólida mediante, por ejemplo, energía láser, se ioniza, y se detecta por el detector.

Ácidos nucleicos

Los ejemplos desvelan el descubrimiento por parte de los inventores de varios nuevos polinucleótidos de CD163. Los procedimientos de la presente invención utilizan varios nuevos polinucleótidos aislados (por ejemplo, secuencias de ADN y transcritos de ARN, hebras sentido y complementarias antisentido, mono y bicatenarias, incluyendo variantes de corte y empalme alternativo de las mismas, que codifican nuevos polipéptidos de CD163. Los inventores comunican en el presente documento nuevos polinucleótidos que codifican polipéptidos de CD163 porcino, murino, humano, canino, y de mono verde africano y que comprenden las secuencias expuestas en SEQ ID NO: 1, 5, 12, 13, 22, 23, 25, 26, 30, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, y 47.

Debe tenerse en cuenta que desvelando las SEQ ID NO: 1, 5, 12, 13, 22, 23, 25, 26, 30, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, y 47 se proporciona a un experto en la técnica una multitud de procedimientos para obtener estas secuencias. A modo de ejemplo, sería posible generar sondas a partir de las secuencias desveladas en las SEQ ID NO: 1, 5, 12, 13, 22, 23, 25, 26, 30, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, y 47 y explorar ADNc porcino, murino, humano, canino, y de mono verde africano o librerías genómicas y de este modo obtener íntegramente las SEQ ID NO: 1, 3, 5, 12, 13, 17, 18, 22, 23, 25, 26, 30, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45 y 47, o su equivalente genómico. Sambrook, y col., (Eds.), Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press: Cold Spring Harbor, Nueva York (1989). También a modo de ejemplo, un experto en la materia reconocerá de manera inmediata que dadas las secuencias desveladas en las SEQ ID NO: 5, 12, 13, 22, 23, 25, 26, 30, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, y 47 es posible generar los cebadores adecuados para amplificación mediante la PCR para obtener la secuencia completa representada por estas secuencias. (Véase, por ejemplo, PCR Technology, H. A. Erlich, ed., Stockton Press, Nueva York, 1989; PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications, M. A. Innis, David H. Gelfand, John J. Sninsky, y Thomas J. White, eds., Academic Press, Inc., Nueva York, 1990).

Los polinucleótidos de ADN útiles en los procedimientos de la presente invención incluyen ADNc, y ADN que se ha sintetizado químicamente en su totalidad o en parte y también se pretende incluir variantes alélicas de los mismos. Las variantes alélicas son formas modificadas de una secuencia de gen de tipo silvestre, siendo la modificación el resultado de la recombinación durante la segregación cromosómica, o la exposición a condiciones que den lugar a mutación genética. Las variantes alélicas, al igual que los genes de tipo silvestre, son secuencias de origen natural (en oposición a las variantes de origen no natural que surgen de la manipulación *in vitro*).

Las secuencias de ADN que codifican los nuevos polipéptidos de CD163 se exponen en las SEQ ID NO: 5, 12, 13, 22, 23, 25, 26, 30, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, y 47. El experto en la materia apreciará fácilmente que el ADN comprende una molécula bicatenaria, por ejemplo, la molécula que tiene la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 5, 12, 13, 22, 23, 25, 26, 30, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, y 47 junto con la molécula complementaria (la "hebra no

5 codificante" o "complemento") que tiene una secuencia deducible a partir de la secuencia de las SEQ ID NO: 5, 12, 13, 22, 23, 25, 26, 30, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, y 47 de acuerdo con las reglas de emparejamiento de bases de Watson-Crick para ADN. Otros polinucleótidos codifican los polipéptidos de CD163 porcino, murino y de mono verde africano de las SEQ ID NO: 2, 14, 24, 27 y 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48 que difieren en secuencia de los polinucleótidos de las SEQ ID NO: 1, 3, 5, 12, 13, 17, 18, 22, 23, 25, 26, 30, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45 y 47 en virtud de la degeneración conocida del código genético universal, como se conoce bien en la técnica. Los procedimientos de la presente invención, por tanto, contemplan usar aquellas moléculas de ADN y ARN que, en la expresión, codifican los polipéptidos de SEQ ID NO: 2, 14, 24, 27 y 32. Habiendo identificado la secuencia de restos de aminoácidos codificada en el polipéptido de CD163, y con el conocimiento de todos los tripletes de codones para cada resto de aminoácidos particular, es posible describir todas las dichas secuencias de ARN y ADN. Las moléculas de ADN y ARN distintas de las específicamente desveladas en el presente documento caracterizadas únicamente por un cambio en un codón para un aminoácido particular, se encuentran, por lo tanto, dentro del ámbito de los procedimientos de la presente invención.

Se expone una tabla de aminoácidos y sus abreviaturas, símbolos y codones representativos en la siguiente Tabla 4.

Tabla 4

Aminoácido	Abreviatura	Símbolo	Codón(es)					
Alanina	Ala	A	GCA	GCC	GCG	GCU		
Cisteína	Cys	C	UGC	UGU				
Ácido aspártico	Asp	D	GAC	GAU				
Ácido glutámico	Glu	E	GAA	GAG				
Fenilalanina	Phe	F	UUC	UUU				
Glicina	Gly	G	GGA	GGC	GGG	GGU		
Histidina	His	H	CAC	CAU				
Isoleucina	Ile	I	AUA	AUC	AUU			
Lisina	Lys	K	AAA	AAG				
Leucina	Leu	L	UUA	UUG	CUA	CUC	CUG	CUU
Metionina	Met	M	AUG					
Asparagina	Asn	N	AAC	AAU				
Prolina	Pro	P	CCA	CCC	CCG	CCU		
Glutamina	Gln	Q	CAA	CAG				
Arginina	Arg	R	AGA	AGG	CGA	CGC	CGG	CGU
Serina	Ser	S	AGC	AGU	UCA	UCC	UCG	UCU
Treonina	Thr	T	ACA	ACC	ACG	ACU		
Valina	Val	V	GUA	GUC	GUG	GUU		
Triptófano	Trp	W	UGG					
Tirosina	Tyr	Y	UAC	UAU				

15 Como se conoce bien en la técnica, los codones constituyen tripletes de secuencias de nucleótidos en moléculas de ARNm y sus correspondientes moléculas de ADNc. Los codones están caracterizados por la base uracilo (U) cuando están presentes en una molécula de ARN pero están caracterizados por la base timidina (T) cuando están presentes en ADN. Un solo cambio en un codón para el mismo resto de aminoácido dentro de un polinucleótido no cambiará la secuencia o estructura del polipéptido codificado. Es evidente que cuando una expresión afirma que una secuencia de 3 nucleótidos particular "codifica" cualquier aminoácido particular, el experto habitual en la técnica reconocerá que la tabla anterior proporciona un medio para identificar los nucleótidos particulares en cuestión. A modo de

20

ejemplo, si una secuencia de tres nucleótidos particular codifica treonina, la tabla anterior desvela que las secuencias de triplete posibles son ACA, ACG, ACC y ACU (ACT si es en ADN).

Por lo tanto, también se describen en el presente documento polinucleótidos aislados útiles en los procedimientos de la presente invención del modo siguiente:

5 un polinucleótido aislado que comprende:

- (a) un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene al menos un 70 %, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 93%, 94%, 95%, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 %, de identidad y/o similitud con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 2
- (b) un polinucleótido que codifica un polipéptido de SEQ ID NO: 2,
- 10 (c) un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene al menos un 99%, de identidad y/o similitud con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 14
- (d) un polinucleótido que codifica un polipéptido de SEQ ID NO: 14,
- (e) un polinucleótido que es el complemento de cualquiera de (a) a (d);

También se describen en el presente documento polinucleótidos aislados que comprenden:

- 15 (a) una secuencia de polinucleótido de susCD163v1 expuesta en las SEQ ID NO: 1 y 5
- (b) una secuencia de nucleótido de susCD163v2 expuesta en las SEQ ID NO: 12 o 13
- (c) una secuencia de polinucleótido que es el complemento de cualquiera de (a) o (b);

un polinucleótido aislado que comprende:

- 20 (a) una secuencia de polinucleótido de CD163v2 murino expuesta en las SEQ ID NO: 22 o 23
- (b) un polinucleótido que codifica un polipéptido de SEQ ID NO: 24,
- (c) un polinucleótido que es el complemento de cualquiera de (a) o (b);

un polinucleótido aislado que comprende:

- 25 (a) una secuencia de polinucleótido de CD163v3 murino expuesta en las SEQ ID NO: 25 o 26
- (b) un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene al menos un 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de identidad y/o similitud con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 27
- (c) un polinucleótido que codifica un polipéptido de SEQ ID NO: 27,
- (d) un polinucleótido que es el complemento de cualquiera de (a), (b) o (c);

un polinucleótido aislado que comprende:

- 30 (a) una secuencia de polinucleótidos de CD163v2 de mono verde africano expuesta en las SEQ ID NO: 30 o 31
- (b) un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene al menos un 98 % o 99 % de identidad y/ similitud con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 32
- (c) un polinucleótido que codifica un polipéptido de SEQ ID NO: 32,
- (d) un polinucleótido que es el complemento de cualquiera de (a), (b) o (c);

35 un polinucleótido aislado que comprende:

- (a) una secuencia de polinucleótido expuesta en SEQ ID NO: 33
- (b) un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene al menos un 95 %, 96 %, 97%, 98 % o 99 % de identidad y/o similitud con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 34
- (c) un polinucleótido que codifica un polipéptido de SEQ ID NO: 34,
- 40 (d) un polinucleótido que es el complemento de cualquiera de (a), (b) o (c);

un polinucleótido aislado que comprende:

- (a) una secuencia de polinucleótido expuesta en SEQ ID NO: 35
- (b) un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene al menos un 95 %, 96 %, 97%, 98 % o 99 % de identidad y/o similitud con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 36
- 45 (c) un polinucleótido que codifica un polipéptido de SEQ ID NO: 36,
- (d) un polinucleótido que es el complemento de cualquiera de (a), (b) o (c);

un polinucleótido aislado que comprende:

- (a) una secuencia de polinucleótido expuesta en SEQ ID NO: 37
- (b) un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene al menos un 95 %, 96 %, 97%, 98 % o 99 % de identidad y/o similitud con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 38
- 50 (c) un polinucleótido que codifica un polipéptido de SEQ ID NO: 38,
- (d) un polinucleótido que es el complemento de cualquiera de (a), (b) o (c);

un polinucleótido aislado que comprende:

- (a) una secuencia de polinucleótido expuesta en SEQ ID NO: 39
- (b) un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene al menos un 95 %, 96 %, 97%, 98 % o 99 % de identidad y/o similitud con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 40
- (c) un polinucleótido que codifica un polipéptido de SEQ ID NO: 40,
- (d) un polinucleótido que es el complemento de cualquiera de (a), (b) o (c);

un polinucleótido aislado que comprende:

- (a) una secuencia de polinucleótido expuesta en SEQ ID NO: 41
- (b) un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene al menos un 95 %, 96 %, 97%, 98 % o 99 % de identidad y/o similitud con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 42
- (c) un polinucleótido que codifica un polipéptido de SEQ ID NO: 42,
- (d) un polinucleótido que es el complemento de cualquiera de (a), (b) o (c);

un polinucleótido aislado que comprende:

- (a) una secuencia de polinucleótido expuesta en SEQ ID NO: 43
- (b) un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene al menos un 95 %, 96 %, 97%, 98 % o 99 % de identidad y/o similitud con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 44
- (c) un polinucleótido que codifica un polipéptido de SEQ ID NO: 44,
- (d) un polinucleótido que es el complemento de cualquiera de (a), (b) o (c);

un polinucleótido aislado que comprende:

- (a) una secuencia de polinucleótido expuesta en SEQ ID NO: 45
- (b) un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene al menos un 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95 %, 96 % 97%, 98 % o 99 % de identidad y/o similitud con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 46
- (c) un polinucleótido que codifica un polipéptido de SEQ ID NO: 46,
- (d) un polinucleótido que es el complemento de cualquiera de (a), (b) o (c); y

un polinucleótido aislado que comprende:

- (a) una secuencia de polinucleótido expuesta en SEQ ID NO: 47
- (b) un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene al menos un 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95 %, 96 % 97%, 98 % o 99 % de identidad y/o similitud con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 48
- (c) un polinucleótido que codifica un polipéptido de SEQ ID NO: 49,
- (d) un polinucleótido que es el complemento de cualquiera de (a), (b) o (c);

La información de secuencia de polinucleótido proporcionada en el presente documento hace posible la expresión a gran escala del polipéptido codificado mediante técnicas bien conocidas y puestas en práctica de manera rutinaria en la técnica. Dichos polinucleótidos permiten la identificación y aislamiento de polinucleótidos que codifican polipéptidos de CD163v1 porcino relacionados, tales como variantes alélicas humanas y especies homólogas, mediante técnicas bien conocidas incluyendo hibridación de Southern y/o de Northern, y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

El conocimiento de la secuencia de cualquiera de las secuencias de CD163 desveladas en el presente documento también hace posible mediante el uso de hibridación de Western o de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la identificación de secuencias de ADN genómico que codifican las secuencias reguladoras de CD163, tales como promotores, operadores, potenciadores, represores, y similares.

Tal como se indica en la sección anterior titulada "Ensayos", dichos polinucleótidos también son útiles en ensayos de hibridación para detectar la capacidad de células para expresar CD163, o para medir niveles de expresión de CD163. Dichos polinucleótidos también pueden ser la base para procedimientos diagnósticos útiles para determinar la susceptibilidad de un animal a la infección vírica tal como se describe anteriormente.

La divulgación en el presente documento de los polinucleótidos de longitud completa que codifican un polipéptido de CD163 hace fácilmente disponible al experto habitual en la materia fragmentos del polinucleótido de longitud completa. Los fragmentos únicos de los polinucleótidos que codifican CD163 comprenden al menos 15 nucleótidos consecutivos hasta la longitud completa de la secuencia de longitud completa (incluyendo todos y cada uno de los valores enteros intermedios) de un polinucleótido que codifica un CD163 desvelado en el presente documento. Debido a que dichos polinucleótidos (incluyendo fragmentos) comprenden secuencias únicas para la secuencia de polinucleótido que codifica CD163 particular, hibridarán por lo tanto solo en condiciones de elevada rigurosidad o de rigurosidad moderada (es decir, "específicamente") a los polinucleótidos que codifican los diversos polipéptidos de CD163. Las secuencias únicas para dichos polinucleótidos son reconocibles mediante una comparación de secuencias con otros polinucleótidos conocidos, y pueden identificarse mediante el uso de programas de alineamiento usados de manera rutinaria en la técnica, por ejemplo, aquellos puestos a disposición en bases de

datos públicas de secuencias. Dichas secuencias también son reconocibles a partir de análisis de hibridación de Southern para determinar el número de fragmentos de ADN genómico con los que hibridará un polinucleótido. Dichos polinucleótidos pueden marcarse de tal forma que se permita su detección, incluyendo marcaje radiactivo, fluorescente y enzimático.

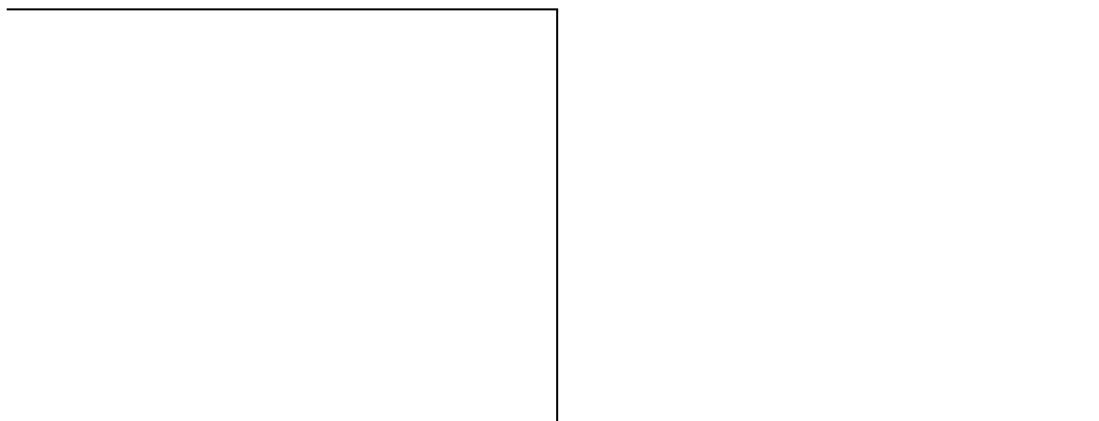
- 5 Pueden incluirse uno o más fragmentos de polinucleótidos únicos (u otros polinucleótidos de CD163 tal como se han discutido anteriormente) en kits que se usan para detectar la presencia de un polinucleótido que codifica CD163, o usarse para detectar variaciones en una secuencia de polinucleótidos que codifica CD163. También se hacen disponibles polinucleótidos antisentido que reconocen e hibridan con polinucleótidos que codifican CD163. Se proporcionan polinucleótidos antisentido de longitud completa y fragmentos. Las moléculas de fragmentos antisentido de la invención incluyen (i) aquellas que reconocen específicamente e hibridan con las variantes de CD163 desveladas en el presente documento (según se determina mediante la comparación de secuencia de ADN que codifica los CD163 con ADN que codifica otras moléculas conocidas). La identificación de secuencias únicas para los nuevos polinucleótidos que codifican a CD163 puede deducirse mediante el uso de cualquier base de datos de secuencia disponible públicamente, y/o mediante el uso de programas de comparación de secuencias comerciales. La singularidad de las secuencias seleccionadas en un genoma completo puede verificarse adicionalmente mediante análisis de hibridación. Después de la identificación de las secuencias deseadas, puede efectuarse un aislamiento mediante digestión de restricción o una amplificación usando cualquiera de las diversas técnicas de reacción en cadena de la polimerasa bien conocidas en la técnica. Los polinucleótidos antisentido son particularmente relevantes para regular la expresión de CD163 por aquellas células que expresan ARNm de CD163.
- 10
- 15
- 20 Los ácidos nucleicos antisentido (preferentemente oligonucleótidos de 10 a 20 pares de bases) capaces de unirse específicamente a secuencias de control de la expresión de CD163 o a ARN de CD163 se introducen en las células (por ejemplo, mediante un vector viral o un sistema de dispersión coloidal, tal como liposómico). El ácido nucleico antisentido se une a la secuencia de nucleótidos diana de CD163 porcino en la célula y evita la transcripción o la traducción de la secuencia diana. Se contemplan específicamente oligonucleótidos antisentido de fosforotioato y metilfosfonato para su uso terapéutico mediante la invención. Los oligonucleótidos pueden modificarse adicionalmente mediante poli-lisina, transferrina polilisina, o restos colesterol en su extremo 5'. La supresión de la expresión de CD163 porcino a nivel transcripcional o traduccional es útil para generar modelos celulares o animales para enfermedades caracterizadas por la expresión aberrante de CD163 porcino o como una modalidad terapéutica.
- 25
- 30 Tal como se indica anteriormente en más detalle, los ácidos nucleicos descritos en el presente documento incluyen vectores que comprenden un polinucleótido tal como se define en el presente documento. Dichos vectores son útiles, por ejemplo, para amplificar los polinucleótidos en células hospedadoras para crear cantidades útiles de los mismos. El vector es un vector de expresión en el que el polinucleótido descrito en el presente documento se une operativamente a un polinucleótido que comprende una secuencia de control de la expresión. Dichos vectores son útiles para la producción recombinante de polipéptidos.
- 35 Las células hospedadoras se transforman o transfectan (de manera estable o transitoria) con polinucleótidos o vectores tal como se describe en el presente documento. Tal como se ha afirmado anteriormente, dichas células hospedadoras son útiles para la producción de virus y para la producción de vacunas.

Polipéptidos

- 40 Los ejemplos desvelan el descubrimiento por parte de los inventores de varios nuevos polipéptidos de CD163 que se exponen en las SEQ ID NO: 2, 14, 19, 24, 27, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, y 48 del siguiente modo:
- un polinucleótido aislado que comprende un polipéptido de susCD163v1 con la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 2;
- 45 un polipéptido que tiene al menos un 70 %, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 4%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 93%, 94%, 95%, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 %, de identidad y/o similitud con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 2;
- un polinucleótido aislado que comprende un polipéptido de susCD163v2 con la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 14;

- un polipéptido que tiene al menos un 99 %, de identidad y/o similitud con un polipéptido de susCD163v2 expuesto en SEQ ID NO: 14;
- un polipéptido de CD163v2 murino que tiene la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 24;
- 5 un polipéptido de CD163v3 murino que tiene la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 27; un polipéptido que tiene un 96 %, 97 %, 98 %, o 99 %, de identidad y/o similitud con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 27;
- un polipéptido que tiene la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 32;
- un polipéptido que tiene al menos un 98 % o 99 %, de identidad y/o similitud con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 32;
- 10 un polipéptido que tiene la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 34;
- un polipéptido que tiene al menos un 95 %, 96%, 97%, 98%, 99 % de identidad y/o similitud con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 34;
- un polipéptido que tiene la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 36;
- un polipéptido que tiene al menos un 95 %, 96%, 97%, 98%, 99 % de identidad y/o similitud con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 36;
- 15 un polipéptido que tiene la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 38; un polipéptido que tiene al menos un 95 %, 96%, 97%, 98%, 99 % de identidad y/o similitud con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 39;
- un polipéptido que tiene la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 40;
- un polipéptido que tiene al menos un 95 %, 96%, 97%, 98%, 99 % de identidad y/o similitud con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 40;
- 20 un polipéptido que tiene la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 42;
- un polipéptido que tiene al menos un 90 %, 91%, 92%, 93%, 94%, 95% 96%, 97%, 98%, 99 % de identidad y/o similitud con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 42;
- un polipéptido que tiene la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 44;
- un polipéptido que tiene al menos un 90 %, 91 %, 92%, 93%, 94%, 95% 96%, 97%, 98%, 99 % de identidad y/o similitud con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 44; un polipéptido que tiene la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 46;
- 25 un polipéptido que tiene al menos un 90 %, 91%, 92%, 93%, 94%, 95% 96%, 97%, 98%, 99 % de identidad y/o similitud con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 46;
- un polipéptido que tiene la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 48; y
- 30 un polipéptido que tiene al menos un 90 %, 91%, 92%, 93%, 94%, 95% 96%, 97%, 98%, 99 % de identidad y/o similitud con un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 48.

Los polipéptidos pueden aislarse a partir de fuentes celulares naturales o pueden sintetizarse químicamente, pero preferentemente se producen mediante procedimientos recombinantes que implican a células hospedadoras, tal como se describe en el presente documento. Se espera que el uso de células hospedadoras de mamífero proporcione dichas modificaciones postraduccionales (por ejemplo, glucosilación, truncado, lipidación, y fosforilación) según se necesite para conferir una actividad biológica óptima a los productos de expresión recombinante. Se incluyen las formas glucosiladas y no glucosiladas de los nuevos polipéptidos de CD163.



La sobreexpresión en hospedadores eucariotas o procariontes tal como se describen anteriormente facilita el aislamiento de polipéptidos de CD163 incluyendo polipéptidos de CD163 aislados tal como se exponen en las SEQ ID NO: 2, 14, 19, 24, 27, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48 y variantes y sustituciones conservativas de aminoácidos en estos incluyendo polipéptidos marcados y etiquetados.

También se incluyen nuevos polipéptidos de CD163 que están "marcados". La expresión "marcados" se usa en el presente documento para referirse a la conjugación o unión covalente de cualquier grupo detectable adecuado, incluyendo enzimas (por ejemplo, peroxidasa de rábano picante, beta-glucuronidasa, fosfatasa alcalina, y beta-D-galactosidasa), marcadores fluorescentes (por ejemplo, fluoresceína, luciferasa), y radiomarcadores (por ejemplo, ¹⁴C, ¹²⁵I, ³H, ³²P, y ³⁵S) al compuesto que se esté marcando. Las técnicas para marcar varios compuestos, incluyendo proteínas, péptidos, y anticuerpos son bien conocidas. Véase, por ejemplo, Morrison, Methods in

Enzymology 32b, 103 (1974); Syvanen y col., J. Biol. Chem. 284, 3762 (1973); Bolton y Hunter, Biochem. J. 133, 529 (1973). El término marcado también puede abarcar un polipéptido que se ha unido covalentemente a un marcador de aminoácido tal como se discute anteriormente.

5 Además, los nuevos polipéptidos de CD163 pueden marcarse de manera indirecta. Esto implica la adición covalente de un resto al polipéptido y el posterior acoplamiento del resto añadido a un marcador o compuesto marcado que muestre unión específica al resto añadido. Las posibilidades para el marcado indirecto incluyen la biotinylación del péptido seguida de la unión a avidina acoplada a uno o más de los grupos marcadores anteriores. Otro ejemplo puede ser incubar un anticuerpo radiomarcado específico para un marcador de histidina con un polipéptido de CD163 que comprende un marcador de polihistidina. El efecto neto es unir el anticuerpo radiactivo al polipéptido debido a la considerable afinidad del anticuerpo por el marcador.

10 La invención también abarca variantes (o análogos) de la nueva proteína de CD163. En un ejemplo, se proporcionan variantes de inserción en las que uno o más restos de aminoácidos suplementan a una nueva secuencia de aminoácidos de CD163. Las inserciones pueden localizarse en uno o ambos extremos de la proteína, o pueden posicionarse dentro de regiones internas de la secuencia de aminoácidos de la nueva proteína de CD163. Las variantes insercionales con restos adicionales en uno o ambos extremos pueden incluir, por ejemplo, proteínas de fusión y proteínas que incluyen marcadores o etiquetas de aminoácidos. Las variantes de inserción incluyen nuevos polipéptidos de CD163 en los que uno o más restos de aminoácidos se añaden a una secuencia de aminoácidos de CD163, o a un fragmento biológicamente activo de las mismas.

20 Las variantes insercionales por lo tanto también incluyen proteínas de fusión en las que el extremo amino y/o carboxilo del nuevo polipéptido de CD163 se fusiona con otro polipéptido. Se conocen bien en la técnica varios polipéptidos marcadores y sus respectivos anticuerpos. Los ejemplos incluyen marcadores de poli-histidina (poli-his) o poli-histidina-glicina (poli-his-gly); el polipéptido marcador HA de la gripe y su anticuerpo 12CA5 [Field y col., Mol. Cell. Biol., 8:2159-2165 (1988)]; el marcador c-myc y los anticuerpos 8F9, 3C7, 6E10, G4, B7 y 9E10 para este [Evan y col., Molecular and Cellular Biology, 5:3610-3616 (1985)], y el marcador de glucoproteína D (gD) del virus del herpes simple y su anticuerpo [Paborsky y col., Protein Engineering, 3(6):547-553 (1990)]. Otros polipéptidos marcadores incluyen el péptido Flag [Hopp y col., BioTechnology, 6:1204-1210 (1988)]; el péptido del epítipo KT3 [Martin y col., Science, 255:192-194 (1992)]; un péptido de epítipo de alfa-tubulina [Skinner y col., J. Biol. Chem., 266:15163-15166 (1991)]; y el marcador peptídico de la proteína 10 del gen T7 [Lutz-Freyermuth y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87:6393-6397 (1990)]. Además, el polipéptido de CD163 puede marcarse con proteínas enzimáticas, tales como peroxidasa o fosfatasa alcalina.

30 Se incluyen las variantes de eliminación en las que uno o más restos de aminoácidos se eliminan en un nuevo polipéptido de CD163. Las eliminaciones pueden efectuarse en uno o ambos extremos del nuevo polipéptido de CD163, o con la retirada de uno o más restos dentro de la nueva secuencia de aminoácidos de CD163. Las variantes de eliminación, por tanto, incluyen todos los fragmentos del nuevo polipéptido de CD163.

35 Los polipéptidos de CD163 contienen un dominio transmembrana o de anclaje a membrana. Debe reconocerse que dichos dominios transmembrana son útiles cuando se expresan en el contexto de una proteína heteróloga para ayudar en el direccionamiento de la proteína heteróloga hacia las membranas. También debe reconocerse que puede ser ventajoso eliminar algunos dominios transmembrana para potenciar la purificación o solubilidad de la proteína. Las variantes de eliminación transmembrana de CD163 y los polinucleótidos que las codifican tienen un valor potencial como antivirales terapéuticos. Dichas variantes se desvelan específicamente en el presente documento como las SEQ ID NO: 37-40.

Los procedimientos de la presente invención también incluyen el uso de variantes de los polipéptidos anteriormente mencionados, es decir, polipéptidos que varían respecto de la secuencia de referencia por sustituciones conservativas de aminoácidos.

45 Las sustituciones conservativas ilustrativas se exponen en las Tablas 1, 2 y 3 en la sección anterior titulada "Definiciones".

50 En aquellas situaciones en las que es preferible aislar parcial o completamente a los nuevos polipéptidos de CD163, la purificación puede llevarse a cabo usando procedimientos estándar bien conocidos para el experto en la materia. Dichos procedimientos incluyen, sin limitación, separación mediante electroforesis seguida de electroelución, varios tipos de cromatografía (inmunoafinidad, tamiz molecular, y/o intercambio iónico), y/o cromatografía líquida de alta presión. En algunos casos, puede ser preferible usar más de uno de estos procedimientos para la purificación completa.

55 La purificación de nuevos polipéptidos de CD163 puede lograrse usando una variedad de técnicas. Si el polipéptido se ha sintetizado de tal forma que contiene un marcador, tal como una hexahistidina (CD163/hexaHis) u otro péptido pequeño, tal como FLAG (Eastman Kodak Co., New Haven, Conn.) o myc (Invitrogen, Carlsbad, Calif.) en su extremo carboxilo o amino, puede purificarse esencialmente en un procedimiento en una etapa haciendo pasar la solución a través de una columna de afinidad en la que la matriz de la columna tiene una elevada afinidad por el marcador o por el péptido directamente (es decir, un anticuerpo monoclonal que reconoce específicamente a

CD163). Por ejemplo, la polihistidina se une con elevada afinidad y especificidad al níquel, por lo que puede usarse una columna de afinidad de níquel (tales como las columnas de níquel de marca comercial registrada de Quiagen) para la purificación de CD163/poliHis. (Véase, por ejemplo, Ausubel y col., eds., *Current Protocols in Molecular Biology*, Sección 10.11.8, John Wiley & Sons, Nueva York [1993]).

- 5 Incluso si el nuevo polipéptido de CD163 se prepara sin un marcador o etiqueta para facilitar la purificación, el nuevo CD163 de la invención puede purificarse mediante cromatografía de inmunoafinidad. Para lograr esto, se tienen que preparar anticuerpos específicos para polipéptidos de CD163 por medios bien conocidos en la técnica.

10 Los anticuerpos generados contra los nuevos polipéptidos de CD163 descritos en el presente documento pueden obtenerse administrando los polipéptidos o fragmentos portadores de epítopos, análogos, o células a un animal, preferentemente un no humano, usando protocolos rutinarios. Para la preparación de anticuerpos monoclonales, puede usarse cualquier técnica conocida en la técnica que proporcione anticuerpos producidos por cultivos continuos de líneas celulares. Los ejemplos incluyen diversas técnicas, tales como aquellas en Kohler, G. y Milstein, C., *Nature* 256: 495-497 (1975); Kozbor y col., *Immunology Today* 4: 72 (1983); Cole y col., págs. 77-96 en *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, Inc. (1985).

15 En los casos donde se preparen los nuevos polipéptidos de CD163 sin un marcador unido, y no estén disponibles anticuerpos, pueden usarse otros procedimientos de purificación bien conocidos. Dichos procedimientos incluyen, sin limitación, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía de tamiz molecular, HPLC, electroforesis en gel nativo en combinación con elución de gel, y enfoque isoelectrico preparativo (máquina/técnica de "Isoprime", Hoefer Scientific). En algunos casos, pueden combinarse dos o más de estas técnicas para lograr una pureza aumentada.

20 Debe entenderse que la definición de polipéptidos, tal como se usa en el presente documento, pretende incluir polipéptidos que porten modificaciones distintas de la inserción, eliminación, o sustitución de restos de aminoácidos. A modo de ejemplo, las modificaciones pueden ser de naturaleza covalente, e incluyen, por ejemplo, unión química con polímeros, lípidos, y otros restos orgánicos e inorgánicos.

Anticuerpos

25 Los anticuerpos también se encuentran abarcados por la presente divulgación (por ejemplo, anticuerpos monoclonales y policlonales, anticuerpos monocatenarios, anticuerpos quiméricos, anticuerpos bifuncionales/biespecíficos, anticuerpos humanizados, anticuerpos humanos, y anticuerpos con regiones determinantes de la complementariedad (CDR) injertadas, incluyendo compuestos que incluyen secuencias de CDR que reconocen específicamente a un polipéptido de la invención) específicos para nuevos CD163 o fragmentos de los mismos.

30 La expresión "específicos para", cuando se usa para describir anticuerpos de la invención, indica que la región variable de los anticuerpos reconoce y se une solo a los polipéptidos de CD163 (es decir, es capaz de distinguir a los polipéptidos de CD163 de otros polipéptidos conocidos por virtud de diferencias medibles en la afinidad de unión, a pesar de la posible existencia de identidad de secuencia localizada, homología, o similitud entre los nuevos CD163 y dichos polipéptidos). Se entenderá que los anticuerpos específicos pueden también interactuar con otras proteínas (por ejemplo, proteína A de *S. aureus* u otros anticuerpos en técnicas de ELISA) mediante interacciones con secuencias fuera de la región variable de los anticuerpos, y en particular, en la región constante de la molécula. Los ensayos de exploración para determinar la especificidad de unión de un anticuerpo se conocen bien y se practican de manera rutinaria en la técnica. Para una discusión exhaustiva de dichos ensayos, véase Harlow y col., (Eds), *Antibodies A Laboratory Manual*; Cold Spring Harbor Laboratory; Cold Spring Harbor, NY (1988), Capítulo 6. Los anticuerpos que reconocen y se unen a fragmentos de los polipéptidos de CD163 descritos en el presente documento también están contemplados, siempre que los anticuerpos sean, primeramente y ante todo, específicos para los nuevos polipéptidos de CD163. Los anticuerpos pueden producirse usando cualquier procedimiento bien conocido y practicado de manera rutinaria en la técnica. Pueden humanizarse anticuerpos no humanos mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica. En un procedimiento, las CDR no humanas se insertan en un anticuerpo humano o secuencia marco conservada de anticuerpo de consenso. Pueden introducirse cambios adicionales en el marco conservado del anticuerpo para modular la afinidad o la inmunogenicidad.

45 Los anticuerpos, tal como se describen en el presente documento, son útiles para fines diagnósticos para detectar o cuantificar a los CD163, así como para la purificación de los CD163. También se abarcan kits que comprenden un anticuerpo para cualquiera de los fines descritos en el presente documento.

50 En general, un kit también incluye un antígeno de control para el que el anticuerpo es inmuno-específico. La presente invención se ilustra además, pero se limita, mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1: La transfección transitoria con CD163 porcino confiere permisividad a la infección por virus del SRRP a una línea celular no permisiva.

55 Se usó el ARNm total de células de macrófagos alveolares porcinas para construir una biblioteca de ADNc en el plásmido pCMV-Sport6.1 (Invitrogen), con el ADNc clonado entre los sitios *EcoRV* y *NotI*. Un miembro de esta biblioteca, cuando se aisló y transfectó de manera transitoria a la línea celular BHK-21 (riñón de cría de hámster),

5 confirió un fenotipo permisivo a SRRP. Las células se crecieron en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) suplementado con suero bovino fetal (FBS) al 5 % en una atmósfera de CO₂ al 5 % a 37 °C. Los cultivos celulares se transflectaron de manera transitoria usando 10,0 ul de Lipofectamina 2000 (Invitrogen) y 2,0 ug de plásmido. Se transfectó una monocapa duplicada con plásmido pPAMB de control negativo. Este plásmido es pCMV-Sport6.1 que carece de inserción. La eficacia de la transfección se controló con un plásmido que expresa proteína verde fluorescente (GFP). Aproximadamente 24 horas después de la transfección, se infectaron las monocapas con los genotipos americano del norte (aislado P129) o europeo (aislado 96V198) del virus del SRRP. Para la detección de la replicación del SRRP, se fijaron las monocapas usando acetona al 80 % aproximadamente 24 horas después de la infección y se incubaron durante aproximadamente 1 hora con anticuerpo monoclonal SDOW17 conjugado a FITC (Rural Technologies Inc.). Este anticuerpo monoclonal es específico para la nucleocápsida viral del SRRP expresada a partir del marco abierto de lectura 7. Se usó un microscopio de fluorescencia invertido Nikon TE 300 con un objetivo 10x para fotografiar a una monocapa que contenía células positivas a FITC y una monocapa de control negativo.

15 Se confirmó que las células transflectadas se hicieron permisivas a los genotipos americano del norte (aislado P129) y europeo (aislado 96V198) del VSRRP. La expresión de los genes virales pudo detectarse en muchas de las células BHK transflectadas, y la progenie viral fue fácilmente detectable en el sobrenadante. Las transfecciones de control usando vector sin inserción o plásmidos irrelevantes no confirieron permisividad.

20 La secuenciación de la inserción en el plásmido funcional, usando el kit de reacción de secuencia Big Dye Terminator Versión 1.0 (Applied Biosystems, Foster City, CA) y el analizador de ADN de Applied Biosystems 3730 (Applied Biosystems), reveló un gen que era elevadamente homólogo al ADNc del gen de CD163 porcino publicado (Número de referencia de GenBank AJ311716). El ADNc identificado por los inventores contenía regiones 5' y 3' no traducidas adicionales en relación a AJ311716, y el marco abierto de lectura difirió de tres maneras: (1) una eliminación interna de 738 pb próxima al extremo 5', (2) una extensión de 15 pb del extremo 5' hasta un codón ATG cadena arriba, y (3) dieciséis cambios de nucleótidos que se predice que causan 10 cambios de aminoácidos. La identidad de secuencia de nucleótidos entre las secuencias fue del 99,4 %. Los alineamientos de la nueva secuencia de CD163 porcino descubierta con la secuencia anteriormente comunicada AJ311716 se muestran en las figuras 1 y 2. La nueva variante de CD163 porcina se denominó "susCD163v1".

ES 2 570 665 T3

SECUENCIA	ID N°
gtaataatac aagaagattt aaatgggcat aaaaccttgg aatggacaaa ctcaaatgg 60	SEQ ID NO: 5
tgctacatga aaactctgga tctgcagacc tgaactgag agtggtagat ggagtcactg 120	
aatgttcagg aagattggaa gtgaaatcc aaggagaatg gggacaatc tgtgatgatg 180	
gctgggatag tgatgatgcc gctgtggcat gtaagcaact gggatgtcca actgctgtca 240	
ctgccattgg tggagttaac gccagtgagg gaactggaca catttggctt gacagtgttt 300	
cttgccatgg acacgagtct gctctctggc agtgtagaca ccatgaatgg ggaagcatt 360	
attgcaatca taatgaagat gctgggtgtga catgttctga tggatcagat ctggaactga 420	
gacttaaagg tggaggcagc cactgtgctg ggacagtgga ggtggaaatt cagaactgg 480	
taggaaaagt gtgtgataga agctggggac tgaagaagc tgatgtggtt tgcaggcagc 540	
tgggatgtgg atctgcactc aaaacatcat atcaagtta ttccaaaacc aaggcaacaa 600	
acacatggct gtttgaagc agctgtaatg gaaatgaaac ttctctttgg gactgcaaga 660	
attggcagtg ggggtgactt agttgtgate actatgacga agccaaaatt acctgctcag 720	
cccacaggaa acccaggctg gttggagggg acattccctg ctctggctct gttgaagtac 780	

ES 2 570 665 T3

(continuación)

SECUENCIA	ID N°
aacatggaga cacgtggggc accgtctgtg attctgactt ctctctggag gggccagcg	840
tgctgtgcag ggaactacag tggggcactg tggtttccct cctgggggga gctcaactttg	900
gagaaggaag tggacagatc tgggctgaag aattccagtg tgagggggcac gagtcccacc	960
tttcaactctg cccagtagca ccccgccctg acggggacatg tagccacagc agggacgtcg	1020
gcgtagtctg ctcaagatac acacaaatcc gcttgggtgaa tggcaagacc ccatgtgaag	1080
gaagagtgga gctcaacatt cttgggtcct gggggtcct ctgcaactct cactgggaca	1140
tggaagatgc ccatgtttta tgccagcagc ttaaatgtgg agttgcctt tctatcccgg	1200
gaggagcacc ttttgggaaa ggaagtgagc aggtctggag gcacatgtt cactgcactg	1260
ggactgagaa gcacatggga gattgttccg tcaactgtct gggcgcatca ctctgttctt	1320
cagggcaagt ggcctctgta atctgtctag ggaaccagag tcagacacta tcccgtgca	1380
attcatcacc ctgggaccca tcaagctcta ttatttcaga agaaaatggt gttgcctgca	1440
tagggagtgg tcaacttcgc ctggctgatg gaggtggctg ttgtgctggg agagttaggg	1500
tctatcatga gggctcctgg ggcaccatct gtgatgacag ctgggacctg aatgatgccc	1560
atgtggtgtg caaacagctg agctgtggat gggccattaa tgccactggt tctgtcatt	1620
ttggggaagg aacagggccc atttggctgg atgagataaa ctgtaatgga aaagaatctc	1680
atatttgcca atgcccactca catggttggg ggcggcacia ttgcaggcat aaggaggatg	1740
caggagtcac ctgctcggag ttcatgtctc tcagactgat cagtgaaaac agcagagaga	1800
cctgtgcagg gcgctggaa gttttttaca accggagcttg gggcagcgtt ggcaagaata	1860
gcactgtctc agccacagtg ggggtggtat gcaggcagct gggctgtgca gacagagggg	1920
acatcagccc tgcactctca gacaagacag tgtccaggea catgtgggtg gacaatgttc	1980
agtgtcctaa aggacctgac accctatggc agtgcctac atctccatgg aagaagagac	2040
tggccagccc ctccagggag acatggatca catgtgcca caaaataaga ctccaagaag	2100
gaaacactaa ttgttctgga cgtgtggaga tctgttacgg aggttcctgg ggcactgtgt	2160
gtgacgactc ctgggacctt gaagatgctc aggtgggtgt cgcacagctg ggctgtggct	2220
cagctttgga ggcagyaaaa gaggccgcat ttggccaggg gactgggccc atatggtca	2280
atgaagtga gtgcaagggg aatgaaacct ccttgtggga ttgtcctgcc agatcctggg	2340
gccacagtga ctgtggacac aaggaggatg ctgctgtgac gtgttcagaa attgcaaaga	2400
gccgagaatc cctacatgcc acaggtcgct catcttttgt tgcacttgca atctttgggg	2460
tcaattctgt ggcctgtctc atcgattcc tcaattggac tcagaagcga agacagaggc	2520
agcggtctc agtttctca ggaggagaga attctgtcca tcaaattcaa taccgggaga	2580
tgaattcttg cctgaaagca gatgaaacgg atatgctaaa tcctccagga gaccactctg	2640
aagtacaatg aaaaggaaaa tgggaattat aacctggtga gttcagcctt taagatacct	2700
tgatgaagac ctggactatt gaatgagcaa gaatctgct cttacactga agattacaat	2760
acagtcctct gtctcctggg attccaaga ctgctgttga atttctaaaa aatagattgg	2820
tgaatgtgac tactcaaagt tgtatgtaag acttcaagg gcattaaata aaaaagaata	2880
ttgctgaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	2930

(continuación)

SECUENCIA	ID N°
<p> 1 M D K L R M V L H E N S G S A D L K L R 1 atggacaaactcagaatggtgctacatgaaaactctggatctgcagacctgaaactgaga 21 V V D G V T E C S G R L E V K F Q G E W 61 gtggtagatggagtcactgaatgttcaggaagattggaagtgaattccaaggagaatgg 41 G T I C D D G W D S D D A A V A C K Q L 121 ggaacaatctgtgatgatggctgggatagtgatgatgcccgtgtggcatgtaagcaactg 61 G C P T A V T A I G R V N A S E G T G H 181 ggatgtccaactgctgtcactgccattggtcgagttaacgccagtgagggaaactggacac 81 I W L D S V S C H G H E S A L W Q C R H </p>	<p>SEQ ID NO: 1 y 2</p>

(continuación)

SECUENCIA	ID N°
<p>241 atttgacctgacagtgcttcttggccatggacacagagctctgctctctggcagctgtagacac 101 H E W G K H Y C N H N E D A G V T C S D 301 catgaatgggaaagcattattgcaatcataatgaagatgctgggtgacatgctctgat 121 G S D L E L R L K G G S H C A G T V E 361 ggatcagatctggaactgagacttaaggtggaggcagccactgtgctgggacagtgagg 141 V E I Q K L V G K V C D R S W G L K E A 421 gtggaaattcagaactggtaggaaagtgtgtgtagaagctgggactgaaagaagct 161 D V V C R Q L G C G S A L K T S Y Q V Y 481 gatgtgggtttgagcagctgggatgtggatctgcaactcaaaacatcatatcaagtttat 181 S K T K A T N T W L F V S S C N G N E T 541 tccaaaaccaaggaacaaacacatggctgtttgtaagcagctgtaatggaaatgaaact 201 S L W D C K N W Q W G G L S C D H Y D E 601 tctctttgggactgcaagaattggcagtggggtggacttagttgtgatcactatgacgaa 221 A K I T C S A H R K P R L V G G D I P C 661 gccaaaattacctgctcagccacaggaacccaggctgggtggaggggacattccctgc 241 S G R V E V Q H G D T W G T V C D S D F 721 tctggtcgtgtgaagtacaacatggagacacgtggggcaccgtctgtgattctgacttc 261 S L E A A A S V L C R E L Q C G T V V S L 781 tctctggagggcggcagctgctgtgagggaaactacagtgccgactgtgggtttccctc 281 L G G A H F G E G S G Q I W A E B F Q C 841 ctgggggagctcactttggagaaggaagtggacagatctgggctgaagaattccagtggt 301 E G H E S H L S L C P V A P R P D G T C 901 gaggggcagagctcccactttcactctgccagtagcaccocccgctgacgggacatgt 321 S H S R D V G V V C S R Y T Q I R L V N 961 agccacagcagggagctcggcgtagctctgctcaagatacacacaaaatccgcttgggtaat 341 G K T P C E G R V E L N I L G S W G S L 1021 ggcaagaccctatgtgaaggaagatggagctcaacattcttgggtcctgggggtccctc 361 C N S H W D M E D A H V L C Q Q L K C G 1081 tgcactctcactgggacatggaagatgccatgttttatgccagcagcttaaatgtgga 381 V A L S I P G G A P F G K G S E Q V W R 1141 gttgccctttctatccccgggagggagcacttttgggaaaggaagtggcaggtctggagg 401 H M F H C T G T E K H M G D C S V T A L 1201 cacatgtttcactgcaactgggactgagaagcacatgggagattgttcgctcactgctctg 421 G A S L C S S G Q V A S V I C S G N Q S 1261 ggogcatcactctgttctcagggcaagtggcctctgtaatctgctcaggggaaccagagt 441 Q T L S P C N S S S S D P S S I I S E 1321 cagacactatccccgtgcaattcatcatcctcggaccatcaagctctatattttcagaa 461 E N G V A C C I G S G Q L R L V D G G G R 1381 gaaaatggtgttgctcagataggagtggtcaactctgctggtcgatggaggtggtcgt 481 C A G R V E V Y H E G S W G T I C D D S 1441 tgtgctgggagagttagagttctatcatgagggctcctggggcaaccatctgtgatgacagc 501 W D L N D A H V V C K Q L S C G W A I N 1501 tgggactgaaatgatgoccatgtggtgtgcaaacagctgagctgtggatgggcccattaat 521 A T G S A H F G E G T G P I W L D E I N 1561 gccactggtctctgctcattttggggaaggaaacagggcccatttggctggatgagataaac 541 C N G K E S H I W Q C H S H G W G R H N 1621 tgaatggaaaagaatctcatatttggcaatgccactcaatggttggggggggcacaat 561 C R H K B D A G V I C S E F M S L R L I 1681 tgcagggcataaggaggatgcaaggatctctgctcggagttcatgctctcagactgatc 581 S E N S R E T C A G R L E V F Y N G A W 1741 agtgaaaacagcagagagacctgtgagggcgcctggaagtttttacaacggagctggg 601 G S V G K N S M S P A T V G V V C R Q L 1801 ggcagcgttggcaagaatagcatgtctccagccacagtggggggtggtatgcaaggcagctg 621 G C A D R G D I S P A S S D K T V S R R 1861 ggctgtgcaagcagggggacatcagccctgcatcttcagacaagacagtgctccaggcac 641 M W V D N V Q C P K G P D T L W Q C P S 1921 atgtgggtggacaatgttcagtgctcetaagggaacctgacacccatggcagtgcccatca 661 S P W K K R L A S P S E E T W I T C A N 1981 tctccatggaagaagagactggccagccctcagaggagacatggatcacatgtgccaac 681 K I R L Q E B G N T N C S G R V E I W Y G 2041 aaaataagacttcaagaaggaaacactaattgttctggacgtgtggagatctggtaacgga 701 G S W G T V C D D S W D L E D A Q V V C 2101 ggttctcggggcactgtgtgtgacgactcctgggaccttgaagatgctcaggtggtgtgc 721 R Q L G C G C G S A L E A G K E A A F G Q G 2161 cgacagctggcctgtggctcagctttggaggcaggaaaagaggcggcatttggccagggg 741 T G P I W L N E V K C K G N E T S L W D 2221 actggggccatattggctcaatgaagtgaagtgaagggaatgaaacctccttgtgggat 761 C P A R S W G H S D C G H K E D A A V T 2281 tgtcctgccagatcctggggccacagtgactgtggacacaaggaggatgctgctgtgacg 781 C S E I A K S R E S L H A T G R S S F V 2341 tgttcagaattgcaagagccgagaatccctacatgccacaggtcgtcatcttttgg 801 A L A I F G V I L L A C L I A F L I W T 2401 gcaacttgcactcttggggctcattctgttggcctgtctcatcgcatctcatttggact 821 Q K R R Q R Q R L S V F S G G E N S V H 2461 cagaagcgaagcagagggcagcggctctcagttttctcaggaggagagaattctgtccat 841 Q I Q Y R E M N S C L K A D E T D M L N 2521 caaattcaatccggggagatgaattcttgctgaaagcagatgaaacggatgctcaat 861 P S G D H S E V Q 2581 ccctcaggagaccactctgaagtacaa</p>	

(continuación)

SECUCENCIA	ID N°
1 MDKLRMVLHE NSGSADLKLK RVDGVTECSG RLEVKPQGEW GTICDDGWS 51 DDAAVACKQL GCPTAVTAIG RVNASEGTGH IWLDVSVCHG HESALWQCRH	SEQ ID NO: 2
101 HEWGKHYCNH NEDAGVTCSD GSDLELRLKG GSHCAGTVE VEIQKLVGV 151 CDRSWGLKEA DVVCRQLGCG SALKTSYQVY SKTKATNTWL FVSSCNGNET 201 SLWDCKNWQW GGLSCDHYDE AKITCSAHRK PRLVGGDIPC SGRVEVQHG 251 TWGTVCDSDF SLEAASVLCR ELQCGTVVSL LGGAHFGEES GQIWAEFQC 301 EGHESHLSLC FVAPRPDGTG SHSRDVGVC SRYTQIRLVN GKTPCEGRVE 351 LNLILGWSGL CNSHWMEDA HVLCQQLKCG VALSIPGGAP FGKGSQVWR 401 HMFHCTGTEK HMGDCSVTAL GASLCSGQV ASVICSGNQS QTLSPCNSS 451 SDPSSSIIE ENGVACIGSG QLRLVDGGR CAGRVEVYHE GSWGTCDD 501 WDLNDAHVVC KQLSCGWAIN ATGSAHFEGG TGPIWLDEIN CNGKESHIWQ 551 CHSHGWRHN CRHKEDAGVI CSEFMSLRLI SENSRETGAG RLEVFPYNGAW 601 GSVGKNSMP ATVGVCVCRQL GCADRGDISP ASSDKTVSRH MWVDNVQCFK 651 GPDTLWQCFP SPWKKRLASP SEETWITCAN KIRLQEGNTN CSGRVEIWW 701 GSWGTVCCDS WLEDAQVVC RQLGCGSALE AGKEAAGQGG TGPIWLNEVK 751 CKGNETSLED CPARSWGHSO CGHKEDAATV CSEIAKSRES LHATGRSSPV 801 ALAIPGVILL ACLIAFLIWT QKRRQRQLS VFSGGNSVH QIQYREMNCS 851 LKADETMLN PSGDHSEVQ	

Ejemplo 2: Construcción del plásmido pCMVsusCD163v1

La construcción del plásmido pCMVsusCD163v1 se llevó a cabo del modo siguiente. El clon funcional en la biblioteca de ADNc de macrófagos porcinos primarios en el que se identificó que confería permisividad al VSRP sirvió como molde para amplificación mediante la PCR de la inserción de CD163, incluyendo las regiones 5' y 3' no traducidas, usando los cebadores 5'DS-CD163 (SEQ ID NO: 6) (5'-CGGAATTCGCGGATGTAATAATACAAGAAGA-3') y 3'CD163 (SEQ ID NO: 7) (5'-CCGCTCGAGTAGTCCAG-GTCTTCATCAAGGTATCTT-3'). El cebador 5'DS-CD163 incorpora un sitio de restricción *SacII* en el extremo 5' de la inserción de CD163, mientras que el cebador 3'CD163 incorpora un sitio de restricción *XhoI* en el extremo 3' de la inserción (subrayado). Las reacciones que contenían 190 ng de plásmido se amplificaron usando ADN polimerasa Platinum *Pfx* (Invitrogen, N° de catálogo 11708-013) siguiendo las instrucciones del fabricante. Las reacciones se calentaron a 94 °C durante 2 minutos, después se ciclaron 35 veces a 94 °C durante 20 segundos, a 55 °C durante 30 segundos, y 68 °C durante 3,5 minutos seguido de una extensión terminal a 72 °C durante 7 minutos. Los productos de la PCR resultantes se purificaron usando el kit de purificación de PCR Qiaquick (Qiagen, N° de catálogo 28104), se digirieron con las enzimas de restricción *SacII* y *XhoI*, y los fragmentos resultantes se purificaron en gel usando el kit de extracción de gel Qiaquick (Qiagen, N° de catálogo 28704). El fragmento de PCR de CD163 se ligó dentro del plásmido pCMV-Script (Stratagene, N° de catálogo 212220) preparado para aceptar el fragmento de PCR digerido por digestión con *SacII* y *XhoI* seguido de purificación en gel tal como se describe anteriormente. El material ligado se transformó en la cepa DH5α de *E. coli* y se seleccionaron los recombinantes mediante crecimiento en 50 µg/ml de kanamicina y se identificaron mediante análisis de restricción. El plásmido resultante, "pCMVsusCD163v1", contiene la inserción de CD163 porcina con eliminación interna descrita en el Ejemplo 1 bajo el control transcripcional del promotor de CMV eucariota y el gen de resistencia a neomicina/kanamicina bajo el control de promotores eucariotas y procariotas.

Ejemplo 3: Construcción del vector de expresión pRSV-Script y pRSVsusCD163v1

Se usó el plásmido pRc/RSV (Invitrogen) como molde para la amplificación por la PCR del promotor de VSR. La secuencia de promotor de VSR estaba contenida entre los nucleótidos 209 a 604 de pRc/RSV. Se sintetizaron el cebador directo PCIRSVLTR (SEQ ID NO: 8) (5'-ACACTCGACATGTTCGATGTACGGGCCAGATATACGCGT-3') y el cebador inverso VSRRTLSAC (SEQ ID NO: 9) (5'-TTCCTTACAGAGCTCGAGGTGCACACCAATGTGGTGA-3'). Se incorporaron los sitios de reconocimiento de las endonucleasas *Pci I* y *Sac I* (subrayados) en los cebadores 5' y 3', respectivamente, para futura clonación. La PCR se llevó a cabo usando el kit de ADN polimerasa HotMaster Taq (Eppendorf) siguiendo las instrucciones del fabricante. Las reacciones contenían 0,9 ng de molde de plásmido pRc/RSV y 0,3 mM de cada cebador descrito anteriormente. Las reacciones se calentaron a 94 °C durante 2 minutos, después se ciclaron 30 veces a 94 °C durante 20 segundos, a 52 °C durante 10 segundos, y a 65 °C durante 1 minuto. El fragmento de PCR resultante se digirió con las enzimas de restricción *Pci I* y *Sac I*, se purificaron en gel, y se clonaron en el plásmido pCMV-Script (Stratagene) que se había digerido de manera similar para eliminar la secuencia de promotor de CMV. La construcción final puso al promotor de VSR inmediatamente cadena arriba del sitio de clonación múltiple, y se llamó "pRSV-Script".

La inserción susCD163v1 se clonó detrás del promotor de VSR del modo siguiente. Se extrajo la secuencia de susCD163v1 del plásmido pCMVsusCD163v1 mediante digestión de restricción (*Kpn I* y *Sac II*) y se purificó en gel. Este fragmento se ligó dentro del pRSV-Script que también se había digerido con las mismas enzimas y purificado en gel. La mezcla de ligación se transformó en *E. coli* DH5α y los transformantes se seleccionaron usando kanamicina a 50 µg/ml. El clon que contenía la inserción correcta se denominó "pRSVsusCD163v1".

Ejemplo 4: Clonación y caracterización de una variante más larga de ADNc de CD163 porcino

Basándose en la secuencia de CD163v1 porcino, se diseñaron un cebador directo 5'CD163NotIlong (SEQ ID NO: 10) (5' CGGTCCGGAGCGGCCGCGATGTAATAATACAAGAAGATTTAAATGG-3') y un cebador inverso 3'CD163KpnI (SEQ ID NO: 11) (5'CGGTTGGTACCCAGCAATATTCTTTTTATTTAAATGCC-3') usando el programa Lasergene PrimerSelect (DNASTAR Inc., Madison, WI) para la amplificación de un gen de CD163 porcino de longitud completa. Se incluyeron los sitios de restricción de las endonucleasas *Not* I y *Kpn* I (subrayados) en los cebadores 5' y 3', respectivamente, para permitir una clonación conveniente. El ARN celular total se preparó a partir de macrófagos alveolares primarios (MAP) recogidos de lavados pulmonares de cerdos sanos. La preparación de ARN se llevó a cabo usando el kit RNeasy mini (Qiagen, Valencia, CA). Las reacciones de RT-PCR se prepararon usando el kit SuperScript one-step RT-PCR for Long Templates (Invitrogen, Carlsbad, CA) y los parámetros de RT-PCR se ajustaron del siguiente modo: 50 °C durante 30 min, 94 °C durante 2 min, (94 °C 30 s, 55 °C 30 s y 68 °C 4 min) durante 35 ciclos, 72 °C durante 10 min. Los productos de PCR se analizaron en geles de agarosa GTG SeaKem al 0,8 %. Los productos de RT-PCR de varios tamaños se cortaron de los geles de agarosa y se extrajo el ADN usando el kit GeneClean (QBiogene). Estos productos de RT-PCR se clonaron en el vector de clonación pCR2.1-TOPO (Invitrogen). Los clones se analizaron mediante digestión de enzima de restricción para la presencia de una inserción. Las colonias que contenían inserciones se secuenciaron usando el kit de reacción de secuencia Big Dye Terminator Versión 1.0 (Applied Biosystems, Foster City, CA) y el analizador de ADN de Applied Biosystems 3730 (Applied Biosystems) para confirmar la autenticidad de secuencia. Las secuencias se editaron y ensamblaron usando los programas Lasergene EditSeq y SeqMan (DNASTAR Inc., Madison WI). Un plásmido con una inserción grande se denominó "pCRsusCD163v2" (pCR2.1 que contenía la variante 2 de CD163 porcino que los inventores habían denominado SEQ ID NO: 12). La secuencia codificante contenida dentro de SEQ ID NO: 12 se reproduce más adelante y se denomina SECID N°: 13. El análisis de secuencia demostró que este CD163 porcino codifica una secuencia de aminoácidos d 1115 aminoácidos que los inventores han denominado SEQ ID NO: 14. Cuando se compara con la secuencia de CD163 porcino en GenBank (N° de referencia AJ311716), la secuencia CD163v2 de los inventores es idéntica en un 98,9 % a nivel de aminoácidos. CD163v2 también tiene 5 restos de aminoácidos adicionales en el extremo 5', extendiendo el marco abierto de lectura hasta un codón de iniciación ATG cadena arriba dentro del marco (como en la secuencia de CD163v1 porcino descrita en el Ejemplo 1). CD163 porcino es idéntico en un 84,3 % a CD163 humano (N° de referencia de GenBank Z22968), e idéntica en un 73,7 % a CD163 de ratón (N° de referencia de GenBank AF274883) a nivel de aminoácidos. La secuencia de señal predicha y la región transmembrana de SEQ ID NO: 14 se indican mediante subrayado y marcado en negrita, respectivamente. Determinar si otras secuencias de CD163 contienen características de secuencia similares se determina fácilmente mediante la inspección de la secuencia.

ES 2 570 665 T3

SECUENCIA	ID N°
gtaataatac aagaagattt aatggcata aaaccttggga atggacaaac tcagaatggt 60	SEQ ID NO: 12
gctacatgaa aactctggat ctgcagactt tagaagatgt tctgccatt taagttcctt 120	
cacttttgct gtagtcgctg ttctcagtc ctgcttggtc actagtcttc ttggaggaaa 180	
agacaaggag ctgaggctaa cgggtgggta aaacaagtgc tctggaagag tggagggtgaa 240	
agtgcaggag gagtggggaa ctgtgtgtaa taatggctgg gacatggatg tggctctctg 300	
tgtttgtagg cagctgggat gtccaactgc tatcaaagcc actggatggg ctaatttag 360	
tgcaggttct ggacgcattt ggatggatca tgtttcttgt cgagggaatg agtcagctct 420	
ctgggactgc aaacatgatg gatggggaaa gcataactgt actaccaac aggatgctgg 480	
agtaacctgc tcagatggat ctgatttaga gatggggctg gtgaatggag gaaaccggtg 540	
cttaggaaga atagaagtca aatttcaagg acggtgggga acagtgtgtg atgataactt 600	
caacataaat catgcttctg tggtttgtaa acaacttgaa tgtggaagtg ctgtcagttt 660	
ctctggttca gctaattttg gagaagggtc tggaccaatc tggtttgatg atcttgatg 720	
caatggaaat gagttagctc tctggaactg caaacatgaa ggatggggaa agcacaattg 780	
cgatcatgct gaggatgctg gagtgatttg cttaaatgga gcagacctga aactgagagt 840	
ggtagatgga gtcaactgaat gttcaggaag attggaagtg aaattccaag gagaatgggg 900	
aacaatctgt gatgatggct gggatagtga tgatgccct gtggcatgta agcaactggg 960	
atgtccaact gctgtcactg ccatggctg agttaacgcc agtgagggaa ctggacacat 1020	
ttggcttgac agtgtttctt gccatggaca cgagtctgct ctctggcagt gtagacacca 1080	
tgaatgggga aagcattatt gcaatcatga tgaagatgct ggtgtgacat gttctgatgg 1140	
atcagatctg gaactgagac ttaaagggtg aggcagccac tgtgctggga cagtggaggt 1200	
ggaaattcag aaactggtag gaaaagtgtg tgatagaagc tggggactga aagaagctga 1260	
tgtggtttgc aggcagctgg gatgtggatc tgcactcaaa acatcatatc aagtttatc 1320	
caaaaccaag gcaacaaaca catggctgtt tgtaagcagc tghtaatgaa atgaaacttc 1380	
tctttgggac tgcaagaatt ggcagtgggg tggacttagt tgtgatcact atgacgaagc 1440	
caaaattacc tgctcagccc acaggaaaac caggctggtt ggaggggaca ttccctgctc 1500	
tggctggtt gaagtacaac atggagacac gtggggcacc gtctgtgatt ctgacttctc 1560	
tctggaggcg gccagcgtgc tgtgcaggga actacagtgc ggcactgtgg tttccctcct 1620	
ggggggagct cactttggag aaggaagtgg acagatctgg gctgaagaat tccagtgtga 1680	
ggggcagag tcccacctt cactctgccc agtagcacc cgcctgacg ggacatgtag 1740	
ccacagcagg gacgtcggcg tagtctgctc aagatacaca caaatccgct tggatgaatgg 1800	
caagacccca tgtgaaggaa gagtggagct caacattctt ggtcctggg ggtccctctg 1860	
caactctcac tgggacatgg aagatgccca tgttttatgc cagcagctta aatgtggagt 1920	
tgccctttct atcccgggag gagcaccttt tgggaaagga agtgagcagg tctggaggca 1980	
catgtttcac tgcactggga ctgagaagca catgggagat tgttcogtca ctgctctggg 2040	
cgcactactc tgtttctcag ggcaagtggc ctctgtaatc tgcctcaggga accagagtca 2100	
gacactatct ccgtgcaatt catcatcctc ggaccatca agctctatta ttccagaaga 2160	
aatgggtgtt gcctgcatag ggagtggtea acttcgctg gtcgatggag gtggtcgttg 2220	
<u>tgcctgggaga gtagaggtct atcatgaggg ctctggggc accatctgtg atgacagctg 2280</u>	

ES 2 570 665 T3

(continuación)

SECUENCIA	ID N°
ggacctgaat gatgcccatg tgggtgtgcaa acagctgagc tgtggatggg ccattaatgc 2340	
cactggttct gctcattttg gggaaagAAC agggccatt tggctggatg agataaactg 2400	
taatggaaaa gaatctcata tttggcaatg ccactcacat ggttgggggc ggcacaattg 2460	
caggcataag gaggatgcag gagtcacatg ctcagagtto atgtctctga gactgatcag 2520	
tgaaaacagc agagagacct gtgcagggcg cctggaagt ttttacaacg gagcttgggg 2580	
cagcgttggc aggaatagca tgtctccagc cacagtgggg gtggatgca ggcagctggg 2640	
ctgtgcagac agaggggaca tcagccctgc atcttcagac aagacagtgt ccaggcacat 2700	
gtgggtggac aatgttcagt gtccctaaag acctgacaca ctatggcagt gcccatcctc 2760	
tccatggaag aagagactgg ccagcccctc agaggagaca tggatcacat gtgccaacaa 2820	
aataagactt caagaaggaa acactaattg ttctggacgt gtggagatct ggtacggagg 2880	
ttcctggggc actgtgtgtg acgactcctg ggacctgaa gatgctcagg tgggtgtgccg 2940	
acagctgggc tgtggctcag ctttggaggc aggaaaagag gccgcatttg gccaggggac 3000	
tgggcccata tggctcaatg aagtgaagtG caaggggaat gaaacctcct tgtgggattg 3060	
tcctgccaga tcctggggcc acagtgactg tggacacaag gaggatgctg ctgtgacgtg 3120	
ctcagaaatt gcaaagagcc gagaatccct acatgccaca ggtcgtcat cttttgttgc 3180	
acttgcaatc tttgggggtca ttctgttggc ctgtctcctc gcattcctca tttggactca 3240	
gaagcgaaga cagaggcagc ggctctcagt tttctcagga ggagagaatt ctgtccatca 3300	
aattcaatac cgggagatga attcttgctt gaaagcagat gaaacggata tgctaaatcc 3360	
ctcaggagac cactctgaag tacaatgaaa aggaaaatgg gaattataac ctggtgagtt 3420	
cagcctttaa gatacctga tgaagacctg gactattgaa tgagcaagaa tctgcctctt 3480	
acactgaaga ttacaataca gtccctctgc tcctggattt ccaagactg ctgctgaatt 3540	
tctaaagaat agattgggtga atgtgactac tcaaagttgt atgtaagact ttcaagggca 3600	
ttaataaaaa aagaatattg ctg 3623	

(continuación)

SECUENCIA	ID N°
<p>1 M D K L R M V L H E N S G S A D F R R C 1 atggacaaactcagaatggtgctacatgaaaactctggatctgcagactttagaagatgt 21 S A H L S S F T F A V V A V L S A C L V 61 tctgccatttaagttccttcacttttgctgtagtcgctgttctcagtgccctgcttggtc 41 T S S L G G K D K E L R L T G G E N K C 121 actagttctctggaggaaaagacaaggagctgaggctaacgggtggtgaaaacaagtgc 61 S G R V E V K V Q E E W G T V C N N G W 181 tctggaagagtggaggtgaaagtgcaggaggagtgagggaactgtgtgtaataatggctgg 81 D M D V V S V V C R Q L G C P T A I K A 241 gacatggatggtgctctgtttgttaggcagctgggatgtccaactgctatcaaagcc 101 T G W A N F S A G S G R I W M D H V S C 301 actggatgggctaatttttagtgcaggttctggacgcatttggatggatcatgtttctgt 121 R G N E S A L W D C K H D G W G K H N C 361 cgagggaaatgagtcagctctctgggactgcaaacatgatggatgggaaaagcataactgt 141 T H Q Q D A G V T C S D G S D L E M G L 421 actcaccaacaggatgctggagtaacctgctcagatggatctgatttagagatggggctg 161 V N G G N R C L G R I E V K F Q G R W G 481 gtgaatggaggaaccgggtgcttaggaagaatagaagtcaaatttcaaggacgggtgggga 181 T V C D D N F N I N H A S V V C K Q L E 541 acagtgtgtgatgataaactcaacataaatcatgcttctgtggtttgaacaacttgaa 201 C G S A V S F S G S A N F G E G S G P I 601 tgtggaagtgctgctcagtttctctgggtcagetaatttggagaaggttctggaccaatc 221 W F D D L V C N G N E S A L W N C K H E 661 tggtttgatgatcttgatgcaatggaatgagtcagctctctggaactgcaaacatgaa 241 G W G K H N C D H A E D A G V I C L N G 721 ggatgggaaagcacaattgcatcatgctgaggatgctggagtgatttgcttaaatgga 261 A D L K L R V V D G V T E C S G R L E V 781 gcagacctgaaactgagagtggttagatggagtcactgaatgttcaggaagattggaagtg 281 K F Q G E W G T I C D D G W D S D D A A 841 aaattccaaggagaatggggaacaatctgtgatgatggctgggatagtgatgatgcccgt 301 V A C K Q L G C P T A V T A I G R V N A 901 gtggcatgtaagcaactgggatgtccaactgctgtcactgccattggtcgagttaacgcc 321 S E G T G H I W L D S V S C H G H E S A 961 agtgagggaaactggacacatttggcttgacagtggttcttgccatggacacgagctctgct</p>	<p>SEQ ID NO: 13 y 14.</p>

(continuación)

SECUENCIA	ID Nº
<p>341 L W Q C R H H E W G K H Y C N H D E D A 1021 ctctggcagtgtagacaccatgaatgggaaagcattattgcaatcatgatgaagatgct 361 G V T C S D G S D L E L R L K G G G S H 1081 ggtgtgacatggtctgatggatcagatctggaactgagactaaaggtggaggcagccac 381 C A G T V E V E I Q K L V G K V C D R S 1141 tgtgctgggacagtgagggtggaattcagaactggtaggaaaagtggtgatagaagc 401 W G L K E A D V V C R Q L G C G S A L K 1201 tggggactgaagaagctgatgtggttgcaggcagctgggatgtggatctgcactcaaa 421 T S Y Q V Y S K T K A T N T W L F V S S 1261 acatcatatcaagtttattccaaaaccaaggcaacaaacacatggctgttgt.aagcagc 441 C N G N E T S L W D C K N W Q W G G L S 1321 tghtaatggaatgaaacttctcttgggactgcaagaattggcagtggggtggacttagt 461 C D H Y D E A K I T C S A H R K P R L V 1391 tgtgatcactatgaogaagccaaaattacctgctcagccacaggaaccaggctggtt 481 G G D I P C S G R V E V Q H G D T W G T 1441 ggggggacattccctctggtcgtgtgaagtaaacatggagacagctggggccacc 501 V C D S D F S L E A A S V L C R E L Q C 1501 gtctgtgattctgacttctctggaggcggccagcgtgctgtgagggaactacagtgcc 521 G T V V S L L C L G G A H F G E G S G Q I W 1561 ggcactgtggttccctcctggggggagctcacttggagaaggaaagtggaacagatctgg 541 A E E F Q C R G H E S H L S L C F V A F 1621 gctgaagaattccagctgaggggcaogagtcaccacttctcactctgccagtagcacc 561 R P D G T C S H S R D V G V V C S R Y T 1681 cgccctgacgggacatgtagccacagcaggacgtcggcgtagctgctcaagatacaca 581 Q I R L V N G K T P C E G R V E L N I L 1741 caaatccgcttggatgaatggcaagaccccatgtgaaggaagagtgaggctcaacattctt 601 G S W G S L C N S H W D M E D A H V L C 1801 gggctcctgggggtccctctgcaactctcactgggacatggaagatgcccatgttttatgc 621 Q Q L K C G V A L S I P G G A P F G K G 1861 cagcagcttaaatgtgaggttgccttctatccccgggaggagcacccttgggaaagga 641 S E Q V W R H M F H C T G T E K H M G D 1921 agtgagcaggtctggaggcacatgttctcactgcactgggactgagaagcacatgggagat 661 C S V T A L G A S L C S S G Q V A S V I 1981 tgttcgctcactgctgggagcactcactctgttctcagggcaagtgccctctgtaatc 681 C S G N Q S Q T L S P C N S S S S D P S 2041 tgctcaggaaccagagtcagacactatctccgtgcaattcatcatcctcggaccatca 701 S S I I S E E N G V A C I G E S G Q L R L 2101 agctctattattcagaagaaaatggtgtgctcctgcataggagtggtcaactcgctg 721 V D G G G R C A G R V E V Y H E G S W G 2161 gtcgatggaggtcgttgtgctgggagagtagaggtctatcatgagggtcctcggggc 741 T I C D D S W D L N D A H V V C K Q L S 2221 accatctgtgatgacagctgggacctgaatgatgccatgtggtgtgcaaacagctgagc 761 C G W A I N A T G S A H F G E G T G P I 2281 tgtggatgggacctaatgccaactggtctgctcatttggggaaaggaacaggggccatt 781 W L D E I N C N G K E S H I W Q C H S H 2341 tggctggatgagataaactgtaactgtaaggaagaatctcatatttggcaatgccactcacat 801 G W G R H N C R H K E D A G V I C S E F 2401 ggttggggcggcacaattgcaaggcataaggaggtgcaaggagtcactctgctcagagttc 821 M S L R L I S E N S R E T C A G R L E V 2461 atgtctctgagactgatcagtgaaaacagcagagagacctgtgcaaggcgcctggaagt 841 F Y N G A W G S V G R N S M S P A T V G 2521 ttttacaacggagcttggggcagcgttggcaggaatagcatgtctccagccacagtgggg 861 V V C R Q L G C A D R G D I S P A S S D 2581 gtggtatgcaaggcagctgggctgtgcagacagaggggacatcagccctgcatcttcagac 881 K T V S R H M W V D N V Q C P K G P D T 2641 aagacagtgctccaggcacatgtgggtggacaatgttcagtgctcctaaaggacctgacaca 901 L W Q C P S S P W K K R L A S P S E E T 2701 ctatggcagtgcccatcatctccatggaagaagagactggccagccctcagaggagaca 921 W I T C A N K I R L Q E G N T N C S G R 2761 tggatcacatgtgccaacaaaataagacttcaagaaggaaacactaattgtctggcagct 941 V E I W Y G S W G T V C D D S W D L E 2821 gtggagatctggtacggaggttccctggggcactgtgtgtgaogactcctgggacctgaa 961 D A Q V V C R Q L G C G S A L E A G K E 2881 gatgctcaggtggtgctccgacagctgggctgtggctcagcttggaggcaggaagag 981 A A F G Q G T G P I W L N E V K C K G N 2941 gccgcatlthggcaggggactgggcccataatggctcaatgaagtgaagtgaagggaat 1001 E T S L W D C P A R S W G H S D C G H K 3001 gaaacctccttgtgggattgctcctgagatcctggggccacagtgactgtggacacaag 1021 E D A A V T C S B I A K S R E S L H A T 3061 gaggatgctgctgtgactgctcagaattgcaagagcagagaatccctacatgcccaca 1041 G R S S F V A L A I F G V I L L A C L I 3121 ggtcgtcatcttgttgcacttgcaatcttggggctcattctgttggcctgtctcatc 1061 A F L I W T Q K R R Q R Q R L S V F S G 3181 gcattcctcatttgggactcagaagcgaagacagaggcagcggctctcagtttctcagga 1081 G E N S V H Q I Q Y R E M N S C L K A D 3241 ggagagaattctgctccatcaaatccgggagatgaattctgctgaaagcagat 1101 E T D M L N P S G D H S E V Q 3301 gaaacggatagctcaatccctcaggagaccactctgaagtacaa</p>	

(continuación)

SECUENCIA	ID N°
1 51	SEQ ID NO: 14
MDKLEMLVHE NSGSADFRRC SAHLSSPTFA VVAVLSACLTV TSSLGKQKE LRLTGGGENKC SGRVEVKVQE ENGTVCNNGW DMDVVSUVCR QLGCPTAIKA	
101 TGWANFSAGS GRIWMDHVSC RGNESALWDC KHDGWGKHNC TRQQDAGVTC	
151 SDGSDLEMGL VNGGNRCLGR IEVKFQGRWG TVCCDNFNIN HASVVCKQLE	
201 CGSAVSPSGS ANPGEESGPI WFDDLVCNGN ESALWNCKHE GWGRKNCDDHA	
251 EDAGVICLNG ADLKLRVVDG VTECSGRLEV KFGQEWGTIC DDGWSDDDAA	
301 VACKQLGCPT AVTAIGRVNA SEGTGHIWLD SVSCHGHESA LWQCRHHEWG	
351 KHYCNHDEDA GVTCSDGSDL ELRLKGGGSH CAGTVEVEIQ KLVGKVCDRS	
401 WGLKEADVVC RQLGCGSALK TSYQVYSKTK ATNTWLFVSS CNGNETSLWD	
451 CKNWQWGGLS CDHYDEAKIT CSAHRKPRLV GGDIPCSGRV EVQHGDTWGT	
501 VCDSDPFSLEA ASVLCRELQC GTVVSLLGGA HFGEGSGQIW AEEFQCEGHE	
551 SHLSLCPVAP RPDGTCSHSR DVGWVCSRYT QIRLVNGKTP CEGRVELNIL	
601 GSWGSLCNSH WDMEDAHVLC QQLKCGVALS IPGGAPFGKG SEQVWRHMPH	
651 CTGTEKHMGD CSVTALGASL CSSGQVASVI CSGNQSQTLS PCNSSSSDPS	
701 SSIISEENGV ACTGSGQLRL VDGGRACAGR VEVYHEGSGW TICDDSDWLN	
751 DAHVVCQQLS CGWAINATGS AHFGEGTGPI WLDEINCNGK ESHIWQCHSH	
801 GWGRHNCRHK EDAGVICSEF MSLRLISENS RETCAGRLEV FYNGAWGSVG	
851 RNSMSPATVG VVCRQLCAD RGDISPASSD KTVSRHMWVD NVQCPKGPDT	
901 LWQCPSSPWK KRLASPEET WITCANKIRL QEGNTNCSGR VEIWIYGGSWG	
951 TVCDDSWDLE DAQVVCRLG CGSALEAGKE AAFQGTGPI WLINEVKCKGN	
1001 ETSLWDCPAR SWGHSDCGHK EDAAVTCSEI AKSRBSLHAT GRSSFVALAI	
1051 FGVILLACLI AFLIWTQRRR QRQRLSVFSG GENSVHQIQY REMNSCLKAD	
1101 ETDMLNPSGD HSEVQ	

Sus CD163 v2 en pCRsusCD163v2 se liberó del vector pCR2.1 después de la digestión con las enzimas de restricción *Kpn* I y *Not* I y la purificación en gel. El vector receptor pCMV-Script también se cortó con el mismo par de enzimas de restricción y permitió una clonación direccional de susCD163v2 en el pCMV-Script. Después de la ligación de susCD163v2 con pCMV-Script, la mezcla ligada se usó para transformar células de *E. coli* STBL 2 (Invitrogen). Se descubrió que un transformante contenía el gen de CD163 mediante análisis de digestión con enzimas de restricción y se denominó clon N° 3 de pCMV-Script susCD163v2.

Ejemplo 5: Preparación de un sistema de expresión basado en el promotor de VSR mediante procedimiento de ligación directa y transfección.

Se desarrolló un procedimiento no basado en clonación para generar cantidades en microgramos de ADN adecuadas para su uso para generar líneas celulares estables que expresan CD163 a partir de un promotor de VSR (Figura 4). El procedimiento implica el aislamiento y ligación de dos trozos de ADN, uno que contiene el gen de neomicina y el casete de promotor de VSR derivado de pRSV-Script, y el otro que contiene la secuencia codificante de susCD163v2 de pCMVsusCD163v2. El plásmido del vector pRSV-Script se linealizó con *Dra*III cadena arriba del gen de neomicina, y se despuntó con el fragmento Klenow de la ADN polimerasa de *E. coli*. Después se digirió este plásmido con *Not*I inmediatamente cadena abajo del promotor de VSR. El clon pCMVsusCD163v2 se digirió en la secuencia del vector cadena abajo de la inserción de CD163 con *Drd*I, y se despuntó con fragmento Klenow de ADN polimerasa. La secuencia codificante de CD163 se liberó del vector con una *Not*I localizada inmediatamente cadena arriba de la secuencia codificante de CD163. Para cada digestión de plásmido se purificaron los fragmentos adecuados a partir de geles de agarosa. Se llevó una reacción de ligación a gran escala del modo siguiente. Se incubaron aproximadamente 20 µg de cada fragmento de ADN en un volumen de 600 µL con 15 unidades de ADN ligasa T4. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 20 minutos, tras los cuales se retiró una alícuota y la reacción se congeló sobre hielo seco. El análisis en gel de agarosa de la alícuota reveló que permanecía una cantidad significativa de ADN no ligado, por lo que se añadieron otras 15 unidades de ligasa y se incubó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después de la ligación, se purificó un trozo lineal de ADN que contenía todos los elementos adecuados mediante electroforesis en gel de agarosa. La ligación de los dos fragmentos de ADN a través del término cohesivo *Not* I dio como resultado la colocación de las secuencias 5' del gen de CD163 cadena abajo del promotor de VSR, permitiendo la expresión dirigida de CD163 en células de mamífero. Una vez aislado, el ADN purificado se usó para transfectar varias líneas celulares de mamífero.

Ejemplo 6: Clonación y caracterización de ADNc de CD163 humano

Basándose en una secuencia de ADNc de CD163 humano conocida (N° de referencia de GenBank BC051281), se diseñaron un cebador directo Hu5'Not (SEQ ID NO: 15) (5'-CACCGCGGCCGCGAAGTTATAAATCGCCACCATGAGCAAACCTCAGAAT GG-3') y un cebador inverso Hu3'Kpn (SEQ ID NO: 16) (5'-TGCTCCGCTACCTAGTCCAGGTCTTCATCAAGGTATCTTA-3') usando el programa PrimerSelect. Se incorporaron los sitios de restricción para *Not*I y *Kpn*I (subrayados) en los cebadores 5' y 3',

5 respectivamente, para facilitar la clonación en vectores de expresión. Se añadió la secuencia CACC al extremo 5' del
 cebador 5' para permitir la clonación direccional en el vector pCDNA3.1D/V4/His/TOPO (Nº de catálogo K49001,
 Invitrogen, véase la Figura 6). Los ADNc de CD163 humano se amplificaron a partir de ARN extraído de la línea
 celular U937 después de estimularla con 12-miristato 13-acetato de forbol (100 ng/ml) durante 3 días. El ARN celular
 total se preparó usando el kit RNeasy (Qiagen). Las reacciones de RT-PCR y los procedimientos de secuenciación
 fueron los mismos que los descritos en el Ejemplo 4. Los productos de la PCR se separaron en gel de agarosa
 SeaKem al 0,8 % y se extrajeron del gel usando el kit GeneClean. Los productos de PCR se clonaron
 10 direccionalemente en el vector pCDNA3.1D/V5/His/TOPO siguiendo las instrucciones del fabricante. Se secuenciaron
 dos clones con inserciones grandes. Los procedimientos de secuenciación y de análisis de secuencia se
 describieron en el Ejemplo 4. Un clon con una inserción correcta se denominó "pcDNA3.1D-humCD163v2" y los
 inventores denominaron a la secuencia de la inserción como SEQ ID NO: 17.

15 El marco de lectura abierto de CD163 en pCDNA3.1D-humCD163v2 tiene 1121 restos de longitud (denominado SEQ
 ID NO: 18 que codifica SEQ ID NO: 19 desvelado más adelante), y es idéntica al 100 % a Z22968 de GenBank (un
 ADNc de CD163 humano de la misma longitud). La secuencia de CD163v2 de los inventores también es idéntica al
 100 % a BC051281 y Z22969 de GenBank (variantes de corte y empalme alternativo de CD163 humano) salvo en
 que 42 restos no homólogos en las dos secuencias de GenBank sustituyen a los siete restos carboxilo-terminales de
 la secuencia de los inventores. Esta diferencia se debe a la presencia de un exón de 83 nucleótidos en BC051281 y
 Z22969, y el consiguiente desplazamiento de marco en el extremo 3' del exón. (Law, S.K., Micklem, K.J., Shaw,
 J.M., Zhang, X.P., Dong, Y., Willis, A.C. y Mason, D.Y. (1993) A new macrophage differentiation antigen which is a
 20 member of the scavenger receptor superfamily. European Journal of Immunology 23 (9), 2320-2325).

SECUENCIA	ID Nº
atgagcaaac tcagaatggt gctacttgaa gactctggat ctgctgactt cagaagacat 60	SEQ ID NO: 17
tttgtcaacc ttagtccctt caccattact gtggtcttac ttctcagtgc ctgttttgtc 120	
accagttctc ttggaggaae agacaaggag ctgaggctag tggatggtga aaacaagtgt 180	
agcgggagag tggaaagtga agtccaggag gagtgggaa cygtgtgtaa taatggctgg 240	
agcatggaag cgtctctgt gatattgtaac cagctgggat gtccaactgc tatcaaagcc 300	
cctggatggg ctaattccag tgcaggttct ggacgcattt ggatggatca tgtttcttgt 360	
cgtgggaatg agtcagctct ttgggattgc aaacatgatg gatggggaaa gcatagtaac 420	
tgtactcacc aacaagatgc tggagtgacc tgctcagatg gatccaattt ggaatgagg 480	
ctgacgcgtg gaggaatat gtgttctgga agaatagaga tcaaatcca aggacgggtg 540	
ggaacagtgt gtgatgataa cttcaacata gatcatgcat ctgtcatttg tagacaactt 600	
gaatgtgaa gtgctgtcag tttctctggt tcatctaatt ttggagaagg ctctggacca 660	
atctggtttg atgatcttat atgcaacgga aatgagtcag ctctctgga ctgcaaact 720	
caaggatggg gaaagcataa ctgtgacct gctgaggatg ctggagtgat ttgctcaaag 780	
ggagcagatc tgagcctgag actggtagat ggagtcactg aatgttcagg aagattagaa 840	
gtgagattcc aaggggaatg ggggacaata tgtgatgacg gctgggacag ttacgatgct 900	
gctgtggcat gcaagcaact gggatgtcca actgccgtca cagccattgg tggagttaac 960	
gccagtaagg gatttgaca catctggctt gacagcgtt cttgccaggy acatgaacct 1020	
gctgtctggc aatgtaaaac ccatgaatgg ggaagcatt attgcaatca caatgaagat 1080	
gctggcgtga catgttctga tggatcagat ctggagctaa gacttagagg tggaggcagc 1140	
cgctgtgctg ggacagttga ggtggagatt cagagactgt tagggaagggt gtgtgacaga 1200	
gsetggggac tgaagaago tgatgtggtt tgcaggcagc tgggatgtgg atctgcactc 1260	
aaaacatctt atcaagtgtg ctccaaaatc caggcaacaa acacatggct gtttctaagt 1320	
agctgtaacg gaaatgaaac ttctctttgg gactgcaaga actggcaatg gggatggactt 1380	
acctgtgatc actatgaaga agccaaaatt acctgctcag cccaaggga acccagactg 1440	
gttggagggg acattcctg ttctggacgt gttgaagtga agcatggtga cacgtggggc 1500	
tccatctgtg attcggactt ctctctggaa gctgccagcg ttctatgcag ggaattacag 1560	

ES 2 570 665 T3

(continuación)

SECUENCIA	ID N°
<p>tgtggcacag ttgtctctat cctgggggga gctcactttg gagagggaaa tggacagatc 1620 tgggtgaag aattccagtg tgagggacat gagtcccatc tttcactctg cccagtagca 1680 ccccgccag aaggaacttg tagccacagc agggatggtg gagtagtctg ctcaagatac 1740 acagaattc gcttgggtgaa tggcaagacc cctgttgagg gcagagtggg gctcaaaacg 1800 cttgggtgct ggggatccct ctgtaactct cactgggaca tagaagatgc ccatgttctt 1860 tgccagcagc ttaaatgtgg agttgccctt tctaccccag gaggagcacg ttttggaaaa 1920 ggaaatggtc agatctggag gcatatggtt cactgcactg ggactgagca gcacatggga 1980 gattgtcctg taactgctct aggtgcttca ttatgtcctt cagagcaagt ggcctctgta 2040 atctgctcag gaaaccagtc ccaaacactg tctctgtgca attcatctgc tttgggcca 2100 acaaggcta ccattccaga agaaagtgtc gtggcotgca tagagagtgg tcaacttcgc 2160 ctggtaaatg gaggaggtcg ctgtgctggg agagttagaga tctatcatga gggctcctgg 2220 ggccacctct gtgatgacag ctgggacctg agtgatgccc acgtgggttg cagacagctg 2280 ggctgtggag aggccattaa tgccactggt tctgctcatt ttggggaagg aacagggccc 2340 atctggctgg atgagatgaa atgcaatgga aaagaatccc gcatttgga gtgccattca 2400 cacggctggg ggcagcaaaa ttgcaggcac aaggaggatg cgggagttat ctgctcagaa 2460 ttcatgtctc tgagactgac cagtgaagcc agcagagagg cctgtgcagg gcgtctggaa 2520 gttttttaca atggagcttg gggcactggt ggcaagagta gcattgtctga aaccactgtg 2580 ggtgtggtgt gcaggcagct gggctgtgca gacaaagga aaatcaacc tgcatcttta 2640 gacaaggcca tgtccattcc catgtgggtg gacaatgttc agtgtccaaa aggacctgac 2700 acgctgtggc agtgcccatc atctccatgg gagaagagac tggccagccc ctggaggag 2760 acctggatca catgtgacaa caagataaga cttcaggaag gacccaactc ctggtctgga 2820 cgtgtggaga tctggcatgg aggttcctgg gggacagtgt gtgatgactc ttgggacttg 2880 gacgatgctc aggtggtgtg tcaacaactt ggctgtggtc cagctttgaa agcattcaaa 2940 gaagcagagt ttggtcaggg gactggaccg atatggctca atgaagtga gtgcaagggg 3000 aatgagctct ccttgtggga ttgtcctgcc agacgctggg gccatagtga gtgtgggcac 3060 aaggaagacy ctgcagtgaa ttgcacagat atttcagtgc agaaaacccc acaaaaagcc 3120 acaacaggtc gctcatcccg tcagtcatcc tttattgcag tgggatcct tggggttgtt 3180 ctgttggcca tttctgtgc attattcttc ttgactaaaa agogaagaca gagacagcgg 3240 cttgcaaggg cctcaagagg agagaactta gtccacaaa ttcaataccg ggagatgaat 3300 tcttgcctga atgcagatga tctggacctc atgaattcct caggaggcca ttctgagcca 3360 cactgaaaag gaaaatggga atttataacc cagtgagttc agcctttaag ataccttgat 3420 gaagacctgg acta 3434</p>	
<p>1 M S K L R M V L L E D S G S A D F R R H 1 atgagcaaaactcagaatggtgctacttgaagactctggatctgctgacttcagaagacat 21 F V N L S P F T I T V V L L L S A C F V 61 ttgtgaacctgagtccttccaccattactgtggttacttctcagtgctgttttgtc 41 T S S L G G T D K E L R L V D G E N K C 121 accagttctcttggaggaaacagacaaggagctgaggctagtggatggtgaaaacaagtgt 61 S G R V E V K V Q B E W G T V C N N G W 181 agcgggagagtggaagtgaaagtcaggaggagtggggaacgggtgtgtaataatggctgg 81 S M E A V S V I C N Q L G C P T A I K A 241 agcatggaagcgggtctctgtgatttgtaccagctgggatgtccaactgctatcaaagcc 101 P G W A N S S A G S G R I W M D H V S C 301 cctggatgggctaattccagtcagggttctggacgcatttgatggatcatgtttcttgt 121 R G N E S A L W D C K H D G W G K R S N</p>	<p>SEQ ID NO: 18 y 19</p>

(continuación)

SECUENCIA	ID N°
<p>361 cgtgggaatgagtcagctctttgggattgcaaacatgatggatggggaagcatagtaac 141 C T H Q Q D A G V T C S D G S N L E M R 421 tgtactcaccacaagatgctggagtgacctgctcagatggatccaatttggaaatgagg 161 L T R G G N M C S G R I E I K F Q G R W 481 ctgacgctggggggaatagtgcttctgggaagaatagagatcaaattccaaggacgctgg 181 G T V C D D N F N I D H A S V I C R Q L 541 ggaacagtgtgatgataactcaacatagatcatgcatctgctcattgtagacaactt 201 E C G S A V S F S G S S N F G E G S G P 601 gaatgtgggaagtgcctgctcagttctctctgggttcacatctaatcttggagaaggctctggacca 221 I W F D D L I C N G N E S A L W N C K H 661 atctgggttgatgatcttatatgcaacggaaatgagtcagctctctggaactgcaaacat 241 Q G W G K H N C D H A E D A G V I C S K 721 caaggatgggaaagcataactgtgacctgctgaggatgctggagtgatttggctcaaaag 261 G A D L S L R L V D G V T E C S G R L E 781 ggagcagatctgagctgagactggtagatggagtcactgaatggtcaggaagattagaa 281 V R F Q G E W G T I C D D G W D S Y D A 841 gtgagattccaaggggaatgggggacaatagtgatgacggctgggacagttacgatgct 301 A V A C K Q L G C P T A V T A I G R V N 901 gctgtggcatgcaagcaactgggatgtccaactgctgacagccattggtagagttaac 321 A S K G F G H I W L D S V S C Q G H E P 961 gccagtaagggatttggacacatctggcttgacagcgtttcttgccagggacatgaacct 341 A V W Q C K H H E W G K H Y C N H N E D 1021 gctgtctggcaatgtaaacaccatgaatggggaagcattattgcaatcacaatgaagat 361 A G V T C S D G S D L B L R L R G G G S 1081 gctggcgtgacatgctctgatggatcagatctggagctaaagacttagaggtggaggcagc 381 R C A G T V E V E I Q R L L G K V C D R 1141 cgctgtctgggacagctgaggtggagattcagagactgtaggggaaggtgtgtgacaga 401 G W G L K E A D V V C R Q L G C G S A L 1201 ggctggggactgaaagaagctgatggtttgacaggcagctgggatggatctgacatc 421 K T S Y Q V Y S K I Q A T N T W L F L S 1261 aaaaactcttatcaagtgactccaataccaggcaacaacacatggctgttctcaagt 441 S C N G N E T S L W D C K N W Q W G G L 1321 agctgtaacggaaatgaaacttctcttgggactgcaagaactggcaatggggtggactt 461 T C D H Y E B A K I T C S A H R E P R L 1381 acctgtgatcactatgaagaagccaaaattacctgctcagccacagggaaaccagactg 481 V G G D I P C S G R V E V K H G D T W G 1441 gttggaggggacattccctgttctggcgtgtgaagtgaagcatggtagacagctggggc 501 S I C D S D F S L E A A S V L C R E L Q 1501 tccatctgtgattcggacttctctctggaagctgccagcgttctatgacaggaattacag 521 C G T V V S I L G G A H F G E G N G Q I 1561 tgtggocagttgtctctatctctgggggagctcaacttggagagggaaatggacagatc 541 W A B E F Q C E G H E S H L S L C P V A 1621 tgggctgaagaattccagtgtaggggacatgagtcacatcttcaactctgccagtagca 561 P R P E G T C S H S R D V G V V C S R Y 1681 ccccgccaggaaggaacttgbagccacagcagggatgtggagtagtctgctcaagatac 581 T E I R L V N G K T P C E G R V E L K T 1741 acagaattcgtctgtgaatggcaagaccogtgtgagggcagagtgagctcaaaaag 601 L G A W G S L C N S H W D I B D A H V L 1801 cttgggtcctggggatccctctgtaactctcactgggacatagaagatgccatgttctt 621 C Q Q L K C G V A L S T P G G A R F G K 1861 tgccagcagcttaacttggagtgcccttctacccagggagcagcttctggaaaa 641 G N G Q I W R H M F H C T G T E Q N M G 1921 ggaatggctcagatctggaggcatatgttcaactgcaactgggactgagcagcactggga 661 D C P V T A L G A S L C P S E Q V A S V 1981 gattgtcctgtaactgctctaggtgcttcoattatgtcctcagagcaagtgccctgta 681 I C S G N Q S Q T L S S C N S S S L G P 2041 atctgctcaggaaccagtcaccaaacctgctcctcgtgcaattcatgctcttggggcca 701 T R P T I P E E S A V A C I E S G Q L R 2101 acaagggctaccattccaagaagaagtgtgctgctgcatagagagtggtcaactcgc 721 L V N G G Q Q N C R H K E D A G V I C S E 2161 ctggtaaatggaggaggtcgctgtgctgggagagtagagatctatcatgagggctcctgg 741 G T I C D D S W D L S D A H V V C R Q L 2221 ggcaccatctgtgatgacagctgggacctgagtgatgcccacgtggttggcagacagctg 761 G C G E A I N A T G S A H F G E G T G P 2281 ggctgtggagggccattaatgcaactggttctgctcatttggggaaggaacagggccc 781 I W L D E M K C N G K E S R I W Q C H S 2341 atctggctggatgagatgaaatgcaatggaaaagaatcccgcaatttggcagtgccattca 801 H G W G Q Q N C R H K E D A G V I C S E 2401 caaggctgggggacgcaaaatgcaaggcaaaaggagtagcgggagttatctgctcagaa 821 F N S L R L T S E A S R E A C A G R L E 2461 tccatgctctgagatgaccagtgaccagtgaccagcagagggcctgtgacgggctctggaa 841 V F Y N G A W G T V G K S S M S E T T V 2521 gtttttacaatggagcttggggcactgttggcaagtagcctgtctgaaaccactgtg 861 G V V C R Q L G C A D K G K I N P A S L 2581 ggtgtggtgtgacggcagctgggctgtgacagcaaaagggaaaaatcaacctgcatctta 881 D K A M S I P M W V D N V Q C P K G P D 2641 gacaaggccatgtccattcccatgtgggtggacaatggtcagtgctcaaaaggacctgac 901 T L W Q C C P S S P W E K R L A S P S E E 2701 acgctggccagtgcccatvatctccatgggagaagagactggccaccctcggaggag 921 T W I T C D N K I R L Q E G P T S C S G 2761 acctggatccatgtgacaacaagataagacttcaggaaggaccacttctgtctctgga 941 R V E I W H G G S W G T V C D D S W D L 2821 cgtgtggagatctggcatggaggttctctggggacagtgctgtgactcttgggacttg</p>	

(continuación)

SECUCENCIA	ID N°
961 D D A Q V V C Q Q L G C G P A L K A F K 2881 gacgatgctcagggtggtgtcaacaacttggtgtggtccagctttgaaagcattcaaa 981 E A E F G Q G T G P I W L N E V K C K G 2941 gaagcagagtcttggtcaggggactggaccgatatggctcaatgaagtgaagtgcaaaggg 1001 N E S S L W D C P A R R W G H S E C G H 3001 aatgagttcttccttgggtggtgtcctgcccagacgctggggccatagtgagtggtgggcac 1021 K E D A A V N C T D I S V Q K T P Q K A 3061 aaggaagacgctgcagtggaattgcacagatatttcagtgccagaaaacccccacaaaagcc 1041 T T G R S S R Q S S P I A V G I L G V V 3121 acaacaggtcgctcatcccgtcagtcatectttatgagtcgggatccttggggtggt 1061 L L A I P V A L F F L T K K R R Q R Q R 3181 ctgttggccattttctgctgattattcttcttgactaaaagcgaagacagagacagcgg 1081 L A V S S R G E N L V H Q I Q Y R E M N 3241 cttgcagtttctcctcaagaggagagaacttagtccaccaattcaataccgggagatgaat 1101 S C L N A D D L D L M N S S G G H S E P 3301 tcttgctggaatgcagatgatctggaactaatgaattcctcaggaggccattctgagcca 1121 H 3361 cac	
1 MSKLRMVLLE DSGSADFRRH FVNLSPTTIT VVLLLSACFV TSSLGGTDKE 51 LRLVDGENKC SGRVEVKVQE EWGTVCNNGW SMEAVSVICN QLGCPATAKA 101 PGWANSAGS GRIWMDHVC RGNEALWDC KHDGWGKHSN CTHQQDAGVT 151 CSDGNSLEMR LTRGGNMCSG RIEIKFQGRW GTVCCDNFNI DHASVICRQL 201 BCGSAVSFSG SSNFGEGSGP IWFDLICNG NESALWNCKH QGWGKHNCDH 251 AEDAGVICSK GADLSLRLVD GVTECSGRLE VRFQGEWGTI CDDGWDSDA 301 AVACKQLGCP TAVTAIGRVN ASKGFPHIWL DSVSCQGHFP AVWQCKHHEW 351 GKHYCNHNEG AGVTCSDGSD LELRLRGGGS RCAGTVEVEI QRLLGKVCDR 401 GWGLKBEADV CRQLGCGSAL KTSYQVYSKI QAINTWLFLS SCNGNETSLW 451 DCKNWQNGGL TCDHYBEAKI TCSAHREPR L VGGDIPCSGR VEVKHGDTWG 501 SICSDSFLS AASVLCRELQ CGTVVSILGG AHFEGNGQI WAEFPQCEGH 551 ESHLSLCPVA PRPEGTCSHS RDVGVVCSRY TEIRLVNGKT PCEGRVELKT 601 LGAWGSLCNS HWDIEDAHLV CQQLKCGVAL STPGGARFGK GNGQIWRHMF 651 HCTGTREQHM DCPVTALGAS LCPSEQVASV ICSGNQSQTL SSCNSSLGPF 701 TRPTIPEESA VACIESGQLR LVNNGGRCAG RVETIYHEGSW GTICDDSDWL 751 SDAHVVCROL CGCEAINATG SAHPGEGTGP IWLDEMRCNG KESRIWQCHS 801 HGWQQNCRH KEDAGVICSE FMSLRLTSEA SRACAGRLE VFYNGAWGTV 851 GKSSMSETTV GVVCRQLGCA DKGKINPASL DKAMSI PMWV DNVQCPKGGP 901 TLWQCPSSPW EKRLASPSSE TWITCDNKIR LQEGPTSCSG RVEIWHGGSW 951 GTVCCDSDWL DDAQVVCQQL GCGPALKAFK EAEFGQGTGP IWLNEVKCKG 1001 NESSLWDCPA RRWGHSECGH KEDAAVNCTD ISVQKTPQKA TGRSSRQSS 1051 FIAVGILGVV LLAI PVALPF LTKRRRQRQ LAVSSRGENL VHQIQYREMN 1101 SCLNADDL DL MNSSGGHSE P H	SEQ ID NO: 19

Ejemplo 7: Clonación y caracterización de CD163 murino

5 Basándose en la secuencia de CD163 murino en GenBank (AF274883), se diseñaron un cebador directo Mus-new5' (SEQ ID NO: 20) (5'-CACCGCGGCCGCCACACGGAGCCATCAAATCATCAA-3') y un cebador inverso Mus-new3' (SEQ ID NO: 21) (5'-GGTACCGCGAACAAGCAAACCAATAGCAATATTGTTAATTCCTC-3') usando el programa PrimerSelect. Se incluyeron los sitios de restricción de las endonucleasas *Not* I y *Kpn* I en los cebadores 5' y 3', respectivamente, para permitir la clonación futura en otros vectores de expresión. Se recogieron macrófagos peritoneales de ratón de ratones 2 días después de inyectar medio de tioglicolato en la cavidad peritoneal. El ARN celular total se preparó a partir de macrófagos peritoneales usando el kit RNeasy. Las reacciones de RT-PCR y los parámetros de RT-PCR fueron los mismos que los descritos en el Ejemplo 4, excepto en la temperatura de hibridación que se aumentó a 60 °C y la temperatura de extensión que se aumentó a 72 °C. El producto de PCR se purificó en un gel de agarosa SeaKem al 0,8 % y se clonó direccionalmente en pCDNA3.1D/V5/His/TOPO de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se identificaron varios clones con inserciones grandes para posterior análisis. Un plásmido que contiene una inserción (SEQ ID NO: 22) con un CD163 murino que codifica una proteína de la misma longitud (1121 aminoácidos, SEQ ID NO: 24) y que difiere de AF274883 de GenBank en solo dos aminoácidos (99,8 % de identidad) se denominó "pCDNA3.1D-murCD163v2".

20 Se generó otro plásmido, "pCDNA3.1D-murCD163v3", que contenía una inserción (SEQ ID NO: 25) que contenía una secuencia codificante de CD163 murino (SEQ ID NO: 26) que codifica una proteína de 1159 aminoácidos de longitud (SEQ ID NO: 27). Esta difiere de AF274883 en solo 3 aminoácidos en los primeros 1107 restos (identidad del 99,7 %), pero las secuencias divergen por completo a partir del resto 1108. Esto se debe a una inserción de 82 nucleótidos en el ADNc, y un desplazamiento concomitante en el marco de lectura cadena abajo de la inserción. Como resultado, CD163v3 murino contiene 52 aminoácidos en su extremo carboxilo terminal que no son homólogos

ES 2 570 665 T3

a los 14 restos carboxilo terminal de CD13v2 murino. Estas dos versiones alternativas de CD163 murino de "longitud completa" son lo más probablemente variantes de corte y empalme alternativo del mismo gen, tal como se ha descrito para CD163 humano (Law, S.K., Micklem, K.J., Shaw, J.M., Zhang, X.P., Dong, Y., Willis, A.C. y Mason, D.Y. (1993) A new macrophage differentiation antigen which is a member of the scavenger receptor superfamily. European Journal of Immunology 23 (9), 2320-2325).

5

SECUENCIA	ID N°
gctttggaat ggggtggacac agaatggttc ttcttggagg tgctggatct cctggttga 60	SEQ ID NO: 22
aaaggtttgt ccatctaggt ttctttgttg tggctgtgag ctcaactctc agtgcctctg 120	
ctgtcactaa cgctcctgga gaaatgaaga aggaactgag actggcgggt ggtgaaaaca 180	
actgtagtgg gagagtggaa ctttaagatcc atgacaagtg gggcacagtg tgcagtaacg 240	
gctggagcat gaatgaagtg tccgtggttt gccagcagct gggatgccc aacttctatta 300	
aagcccttgg atgggctaac tccagcgcg gctctggata tatctggatg gacaaagttt 360	
cttgtacagg gaatgagtca gctctttggg actgcaaaca tgatgggtgg ggaagcata 420	
actgtacca tgaaaaagat gctggagtga cctgctcaga tggatcta at ttggagatga 480	
gactggtgaa cagtgcgggc caccgatgct taggaagagt agaaataaag ttccagggaa 540	
agtgggggac ggtgtgtgac gacaacttca gcaaagatca cgcttctgtg atttgtaaac 600	
agcttggatg tggaaagtgc attagtttct ctggctcagc taaattggga gctggttctg 660	
gaccaatctg gctcgatgac ctggcatgca atggaaatga gtcagctctc tgggactgca 720	
aacaccgggg atggggcaag cataactgtg accatgctga ggatgtcgggt gtgatttgc 780	
tagagggagc agatctgagc ctgagactag tggatggagt gtccagatgt tcaggaagat 840	
tggaagtgag attccaagga gaatggggga ccgtgtgtga tgataactgg gatctccggg 900	
atgcttctgt ggtgtgcaag caactgggat gtccaactgc catcagtgc attggtcag 960	
ttaatgccag tgaggatct ggacagattt ggettgaca catttcatgc gaaggacatg 1020	
aggcaactct ttgggagtgt aaacaccaag agtggggaaa gcattactgt catcatagag 1080	
<u>aagacgctgg cgtgacatgt tctgatggag cagatctgga acttagactt gtaggtggag 1140</u>	

(continuación)

SECUENCIA	ID N°
gcagtcgctg tgctggcatt gtggaggctg agattcagaa gctgactggg aagatgtgta	1200
gcogaggctg gacactggca gatgoggatg tggtttgag acagcttggg tgtggatctg	1260
cgcttcaaac ccaggetaag atctactcta aaactggggc aacaaatocg tggctctttc	1320
ctggatcttg taatggaaat gaaactactt tttggcaatg caaaaactgg cagtggggcg	1380
gcctttcctg tgataatctc gaagaagcca aagttactctg ctgaggccac agggaaacca	1440
gactgggttg aggagaaatc ccatgctctg gtcgtgtgga agtgaacac ggagactgtg	1500
ggggctccgt ctgtgatctt gactgtctc tggagctgc cagtgtggtg tgcaggggat	1560
tacaatgtgg aacagctctc tctatcctag ggggagcaca ttttgagaa ggaagtggac	1620
agatctgggg tgaagaatc cagtgtagtg gggatgagtc ccatcttca ctatgctcag	1680
tggcgcctcc gctagacaga acttgtacc acagcagggg tgcagcgta gctgctcac	1740
gatacataga tattcgtctg gcaggcggcg agtcctctg tgaaggaaga gtggagctca	1800
agacactcgg agcctggggc cccctctgca gttctcattg ggacatggaa gatgctcatg	1860
tcttatgtca gcagctgaag tgtggggctg cccaatctat tccagaagga gcacatttg	1920
ggaaaggagc tggctcaggtc tggagtcaca tgttcactg cactggaact gaggaacata	1980
taggagattg cctcatgact gctctgggtg gcogacgtg ttcogaagga caggtggcct	2040
ctgtcatctg ctgaggaaac caatcccaga cactattgac atgtagtca ttgtctccag	2100
tccaaacaac aagctctaca attccaaagc agagtgaagt tccctgcata gcaagtggcc	2160
agcttcgctt ggtaggtgga ggtggtcgtg gcgctggaag agtggaggtc taccacgagg	2220
gctcttgggg caccgtctgt gatgacaatt gggatatgac tgatgccaat gtggtgtgca	2280
agcagctgga ctgtggcgtg gcaattaacg ccaactggctc tgcttacttc ggggaaggag	2340
caggagctat ctggctagac gaagtcatct gcactgggaa agagtctcat atttggcagt	2400
gccattcaca tggctggggc gcacataact gcaggcaca agaagatgca ggtgttatct	2460
gctcogagtt catgtctctg aggctgacca acgaagccca caaagaaaac tgcacaggtc	2520
gccttgaagt gttttacaat ggtacatggg gcagtattgg cagttagcaat atgtctcca	2580
ccactgtggg ggtggtgtgc cgtcagctgg gctgtgcaga caacgggact gtgaaaccca	2640
taccttcaga caagacaacca tccaggccca tgtgggtaga tctgtgtcag tgtccaaaag	2700
gagttgacac tttgtggcag tgcccctcgt caccttggaa acagagacag gccagcccct	2760
cctcccagga gtccctggatc atctgtgaca acaaaataag actccaggaa gggcatacag	2820
actgttctgg acgtgtggag atctggcaca aaggttctctg gggaaacagt tgtgatgact	2880
cctgggatct taatgatgct aaggttgtat gtaagcagtt gggctgtggc caagctgtga	2940
aggcactaaa agaagcagca tttggtccag gaactgggac catatggctc aatgaaatta	3000
agtgtagagg gaatgagctc tccctgtggg attgtcctgc caaacctgg agtcacagcg	3060
actgtgggca caaagaagat gcttccatcc agtgcctccc aaaaatgact tcagaatcac	3120
atcatggcac aggtcaccoc accctcacgg cactcttggc ttgtggagcc attctatttg	3180
tctcctcat tgtctctctc ctgtggactc tgaagcagc acagattcag cgacttacag	3240
ttctctcaag aggagaggtc ttgatacatc aagttcagta ccaagagatg gattcaagg	3300
cggatgatct ggacttctctg aaatcctcgg gggctattca gaggcacact gagaaggaaa	3360
atgataattt ataatccact gaggttggag ttaagaagc cttgacagga cagccagcta	3420
aatggaacaa gagcccaggc aacgcacgga tgaccacagc tgcactctca tgcagtcctt	3480
tgtttcctgg aactctgctg aacctgcaaa aacctatatt gtgaatgtga ccaacttaata	3540
gagatgggag actttt	3556

(continuación)

SECUENCIA	ID N°
<p>1 M G G H R M V L L G G A G S P G C K R F 1 atgggtggacacagaatgggtctctctggaggtgctggatctcctgggtgtaaagggtt 21 V H L G F F V V A V S S L L S A S A V T 61 gtccatctaggtttctcttgggtgctgagctcactctcagtgccctctgctgctcact 41 N A P G E M K K E L R L A G G E N N C S 121 aacgctcctggagaaatgaagaaggaactgagactggcgggtggtaaaacaactgtagt 61 G R V E L K I H D K W G T V C S N G W S 181 gggagagtggaaacttaagatccatgacaagtggggcacagtggtgcagtaacggctggagc 81 M N E V S V V C Q Q L G C P T S I K A L 241 atgaatgaagtgtccgtgggttggccagcagctgggatgccaactctattaaagccctt 101 G W A N S S A G S G Y I W M D K V S C T 301 ggatgggctaactccagccggctctggatatactggatggacaagtttctgttaca 121 G N E S A L W D C K H D G W G K H N C T 361 gggatgagtcagctcttgggactgcaaacatgatgggtgggaaagcataactgtacc 141 H E K D A G V T C S D G S N L E M R L V 421 catgaaaagatgctggagtgacctgctcagatggatctaattggagatgagactggtg 161 N S A G H R C L G R V E I K F Q G K W G 481 aacagtcgggccaactcagctcttaggaagagtgaataaagttccagggaaagtggggg 181 T V C D D N F S K D H A S V I C K Q L G 541 acggtgtgtgacgacaactcagcaagatcaagctctctgtgatttgaacagcttggga 201 C G S A I S F S G S A K L G A G S G P I 601 tgtggaagtgccattagttctctggctcagctaaattgggagctgggtctggaccaatc 221 W L D D L A C N G N E S A L W D C K H R 661 tggctcagatgaactggcgaatgcaatggaaatgagtcagctctctgggactgcaaacaccg 241 G W G K H N C D H A E D V G V I C L E G 721 ggtggggcaagcataactgtgaccatgctgaggtggtcggtgtgatttcttagagggga 261 A D L S L R L V D G V S R C S G R L E V 781 gcagatctgagcctgagactagtggtgagtggtccagatggtcaggaagattggaagt 281 R F Q G E W G T V C D D N W D L R D A S 841 agattccaaggagaatgggggaccgctgtgtgatgataactgggactcctccggatgcttct 301 V V C K Q L G C P T A I S A I G R V N A 901 gtggtgtgcaagcaactgggatgtccaactgccatcagtgccattggtcgagttaatgcc 321 S E G S G Q I W L D N I S C E G H E A T 961 agtgaggatctggacagatttggcttgacaacatttcatgccaaggacatgaggcaact 341 L W E C K H Q E W G K H Y C H H R E D A 1021 ctttgggagtgtaaacaccaagcagtggggaaagcattactgtcatagagaagagct 361 G V T C S D G A D L E L R L V G G G S R 1081 ggcgtgacatgttctgagtgagcagatctggaacttagacttgtagggtgaggcagtcgc 381 C A G I V E V E I Q K L T G K M C S R G 1141 tgtgctggcattgtggagtgaggatcagaagctgactgggaagatgtgttagccgaggg 401 W T L A D A D V V C R Q L G C G S A L Q 1201 tggcaactggcagatgoggtgtggttggcagcagcttggatgtggatgctgogctcaa 421 T Q A K I Y S K T G A T N T W L F P G S 1261 acccaggctaaagtctactctaaaactggggcaacaaatcgtggctcttctcctggatct 441 C N G N E T F P W Q C K N W Q W G G L S 1321 tgtaatggaatgaaactacttttggcaatgcaaaaactggcagtggggogggcctttcc 461 C D N F E E A K V T C S G H R E P R L V 1381 tctgataatttcgaagaagccaaagttacotgctcaggccacagggaaaccagactggtt 481 G G E I P C S G R V E V K H G D V W G S 1441 ggaggagaaatcccatgctctggtcgtgtggaagtgaacacgggagacgtgtggggctcc 501 V C D P L S L E A A S V V C R E L Q C 1501 gtctgtgattttgacttctctggaagctgocagtggtgtgtgcagggaaattcaatgt 521 G T V V S I L G G A H F G E G S G Q I W 1561 ggaacagtcgtctctatctcctagggggagcacttttggagaaggaagtggacagatctgg 541 G E E F Q C S G D R S H L S L C S V A P 1621 ggtgaagaattccagtgtagtgggatgagtcacatcttctcactatgctcagtgggcc 561 P L R D R C T H S R D V S V V C S R Y I 1681 ccgctagacagaacttgtaccacagcgggatgtcagcgtagctctgctcagcatacata 581 D I R L A G G E S S C E G R V E L K T L 1741 gatattcgtctggcagcggcgagtcctcctgtgagggaaagagtggagctcaagacactc 601 G A W G P L C S S H W D M E D A H V L C 1801 ggagcctggggtcccctctgcaagtctcattgggacatggaagatgctcatgtcttatgt 621 Q Q L K C G V A Q S I P E G A H P G K G 1861 cagcagctgaagtgtggggttggccaactctattccagaaggagcacatttgggaaagga 641 A G Q V W S H M F H C T G T E E H I G D 1921 gctggctcaggtctggagtcacatgttccactgcaactggaaactgaggaacatagggat 661 C L M T A L G A P T C S E G Q V A S V I 1981 tgctcatgactctctgggtgcccagcgtgttccgaaggacaggtggcctctgtcatc 681 C S G N Q S Q T L L P C S S L S P V Q T 2041 tgctcaggaaccaatccagacactattgcatgtagttcattgtctccagtcacaaaca 701 T S S T I P K E S E V P C I A S G Q L R 2101 acaagctctacaattccaaaggagagtgtaagttccctgcataagcaagtgccagcttccg 721 L V G G G G R C A G R V E V Y H E G S W 2161 ttggtaggtggaggtggtcgtgctgctggaagagtggaggtctaccacaggggctcttgg 741 G T V C D D N W D M T D A N V V C K Q L 2221 ggcaccgtctgtgatgacaattgggatatgactgatgccaatgtgggtgtgcaagcagctg 761 D C G V A I N A T G S A Y F G E G A G A</p>	<p>SEQ ID NO: 23 y 24</p>

(continuación)

SECUENCIA	ID N°
<p>2281 gactgtggcgtggcaattaacgccactggctctgcttacttcggggaaggagcaggagct 781 I W L D E V I C T G K E S H I W Q C H S 2341 atctggctagacgaagtcatctgcaactggaaagagtctcatatttggcagtgccattca 801 H G W G R H N C R H K E D A G V I C S E 2401 catggctggggacgccataaactgcaggcacaagaagatgcaggtgttatctgctccgag 821 F M S L R L T N E A H K E N C T G R L E 2461 ttcattgtctctgaggtgaccaacgaagcccacaagaactgcacaggtcgcctttaa 841 V F Y N G T W G S I G S S N M S P T T V 2521 gtgttttacaatgacatggggcagtagtggcagtagcaatgtctccaaccactgtg 861 G V V C R Q L G C A D N G T V K P I P S 2581 ggggtggtgtgcccgtcagctgggtgtgagcaaacgggactgtgaaaccataccttca 881 D K T P S R P M W V D R V Q C P K G V D 2641 gacaagacaccatccaggcccatgtggtagatcgtgtgcagtgccccaaaggagttgac 901 T L W Q C P S S P W K Q R Q A S P S S Q 2701 actttgtggcagtcgccctcgtcaccttggaaacagagacagccagccctcctccag 921 E S W I I C D N K I R L Q E G H T D C S 2761 gagtccctggatcatctgtgacaacaaaataagactccaggaaggccatacagactgtct 941 G R V E I W H K G S W G T V C D D S W D 2821 ggacgtgtggagatctggcacaagaagttcctggggaacagtggtgatgactcctgggat 961 L N D A K V V C K Q L G C G Q A V K A L 2881 cttaatagctctaaagttgtatgtaagcagttgggctgtggcacaagctgtgaaggcacta 981 K E A A F G P G T G P I W L N E I K C R 2941 aaagaagcagcatttggccaggaactgggcccataatggctcaatgaaatgaagttaga 1001 G N E S S L W D C P A K P W S H S D C G 3001 gggaaatgagctctcctctgtgggattgtcctgccaaaccgtggagtcacagcgactgtggg 1021 H K E D A S I Q C L P K M T S E S H H G 3061 cacaagaagatgcttccatccagtgccctccaaaaatgacttcagaatcacatcatgge 1041 T G H P T L T A L L V C G A I L L V L L 3121 acaggtcacccaccctcagggcactcttggtttggggaccattctattggctcctcctc 1061 I V F L L W T L K R R Q I Q R L T V S S 3181 attgtctcctcctgtggactctgaagcagacagattcagcgacttacagtttctcctca 1081 R G E V L I H Q V Q Y Q E M D S K A D D 3241 agaggagaggtcttgatacatcaagttcagttaccaagagatggattcaaaggcggatgat 1101 L D L L K S S G V I Q R H T E K E N D N 3301 ctggacttgctgaaatcctcgggggtcattcagagggcacactgagaaggaaatgataat 1121 L 3361 tta</p>	
<p>1 MGGHRMVLG GAGSPGCKRF VHLGPFVAV SLLSASAVT NAPGEMKCEL 51 RLAGGENNCS GRVELKIHK WGTVCSNGHS MNEVSVVCQQ LGCPTSICAL 101 GWANSSAGSG YIWMKVSC TGNESALWDCK HDGWGKHNC HEKDAGVTCS 151 DGSNLEMRLV NSAGHRLGR VEIKFQKKG TVCDDNFSKD HASVICKQLG 201 CGSAISFSGS AKLGAGSGPI WLDLACNGN ESALWDCKHR GWGKHNCDA 251 EDVGVICLEG ADLSLRLVDG VSRCSGRLEV RFQGEWGTVC DDNDLRLDAS 301 VVCKQLGCP AISAIRVNA SEGGQIWL NISCEGHEAT LWECKHQEWG 351 KHYCHHREDA GVTCSDGADL ELRLVGGGSR CAGIVEVEIQ KLTGKMC SRG 401 WTLADADVVC RQLGCGSALQ TQAKIYSKTG ATNTWLFPGS CNGNETTFWQ 451 CKWQWGGLS CNFEBKVT CSGHREPLV GGEIPCSGRV EVKHGDVWGS 501 VCDFDLSLEA ASVVCRELQC GTVVSILGGA HFEGEGSQIW GEEFQCSGDE 551 SHLSLCSVAP PLDRCTHSR DVSVCSRYI DIRLAGGESS CEGRVELKTL 601 GAWGPLCSSH WDMEDAHVLC QQLKCGVAQS IPEGARFGKG AGQVWSHMFH 651 CTGTEEHIGD CLMTALGAPT CSEGOVASVI CSGNQEQTL PCSSLSPVQT 701 TSSTIPKESE VPCIASGQLR LVGGGGRACAG RVEVYHEGSW GTVCDNWD 751 TDANVVCKQL DCGVAINATG SAYFGEGAGA IWLDEVICG KESHIWQCHS 801 HGWRHNCRH KEDAGVICSE FMSLRLTNEA HKENCTGRLE VFYNGTWGSI 851 GSSNMSPTTV GVVCROLGCA DNGTVKPIPS DKTPSRPMWV DRVQCPKVD 901 TLWQCPSSPW KQRQASPSQ ESWIICDNKI RLQEGHTDCS GRVEIWHKGS 951 WGTVCDDSWD LNDKVVCKQ LGCGQAVKAL KEAAGPGTG PIWLNEIKCR 1001 GNESLWDCP AKPWSHSDCG HKEDASIQCL PKMTSSSHG TGHPTLTALL 1051 VCGAILLVL IVPLLWTLKR RQIQRLTVSS RGEVLIHQVQ YQEMDSKADD 1101 LDLLKSSGVI QRHTEKENEN L</p>	<p>SEQ ID NO: 24</p>

ES 2 570 665 T3

(continuación)

SECUENCIA	ID N°
gctttggaat ggggtggacac agaatggttc ttcttgagg tgctggatct cctggttgta 60	SEQ ID NO: 25
aaaggtttgt ccatctaggt ttctttggtg tggetgtgag ctcaactctc agtgccctctg 120	
ctgtcactaa cgctcctgga gaaatgaaga aggaactgag actggcgggt ggtgaaaaca 180	
actgtagtgg gagagtggaa ctttaagatcc atgacaagtg gggcacagtg tgcagtaacg 240	
gctggagcat gaatgaagtg tccgtggttt gccagcagct gggatgccca acttctatta 300	
aagcccttgg atgggctaac tccagcgcg gctctggata tatctggatg gacaaagttt 360	
cttgtacagg gaatgagtca gctctttggg actgcaaaca tgatgggtgg ggaagcata 420	
actgtacca tgaaaaagat gctggagtga cctgctcaga tggatctaat ttggagatga 480	
gactggtgaa cagtgcgggc caccgatgct taggaagagt agaataaag ttccagggaa 540	

(continuación)

SECUENCIA	ID N°
agtgggggac ggtgtgtgac gacaacttca gcaaagatca cgcttctgtg atttgtaaac	600
agcttggatg tggaaagtgc attagtttct ctggctcagc taaattggga gctgggtctg	660
gaccaatctg gctcagatgac ctggcatgca atggaaatga gtcagctctc tgggactgca	720
aacaccgggg atggggcaag cataactgtg accatgctga ggatgtcggg gtgatttgc	780
tagagggagc agatctgagc ctgagactag tggatggagt gtccagatgt tcaggaagat	840
tggaaagtgag attccaagga gaatggggga ccgtgtgtga tgataactgg gatctccggg	900
atgcttctgt ggtgtgcaag caactgggat gtccaactgc catcagtgcc attggtcgg	960
ttaatgccag tgggggatct ggacagatct ggcttgaca catttcatgc gaaggacatg	1020
aggcaactct ttgggagtgt aaacaccaag agtggggaaa gcattactgt catcatagag	1080
aagacgctgg cgtgacatgt tctgatggag cagatctgga acttagactt gtagggtggag	1140
gcagtcgctg tgcctggcatt gtggaggtyg agattcagaa gctgactggg aagatgtgta	1200
gcccaggctg gacactggca gatgcccgat tggtttgca acagcttggg tgtggatctg	1260
cgcttcaaac ccaggctaag atctactcta aaactggggc aacaaatagc tggctcttcc	1320
ctggatcttg taatggaaat gaaactactt tttggcaatg caaaaactgg cagtggggcg	1380
gcctttcctg tgataatttc gaagaagcca aagttacctg ctccaggccac agggaaccca	1440
gactggttgg aggagaaatc ccagctctg gtcgtgtgga aatgaaacac ggagacgtgt	1500
ggggctcctg ctgtgatttt gacttgtctc tggaaagtgc cagtgtggtyg tgcagggaat	1560
tacaatgtgg aacagctgct tctatcttag ggggagcaca ttttgagaa ggaagtggac	1620
agatctgggg tgaagaattc cagtgtagtg gggatgagtc ccactcttca ctatgctcag	1680
tggcccccc gctagacaga acttgtacc acagcaggga tgtcagcgtg gtctgctcac	1740
gatacataga tattcgtctg gcagggcggg agtccctctg tgagggaaga gtggagctca	1800
agacactogg agcctggggc cccctctgca gttctcattg ggacatggaa gatgctcatg	1860
tcttatgtca gcagctgaag tgtggggttg cccaatctat tccagaagga gcacattttg	1920
ggaaaggagc tggctcagtc tggagtcaca tgttccactg cactgggaact gaggaacata	1980
taggagatg cctcatgact gctctgggtyg cgcagcctg tccgaagga cagggtggct	2040
ctgtcatctg ctccaggaac caatcccaga cactattgcc atgtagtcca ttgtctccag	2100
tccaaacaac aagctctaca attccaagg agagtgaagt tccctgcata gcaagtggcc	2160
agcttcgctt ggtagggtgga ggtggtcgtc gcgctgggag agtggaggtc taccacgagg	2220
gctcttgggg caccgtctgt gatgacaatt gggatatgac tgatgccaat gtggtgtgca	2280
agcagctgga ctgtggcgtg gcaattaacg ccactggctc tgettacttc ggggaaggag	2340
caggagctat ctggctagac gaagtcatct gcactgggaa agagtctcat atttggcagt	2400
gccattcaca tggctgggga cgcataact gcaggcaaca agaagatgca ggtgttatct	2460
gctccgagtt catgtctctg aggotgacca accaagccca caaagaaaac tgcacaggtc	2520
gccttgaagt gttttacaat ggtacatggg gcagttattg cagttagcaat atgtctccaa	2580
ccactgtggg ggtggtgtgc cgtcagctgg gctgtgcaga caacgggact gtgaaaccca	2640
taccttcaga caagacacca tccaggccca tgtgggtaga tctgtgtcag tgtccaaaag	2700
gagttgacac tttgtggcag tggccctcgt caccttggaa acagagacag gccagccctc	2760
cctccaggga gtctgggac atctgtgaca acaaaataag actccaggaa gggcatacag	2820
actgttctgg accgtgtggag atctggcaca aaggttcctg gggaaacgtg tgtgatgact	2880
cctgggatct taatgatgct aaggttgtat gtaagcagtt gggctgtggc caagctgtga	2940
aggcactaaa agaagcagca tttggctccag gaactgggoc catatggctc aatgaaatta	3000
agtgtagagg gaatgactc tccctgtggg attgtcctgc caaacctgg agtcacagcg	3060

ES 2 570 665 T3

(continuación)

SECUENCIA	ID N°
actgtgggca caaagaagat gcttccatcc agtgcctccc caaaatgact tcagaatcac 3120	
atcatggcac aggtcacccc accctcacgg cactcttggg ttgtggagcc attctattgg 3180	
tcctctcat tgtcttcctc ctgtggactc tgaagcgacg acagattcag cgacttacag 3240	
tttctcaag aggagaggtc ttgatacatc aagttcagta ccaagagatg gattcaaagg 3300	
cggatgatct ggacttgctg aaatcctcgg aaaattccaa caattcatat gattttaatg 3360	
atgatggact gacatctttg tctaaatac tctctatttc tgggaattaaa aaggggtcat 3420	
tcagaggcac actgagaagg aaaatgataa tttataatcc actgaggttg gagttaaga 3480	
agccttgaca ggacagccag ctaaattgaa caagagccca ggcaacgcac ggatgaccac 3540	
agctgcatct tcatgcagtc ctttgtttcc tggaaactctg ctgaacctgc aaaaaccata 3600	
tttgtgaatg tgaccactta atagagatgg gagactttt 3639	

(continuación)

SECUENCIA	ID N°
<p> 1 M G G H R M V L L G G A G S P G C K R F 1 atgggtggacacagaatgggtctcttggaggtgctggatctctgggttgtaaagggtt 21 V H L G F F V V A V S S L L S A S A V T 61 gtccatctagggttctttgttggctgtgagctcactctcagtgccctctgctgtcact 41 N A P G E M K K E L R L A G G E N N C S 121 aacgctcctggagaaatgaagaaggaactgagactggcgggtggtgaaacaactgtagt 61 G R V E L K I H D K W G T V C S N G W S 181 gggagagtggacttaagatccatgacaagtggggcacagtggtgcagtaacggctggagc 81 M N E V S V V C Q Q L G C P T S I K A L 241 atgaatgaagtgtccgtgggttggccagcagctgggatgccaacttctattaagccctt 101 G W A N S S A G S G Y I W M D K V S C T 301 ggatgggctaactccagcggctctggatatactggatggacaaaagtctctgtaca 121 G N E S A L W D C K H D G W G K H N C T 361 gggaaatgagtcagctcttgggactgcaaacatgatgggtgggaaagcataactgtacc 141 H E K D A G V T C S D G S N L E M R L V 421 catgaaaaagatgctggagtgacctgctcagatggatctaatggagatgagactggtg 161 N S A G H R C L G R V E I K F Q G K W G 481 aacagtgccggccaccgatccttaggaagtagaataaagttccagggaagtggggg 181 T V C D D N F S K D H A S V I C K Q L G 541 acggtgtgtgacgacaactcagcaaatgacgctctctgtgatttgtaaacagcttggg 201 C G S A I S F S G S A K L G A G S G P I 601 tgtggaagtgccattagttctctggctcagctaaattgggagctgggtctggaccaatc 221 W L D D L A C N G N E S A L W D C K H R 661 tggctcgatgacctggcatgcaatggaatgagtcagctctctgggactgcaaacaccgg 241 G W G K H N C D H A E D V G V I C L E G 721 ggatggggcaagcataactgtgacatgctgaggatgtcgggtgtgatttgccttagagggg 261 A D L R L V D G V S R C S G R L E V 781 gcagatctgagcctgagactagtggatggagtgtccagatgttcaggaagattggaagt 281 R F Q G E W G T V C D D N W D L R D A S 841 agattccaaggagaatggggaccgtgtgtgatgataactgggatctccgggatgcttct 301 V V C K Q L G C P T A I S A I G R V N A 901 gtggtgtgcaagcaactgggatgtccaactgocatcagtgccattgggtcgagttaatg 321 S E G S G Q I W L D N I S C E G H E A T 961 agtgaggatctggacagatttggcttgacaacatttcatgcaagacatgaggcaact 341 L W E C K H Q E W G K H Y C H H R E D A 1021 ctttgggagtgtaaacccaagagtggggaaagcattactgtcatcatagagaagacgct 361 G V T C S D G A D L E L R L V G G G S R 1081 ggcgtgacatgcttctgagtgagcagatctggaacttagacttgtaggtggaggcagtcgc 381 C A G I V E V E I Q K L T G K M C S R G 1141 tgtgctggcatttggaggtggagattcagaagctgactgggaagatgtgtagccgaggg 401 W T L A D A D V V C R Q L G C G S A L Q 1201 tggacactggcagatgcccagtggtttgcagacagcttggatgtggatctgcgcttcaa 421 T Q A K I Y S K T G A T N T W L P P G S 1261 acccaggctaagatctactctaaaactggggcaacaatacgtggctcttctctggatct 441 C N G N E T T F W Q C K N W Q W G G L S 1321 tgtaatggaaatgaaactacttttggcaatgcaaaaactggcagtgggcgcccttcc 461 C D N F E E A K V T C S G H R E P R L V 1381 tgtgataatttcgaagaagccaaagttaactgctcaggccacagggaaccagactggtt 481 G E I P C S G R V E M K H G D V W G S 1441 ggaggagaaatcccagctctggctcgtgtggaaatgaaacacggagacgtgtgggctcc 501 V C D F D L S L E A A S V V C R E L Q C 1501 gtctgtgatttgaottgtctctggaagctgcccagtggtgtgaggggaattacaatgt 521 G T V V S I L G G A R F G E G S G Q I W 1561 ggaacagtcgtctctatcctagggggagcacatttggagaaggaagtggacagatctgg 541 G E E F Q C S G D E S H L S L C S V A P 1621 ggtgaagaattccagtgtagtgggatgagtcocatcttcaactatgctcagtgggcgc 561 P L D R T C T H S R D V S V V C S R Y I 1681 ccgctagacagaactgtaccacagcaggatgtcagcgtagtctgctcacgatacata 581 D I R L A G G E S S C E G R V E L K T L 1741 gatattcgtctggcaggcggcagtcctcctgtgagggaaagagtggagctcaagacactc </p>	<p>SEQ ID NO: 26 y 27</p>

(continuación)

SECUENCIA	ID N°
<p>601 G A W G P L C S S H W D M E D A H V L C 1801 ggagcctggggtccctctgcagttctcattgggacatggaagatgctcatgttattatgt 621 Q Q L K C G V A Q S I P E G A H P G K G 1861 cagcagctgaagtgtggggttgcceaatctattccagaaggagcacattttgggaaagga 641 A G Q V W S H M P H C T G T E E H I G D 1921 gctgggtcaggtctggagtcacatgttccactgcaactggaactgaggsaacatattaggagat 661 C L M T A L G A P T C S E G Q V A S V I 1981 tgcctcatgactgctctgggtgcccgaagttccgaaggacaggtggcctctgtcatc 681 C S G N Q S Q T L L P C S S L S P V Q T 2041 tgctcaggaaaccaatcccagacactattgccaatgtagttcattgtctccagtcacaaca 701 T S S T I P K E S E V P C I A S G Q L R 2101 acaagctctacaattccaaaggagagtggaagttccctgcatagcaagtgccagcttcgc 721 L V G G G G G R C A G R V E V Y H E G S W 2161 ttggtaggtggggtgctgcgctggaagagtggaagttctaccacgagggctcttgg 741 G T V C D D N W D M T D A N V V C K Q L 2221 ggcaaccgtctgtgatgacaattgggatagactgatgccaatgtgggtgcaagcagctg 761 D C G V A I N A T G S A Y F G E G A G A 2281 gactgtggcgtggcaattaacgccactggctctgcttacttcggggaaggagcaggagct 781 I W L D E V I C T G K E S H I W Q C H S 2341 atctggctagacgaagtcactctgcactgggaaagagtcctcatatttggcagtgccattca 801 H G W G R H N C R H K E D A G V I C S E 2401 catggctggggacgccataactgcaggcacaagaagatgcaggtgttatctgctccgag 821 F M S L R L T N E A H K E N C T G R L E 2461 ttcatgtctctgaggctgaccaacgaagcccacaagaaaactgcacaggtcgccttgaa 841 V F Y N G T W G S I G S S N M S P T T V 2521 gtgtttacaatggatcatggggcagttatggcagtagcaatattgtctccaaccactgtg 861 G V V C R Q L G C A D N G T V K P I P S 2581 ggggtgggtgcccgtcagctgggctgtgcagacaacgggactgtgaaaccataccttca 881 D K T P S R P M W V D R V Q C P K G V D 2641 gacaagacaccatccaggcccctgtgggtagatcgtgtgcaggtgtccaaggagttgac 901 T L W Q C P S S P W K Q R Q A S P S S Q 2701 actttgtggcagtgcccctcgtcaacttggaaacagagacagggccagcccctcctcccag 921 E S W I I C D N K I R L Q E G H T D C S 2761 gagtctggatcatctgtgacaacaaaataagactccaggaaggccatacagactgttct 941 G R V E I W H K G S W G T V C D D S W D 2821 ggacgtgtggagatctggcacaagggttccctggggaacaggtgtgtgatgactcctgggat 961 L N D A K V V C K Q L G C G Q A V K A L 2881 cttaatgatgctaagggtgtatgtaagcagttgggctgtggccaagctgtgaaggcacta 981 K E A A F G P G T G P I W L N E I K C R 2941 aaagaagcagcatttgggtccaggaactgggcccataatggctcaatgaaattaagtgtaga 1001 G N E S S L W D C P A K P W S H S D C G 3001 gggaaatgagcttccctgtgggattgtctgccaacccgtggagtcacagcgactgtggg 1021 H K E D A S I Q C L P K M T S E S H H G 3061 cacaagaagatgcttccatccagtgccctcccaaaatgacttcagaatcacatcatggc 1041 T G H P T L T A L L V C G A I L L V L L 3121 acaggtcaccccacctcacggcactcttggtttggggagccattctattggtcctcctc 1061 I V F L L W T L K R R Q I Q R L T V S S 3181 attgtcttctcctgtggactctgaagcagcagattcagcgacttacagtttctca 1081 R G E V L I H Q V Q Y Q E M D S K A D D 3241 agagggagaggtcttgatacatcaegtccagttaccagagatggattcaaggcggatgat 1101 L D L L K S S S N S N N S Y D F N D D G 3301 ctggacttgctgaaatcctcggaaaattccaacaattcatatgattttaatgatgatgga 1121 L T S L S K Y L P I S G I K K G S F R G 3361 ctgacatcttcttctaaatcttctctatttctggaattaaaagggtcattcagagggc 1141 T L R R K M I I Y N P L R L E P K K P 3421 acactgagaaggaaaatgatatttataatccactgaggttggagtttaagaagcct</p>	

(continuación)

SECUCENCIA	ID N°
1 MGGHRMVLG GAGSPGCKRF VHLGFFVVAV SLLLSASAVT NAPGEMKKEL	SEQ ID NO: 27
51 RLAGGENNCS GRVELKIHDK WGTVCNSGWS MNEVSVVCOQ LGCPTSIKAL	
101 GWANSSAGSG YIWMKVSCT GNESALWDCK HDGWGKHNCT HEKDAGVICS	
151 DGSNLEMRLV NSAGHRCLGR VEIKFQGWG TVCDDNFSKD HASVICKQLG	
201 CGSAISFSGS AKLGAGSGPI WLDDLACNGN ESALWDCKHR GWGKHNCDHA	
251 EDVGVICLEG ADLSLRLVDG VSRCSGRLEV RPQGEWGTVC DDNWDLRDAS	
301 VVCKQLGCPT AISAIGRVNA SEGSGQIWL NISCEGHEAT LWECKHQEWG	
351 KHYCHHREDA GVTCSGDADL ELRLVGGSER CAGIVEVEIQ KLTGKMC SRG	
401 WTLADADVVC RQLGCGSALQ TQAKIYSKTG ATNTWLPBGS CNGNETTFWQ	
451 CKNWQWGLS CDNFEEAKVT CSHREPRIV GGEIPCSGRV EMKHGDVWGS	
501 VCDPDLSELA ASVVCRELQC GTVVSILGGA HFGEGSGQIW GEEFQCSGDE	
551 SHLSLCSVAP PLDRCTHSR DVSVVCGRYI DIRLAGGESS CEGRVELKTL	
601 GAWGLCSSH WDMEDAHVLC QQLKCGVAQS IPEGAHPGKG AGQVWSHMFH	
651 CTGTEEHIGD CLMTALGAPT CSEGGVAEVI CSENGSQTLT PCSSLSPVQT	
701 TSSTIPKESE VPCIASGQLR LVGGGRCAG RVEVYHEGSGW GTVCDNWDWM	
751 TDANVVKQL DCGVAINATG SAYFEGGAGA IWLDEVICTG KESHIWQCHS	
801 HGWGRHNCRH KEDAGVICSE FMSLRLTNEA HKENCTGRLE VPYNGTWGSI	
851 GSSNMSPTTV GVVCRQLGCA DNGTVKPIPS DKTPSRPMWV DRVQCPKQVD	
901 TLWQCPSSPW KQRQASPSQ ESWIICDNKI RLQEGHTDCS GRVEIWHKCS	
951 NGTVCDSDWD LNDKVVCRQ LGCGQAVKAL KEAAFPGPTG PIWLNBIKCR	
1001 GNESSLWDCP AKPWSHSDCG HKEDASTQCL PPMTSESHHG TGHPTLTALL	
1051 VCGAILLVLL IVFLLWTLKR RQIQRLTVSS RGEVLIHQVQ YQEMDSKADD	
1101 LDLLKSSSENS NNSYDFNDDG LTSLSKYLPI SGIKKSFRG TLRRKMIYN	
1151 PLRLEFKKP	

Ejemplo 8: Clonación y caracterización de CD163 de MARC-145

Se usaron un cebador directo 5'simianCD163 (SEQ ID NO: 28) (5'-CACCGGAATGAGCAAACCTCAGAATGG-3' basado en CD163 humano) y un cebador inverso HuCD163-3'Kpn (SEQ ID NO: 29) (5'-TGCTCCGGTACCTAGTCCAGGTCTTCAT-CAAGGTATCTTA-3') para amplificar ADNc de CD163 de células MARC-145 de riñón de mono verde africano. El ARN celular total se preparó a partir de células MARC-145 usando el kit RNeasy. Los parámetros de RT-PCR fueron los mismos que los descritos en el Ejemplo 4. Los productos de RT-PCR se clonaron direccionalmente en el vector pCDNA3.1D/V5/His/TOPO según las instrucciones del fabricante. Se analizaron varios clones que contenían inserciones grandes. El clon N° 25 se denominó "pCDNA3.1D-MARC-CD163v2". Este nuevo ADNc de CD163 de células MARC-145 tiene 1116 aminoácidos de longitud. Cuando se compara con las secuencias en la base de datos de GenBank, la secuencia de aminoácidos de CD163 de MARC-145 es un 96,3 % idéntica a CD163 humano (Z22968 de GenBank), un 84,7 % idéntica a CD163 de cerdo (AJ311716 de GenBank), y un 73,9 % idéntica a CD163 de ratón (AF274883 de GenBank).

ES 2 570 665 T3

SECUENCIA	ID N°
atgagcaaac tcagaatggt gctacttgaa gactctggat ctgctgacgt cagaagacat 60	SEQ ID NO: 30
tttgtcaact tgagtcacct cactattgct gtggctttac ttctccgtgc ctgttttgtc 120	
accagttctc ttggaggaaac aaccaaggag ctgaggctag tggatggtga aaacaagtgt 180	
agtgggagag tggaaagtga aatccaggag gagtgggaa cgggtgtgta taatggctgg 240	
agcatggaag cagtctctgt gatttgtaac cagctgggat gtccaactgc tatcaaagcc 300	
actggatggg ctaattccag tgcaggttct ggacgcattt ggatggatca tgtttcttgt 360	
cgtgggaatg agtcagctct ttgggactgc aaacatgatg gatgggaaa gcatagtaac 420	
tgtactcacc aacaagatgc tggagtgact tgctcagatg gatccgattt ggaaatgagg 480	
ctgacgaatg gagggaaatg gtgtttctga agaatagaga tcaaattcca aggacagtgg 540	
ggaacagtgt gtgatgataa cttcaacatc aatcatgat ctgtggtttg taaacaactt 600	
gaatgtggaa gtgctgtcag tttctctggt tcagctaatt ttggagaagg ctctggacea 660	
atctggtttg atgatcttat atgcaacgga aatgagtcag ctctctggaa ctgcaaacat 720	
caaggatggg gaaagcataa ctgtgatcat gctgaggatg ctggagtgat ttgctcaaag 780	
ggagcagatc tgaacctgag actggtagat ggagtcactg aatgttcagg aagattagaa 840	
gtgagattcc aaggagaatg ggggacaata tgtgatgacg gctgggacag tcatgatgct 900	
gctgtggcat gcaagcaact gggatgtcca actgctatca ccgccattgg tcgagttaac 960	
gccagtgagg gatttggaca catctggctt gacagtgtt ottgccaggg acatgaacct 1020	
gcggtctggc aatgtaaaca coatgaatgg gaaagcatt attgcaatca caatgaagat 1080	
gctggcgtaa catgttctga tggatcagat ctggagctaa gacttagagg tggaggcagc 1140	
cgctgtgctg ggacagttga ggtggagatt cagagactgt tagggaaggt gtgtgacaga 1200	
ggctggggac tgaagaagc tgatgtggtt tgcaggcagc tgggatgtgg atctgcactc 1260	

ES 2 570 665 T3

(continuación)

SECUENCIA	ID N°
aaaacatcct atcaagtata ctccaaaatc caggcaacaa acatgtggct gtttctaagt 1320	
agctgtaacg gaaatgaaac ttctctttgg gactgcaaga actggcaatg ggggtggactt 1380	
acctgtgac actatgaaga agccaaaatt acctgctcag cccacagga acccagactg 1440	
gttgaggag acattccctg ttctggaagc gttgaagtga agcatggtga cacatggggc 1500	
tccgtctgtg attcggattt ctctctggaa gctgccagcg ttctatgag ggaattacag 1560	
tgtggcacag tctgtctctat cctgggggga gctcactttg gagagggaaa tggacagatc 1620	
tgggctgaag aattccagtg tgagggacat gagtcccatc tttcactctg cccagtagca 1680	
ccccgccag aaggaacttg tagccacagc agggatggtg gactagtctg ctcaagatac 1740	
acagaaattc gcttggtgaa tggcaagacc ccatgtgagg gcagagtga gctcaaaacg 1800	
cttaatgctt ggggatccct ctgcaactct cactgggaca tagaagatgc ccacgttctt 1860	
tgccaaacac ttaaatgtgg agttgcctt tctaccccag gaggagcaca ttttggaaaa 1920	
ggaaatggtc aggtctggag gcatatgttt cactgcactg ggactgagca gcacatggga 1980	
gattgtcctt taactgctct ggggtcctca ctatgtcctt cagggcaagt ggctctgta 2040	
atttgcctag gaaaccagtc ccaaacactg tctctgtgca attcatcctc tctgggcca 2100	
acaaggccta ccattccaga agaaagtgct gtggcctgca tagagagtgg tcaacttcgc 2160	
ttggtaaatg gaggaggtcg ctgtgctggg agagttagaga tttatcatga gggctcctgg 2220	
ggcaccatct gtgatgacag ctgggacctg agcagatgcc acgtgggtgt cagacagctg 2280	
ggctgtggag aggccattaa tgccactggt tctgctcatt ttggagaagg aacagggccc 2340	
atctggctgg atgagatgaa atgcaatgga aaagaatccc gcatttggca gtgccattca 2400	
catggctggg ggacagcaaaa ctgcaggcac aaggagatg caggagtat ctgctcagag 2460	
tteatgtctc tgagactgac cagtgaagcc agcagagagg cctgtgcagg gcgtctagaa 2520	
gttttttaca acggagcttg gggcagtggt ggcaggagta acatgtctga aaccactgtg 2580	
ggtgtggtgt gcaggcagct gggctgtgca gacaaagggg aatcaacc tgcacttta 2640	
gacaaggcca tgtccattcc catgtgggtg gacaatgttc agtgtccaaa aggacctgac 2700	
acgtgtggc agtgcctcct atctccatg gagaagagac tggccaggcc ctggaggag 2760	
acctggatca catgtgacaa caagatgaga ctacaagaag gaccacttc ctgttctgga 2820	
cgtgtggaga tctggcacgg aggttcctgg gggacagtgt gtagtactc ctgggacttg 2880	
aacgatgctc aggtggtgtg tcaacaactt ggtgtggtc cagctttgaa agcattcaaa 2940	
gaagcagagt ttggtcaggg gactggacc atatggctca atgaagtga gtgcaaaggg 3000	
aatgagtctt ccttgtggga ttgtcctgcc agacgctggg gccacagtga gtgtggacac 3060	
aaggaagacg ctgcagtgaa ttgcacagat atttcaacga acaaaacccc acaaaaagcc 3120	
acaacaggtc agtcatccct tattgcagtc ggaatcctt gagttgtct ctgggtcatt 3180	
ttcgtcgcct tattcttgac tcaaaagcga agacagagac agcggcttac agtttctca 3240	
agaggagaga acttagtcca ccaaattcaa taccgggaga tgaattcttg cctgaatgca 3300	
gatgatctgg acctaatgaa tctctcagga ggccattctg aggcacactg aaaaggaaaa 3360	
tgggaattta taaccagtg agccttgaag ataccttgat gaagacctgg acta 3414	

(continuación)

SECUENCIA	ID N°
<pre> 1 M S K L R M V L L E D S G S A D V R R H 1 atgagcaaaactcagaatggtgctacttgaagactctggatctgctgacgtcagaagacat 21 F V N L S P F T I A V V L L L R A C F V 61 ttgtcaacttgagtcccttcaactattgctgtggtcttacttctccgtgacctgtttgtc 41 T S S L G G T T K E L R L V D G E N K C 121 accagttctcttggaggeacaaccaaggagctgaggctagtggatgggtgaaaacaagtgt 61 S G R V E V K I Q E E W G T V C N N G W </pre>	<p>SEQ ID NO: 31 y 32</p>

(continuación)

SECUENCIA	ID N°
<p>181 agtgggagagtggaagtgaaaatccaggaggagtggggaacgggtgtgtaataatggctgg 81 S M E A V S V I C N Q L G C P T A I K A 241 agcatggaagcagctctctgtgatttgaaccagctgggatgtccaactgctatcaaaagcc 101 T G W A N S S A G S G R I W M D H V S C 301 actggatgggctaatccagtgacaggttctggaogcatttggatggatcatgtttctgt 121 R G N E S A L W D C K H D G W G K H S N 361 cgtgggaatgagctcagctcttgggactgcaaacatgatggatggggaagcatagtaac 141 C T H Q Q D A G V T C S D G S D L E M R 421 tgtactcaccaacaagatgctggagtgaacttgctcagatggatccgatttggaaatgagg 161 L T N G G N M C S G R I E I K F Q G Q W 481 ctgacgaatgggggaatagtgttctggaagaatagagatcaaattccaagagcagtg 181 G T V C D D N F N I N H A S V V C K Q L 541 ggaacagtgctgatgataactccaacatcaatcatgcatctgtggtttgtaaacactt 201 E C G S A V S F S G S A N F G E G S G P 601 gaatgtggaagtgtgctcagttctctggttcagctaatttggagaagctctggacca 221 I W F D D L I C N G N E S A L W N C K H 661 atctggttggatcttatatgcaaacgggaatgagtcagctctctggaactgcaaacat 241 Q G W G K H N C D H A E D A G V I C S K 721 caaggatggggaagcataactgtgatcatgctgagatgctggagtgatttgcctcaag 261 G A D L S L R L V D G V T E C S G R L E 781 ggagcagatctgagcctgagactggtagatggagtcactgaatgttcaggaagattagaa 281 V R F Q G E N G T I C D D G W D S H D A 841 gtgagttccaaggaatgggggacaatagtgtgatgacggctgggacagctcatgct 301 A V A C K Q L G C P T A I T A I G R V N 901 gctgtggcatgcaagcaactgggatgtccaactgctatcaccgocattggtcgagttac 321 A S E G F G H I W L D S V S C Q G H E P 961 gccagtgagggtttggacacatctggcctgacagtgcttcttgcagggacatgaacct 341 A V W Q C K H H E W G K H Y C N H N E D 1021 gcggtctggcaatgtaaacaccatgaatggggaagcattattgcaatcacaatgaagat 361 A G V T C S D G S D L E L R L R G G S 1081 gctggcgtaacatgtctgatggatcagatctggagctaaagacttagagggtggaggcgc 381 R C A G T V E V E I Q R L L G K V C D R 1141 cgctgtgctgggacagttgaggtggagattcagagactgttagggaaggtgtgtgacaga 401 G W G L K B A D V V C R Q L G C G S A L 1201 ggctgggactgaaagaagctgatgtggtttgcaggcagctgggatgtggatctgcaactc 421 K T S Y Q V Y S K I Q A T N M W L P L S 1261 aaaacactcctatcaagatatactccaaatccaggcaacaaacatgtggctgtttcgaagt 441 S C N G N E T S L W D C K N W Q W G G L 1321 agctgtaacgggaatgaaaacttctcttgggactgcaagaactggcaatggggtggactt 461 T C D H Y E E A K I T C S A H R E P R L 1381 acctgtgatcactatgaagaagcgaatccctgctcagccacagggaaccagactg 481 V G G D I P C S G R V E V K H G D T W G 1441 gttggaggagacattccctgttctggacggttgaagtgaagcaggtgacacatggggc 501 S V C D S D F S L E A A S V L C R E L Q 1501 tccgtctgtgattcagatttctctggaagctgcccagcttctatgacagggaattacag 521 C G T V S I L G G A H F G E G N G Q I 1561 tgtggcacagctcctctatcctgggggagctcacttggagagggaatggacagatc 541 W A E B F Q C E G H E S M L S L C P V A 1621 tgggctgaagaattccagtgtagggacatgagcccatcttcaactgcccagtagca 561 P R P R G T C S H S R D V G V V C S R Y 1681 ccccgcccagaaggaactgtgcccacagcagggatgttggagtagctgctcaagatc 581 T E I R L V N G K T P C E G R V E L K T 1741 acagaattcgttggatggaagaccatgtagggcagagtgtagctcaaacg 601 L N A W G S L C N S H W D I E D A H V L 1801 cttaatgctgggatccctctgcaactctcactgggacatagaagatgcccagttctt 621 C Q Q L K C G V A L S T P G G A H P G K 1861 tggcacaactcaaatgtagggagttgccccttctcaccaggagagcatttggaaaa 641 G N G Q V W R H M F H C T G T E Q H M G 1921 ggaatggtcaggtctggaggcagatgtttcactgcaactgggactggagcagcacatggga 661 D C P V T A L G A S L C P S G Q V A S V 1981 gattgtcctgtaactgctctgggtgcttcaactatgctcctcagggcaagtggcctctgta 681 I C S G N Q S Q T L S S C N S S S L G P 2041 atttgcctcaggaaaccagtcaccaaacactgtcctcgtgcaattcatcatctctgggccc 701 T R P T I P E E S A V A C I E S G Q L R 2101 acaaggcctaccattccagaagaagtgctgtggcctgcatagagagtggtcaactcgc 721 L V N G G G R C A G R V E I Y H E G S W 2161 ttggtaaatggaggagtgctgtgctgggagagttagatttatcatgagggtcctgg 741 G T I C D D S W D L S D A H V V C R Q L 2221 ggcacactctgtgatgacagctgggacctgagcagatgcccagtggtgtgcagacagctg 761 G C G E A I N A T G S A H F G E G T G P 2281 ggctgtggagaggccatataatgocactggttctgtctcatttggagaaggaaacaggggcc 781 I W L D E M K C N G K E S R I W Q C H S 2341 atctggctgagatgaaatgcaatggaaaagaatcccgacttggcagtgccattca 801 H G W G Q Q N C R H K E D A G V I C S E 2401 catggctggggcagcaaacctgacggcacaaggagatgacagagttatctgctcagag 821 F M S L R L T S E A S R E A C A G R L E 2461 ttcagctctctgagactgaccagtgaaagccagcagagagggcctgtgcagggcgtctagaa 841 V F Y N G A W G S V G R S N M S E T T V 2521 gtttttacacaggagcttggggcagtggtggcaggagtaacatgtctgaaaccactgtg 861 G V V C R Q L G C A D K G K I N P A S L 2581 ggtgtggtgacaggcagctgggctgtgcagacaaggggaaatcaacctgcatcttta 881 D K A M S I F M W V D N V Q C P K G P D 2641 gcaaggccatgtccattccatgtgggtggacaatgttcagtgctccaaaggacactgac</p>	

(continuación)

SECUCENCIA	ID N°
901 T L W Q C P S S P W E K R L A R P S E E 2701 acgctgtggcagtgcccatcatctccatgggagaagagactggccaggccctcggaggag 921 T W I T C D N K M R L Q E G P T S C S G 2761 acctggatcacatgtgacaacaagatgagactacaagaaggaccacctcctgttctgga 941 R V E I W H G G S W G T V C D D S W D L 2821 cgtgtggagatctggcacggagggttcctgggggacagtggtgtgatgactcctgggacttg 961 N D A Q V V C Q Q L G C G P A L K A F K 2881 aacgatgctcaggtgggtgtgcaacaacttgctgtggtccagctttgaaagcattcaaa 981 E A E F G Q G T G P I W L N E V K C K G 2941 gaagcagagtttggctcaggggactggaccatattggctcaatgaagtgaagtgcaaaggg 1001 N E S S L W D C P A R R W G H S E C G H 3001 aatgagttctcctgtgtgggattgtcctgcccagacgctggggccacagtgagtgaggacac 1021 K E D A A V N C T D I S T N K T P Q K A 3061 aagggaagcgcctgagtgcaattgcaagatatttcaacgaacaaaacccacaaaaagcc 1041 T T G Q S S L I A V G I L G V V L L V I 3121 acaacaggtcagtcctccttattgcaagcagtggaatccttggagttgttctcttggctcatt 1061 F V A L F L T Q K R R R Q R Q R L T V S S 3181 ttctgctcattattcttggactcaaaagcgaagacagagacagcggcttacagtttctca 1081 R G E N L V H Q I Q Y R E M N S C L N A 3241 agaggagagaacttagtcacaaattcaataccgggagatgaattcttgcctgaatgca 1101 D D L D L M N S S G G H S E A H 3301 gatgatctggaccctaatgaattcctcaggaggccattctgaggcacac	
1 MSKLRMVLLE DSGSADVRRH FVNLSPTLIA VVLLLRACFV TSSLGGTTKE 51 LRLVDGENKC SGRVEVKIQE EWGTVCNNGW SMEAVSVICN QLGCPAIIKA 101 TGNANSSAGS GRIWMDHVSC RGNESALWDC KHDGWGKHSN CTHQQDAGVT 151 CSDGSDLEMR LITNGNMCSG RIBIKRQGW GTVCDNFNI MHASVVCQQL 201 ECGSAVSPSG SANFEGSGSP IWFDDLICNG NESALWNCKH QGWGKHNCBH 251 AEDAGVICSK GADLSLRLVD GVTECSGRLE VRFQGEWGTI CDDGWDSDHA 301 AVACKQLGCP TAITAIGRVN ASEGFGHIWL DSVSCQGHPE AVWQCKHHEW 351 GKHYCNHNE AGVTCSDGSD LELRLRGGGS RCAGTVEVEI QRLLGKVCDR 401 GWLKEADV CRQLGCGSAL KTSYQVYSKI QAINMWFELS SCNGNETSLW 451 DCKNWQWGL TCDHYEBAKI TCSAHREPRL VGGDIPCSGR VEVKHGDTWG 501 SVCDSDFSL EASVLCRELO CGTVVSILOG AHFGEENGQI WAEBFQCEGH 551 ESHLSLCPVA PRPEGTCSHS RDVGVVCSRY TEIRLVNGKT PCEGRVELKT 601 LNAWGLSCLNS HWDIEDARVL CQQLKCGVAL STPGGAHFGK GNGQVWRHMF 651 HCTGTEQHMG DCFPTALGAS LCPSGQVASV ICSGNQSOTL SSCNSSSLGP 701 TRPTIPEESA VACIESGQLR LVNNGGRCAG RVEIYHEGSW GTICDSDMDL 751 SDAHVVCRQL GCGEAINATG SAHPGBGTGP IWLDEMKNCG KESRIWQCHS 801 HGWGQNCRH KEDAGVICSE FMSLRITSEA SREACAGRLE VFYNGAWGSV 851 GRSNMSETTV GVVCRQLGCA DKGKINPASL DKAMSIEMWV DNVQCFKQPD 901 TLNQCPSFPW EKRLARPSSE TWITCDNKMRLQEGPTSCSG RVEIWHGGSW 951 GTVCDSDWDL NDAQVVCQQL GCGPALKAFK BAEFGQGTGP IWLNEVKCKG 1001 NESSLWDCPA RRWGHSECGH KEDAANCTD ISTNKTPOKA TTGQSSLIIV 1051 GILGVVLLVI FVALFLTQKR RQRRLTVSS RGENLVHQIQ YREMNSCLNA 1101 DDLMLNSSG GHSEAH	SEQ ID NO: 32

Ejemplo 9. Clonación y caracterización de CD163 de simio a partir de células Vero.

Se usaron un cebador directo 5'simianCD163 (SEQ ID NO: 28) (5'-CACCGGAATGAGCAAACCTCAGAATGG-3' basado en CD163 humano) y un cebador inverso HuCD163-3'Kpn (SEQ ID NO: 29) (5'-TGCTCCGGTACCTAGTCCAGGTCTTCAT-CAAGGTATCTTA-3') para amplificar ADNc de CD163 de células Vero. El ARN celular total se preparó a partir de células Vero usando el kit RNeasy. Los parámetros de RT-PCR fueron los mismos que los descritos en el Ejemplo 4. Los productos de RT-PCR se clonaron direccionalmente en el vector pCDNA3.1D/V5/His/TOPO según las instrucciones del fabricante. Se secuenciaron ocho clones que contenían inserciones grandes, y se encontraron seis patrones de corte y empalme alternativo discretos. Estos patrones se ilustran gráficamente en la Figura 17.

Las seis variantes de corte y empalme alternativo difieren en la presencia o ausencia de tres exones, denominados E6, E105, y E83. Las omisiones de E6 o E105 no cambian el marco de lectura, mientras que la omisión de E83 lo cambia. También se observaron patrones similares a v2 y/o v3 en células porcinas, murinas, humanas y MARC-145 de mono verde africano. Los patrones v4 y v5 carecen del exón de 105 nucleótidos que codifica la región transmembrana hidrófoba. Estos ADNc fueron incapaces de hacer que las células BHK fueran permisivas a la infección por VSRRP en un ensayo de transfección transitoria, probablemente debido a que CD163 se secreta en vez de quedar unido a la membrana. Aunque las moléculas de CD163 que carecen de una región transmembrana parecen no ser funcionales como factores de permisividad celular, es posible que tengan utilidad bien en la neutralización directa de virus (similar a anticuerpos neutralizantes), o como un inmunógeno para la inducción de anticuerpos anti-CD163 que puedan bloquear la infección viral del animal hospedador.

ES 2 570 665 T3

5 La variante de corte y empalme alternativo más larga, v7, contiene los tres exones E6, E105, y E83. Este nuevo ADNc de CD163 de células Vero codifica un polipéptido de 1153 aminoácidos de longitud. Cuando se compara con las secuencias en la base de datos de GenBank, la secuencia de aminoácidos de CD163v7 de Vero es un 95,4 % idéntica a CD163 humano (Z22968 de GenBank), un 83,7 % idéntica a CD163 de cerdo (AJ311716 de GenBank), y un 72,1 % idéntica a CD163 de ratón (AF274883 de GenBank). Las secuencias de nucleótidos y de ácidos nucleicos de las seis variantes de corte y empalme alternativo encontradas en células Vero se proporcionan a continuación (SEQ ID NO: 33-44).

SECUENCIA	ID N°
<p> 1 M S K L R M V L L E D S G S A D V R R H 1 ATGAGCAAACCTCAGAATGGTGTCTACTTGAAGACTCTGGATCTGCTGACGTCAGAAGACAT 21 F V N L S P F T I A V V L L L R A C F V 61 TTTGTCAACTTGAGTCCCTTCACTATTGCTGTGGTCTTACTTCTCCGTGCCTGTTTGTGTC 41 T S S L G G T T K E L R L V D G E N K C 121 ACCAGTCTCTTGGAGGAACAACCAAGGAGCTGAGGCTAGTGGATGGTGA AAAACAAGTGT 61 S G R V E V K I Q E E W G T V C N N G W 181 AGTGGGAGAGTGGAAAGTGA AAAATCCAGGAGGAGTGGGGAACGGTGTGTAATAATGGCTGG 81 S M E A V S V I C N Q L G C P T A I K A 241 AGCATGGAAGCAGTCTCTGTGATTGTGTAACCAGCTGGGATGTCCA ACTGCTATCAAAGCC 101 T G W A N S S A G S G R I W M D H V S C 301 ACTGGATGGGCTAATCCAGTGCAGGTTCTGGACGCATTTGGATGGATCATGTTTCTTGT 121 R G N E S A L W D C K H D G W G K H S N 361 CGTGGGAATGAGTCAGCTCTTTGGGACTGCAAACATGATGGATGGGGAAGCATAGTAAC 141 C T H Q Q D A G V T C S D G S D L E M R 421 TGTACTCACCAACAAGATGCTGGAGTAACTTGCTCAGATGGATCCGATTTGGAAATGAGG 161 L T N G G N M C S G R I E I K F Q G Q W 481 CTGACGAATGGAGGGAATATGTGTTCTGGAAGAATAGAGATCAAATTC AAGGACAGTGG 181 G T V C D D N F N I N H A S V V C K Q L 541 GGAACAGTGTGTGATGATAACTTCAACATCAATCATGCATCTGTGGTTTGTAAACA ACTT 201 E C G S A V S F S G S A N F G E G S G P 601 GAATGTGGAAGTGTCTGTCTGAGTTTCTCTGGTTCA GCTAATTTTGGAGAAGGCTCTGGACCA 221 I W F D D L I C N G N E S A L W N C R H 661 ATCTGGTTTGATGATCTTATATGCAACGGAAATGAGTCAGCTCTCTGGA ACTGCAAACAT </p>	<p>SEQ ID NO: 33 y 34</p>

(continuación)

SECUENCIA	ID N°
<p>241 Q G W G K H N C D H A E D A G V I C S K 721 CAAGGATGGGGAAAGCATAACTGTGATCATGCTGAGGATGCTGGAGTGATTGCTCAAAG 261 G A D L S L R L V D G V T E C S G R L E 781 GGAGCAGATCTGAGCCTGAGACTGGTAGATGGAGTCACTGAATGTTTCAGGAAGATTAGAA 281 V R F Q G E W G T I C D D G W D S H D A 841 GTGAGATTCCAAGGAGAATGGGGGACAATATGTGATGACGGCTGGGACAGTCATGATGCT 301 A V A C K Q L G C P T A I T A I G R V N 901 GCTGTGGCATGCAAGCAACTGGGATGTCCTCAACTGCTATCACCGCCATTTGGTCGAGTTAAC 321 A S E G F G H I W L D S V S C Q G H E P 961 GCCAGTGAGGGATTTGGACACATCTGGCTTGACAGTGTCTTCCAGGGACATGAACCT 341 A V W Q C K H H E W G K H Y C N H N E D 1021 GCGTCTGGCAATGTAACACCCATGAATGGGGAAAGCATTATTGCAATCACAATGAAGAT 361 A G V T C S D G S G L E L R L R G G G S 1081 GCTGGCGTAACATGTTCTGATGGATCAGGCTCTGGAGCTAAGACTTAGAGGTGGAGGCAGC 381 R C A G T V E V E I Q R L L G K V C D R 1141 CGCTGTGCTGGGACAGTTGAGGTGGAGATTGAGAGACTGTTAGGGAAGGTGTGTGACAGA 401 G W G L K E A D V V C R Q L G C G S A L 1201 GGCTGGGACTGAAAGAAGCTGATGTGGTTGACAGGACGCTGGGATGTGGATCTGCACTC 421 K T S Y Q V Y S K I Q A T N M W L F L S 1261 AAAACATCCTATCAAGTATACTCCAAAATCCAGGCAACAAACATGTGGCTGTTCTAAGT 441 S C N G N E T S L W D C K N W Q W G G L 1321 AGCTGTAACGGAAATGAAACTTCTCTTTGGGACTGCAAGAAGCTGGCAATGGGGTGGACTT 461 T C D H Y E E A K I T C S A H R E P R L 1381 ACCTGTGATCACTATGAAGAAGCCAAAATTACCTGCTCAGCCACAGGGAAACCCAGACTG 481 V G G D I P C S G R V E V K H G D T W G 1441 GTTGGAGGAGACATTCCTCTGTTCTGAGCGCTTGAAGTGAAGCATGGTGACACATGGGGC 501 S V C D S D F S L E A A S V L C R E L Q 1501 TCGTCTGTGATTCGGATTTCTCTCTGGAAGCTGCGAGCGTTCTATGCAGGGAAATACAG 521 C G T V V S I L G G A H F G E G N G Q I 1561 TGTGGCACAGTCTCTATCCTGGGGGAGCTCACTTTGGAGAGGGAAATGGACAGATC 541 W T E E F Q C E G H E S K L S L C P V A 1621 TGGACTGAAGAATTCAGTGTGAGGGACATGAGTCCCATCTTTCACTCTGCCAGTAGCA 561 P R P E G T C S H S R D V G V V C S R Y 1681 CCCCGCCAGAAGGAATGTAGCCACAGCAGGGATGTGGAGTAGTCTGCTCAAGATAC 581 T E I R L V N G K T P C E G R V E L K T 1741 ACAGAAATTCGCTTGGTGAATGGCAAGACCCCATGTGAGGGCCAGAGTGGAGCTCAAACCG 601 L N A W G S L C N S H W D I E D A H V L 1801 CPTAAAGCCCTGGGGATCCCTCTGCAACTCTCACTGGGACATAGAAGATGCCACATTTCTT 621 C Q Q L K C G V A L S T P G G A H F G K 1861 TGCCAACAACHTAAATGTGGAGTTGCCCTTTCTACCCAGGAGGAGCACATTTTGGAAAA 641 G N G Q V W R H M P H C T G T E Q H M G 1921 GGRAATGGTCAGGTCTGGAGGCATATGTTTCACTGCACTGGGACTGAGCAGCACATGGGA 661 D C P V T A L G A S L C P S G Q V A S V 1981 GATTTGCTCTGTAACCTGCTCTGGTGTCTCACTATGTCCTTCAGGGCAAGTGGCCCTCTGTA 681 I C S G N Q S Q T L S S R N S S S L G P 2041 APTTGTCTCAGGAACCAAGTCCCAAACACTGTCTCTGCGCAATTCATCATCTCTGGGCCCA 701 T R P T I P E E S A V A C I E S G Q L R 2101 ACAAGGCTTACCATTCCAGAAGAAAGTGTGTGGCCCTGCATAGAGAGTGGTCAACTTCCG 721 L V N G G G R C A G R V E I Y H E G S W 2161 TTGGTAAATGGAGAGGTTCGCTGTGCTGGGAGAGTAGAGATTTATCATGAGGGCTCCTGG 741 G T I C D D S W D L S D A H V V C R Q L 2221 GGCACCATCTGTGATGACAGCTGGGACCTGAGCGATGCCACGTTGGTGTGCAGACAGCTG 761 G C G E A I N A T G S A H F G E G T G P 2281 GCGTGTGGAGGGCCATTAATGCCACTGGTTCTGCTCATTTTGGAGAAGGAACAGGGCCC 781 I W L D E M K C N G K E S R I W Q C H S</p>	

(continuación)

SECUENCIA	ID Nº
<p>2341 ATCTGGCTGGATGAGATGAAATGCAATGGAAAAGAATCCCGCATTGGCCAGTGCCATTCA 801 H G W G Q Q N C R H K E D A G V I C S E 2401 CATGGCTGGGGGCAGCAAACTGCAGGCACAAGGAGGATGCAGGAGTTATCTGCTCAGAG 821 F M S L R L T S E A S R E A C A G R L E 2461 TTCATGTCTCTGAGACTGACCAGTGAAGCCAGCAGAGAGGCCCTGTGCAGGGCGTCTAGAA 841 V F Y N G A W G S V G R S N M S E T T V 2521 GTTTTTIACAACGGAGCTTGGGGCAGTGTGGCCAGGAGTAACATGTCTGAAACCACTGTG 861 G V V C R Q L G C A D K G K I N S A S L 2581 GGTGTAGTGTGCAGGCAGCTGGGCTGTGCAGACAAGGGAAAATCAACTCTGCATCTTTA 881 D K A M S I P M W V D N V Q C P K G F D 2641 GACAAGGCCATGTCCATTCATTCATGGGGTGGACAATGTTTCACTGTCCAAAAGGACCTGAC 901 T L W Q C P S S P W E K R L A R P S E E 2701 ACGCTGTGGCAGTGCATTCATTCATGGGAGAAGAGACTGGCCAGGCCCTCGGAGGAG 921 T W I T C D N K M R L Q E G P T S C S G 2761 ACCTGGATCAGATGTGACAACAAGATGAGACTACAAGAAGGACCCACTTCTGTCTTGGGA 941 R V E I W H G G S W G T V C D D S W D L 2821 CGTGTGGAGATCTGGCAGGGAGGTCTCTGGGGACAGTGTGTGATGACTCTGGGACTTG 961 N D A Q V V C Q Q L G C G P A L K A F K 2881 AACGATGCTCAGTGGTGTGTCAACAACCTTGGCTGTGTCCAGCTTTGAAAGCATTCAA 981 E A E F G Q G T G P I W L N E V K C E G 2941 GAAGCAGAGTTTGGTCAGGGGACTGGACCCATATGGCTCAATGAAGTGAAGTGGGAAGGG 1001 N E S S L W D C P A R R W G H S E C G H 3001 AATGAGTCTTCTTGTGGGATGTCTGCCAGACGCTGGGGCCACAGTGTGTGGACAC 1021 K E D A A V N C T D I S T R K T P Q K A 3061 AAGGAAGACGCTGCAGTGAATTGCACAGATATTTCAAACGGCAGCAAAACCCCAAAAAGCC 1041 T T G Q S S L I A V G I L G V V L L A I 3121 ACAACAGGTGAGTCACTCCCTTATTGTCAGTCGGAATCCTTGGAGTTGTTCTCTTGGCCATT 1061 F V A L F L T Q K R R Q R Q R L T V S S 3181 TTCGTGCAFTATTCTTACTGACTCAAAAGCGAAGACAGAGACAGCGGCTTACAGTTTCTCTCA 1081 R G E N L V H Q I Q Y R E M N S C L N A 3241 AGAGGAGAGAAGTCTAGTCCACCAAATTCATAACCGGAGATGAATTCTTGCCTGAATGCA 1101 D D L D L M N S S G G H S B A H 3301 GATGATCTGGACCTAATGAATTCCTCAGGAGGCCATTCTGAGGCACAC</p>	
<p>1 MSKLRMVLLE DSGSADVRRH FVNLSPTTIA VVLLLRACFV FSSLGGTTKE LRLVDGENKC 61 SGRVEVKIQE EWGTVCMNGW SMEAVSVICN QLGCPATAKA TGWANSAGS GRIWMDHVSC 121 RGNESALWDC KHDGNGKHSN CTHQQDAGVT CSDGSDLEMR LTNGGNMCSG RIEIKPQGW 181 GTVCCDNFNI NHASVVCQQL ECGSAVSFSG SANFGEBSGP IWFDDLICNG NESALWNCKH 241 QGWGKHNCDH AEDAGVICSK GADLSLRLVD GVTECSGRLE VRFQGEWGTI CDDGWDSHDA 301 AVACKQLGCP TAITAIGRVN ASEGFHGIWL DSVSCQGHPE AVWQCRHHEW GKHYCNHNE 361 AGVTCSDGSG LELRLRGGGS RCAGTVEVEI QRLGKVCDR GWLKEADV CRQLGCSAL 421 KTSYQVYSKI QATNMWFLS SCNGNETSLW DCKNWQWGL TCDHYEAKI TCSAHREPRE 481 VGGDIPCSGR VEVKHGDTWG SVCDSDPSLE AASVLCRELO CGTVVVSILGG AHFEGNGQI 541 WTEEFQCEGH ESHLSLCPVA PRPBTCSHS RDVGVVCSRY TEIRLVNGKT PCBGRVELKT 601 LNAWGLCNS HWDIEDAHLV CQQLKCGVAL STPGGAHPGK GNGQVWRHMF HCTGTBOHMG 661 DCPVTALGAS LCPGQVASV ICSGNQSQTL SSRNSSSLGP TRPTIPEESA VACIESGQLR 721 LVNGGGRCAG RVEIYHGGSW GTICDDSWDL SDAHVVCRQL GCGEAINATG SAHPSBGTGP 781 IWLDEMKNCG KESRIWQCHS HGWQQNCRH KEDAGVICSE FMSLRLTSEA SREACAGRLE 841 VFYNGAWGSV GRSNMSETTV GVVCRQLGCA DRKINSASL DKAMSIPMW DNVQCPKGF 901 TLWQCPSSPW EKRLARPSEE TWITCDNKR LQRPSTCSG RVEIWHGGSW GTVCDDSWDL 961 NDAQVVCQQL CGCPALKAFK EAPFGGTGP IWLNEVRCEG NESSLWDCFA RRWGHSECGH 1021 KEDAANVCTD ISTRKTPQKA TTQSSLIIV GILGVLLAI FVALFLTKR RQRQLTVSS 1081 RGENLVHQIQ YREMNCSLNA DDLMLNSSG GHSEAH</p>	<p>SEQ ID NO: 34</p>

ES 2 570 665 T3

(continuación)

SECUENCIA	ID N°
<p> 1 M S K L R M V L L E D S G S A D V R R H 1 ATGAGCAAACTCAGAATGGTGTACTTGAAGACTCTGGATCTGCTGACGT CAGAAGACAT 21 F V N L S P F T I A V V L L L R A C F V 61 TTGTCAACTTGAGTCCCTTCACTATGCTGTGGTCTEACTTCTCCGTGCCGTGTTTGTCT 41 T S S L G G T T K E L R L V D G E N K C 121 ACCAGTTCTCTGGAGGAACAACCAAGGAGCTGAGGCTAGTGGATGCTGAAAACAAGTGT 61 S G R V E V K I Q E E W G T V C N N G W 181 AGTGGGAGAGTGAAGTGAATAATCCAGGAGGAGTGGGGAACGGTGTGTAATAATGGCTGG </p>	<p>SEQ ID NO: 35 y 36</p>

(continuación)

SECUENCIA	ID N°
<p>81 S M E A V S V I C N Q L G C P T A I K A 241 A G C A T G G A A G C A G T C T C T G T G A T T T G T A A C C A G C T G G G A T G T C C A A C T G C T A T C A A A G C C 101 T G W A N S S A G S G R I W M D H V S C 301 A C T G G A T G G G C T A A T T C C A G T G C A G G T F C T G G A C G C A T T T G G A T G G A T C A T G T T T C T T G T 121 R G N E S A L W D C K H D G W G K H S N 361 C G T G G A A T G A G T C A G C T C T T T G G G A C T G C A A A C A T G A T G G A T G G G A A A G C A T A G T A A C 141 C T H Q Q D A G V T C S D G S D L E M R 421 T G T A C T C A C C A C A A G A T G C T G G A G T A A C T T G C T C A G A T G G A T C C G A T T T G G A A T G A G G 161 L T N G G N M C S G R I E I K F Q G Q W 481 C T G A C G A A T G G A G G A A T A T G T T C T G G A A G A A T A G A G A T C A A A T T C C A A G G A C A G T G G 181 G T V C D D N F N I N H A S V V C K Q L 541 G G A A C A G T G T G C A T G A T A A C T T C A A C A T C A A T C A T G C A T C T G T G G T T T G T A A A C A C T T 201 E C G S A V S F S G S A N F G E G S G P 601 G A A T G T G G A A G T G C T G C A G T T T C T C T G G T T C A G C T A A T T T T G G A G A A G G C T C T G G A C C A 221 I W F D D L I C N G N E S A L W N C K H 561 A T C T G G T T T G A T G A T C F T A T A T G C A A C G G A A T G A G T C A G C T C T G G A A C T G C A A A C A T 241 Q G W G K H N C D H A E D A G V I C S K 721 C A A G G A T G G G A A A G C A T A A C T G T G A T C A T G C T G A G G A T G C T G G A G T A T T G C T C A A A G 261 G A D L S L R L V D G V T E C S G R L E 781 G G A G C A G A T C G A G C C T G A G A C T G G T A G A T G G A G T C A C T G A A T G T T C A G G A A G A T T A G A A 281 V R F Q G E W G T I C D D D G W D S H D A 841 G T G A G A T T C C A A G G A A T G G G G A C A A T A T G T A T G A C G G C T G G G A C A G T C A T G A T G C T 301 A V A C K Q L G C P T A I T A I G R V N 901 G C T G T G C A T G C A A G C A A C T G G G A T G P C A A C T G C T A T C A C C G C C A T T G G T C G A G T T A A C 321 A S E G F G H I W L D S V S C Q G H E P 961 G C C A G T G A G G G A T T T G G A C A C A T C T G G C T T G A C A G T G T T T C T T G C A G G G A C A T G A A C C T 341 A V W Q C K H H E W G K H Y C N H N E D 1021 G C G G T C T G G C A T T A A A C C A C C A T G A A T G G G A A A G C A T T A T T G C A A T C A C A A T G A G A T 361 A G V T C S D G S D L E L R L R G G G S 1081 G C T G G C T A A C A T G T T C T G A T G G A T C A G A T C T G G A C T A A G A C T T A G A G T G G A G G C A G C 381 R C A G T V E V E I Q R L L G K V C D R 1141 C G C T G T G C T G G G A C A G T T G A G G T G A G A T T C A G A G A C T G T T A G G G A A G G T G T G T G A C A G A 401 G W G L K E A D V V C R Q L G C G S A L 1201 G G C T G G G A C T G A A A G A A G C T G A T G T G G T T G C A G G C A G C T G G G A T G T G G A T C T G C A C T C 421 K T S Y Q V Y S K I O A T N M W L F L S 1261 A A A A C T C C T A T C A A G T A T A C T C C A A A T C C A G G C A C A A A C A T G T G G C T G T T C A A G T 441 S C N G N E T S L W D C K N W Q W G G L 1321 A G C T G T A A C G G A A T G A A A C T T C T C T T T G G G A C T G C A A G A A C T G G C A T G G G G T G G A C T T 461 T C D H Y E E A K I T C S A H R E P R L 1381 A C C T G T G A T C A C T A T G A A G A A G C C A A A T T A C C T G C T C A G C C C A C A G G G A A C C C A G A C T G 481 V G G D I P C S G R V E V K H G D T W G 1441 G T T G G A G A G A C A T T C C C T G T T C T G G A C G C G T T G A A G C A T G G T G A C A C A T G G G G C 501 S V C D S D F S L E A A S V L C R R L Q 1501 T C C G T C T G T G A T T G G A T T C T C T C T G G A A G C T G C C A G C G T T C A T G C A G G A A T T A C A G 521 C G T V V S I L G G A H F G E G N G Q I 1561 T G T G G C A C A G T C G T C T A T C C T G G G G G A G C T C A C T T T G G A G A G G G A A A T G G A C A G A T C 541 W T E B F Q C E G H E S H L S L C P V A 1621 T G G A C T G A A G A A T T C C A G T G T G A G G G A C A T G A G T C C C A T C T T T C A C T C T G C C C A G T A G C A 561 P R P E G T C S H S R D V G V V C S R Y 1681 C C C C G C C C A G A A G G A A C T T G T A G C C A G C A G G G A T G T T G G A G T A G T C T G C T C A A G A T A C 581 T E I R L V N G K T P C E G R V E L K T 1741 A C A G A A T T C G C T T G G T G A A T G G C A A G C C C A T G T G A G G G C A G A G T G G A G C T C A A A C G S 601 L N A W G S L C N S H W D I E D A H V L 1801 C T T A A T C C C T G G G G A T C C C T C T G C A A C T C T C A C T G G G A C A T A G A A G A T G C C C A C G T T C T T 621 C Q L K C G V A L S T P G G A H F G K 1861 T G C C A A C A A T T A A A T G G G A G T T G C C C T T C T A C C C A G G A G G A C A C A T T T T G G A A A A 641 G N G Q V W R H M F H C T G T E Q H M G 1921 G G A A A T G G T C A G G T C T G G A G G C A T A T G T T C A C T G C A C T G G G A C T G A G C A G C A C A T G G G A 661 D C P V T A L G A S L C P S G Q V A S V 1981 G A T T G T C C T G T A A C T G C T C T G G G T G C T T C A C T A T G T C C T T C A G G G C A A G T G C C C T C T G T A 681 I C S G N Q S Q T L S S C N S S S L G P 2041 A T T T G C T C A G G A A C C A G T C C A A A C A C T G T C C T C B T G C A A T T C A T C A T C T C T G G G C C C A 701 T R P T I P E E S A V A C I E S G Q L R 2101 A C A A G G C C T A C C A T T C C A G A A A A G T G C T G T G G C C T G C A T A G A G A G T G G T C A A C T T C G C 721 L V N G G R C A G R V E I Y H E G S W 2161 T T G G T A A A T G G A G G A G T G C T G T G C T G G G A G A T A G A G A T T A T C A T A G G G G C T C T G G 741 G T I C D D S W D L S D A H V V C R Q L 2221 G C C A C C A T C T G T G A T G A C A G C T G G G A C C T G A G C G A T G C C C A C G T G G T G T G C A G A C A G C T G 761 G C G E A I N A T G S A H F G E G T G R 2281 G G C T G T G A G A G G C C A T T A T G C C A C T G G T T C T G C T A T T T T G G A G A A G G A A C A G G G C C C 781 I W L D E M K C N G K E S R I W Q C H S 2341 A T C T G G C T G G A T G A G A T G A A A T G C A A T G G A A A A G A A T C C C G C A T T T G G C A G T G C C A T T C A 801 H G W G Q N C R H K E D A G V I C S E 2401 C A T G G C T G G G G C A G C A A A C T G C A G G C A C A A G G A G A T G C A G G A G T T A T C T G C T C A G A G 821 F M S L R L T S E A S R E A C A G R L E 2461 T T C A T G T C T G A G A C C C A G T G A A G C C A G C A G A G A G G C C T G T G C A G G C G T C T A G A A 841 V F Y N G A W G S V G R S N M S E T T V 2521 G T T T T T A C A A C G G A G C T T G G G G C A G T G T T G G C A G G A T A A C A T G T C T G A A A C C A C T G T G 861 G V V C R Q L G C A D K G K I N S A S L 2581 G G T G A G T G T G C A G C A G C T G G C T G T G C A G A C A A A G G A A A T C A A C T C T G C A T C T T T A 881 D K A M S I P M W V D N V Q C P K G E D 2641 G A C A A G G C C A T G T C C A T T C C C A T G T G G G T G G A C A A T G T T C A G T G T C C A A A A G G A C C T G A C 901 T L W Q C P S S P W E K R L A R P S E E</p>	

(continuación)

SECUENCIA	ID N°
<p>2701 ACGCTGTGGCAGTGCCCATCATCTCCATGGGAGAAGAGACTGGCCAGGCCCTCGGAGGAG 921 T W I T C D N K M R L Q E G P T S C S G 2761 ACCTGGATCACATGTGACAACAAGATGAGACTACAGAAGGACCCACTTCCTGTTCTGGA 941 R V E I W H G G S W G T V C D D S W D L 2821 CGTGTGGAGATCTGGCAGGAGGTTCTGGGGACAGTGTGTGATGACTCCTGGGACTTG 961 N D A Q V V C Q Q L G C G P A L K A P K 2881 AACGATGCTCAGGTGGTGTGTCAACAACCTGGCTGTGGTCCAGCTTGAAAGCATTCAAA 981 E A E F G Q G T G P I W L N E V K C K G 2941 GAAGCAGAGTTTGGTCAGGGGACTGGACCCATATGGCTCAATGAAGTGAAGTGCAAAGGG 1001 N E S S L W D C P A R R R W G H S E C G H 3001 AATGAGTCTTCTTGTGGGATTGTCTCGCCAGACGCTGGGGCCACAGTGAAGTGTGGACAC 1021 K E D A A V N C T D I S T R K T P Q K A 3061 AAGGAAGACCGTCAGTGAATTCACAGATATTTCAACCGCAAACCCCAAAAAGCC 1041 T T G Q S S L I A V G I L G V V L L A I 3121 ACAACAGGTCACTCATCCCTTATTGCAGTCGGAATCCTTGGAGTTGTCTCTTGGCCATT 1061 F V A L F L T Q K R R Q R Q R L T V S S 3181 TTCGTGCACTTATTCTGACTCAAAAAGCGAAGACAGAGACAGCGGCTTACAGTTTCCTCA 1081 R G E N L V H Q I Q Y R E M N S C L N A 3241 AGAGGAGAGAAGTCCACCAAATTCATACCGGGAGATGAATTCCTTGCCTGAATGCA 1101 D D L D L M N S S E N S N E S A D F N A 3301 GATGATCTGGACCTAATGAATTCCTCAGAAAATTCATGAGTCAAGTCAATGCT 1121 A E L I S V S K F L P I S G M E K E A I 3361 GCTGAACTAATTTCTGTGCTAAATTTCTTCTTATTCTTGGAAATGGAAAAGGAGGCCATT 1141 L R H T E K E N G N L 3421 CTGAGGCACACTGAAAAGCAAATGGGAATTA</p>	
<p>1 MSKLRMVLLE DSGSADVRRH FVNLSPTIA VVLLLRACFV TSSLGGTTKE LRLVDGENKC 61 SGRVEVKIQE EWGTVCNNGW SMEAVSVICW QLGCPTAIKA TGWANSSAGS GRIWMDHVSC 121 RGNESALWDC KHDGWGKHSN CTHQODAGVT CSDGSDLEMR LTNGGNMCSG RIEIKFQGGW 181 GTVCDNFNI NHASVVCQQL ECGSAVSFSG SANFGBGSGP IWFDDLICNG NESALWNCKH 241 QGWSGKNCNDH AEDAGVICSK GADLSLRLVD GVTECSGRLE VRFQGEWGTI CDDGWDSHDA 301 AVACKQLGCP TAITAIGRVN ASEGFQHIWL DSVSCQGHPE AVWQCKIHEW GKHYCNHNEO 361 AGVTCSDGSD LELRLRGGGS RCAGTVEVEI QRLLGRKVCOR GWGLKEADV CRQLGCGSAL 421 KTSYQVYSKI QATNMWLFSL SCNGNETSLW DCKNWQWGL TCDHYEAKI TCSAHREPRL 481 VGGDIPCSGR VEVKRGDTWG SVCSDSDFSL AASVLCRELO CGTVVSIJGG AHFGEENGQI 541 WTEEPQCEGH ESHLSLCPVA PRPEGTCSHS RDVGVVCSRY TEIRLVNGKT PCEGRVELKT 601 LNAWGLCNS HWDIEDAHL CQQLKCGVAL STPGGAHFGK GNGQVWRHMF HCTGTQOHMG 661 DCPVTALGAS LCPGQVAVS ICNGNSQTL SSCNSSLGP TRPTIPEESA VACIBSQQLR 721 LVNGGRCAG RVEIYHEGSW GTICDDSWDL SDAHVVCRQL CGGBAINATG SAHFGEETGP 781 IWLDEMCKNG KESRIWQCHS HGWGQQNCRH KEDAGVICSE FMSLRILTSEA SREACAGRLE 841 VFYNGANGSV GRSNMSETTV GVVCRQLGCA DKGKINSASL DKAMSIEMWV DNVQCPKQPD 901 TLWQCFSSPW EKRLARPSEE TWITCDNKMR LQEGPTSCSG RVEIWHGGSW GTVCDDSWDL 961 NDAQVVQQQL GCGPALKAPK EAEPGQGTGP IWLNEVKCKG NESSLWDCPA RRWGHSECGH 1021 KEDAAVNCTD ISTRKTPQKA TTGQSSLIAY GILGVLLAI FVALFLTQKR RQRQLTVSS 1081 RGENLVHQIQ YREMNNSCLNA DDLMLNSSE NSNESADFNA AELISVSKFL PISGMEKEAI 1141 LRHTEKENG N L</p>	<p>SEQ ID NO: 36</p>

(continuación)

SECUENCIA	ID N°
<p>1 M S K L R M V L L E D S G S A D V R R H 1 ATGAGCAAACTCAGAATGGTGCTACTTGAAGACTCTGGATCTGCTGACGTCAGAAGACAT 21 F V N L S P F T I A V V L L L R A C F V 61 TTTGTCAACTTGAGTCCCTTCACTAFTGCTGTGGTCTTACTTCTCCGTCCTGTTTGTGTC 41 T S S L G G T T R E L R L V D G E N K C 121 ACCAGTCTCTTGGAGGAACAACCAAGGAGCTGAGGCTAGTGGATGGTGAACAACAAGTGT 61 S G R V E V K I Q E E W G T V C N N G W 181 AGTGGGAGAGTGAAGTGAATAATCCAGGAGGAGTGGGAAACGGTGTGTAATAATGGCTGG 81 S M E A V S V I C N Q L G C P T A I K A 241 AGCATGGAAGCAGTCTCTGTGATTTGTAACCCAGCTGGGATGTCCAACCTGCTATCAAAGCC 101 T G W A N S S A G S G R I W M D H V S C 301 ACTGGATGGGCTAATTCAGTGCAGGTTCTGGACGCATTTGGATGGATCATGTTTCTTGT 121 R G N E S A L W D C K H D G W G K H S N 361 CGTGGGAATGAGTCAGCTCTTTGGGACTGCAACATGATGGATGGGAAAGCATAGTAAC 141 C T H Q Q D A G V T C S D G S D L E M R 421 TGTACTCACCAACAAGATGCTGGAGTAACTTGCTCAGATGGATCCGATTTGGAATGAGG 161 L T N G G N M C S G R I E I K F Q G Q W 481 CTGACGAATGGAGGGAATATGTGTTCTGGAAGAATAGAGATCAAATCCAAGGACAGTGG 181 G T V C D D N F N I N H A S V V C K Q L 541 GGAACAGTGTGTGATGATAACTTCAACATCAATCATGCATCTGTGGTTTGTAAACAACTT 201 E C G S A V S P S G S A N F G E G S G P 601 GAATGTGGAAGTGTCTGTCAGTTTCTCTGGTTCAGCTAATTTGGAGAAGGCTCTGGACCA 221 I W F D D L I C N G N E S A L W N C K H 661 ATCTGGTTTGTATGATCTTATATGCAACGGAAATGAGTCAGCTCTCTGGAACCTGCAACAT</p>	<p>SEQ ID NO: 37 y 38</p>

(continuación)

SECUENCIA	ID N°
<p>241 Q G W G K H N C D H A E D A G V I C S K 721 CAAGGATGGGAAAGCATAACTGTGATCATGCTGAGGATGCTGGAGTGATTGCTCAAAG 261 G A D L S L R L V D G V T E C S G R L E 781 GGAGCAGATCTGAGCCTGAGACTGGTAGATGGAGTCACTGAATGTTGAGGAAGATTAGAA 281 V R F Q G E W G T I C D D G W D S H D A 841 GTGAGATTCCAAGGAGAATGGGGACAATATGTGATGACGGCTGGGACAGTCATGATGCT 301 A V A C K Q L G C P T A I T A I G R V N 901 GCTGTGGCATGCAAGCAACTGGGATGTCCAAGTCTATCACCGCCATGGTCGAGTTAAC 321 A S E G F G H I W L D S V S C Q G H E P 961 GCCAGTGAGGGATTGGACACATCTGGCTTGACAGTGTCTTCCAGGGACATGAACCT 341 A V W Q C K H H E W G K H Y C N H N E D 1021 GGGTCTGGCAATGTAAACACCATGAATGGGAAAGCATTATTGCAATCACAATGAAGAT 361 A G V T C S D G S D L E L R L R G G G S 1081 GCTGGCGTAACATGTTCTGATGGATCAGATCTGGAGCTAAGACTTAGAGGTGGAGGCAGC 381 R C A G T V E V E I Q R L L G K V C D R 1141 CGCTGTGCTGGGACAGTTGAGGTGGAGATTCCAGAGACTGTTAGGGAAGGTGTGTGACAGA 401 G W G L K E A D V V C R Q L G C G S A L 1201 GGCTGGGGACTGAAAAGAGCTGATGTGGTTTGCCAGGCAGCTGGGATGTGGATCTGCACIC 421 K T S Y Q V Y S K I Q A T N M W L F L S 1261 AAAACATCCTATCAAGTATACTCCAAAATCCAGGCAACAAACATGTGGCTGTTCTAAGT 441 S C N G N E T T S L W D C K N W Q W G G L 1321 AGCTGTAAACGGAAATGAAACTTCTCTTTGGGACTGCAAGAACTGGCAATGGGGTGGACTT 461 T C D H Y E E A K I T C S A H R E P R L 1381 ACCTGTGATCACTATGAAGAAGCCAAAATTACCTGCTCAGCCCACAGGGAACCCAGACTG 481 V G G D I P C S G R V E V K H G D T W G 1441 GTTGGAGGAGACATCCCTGTTCTGGACGGTGAAGTGAAGCATGGTGACACATGGGGC 501 S V C D S D F S L E A A S V L C R E L Q 1501 TCCGTCTGTGATTCGGATTCTCTCTGGAAGCTGCCAGCGTCTATGCAGGGAATTACAG 521 C G T V V S I L G G A H F G E G N G Q I 1561 TGTGGCACAGTCTGCTCTATCTCTGGGGGAGCTCAGTTTGGAGAGGGAAATGGACAGATC 541 W T E E F Q C E G H E S H L S L C P V A 1621 TGGACTGAAGAAATCCAGTGTGAGGGACATGAGTCCCATCTTCACTCTGCCAGTAGCA 561 P R P E B T C S H S R D V G V V C S R Y 1681 CCCCAGCCAGAAAGAACTGTGAGCCACAGCAGGGATGTTGGAGTAGTCTGCTCAAGATAC 581 T E I R L V N G K T P C E G R V E L K T 1741 ACAGAAATTCGCTTGGTGAATGGCAAGACCCCATGTGAGGGCAGAGTGGAGCTCAAACG 601 L N A W G S L C N S H W D I E D A H V L 1801 CTTAATGCCCTGGGGATCCCTCTGCAACTCTCACTGGGACATAGAAGATGCCACGTTCTT 621 C Q Q L K C G V A L S T P G G A H F G K 1861 TGCCAACAACFTAAATGTGGAGTGGCCCTTCTACCCAGGAGGAGCACATTTGGAAAA 641 G N G Q V W R H M P H C T G T E Q H M G 1921 GGAATGGTCAAGTCTGGAGGCATATGTTTCACTGCACTGGGACTGAGCAGCACATGGGA 661 D C P V T A L G A S L C P S G Q V A S V 1981 GATTGCTCCTGTAACCTGCTCTGGGTGCTTCACTATGTCCTTCAGGCAAGTGGCCTCTGTA 681 I C S G N Q S Q T L S S C N S S S L G P 2041 APTTGTCTCAGGAAACAGTCCCAACACTGTCTCTGTCGAATTCATCATCTCTGGGCCCA 702 T R P T I P E E S A V A C I E S G Q L R 2101 ACAAGGCCTACCAFTCCAGAAGAAAGTGTGTCGCTGATGAGAGTGGTCAACTTCGC 721 L V N G G G R C A G R V E I Y H E G S W 2161 TTGGTAAATGGAGGAGGTGCTGTGCTGGGAGAGTAGAGATTATCATGAGGGCTCCTGTG 741 G T I C D D S W D L S D A H V V C R Q L 2221 GGCACCATCTGTGATGACAGCTGGGACCTGAGCGATGCCACGTTGTTGTCAGACAGCTG 761 G C G E A I N A T G S A H F G E G T G P 2281 GGCTGTGGAGGGCCATTAATGCCACTGGTTCTGCTCATTTTGGAGAAGGAACAGGGCCC 781 I W L D E M K C N G K E S R I W Q C H S</p>	

(continuación)

SECUENCIA	ID Nº
<p>2341 ATCTGGCTGGATGAGATGAAATGCAATGGAAAAGAATCCCGCATTTGGCAGTGCCATTCA 801 H G W G Q Q N C R H K E D A G V I C S E 2401 CATGGCTGGGGCAGCAAATGTCAGGCACAAGGAGGATGCAGGAGTTATCTGCTCAGAG 821 F M S L R L T S E A S R E A C A G R L E 2461 TTCATGTCTCTGAGACTGACCAGTGAAGCCAGCAGAGAGGCCTGTGCAGGGCGTCTAGAA 841 V F Y N G A W G S V G R S N M S E T T V 2521 GTTTTTTACAACCGAGCTTGGGGCAGTGTGGCAGGAGTAACATGTCTGAAACCACTGTG 861 G V V C R Q L G C A D K G K I N S A S L 2581 GGTGTAGTGTGCAGGCAGCTGGGCTGTGCAGACAAAAGGGAAAATCAACTCTGCATCTTTA 881 D K A M S I P M W V D N V Q C P K G P D 2641 GACAAGGCCATGTCCATTCATCCATGTGGGTGGACAATGTTTCAGTGTCCAAAAGGACCTGAC 901 T L W Q C P S S P W E K R L A R P S E E 2701 ACGCTGTGGCAGTGCCCATCATCTCCATGGGAGAAGAGACTGGCCAGGCCCTCGGAGGAG 921 T W I T C D N K M R L Q E G P T S C S G 2761 ACCTGGATCACATGTGACAACAAGATGAGACTACAAGAAGGACCCACTTCTCTGTTCTGGA 941 R V E I W H G G S W G T V C D D S W D L 2821 CGTGTGGAGATCTGGCACGGAGGTTCTGGGGGACAGTGTGTGATGACTCCTGGGACTTG 961 N D A Q V V C Q Q L G C G F A L K A F K 2881 AACGATGCTCAGGTGGTGTGTCAACAACTTGGCTGTGGTCCAGCTTTGAAAGCAITCAA 981 E A E F G Q G T G P I W L N E V K C K G 2941 GAAGCAGAGTTTGGTCAGGGGACTGGACCCATATGGCTCAATGAAGTGAAGTGCAAAGGG 1001 N E S S L W D C P A R R R W G H S E C G H 3001 AATGAGTCTTCTCTGTGGGATGTCCTGCCAGACGCTGGGGCCACAGTGAAGTGTGGACAC 1021 K E D A A V N C T D I S T R K T P Q K A 3061 AAGGAAGACGCTGCGGTGAATTGCACAGATATTTCAACGCGCAAACCCACAAAAGCC 1041 T T V S S R G B N L V H Q I Q Y R E M N 3121 ACRACGGTPTCTCAAGAGGAGAGAACTTAGTCCACCAAATCAATACGGGAGATGAAT 1061 S C L N A D D L N L M N S S G G H S E A 3181 TCTTGCTGAATGCAGATGATCTGAACCTAATGAATTCCTCAGGAGGCCATTCTGAGGCA 1081 H * K G K W E F I T Q 3241 CACTGAAAAGGAAAATGGGAATTTATAACCCAG</p>	
<p>1 MSKLRMVLLE DSGSADVRRH FVNLSPTTIA VVLLLRACFV TSSLGGTTKE LRLVDGENKC 61 SGRVEVKIQE EWGTVCNNGW SMEAVSVICN QLGCPATAKA TGWANS SAGS GRIWMDHVSC 121 RGNESALWDC KHDGWGKHSN CTHQODAGVT CSDGSDLEMR LINGGNMCSG RIBIKFQGW 181 GTVCDNFNI NHASVVKQL ECGSAVSFSG SANPGE GSGP IWPDDLICNG NESALWNCKH 241 QGWGKHNCDH AEDAGVICSK GADLSLRLVD GVTECSGRLE VRPQEWGTI CDDGWDSDHA 301 AVACKQLGCP TAITAIGRVN ASEGPGHIWL DSVSCQGHPE AVWQCKHHEW GHYCNHNE 361 AGVTCSDGSD LELRLRGGGS RCAGTVEVEI QRLLGKVC DR GWGLKEADV CRQLGCGSAL 421 KTSYQVYSKI QATNMWFLS SCNGNETSLW DCKNWQWGL TCDHYEAKI TCSAHREPR 481 VGGDIPCSGR VEVKHGDTWG SVCDSDFSL E AASVLCRELQ CGTVVSI LGG AHFEGNGQI 541 WTEBFQCBGH BSHLSLCPVA PRPEGTCSHS RDVGVC SRY TEIRLVNGKT PCSGRVELKT 601 LNAWGS LCNS HMDIEDAHLV CQQLKCGVAL STPGGAHFGK GNGQVWRHMF HCTGTQOHMG 661 DCPVTALGAS LCPGQVAVS ICSGNQSQT L SSCNSSLGP TRPTIPERSA VACIESGQLR 721 LVNNGGRCAG RVBIYHGGSW GTICDDSWDL SDAHVVCRQL GCGEAINATG SAHFEGTGP 781 IWLDEMKNCG KESRIWQCHS HGWQQNCRH KEDAGVICSE FMSLRLTSEA SREACAGRLE 841 VFYNGANGSV GRSNMSETTV GVVCRLGCA DKGKINSASL DKAMSIPMWV DNVQCPKGF 901 TLWQCPSSPW BKRLRAPSBE TWITCDNKM R LQEGPTSCSG RVEIWHGGSW GTVCDSDWL 961 NDAQVVCQQL GCGPALKAFK EAEFGQGTGP IWLNEVKCKG NESSLWDCPA RRWGHSECGH 1021 KEDA AVNCTD ISTRKTPQKA TTVSSRGENL VHQIYREMN SCLNADDLNL MNSSGGHSEA 1081 H</p>	<p>SEQ ID NO: 38</p>

ES 2 570 665 T3

(continuación)

SECUENCIA	ID N°
<p>1 M S K L R M V L L E D S G S A D V R R H 1 ATGAGCAAACTC&GAATGGTGCTACTTGAAGACTCTGGATCTGCTGACGTCAGAAGACAT 21 F V N L S P F T I A V V L L L R A C F V 61 TTTGTCAACTTGAGTCCCTTCACTATTGCTGTGGTCTTACTTCTCCGTGCCTGTTTTGTC 41 T S S L G G T T K E L R L V D G E N K C 121 ACCAGTCTCTTGGAGGAACAACCAAGGAGCTGAGGCTAGTGGATGGTGAAAACAAGTGT 61 S G R V E V K I Q E E W G T V C N N G W 181 AGTGGGAGAGTGAAGTGAAAATCCAGGAGGAGTGGGGAACGGTGTGTAATAATGGCTGG 81 S M E A V S V I C N Q L G C P T A I K A 241 AGCATGGAAGCAGTCTCTGTGATTTGTAACCAGCTGGGATGTCCAACTGCTATCAAAGCC</p>	<p>SEQ ID NO: 39 y 40</p>

(continuación)

SECUENCIA	ID N°
<p>101 T G W A N S S A G S G R I W M D H V S C 301 ACTGGATGGGCTAATTCAGTGCAGGTTCTGGACGCATTGGATGGATCATGTTTCTTGT 121 R G N E S A L W D C K H D G W G K H S N 361 CGTGGGAATGAGTCAGCTCTTTGGGACTGCAAAACATGATGGATGGGGAAAGCATAGTAAC 141 C T H Q Q D A G V T C S D G S D L E M R 421 TGTACTIONCAACAAGATGCTGGAGTACTTGCTCAGATGGATCCGATTTGGAAATGAGG 161 L T N G G N M C S G R I E I K F Q G Q W 481 CTGACGAATGGAGGAATATGTGTTCTGGAAGAATAGAGATCAAATTCGAAGGACAGTGG 181 G T V C D D N F N V N H A S V V C K Q L 541 GGAACAGTGTGTGATGATAACTTCAACGTCAATCATGCATCTGTGGTTTGTAAACAACCT 201 E C G S A V S F S G S A N F G E G S G P 601 GAATGTGGAAAGTGTCTGTCAGTTTCTCTGTTTCTGCTAATTTGGGAGAAGGCTCTGGACCA 221 I W F D D L I C N G N E S A L W N C K H 661 ATCTGGTTTGTATGATCTTATATGCAACGGAAATGAGTCAGCTCTCTGGAACGCAAAACAT 241 Q G W G K H N C D H A E D A G V I C S K 721 CAAGGATGGGGAAAGCATAACTGTGATCATGCTGAGGATGCTGGAGTGATTTGCTCAAAG 261 G A D L S L R L V D G V T E C S G R L E 781 GGAGCAGATCTGAGCCTGAGACTGGTAGATGGAGTCACTGAATGTTTGGGAAGATTAGAA 281 V R F Q G E W G T I C D D G W D S H D A 841 GTGAGATTCGAAGGAATGGGGACAATATGTGATGACGGCTGGACAGTCTGATGCT 301 A V A C K Q L G C P T A I T A I G R V N 901 GCTGTGGCATGCAAGCAACTGGGATGTCCTCAACTGCTATCACCGCCATTGGTGGAGTTAAC 321 A S E G F G H I W L D S V S C Q G H E P 961 GCCAGTGAGGATTTGGACACATCTGGCTTGACAGTGTTCCTTGCCAGGGACATGAACCT 341 A V W Q C K H H E W G K H Y C N H N E D 1021 GCGGCTGGCRAATGTAACACCATGAATGGGGAAAGCATTATTGCAATCACAATGAAGAT 361 A G V T C S D G S D L E L R L R G G G S 1081 GCTGGCTAACATGTTCTGATGGATCAGATCTGGAGCTAAGACTTAGAGGTGGAGGCAGC 381 R C A G T V E V E I Q R L L G K V C D R 1141 CGCTGTCTGGGACAGTTGAGGTGGAGATL CAGAGACTGT TAGGGAAGGTGTGTGACAGA 401 G W G L K E A D V V C R Q L G C G S A L 1201 GGCTGGGACTGAAAGAAGCTGATGTGGTTTGCAGGCAGCTGGGATGTGGATCTGCACTC 421 K T S Y Q V Y S K I Q A T N M W L F L S 1261 AAAACATCCTATCAAGTATACTCCAAAATCCAGGCAACAAACATGTGGCTGTTTCTAAGT 441 S C N G N E T S L W D C K N W Q W G G L 1321 AGCTGTAAACGAATGAAACTTCTCTTTGGGACTGCAAGAACTGGCAATGGGGTGGACTT 461 T C D H Y E E A K I T C S A H R E P R L 1381 ACCTGTGATCACTATGAAGAAGCCAAAATACCTGCTCAGCCACAGGGAACCCAGACTG 481 V G G D I P C S G R V E V K H G D T W G 1441 GTTGGAGGAGACATCCCTGTTCTGGACGCGTTGAAGTGAAGCATGGTGACACATGGGGC 501 S V C D S D F S L E A A S V L C R E L Q 1501 TCCGTCIGTGATTCGGATTTCTCTCTGGAAGCTGCCAGCGTTCTATGCAGGGAATTACAG 521 C G T V V S I L G G A H F G E G N G Q I 1561 TGTGGCACAGTCTCTCTATCCTGGGGGAGCTCACTTTGGAGAGGGAAATGGACAGATC 541 W A E E F Q C E G H E S H L S L C P V A 1621 TGGGCTGAAGAATTCAGTGTGAGGGACATGAGTCCCATCTTTCACTCTGCCAGTAGCA 561 P R F E G T C S R S R D V G V V C S R Y 1681 CCCCGCCAGAAGGAACTGTAGCCACAGCAGGATGTTGGAGTAGTCTGCTCAAGATAC 581 T E I R L V N G K T P C E G R V E L K T 1741 ACAGAAATTCGCTTGGTGAATGGCAAGACCCCATGTGAGGGCAGAGTGGAGCTCAAACG 601 L N A W G S L C N S H W D I E D A H V L 1801 CTTAATGCCTGGGGATCCCTCTGCAACTCTCACTGGGACATAGAAGATGCCACGTTTCTT 621 C Q Q L K C G V A L S T P G G A H F G K 1861 TGCCAACAACCTTAAATGTGGAGTTGCCCTTTCTACCCAGGAGGAGCACATTTTGGAAAA 641 G N G Q V W R H M F H C T G T E Q H M G</p>	

(continuación)

SECUENCIA	ID N°
<p>1921 GGAAATGGTCAGGTCCTGGAGGCATATGTTTCACTGCACTGGGACTGAGCAGCACATGGGA 661 D C P V T A L G A S L C P S G Q V A S V 1981 GATTGTCCGTAACTGCTCTGGGTGCTTCACTATGTCCCTCAGGGCAAGTGGCCTCTGTA 681 I C S G N Q S Q T L S S C N S S S L G P 2041 ATTTGCTCAGGAAACCAGTCCCAAACACTGTCTCGTGCAATTCATCATCTCTGGGCCCA 701 T R P T I P E E S A V A C I E S G Q L R 2101 ACAAGGCCTACCATTCCAGBAGAAAGTGCTGTGGCCTGCATAGAGAGTGGTCAACTTCGC 721 L V N G G G R C A G R V E I Y H E G S W 2161 TTGGTAAATGGAGGAGGTCTGTGTCTGGGAGAGTAGAGATTTATCATGAGGGCTCCTGG 741 G T I C D D S W D L S D A H V V C R Q L 2221 GGCACCATCTGTGATGACAGCTGGGACCTGAGCGATGCCACGTTGGTGTGCAGACAGCTG 761 G C G E A I N A T G S A H F G E G T G P 2281 GGCTGTGGAGAGGCCATTAATGCCACTGGTCTGTCTCATTTTGGAGAAGGAACAGGGCCC 781 I W L D E M K C N G K E S R I W Q C H S 2341 ATCTGGCTGGATGAGATGAAATGCAATGGAAAAGAATCCCGTATTTGGCAGTGCATTCA 801 H G W G Q Q N C R H K E D A G V I C S E 2401 CATGGCTGGGGCAGCAAACTGCAGGCACAAGGAGGATGCAGGAGTTATCTGCTCAGAG 821 F M S L R L T S E A S R E A C A G R L E 2461 TTCATGTCTCTGAGACTGACCAGTGAAGCCAGCAGAGAGCCCTGTGTCAGGGCGTCTAGAA 841 V F Y N G A W G S V G R S N M S E T T V 2521 GTTTTATACACGGAGCTTGGGGCAGTGTGGCAGGAGTAACATGTCTGAAACCACTGTG 861 G V V C R Q L G C A D K G K I N S A S L 2581 GGTGTGGTGTGCAGGCAGCTGGGCTGTGCAGACAAAGGGAAAATCAACTCTGCATCTTTA 981 D K A M S I P M W V D N V Q C P K G P D 2641 GACAAGGCCATGTCCATTCCCATGTGGGTGGACAATGTTTCAGTGTCCAAAAGGACCTGAC 901 T L W Q C P S S P W E K R L A R P S E E 2701 ACGTGTGGCAGTGCACCATCATCTCCATGGGAGAAGAGACTGGCCAGGCCCTCGGAGGAG 921 T W I T C D N K M R L Q E G P T S C S G 2761 ACCTGGATCACATGTGACAACAAGATGAGACTACAAGAAGGACCCACTTCTCTGTTCTGGA 941 R V E I W H G G S W G T V C D D S W D L 2821 CGTGTGGAGATCTGGCACGGAGGTTCTGGGGACAGTGTGTGATGACTCTGGGACTTG 961 N D A Q V V C Q Q L G C G P A L K A F K 2881 AACGATGCTCAGGTGGTGTGTCAACAACCTGGCTGTGGTCCAGCTTTGAAAGCATTCAA 981 E A E F G Q G T G P I W L N E V K C K G 2941 GAAGCAGAGTTTGGTCAGGGGACTGGACCCATATGGCTCAATGAAGTGAAGTGCAAAGGG 1001 N E S S L W D C P A R R W G H S E C G H 3001 AATGAGTCTTCTTGTGGGATGTCTCTGCCAGACGCTGGGGCCACAGTGAATGTGGACAC 1021 K E D A A V N C T A Q K I S T H K T P Q 3061 AAGGAAGACGCTGCAGTGAATTCACAGCACAAAAATTTCAACGCACAAAACCCACAA 1041 K A T T V S S R G E N L V H Q I Q Y R B 3121 AAAGCCACAACAGTTTCTCAAGAGGAGAGAAGTTAGTCCACCAAATTCATACCGGGAG 1061 M N S C L N A D D L D L M N S S G G H S 3181 ATGAATCTTGCCTGAATGCAGATGATCTGGACCTAATGAATTCCTCAGGAGGCCATTCT 1081 E A H * K G K W E F I T Q 3241 GAGGCACACTGAAAAGGAAAATGGGAATTTATAACCCAG</p>	

(continuación)

SECUENCIA	ID N°
<p>1 MSKLRMVLLE DSGSADVRRH FVNLSPTTIA VVLLLRACFV TSSLGGTTKE LRLVDGENKC 61 SGRVEVKIQE EWGTVCNNGW SMEAVSVICN QLGCPATAKA TGWANSSAGS GRIWMDHVSC 121 RGNESALWDC KHDGKGKHSN CTHQQDAGVT CSDGSDLEMR LTNGGNMCSG RIEIKPQQQW 181 GTVCCDDNFV NHASVVKQL ECGSAVSFSG SANPGEESGP IWFDDLICNG NESALWNCKH 241 QGWGKHNDH AEDAGVICSK GADLSLRLVD GVTECSGRLE VRFQGEWGTI CDDGWDSDHA 301 AVACKQLGCP TAITAIGRVN ASEGFHIML DSVSCQGHEP AVWQCKHHEW GKHYCNHNEH 361 AGVTCSDGSD LELRLRGSGS RCAGTVEVEI QRLGKVCDR GWGLKEADV CRQLGCGSAL 421 KTSYQVYSKI QATNMWLFSL SCNGNETSLW DCKNWQWGL TCDHYERAKI TCSAHREPRL 481 VGGDIPCSGR VEVKHGDTWG SVCDSDFSLE AASVLCRELQ CGTVVSILGG AHFGEENGQI 541 WAEEFQCEGH ESHLSLCPVA PRPEGTCSHS RDVGVCSTRY TEIRLVNGKT PCBGRVELKT 601 LNAWGLCNS HWDIEDAHLV CQQLKCGVAL STPGGAHPGK GNGQVWRHMF HCTGTEQHMG 661 DCPVTALGAS LCPSGQVASV ICSGNQSOTL SSCNSSLGP TRPTIFESA VACIESGQLR 721 LVNGGRCAG RVEIYHEGSW GTICDDSWDL SDAHVVCRQL GCGRAINATG SAHPGEGTGP 781 IWLDEMKNNG KESRIWQCHS HGWQQNCRH KEDAGVICSE FMSLRLTSEA SREACAGLE 841 VFYNGANGSV GRSNMSETTV GVVCRLGCA DKGKINSASL DKAMSIPMWV DNVQCFKGF</p> <p>901 TLWQCPSSPW EKRLARPSEE TWITCDNMR LQEGPTSCSG RVEIWHGGSW GTVCDDSWDL 961 NDAQVVCQL GCGPALKAFK EAEPGQGTGP IWLNEVKCKG NESSLWDCPA RRWGHSECGH 1021 KEDAAVNCTA QKISTHKTPQ KATTVSSRGE NLVHOIQYRE MNSCLNADDL DLMNSSGGHS 1081 EAH</p>	<p>SEQ ID NO: 40</p>

(continuación)

SECUENCIA	ID N°
<p>1 M S K L R M V L L E D S G S A D V R R H 1 ATGAGCAAACCTCAGAATGGTGTACTTGAAGACTCTGGATCTGCTGACGTCAGAAGACAT 21 F V N L S P F T I A V V L L L R A C F V 61 TTTGTCAACTTGAGTCCCTTCACTATTGCTGTGGTCTTACTTCTCCGTGCTGTGTTTGTGTC 41 T S S L G G T T K E L R L V D G E N K C 121 ACCAGTTCTCTTGGAGGAACAACCAAGGAGCTGAGGCTAGTGGATGGTGA AAAACAAGTGT 61 S G R V E V K I Q E E W G T V C N N G W 181 AGTGGGAGAGTGGAAAGTGA AAAATCCAGGAGGAGTGGGGAACGGTGTGTAATAATGGCTGG 81 S M E A V S V I C N Q L G C P T A I K A 241 AGCATGGAAGCAGTCTCTGTGATTTGTAACCAAGCTGGGATGTCCAACCTGCTATCAAAGCC 101 T G W A N S S A G S G R I W M D H V S C 301 ACTGGATGGGCTAATCCAGTGCAGGTTCTGGACGCAATTTGGATGGATCATGTTTCTTGT 121 R G N E S A L W D C K H D G W G K H S N 361 CGTGGGAATGAGTCACTCTTTGGGACTGCAAACATGATGGATGGGGAAGCATAGTAAC 141 C T H Q Q D A G V T C S D G S D L E M R 421 TGACTCACCAACAAGATGCTGGAGTGAAGTCTGCTCAGATGGATCCGATTTGGAATGAGG 161 L T N G G N M C S G R I E I K F Q G Q W 481 CTGACGAATGGAGGGAATATGTGTTCTGGAAGAATAGAGATCAAATTC AAGGACAGTGG 181 G T V C D D N F N I N H A S V V C K Q L 541 GGAACAGTGTGTGATGATAACTCAACATCAATCATGCATCTGTGTTTGTAAACA ACT 201 E C G S A V S F S G S A N F G E G S G P 601 GAATGTGGAAGTGTGTGAGTTCTCTGGTTCAAGCTAATTTGGAGAAGGCTCTGGACCA 221 I W F D D L I C N G N E S A L W N C K H 661 ATCTGTTTGTATGATCTTATATGCAACGGAAATGAGTCAAGTCTCTGGAAGTCAACAT 241 Q G W G K H N C D H A E D A G V I C S K 721 CAAGGATGGGGAAGCATAACTGTGATCATGCTGAGGATGCTGGAGTGTGTTGCTCAAG 261 G A D L S L R L V D G V T E C S G R L E 781 GGAGCAGATCTGAGCCTGAGACTGGTAGATGGAGTCACTGAATGTT CAGGAAGATTAGAA 281 V R P Q G E W G T I C D D G W D S H D A 841 GTGAGATTC AAGGAGARTGGGGACAAATATGTGATGAACGGCTGGGACAGTCATGATGCT 301 A V A C K Q L G C P T A I T A I G R V N 901 GCTGTGGCATGCAAGCAACTGGGATGTCCAACCTGCTATCACCGCCATTTGGTCGAGTTAAC 321 A S E G F G H I W L D S V S C Q G H E P 961 GCCAGTGGGGATTTGGACACATCTGGCTTGACAGTGTCTTCTGCCAGGGACATGAACCT 341 A V N Q C K H H E W G K H Y C N H N E D 1021 GCGGTCTGGCAATGTAAACACCATGAATGGGGAAGCATTATGCAATCACAATGAAGAT 361 A G V T C S D G S D L E L R L R G G G S 1081 GCTGGCGTAAACATGTTCTGATGGATCAGATCTGGAGCTAAGACTTAGAGGTGGAGGCAGC 381 R C A G T V E V E I Q R L L G K V C D R 1141 CGCTGTGCTGGGACAGTTGAGGTGGAGATTCAAGACTGTTAGGGAAAGGTGTGACAGA 401 G W G L K E A D V V C R Q L G C G S A L 1201 GGCTGGGACTGAAAGAAGCTGATGTGTTTGCAGGCAGCTGGGATGTGGATCTGCACTC 421 K T S Y Q V Y S K I Q A T N M W L F L S 1261 AAAACATCCTATCAAGTATACTCCAAAATCCAGGCAACAAACATGTGGCTGTTTCTAAGT 441 S C N G N E T S L W D C K N W Q W G G L 1321 AGCTGTAACGGAAATGAAACTTCTCTTTGGGACTGCAAGAACTGGCAATGGGGTGGACTT 461 T C D H Y B E A K I T C S A H R E P R L 1381 ACCTGTGATCACTATGAAGAAGCCAAAATTACCTGCTCAGCCACAGGGAACCCAGACTG 481 V G G D I F C S G R V E V K H G D T W G 1441 GTTGGAGGAGACATTCCTGTCTTGGACGCGTTGAAGTGAAGCATGTTGACACATGGGGC 501 S V C D S D F S L E A A S V L C R E L Q</p>	<p>SEQ ID NO: 41 y 42</p>

(continuación)

SECUENCIA	ID N°
<p>1501 TCCGCTGTGATTCGGATTTCCTCTCTGGAAGCTGCCAGCGTTCTATGCAGGGAATTACAG 521 C G T V V S I L G G A H F G E G N G Q I 1561 TGTGGCACAGTCGTCTCTATCCTGGGGGAGCTCAGTTTGGAGAGGGAAATGGACAGATC 541 W A E E F Q C E G H E S H L S L C P V A 1621 TGGGCTGAAGAATCCAGTGTGAGGGACATGAGTCCCATCTTTCACTCTGCCAGTAGCA 561 P R P E G T C S H S R D V G V V C S R Y 1681 CCCC GCCAGAAGGAACCTGTAGCCACAGCAGGGATGTTGGAGTAGTCTGCTCAAGATAC 581 T E I R L V N G K T P C E G R V E L K T 1741 ACAGAARTTCGCTTGGTGAATGGCAAGACCCCATGTGAGGGCAGAGTGGAGCTCAAACG 601 L N A W G S L C N S H W D I E D A H V L 1801 CTAATGCCTGGGGATCCCTCTGCAACTCTCACTGGGACATAGAGATGCCACGTTCTT 621 C Q Q L K C G V A L S T P G G A H F G K 1861 TGCCAACAACITTAATGTGGAGTTGCCCTTCTACCCAGGAGGAGCACATTTGGAAAA 641 G N G Q V W R H M F H C T G T E Q H M G 1921 GGAAATGGTCAAGTCTGGAGGCATATGTTTCACTGCACTGGGACTGAGCAGCACATGGGA 661 D C P V T A L G A S L C P S G Q V A S V 1981 GATTGTCTGTAACTGCTCTGGGTGCTTCACTATGTCTCAGGGCAAGTGGCCCTCTGTA 681 I C S G N Q S Q T L S S C N S S S L G P 2041 ATTTGCTCAGGAACCACTCCCAACACTGTCTCTGTCATTCATCATCTCTGGGCCCA 701 T R P T I P E S A V A C I E S G Q L R 2101 ACAAGCCCTACCATTCCAGAAGAAAGTGTGTGGCCCTGCATAGAGAGTGGTCAACTTCG 721 L V N G G G R C A G R V E I Y H E G S W 2161 TTGGTAAATGGAGGAGTGCCTGTGCTGGGAGAGTAGAGATTATCATGAGGGCTCCTGG 741 G T I C D D S W D L S D A H V V C R Q L 2221 GGCACCATCTGTGATGACAGCTGGGACCTGAGCGATGCCACGTTGGTGCAGACAGCTG 761 G C G E A I N A T G S A H F G E G T G P 2281 GGCTGTGGAGAGGCCATTATGCCACTGGTTCTGCTCATTTTGGAGAAGGAACAGGGCCC 781 I W L D E M K C N G K E S R I W Q C H S 2341 ATCTGGCTGGATGAGATGAATGCAATGGAAAAGAAATCCCGTATTGGCAGTGCCATTCA 801 H G W G Q Q N C R H K E D A G V I C S E 2401 CATGGCTGGGGGCGCAAAACTGCAGGCCAAGGAGGATGCAGGAGTTATCTGCTCAGAG 821 F M S L R L T S E A S R E A C A G R L E 2461 TTCATGTCTCTGAGACTGACCAGTGAAGCCAGCAGAGAGGCCCTGTGCAGGGCGTCTAGAA 841 V F Y N G A W G S V G R S N M S E T T V 2521 GTTTTTACAACGGAGCTTGGGGCAGTGTGGCAGGAGTAACATGTCTGAAACCACTGTG 861 G V V C R Q L G C A D K G K I N S A S L 2581 GGTGTGGTGTGCAGGCTGGGCTGTGCAGACAAAGGAAAATCAACTCTGCATCTTTA 881 D K A M S I P M W V D N V Q C P K G P D 2641 GACAAGGCCATGTCCATTCCCATGTGGGTGGACAATGTTCAAGTGTCCAAAAGGACCTGAC 901 T L W Q C P S S P W E K R L A R P S E E 2701 ACGCTGTGGCAGTGCATCATCTCCATGGGAGAAGAGACTGGCCAGGCCCTCGGAGGAG 921 T W I T C D N K M R L Q E G P T S C S G 2761 ACCTGGATCACATGTGACAACAAGATGAGACTACAAGAAGGACCCACTTCTGTCTGGA 941 R V E I W H G G S W G T V C D D S W D L 2821 CFTGTGGAGATCTGGCACGGAGTTCCTGGGGACAGTGTGTGATGACTCCTGGGACTTG 961 M D A Q V V C Q Q L G C G P A L K A F K 2881 AACGATGCTCAGGTGGTGTGTCAACAACCTGGCTGTGGTCCAGCTTTGAAAGCATTCAA 981 E A E F G Q G T G P I W L N E V K C K G 2941 GAAGCAGAGTTTGGTCAGGGGACTGGACCCATATGGCTCAATGAAGTGAAGTGCAAAGGG 1001 N E S S L W D C P A R R W G H S E C G H 3001 AATGAGTCTTCCITGTGGGATGTCTGCCAGACGCTGGGGCCACAGTGTGTGGACAC 1021 K E D A A V N C T A Q K I S T H K T P Q 3061 AAGGAAGACGCTGCAGTGAATTCACACAGCAAAAATTTCAACGCACAAAACCCACAA 1041 K A T T G R S F L I A F G I L G V V L L 3121 AAAGCCACAACAGGTCGGTCACTTCTTATTGCAATCGGATCCTTGGAGTTGTTCTCTTG</p>	

(continuación)

SECUENCIA	ID N°
<p>1061 A I F V A L F L T Q K R R Q R Q R L T V 3181 GCCATTTTCCTCGCATTATTCTTGACTCAAAGCGAAGACAGAGACAGCGGCTTACAGTT 1081 S S R G E N L V H Q I Q Y R E M N S C L 3241 TCCTCAAGAGGAGAGAAGCTTAGTCCACCAAATTC AATACCGGGAGATGAATTCTTGCCTG 1101 N A D D L D L M N S S G G H S E A H 3301 AATGCAGATGATCTGGACCTAATGAATTCCTCAGGAGGCCATTCCTGAGGCACAC</p>	
<p>1 MSKLRMVLLE DSGSADVRRH FVNLSPTTIA VVLLLRACFV TSSLGTTKE LRLVDGENKC 61 SGRVEVKIQE EWGTVCNNGW SMEAVSVICN QLGCPAIIKA TGWANS SAGS GRIWMDHVSC 121 RGNESALWDC KHDGWGKHSN CTHQODAGVT CSDGSDLEMR LTNGGNMCSG RIEIKFQGGW 181 GTVCDDNPN I NHASVVCRLQ ECGSAVSFSG SANFGE GSGP IWFDDLICNG NESALWNCKH 241 QGWGKHNC DH AWDAGVICSK GADLSLRLVD GVTECSGRLE VRFQGEWGTI CDDGWDSDHA 301 AVACKQLGCP TAITAIGRVN ASEGFGHIWL DSVSCQGHEP AVWQCKHHEW GKHYCNHNE D 361 AGVTCS DGS D LELRLRGGGS RCAGTVEVEI QRLLGKVC DR GWGLKEADV V CRQLGCGSAL 421 KTSYQVYSKI QATNMWLF S SCNGNETSLW DCKNWQWGL TCDHYEAKI TCSAHREPR L 481 VGGDIPCSGR VEVKHGDTWG SVCSDSFSLE AASVLCRELO CGTVVSI LGG AHFGE GNGQI 541 WAEEFQCEGH ESHLSLCPVA PRPEGTCSHS RDVGVVCSRY TEIRLVNGKT PCEGRVELKT 601 LNAWGLCNS HWDIEDAHL CQQLKCGVAL STPGGAHFGK GNGQVWRHMF HCTGTBQHM G 661 DCPVTALGAS LCPGGQVASV ICSGNQSQTL SSCNSSSLGP TRPTIPEESA VACIESGQLR 721 LVNCGGRCAG RVELYHEGSW GTICDDSWDL SDAHVVCRQL GCGEAINATG SAHPGEGTGP 781 IWLDEMKN G KESRIWQCHS HGWGQQNCRH KEDAGVICSE FMSLRILTSEA SREACAGRLE 841 VFYNGAWG SV GRSNMSETTV GVVCRQLGCA DKGKINSASL DKAMSI PMW DNVQC PKGPD 901 TLWQCPSSPW EKRLARPSBE TWITCDNKMR LQEGPTSCSG RVEIWHGGSW GTVCDDSWDL 961 NDAQVVCQQL GCGPALKAPK EAEFGQGTGP IWLNEVKCKG NESSLWDCPA RRWGHSECGH 1021 KEDAAVNCTA QKISTHKTPQ KATTGRSPLI AFGILGVLL AIFVALELTQ KRRQRRLTV 1081 SSRGENLVHQ IQYREMNSCL NADDLDMNS SGGHSEAH</p>	<p>SEQ ID NO: 42</p>

(continuación)

SECUENCIA	ID N°
<p>1 M S K L R M V L L E D S G S A D V R R H</p> <p>1 ATGAGCAAACCTCAGAAATGGTCTACTTGAAGACTCTGGATCTGCTGACGTGAGAAGACAT</p> <p>21 F V N L S P F T I A V V L L L R A C F V</p> <p>61 TTGTCAACTTGAGTCCCTTCACTATGTCTGTGGTCTTACTTCTCCGTGCCCTGTTTGTGTC</p> <p>41 T S S L G G T T K E L R L V D G E N K C</p> <p>121 ACCAGTTCTCTTGGAGGAACAACCAAGGAGCTGAGGCTAGTGGATGGTGA AAAACAAGTGT</p> <p>61 S G R V E V K I Q E E W G T V C N N G W</p> <p>181 AGTGGGAGAGTGGAAATGAAAATCCAGGAGGAGTGGGGAACGGTGTGTAATAATGGCTGG</p> <p>81 S M E A V S V I C N Q L G C P T A I K A</p> <p>241 AGCATGGAAGCAGTCTCTGTGATTTGTAACCAGCTGGGATGTCCAACCTGCTATCAAAGCC</p> <p>101 T G W A N S S A G S G R I W M D H V S C</p> <p>301 ACTGGATGGGCTAATCCAGTGCAGTTCTGGACGCATTTGGATGGATCATGTTTCTTGT</p> <p>121 R G N E S A L W D C K H D G W G K H S N</p> <p>361 CGTGGGAATGAGTCACTCTTTGGGACTGCAAAACATGATGGATGGGAAAGCATAGTAAC</p> <p>141 C T H Q Q D A G V T C S D G S D L E M R</p> <p>421 TGTA CTACCAACAAGATGCTGGAGTGACTTGCTCAGATGGATCCGATTTGGAAATGAGG</p> <p>161 L T N G G N M C S G R I E I K P Q G Q W</p> <p>481 CTGACGAATGGAGGGAATATGTGTTCTGGAAGAATAGAGATCAAATTC AAGGACAGTGG</p> <p>181 G T V C D D N F N I N H A S V V C K Q L</p> <p>541 GGAACAGTGTGTGATGATAACTTCAACATCAATCATGCATCTGTGGTTTGTAAACA ACT</p> <p>201 E C G S A V S F S G S A N F G E G S G P</p> <p>601 GAATGTGGAAATGCTGTCAAGTTTCTCTGTTTCACTAATTTTGGAGAAGGCTCTGGACCA</p> <p>221 I W F D D L I C N G N E S A L W N C K H</p> <p>661 ATCTGGTTTGTATGATCTTATATGCAACGGAAATGAGTCACTCTCTGGAAC TGCAACAT</p> <p>241 Q G W G K H N C D H A E D A G V I C S K</p> <p>721 CAAGGATGGGAAAGCATAACTGTGATCATGCTGAGGATGCTGGAGTGATTTGCTCAAAG</p> <p>261 G A D L S L R L V D G V T E C S G R L E</p> <p>781 GGAGCAGATCTGAGCCTGAGACTGGTAGATGGAGTCACTGAATGTT CAGGAAGATTAGAA</p> <p>281 V R F Q G E W G T I C D D G W D S H D A</p> <p>841 GTGACATTCCAAGGAGAATGGGGACAATATGTGATGACGGCTGGGACAGTCATGATGCT</p> <p>301 A V A C K Q L G C P T A I T A I G R V N</p> <p>901 GCTGTGGCATGCAAGCAACTGGGATGTCCAACCTGCTATCACC GCCATTGGTCCAGTTAAC</p> <p>321 A S E G F G H I W L D S V S C Q G H E P</p> <p>961 GCCAGTGAGGGAATTTGGACACATCTGGCTTGACAGTGTCTTCCAGGGACATGAACCT</p>	<p>SEQ ID NO: 43 y 44</p>

(continuación)

SECUENCIA	ID N°
<p>341 A V W Q C K E H E W G K H Y C N H N E D 1021 GCGGTCTGGCAATGTAAACACCATGAATGGGGAAAGCATTATGCAARTCACAAATGAAGAT 361 A G V T C S D G S D L E L R L R G G G S 1081 GCTGGCGTAACATGTTCTGATGGATCAGATCTGGAGCTAAGACTTAGAGGTGGAGGCAGC 381 R C A G T V E V E I Q R L L G K V C D R 1142 CGCTGTGCTGGGACAGTTGAGGTGGAGATTGAGAGACTGTTAGGGAAGGTGTGTGACAGA 401 G W G L K E A D V V C R Q L G C G S A L 1201 GGCTGGGACTGAAAGAAGCTGATGTGGTTTGCAGGCAGCTGGGATGTGGATCTGCACTC 421 K T S Y Q V Y S K I Q A T N M W L F L S 1261 AAAACATCCTATCAAGTATACTCCAAAATCCAGGCAACAAACATGTGGCTGTTTCTAAGT 441 S C N G N E T S L W D C K N W Q W G G L 1321 AGCTGTAAACGAAATGAAACTTCTCTTTGGGACTGCAAGAAGTGGCAATGGGGTGGACTT 461 T C D H Y E E A K I T C S A H R E P R L 1381 ACCTGTGATCACTATGAAGAAGCCAAAATTACCTGCTCAGCCACAGGGAACCCAGACTG 481 V G G D I P C S G R V E V K H G D T W G 1442 GTTGGAGGAGACATTCCTGTTCTGGACGCGTTGAAGTGAAGCATGGTGACACATGGGGC 501 S V C D S D F S L E A A S V L C R E L Q 1501 TCCGTCTGTGATTCGGATTCTCTCTGGAAGCTGCCAGCCTCTATGCGGGGAATTACAG 521 C G T V V S I L G G A H F G E G N G Q I 1561 TGTGGCACAGTCGTCTCTATCCTGGGGGGAGCTCACTTTGGAGAGGGAAATGGACAGATC 541 W A E E F Q C E G H E S H L S L C P V A 1621 TGGGCTGAAGAATTCAGTGTGAGGGACATGAGTCCCATCTTTCACTCTGCCCAGTAGCA 561 P R P E G T C S H S R D V G V V C S R Y 1681 CCCCGCCAGAAAGAACTGTGAGCCACAGCAGGGATGTTGGAGTAGTCTGCTCAAGATAC 581 T E I R L V N G K T P C E G R V E L K T 1741 ACAGAAATTCGCTTGGTGAATGGCAAGACCCCATGTGAGGGCAGAGTGGAGCTCAAAACG 601 L N A W G S L C N S H W D I E D A H V L 1801 CTTAATGCGCTGGGGATCCCTCTGCAACTCTCACTGGGACATAGAAGATGCCACGTTCTT 621 C Q Q L K C G V A L S T P G G A H F G K 1861 TGCCAACAACTTAAATGTGGAGTGGCCCTTTCTACCCAGGAGGAGCACATTTTGGRAAA 641 G N G Q V W R H M F H C T G T E Q H M G 1921 GGAATGGTCAAGTCTGGAGGCATATGTTCACTGCACTGGGACTGAGCAGCACATGGGA 661 D C P V T A L G A S L C P S G Q V A S V 1981 GATGTCTGTAACTGCTCTGGGTGCTTCACTATGTCCTTCAGGGCAAGTGGCTCTGTA 681 I C S G N Q S Q T L S S C N S S S L G P 2041 ATTTGCTCAGGAAACAGTCCCAACACTGTCTCGTGAATTCATCATCTCTGSGGCCA 701 T R P T I P E E S A V A C I E S G Q L R 2101 ACAAGGCCTACCATTCAGAAAGAGTGTGTGGCCTGCATAGAGAGTGGTCAACTTCGC 721 L V N G G G R C A G R V E I Y H E G S W 2161 TTGGTAAATGGAGGAGCTCGCTGTCTGGGAGAGTAGAGATTTATCATGAGGGCTCCTGG 741 G T I C D D S W D L S D A H V V C R Q L 2221 GGCACCATCTGTGATGACAGCTGGGACTGAGCGATGCCACGTTGGTGTGACAGACGTE 761 G C G E A I N A T G S A H F G E G T G P 2281 GGCTGTGAGAGGCCATTAAATGCCACTGTTCTGCTCAITTTGGAGAAGGAACAGGGCCC 781 I W L D E M K C N G K E S R I W Q C H S 2341 ATCTGGCTGGATGAGATGAAATGCAATGGAAAAGAAATCCCGTATTTGGCAGTGCCATTCA 801 H G W G Q Q N C R H K E D A G V I C S E 2401 CATGGCTGGGGGAGCAAACTGCAGGCACAAGGAGGATGCAGGAGTTATCTGCTCAGAG 821 F M S L R L T S E A S R E A C A G R L E 2461 TTCATGTCTCTGAGACTGACCAAGTGAAGCCAGCAGAGAGCCCTGTGCAGGGCGTCTAGAA 841 V F Y N G A W G S V G R S N M S E T T V 2521 GTTTTTTACAACGGAGCTTGGGGCAGTGTGGCAGGAGTAACATGPTCTGAAACCACTGTG 861 G V V C R Q L G C A D K G K I N S A S L 2581 GGTGTGGTGTGACAGGCTGGGCTGTGCAGACAAAGGAAATCAACTCTGCATCTTTA 881 D K A M S I P M W V D N V Q C P K G P D</p>	

(continuación)

SECUENCIA	ID N°
<p>2641 GACAAGGCCATGTCCATTCCCATGTGGGTGGACAATGTTTCAGTGTCCAAAAGGACCTGAC 901 T L W Q C P S S P W E K R L A R P S E E 2701 ACGCTGTGGCAGTGGCCATCATCTCCATGGGAGAAGAGACTGGCCAGGCCCTCGGAGGAG 921 T W I T C D N K M R L Q E G P T S C S G 2761 ACCTGGATCACATGTGACAACAAGATGAGACTACAAGAAGGACCCACTTCTGTCTCTGGA 941 R V E I W H G G S W G T V C D D S W D L 2821 CGTGTGGAGATCTGGCACGGAGGTTCTGGGGGACAGTGTGTGATGACTCTGGGACTTG 961 N D A Q V V C Q Q L G C G P A L K A F K 2881 AACGATGCTCAGGTGGTGTGTCAACAACCTGGCTGTGGTCCAGCTTTGAAAGCAITCAA 981 E A E F G Q G T G P I W L N E V K C K G 2941 GAAGCAGAGTTTGGTCAGGGGACTGGACCCATATGGCTCAATGAAGTGAAGTGCAAAGGG 1001 N E S S L W D C P A R R R W G H S E C G H 3001 AATGAGTCTTCTTGTGGGATGTCTGCCCAGACGCTGGGCCACAGTGTGTGGACAC 1021 K E D A A V N C T A Q K I S T H K T P Q 3061 AAGGAAGACGCTGCAGTGAATTGCACAGCACAAAAAATTTCAACGCACAAAAACCCACAA 1041 K A T T G Q S F L I A F G I L G V V L L 3121 AAAGCCACAACAGGTCAGTTCATCTTATTGCATTCCGAATCCTTGGAGTGTCTCTTG 1061 A I F V A L F L T Q K R R Q R Q R L T V 3181 GCCATTTTCGTCGCATTATTCTTACTCAAAAGCGAAGACAGAGACAGCGGCTTACAGTT 1081 S S R G E N L V H Q I Q Y R E M N S C L 3241 TCCTCAAGAGGAGAGAACTTAGTCCACCAAATTCATAACGGGAGATGAATTTCTTGCCTG 1101 N A D D L D L M N S S E N S N E S A D F 3301 AATGCAGATGATCTGGACCTAATGAATTCCTCAGAAAATTCCAATGAGTCAGCTGATTTT 1121 N A A E L I S V S K F L P I S G M E K E 3361 AATGCTGCTGAACTAATTTCTGTGTCTAAATTTCTTCTTATTCTGGAATGAAAAGGAG 1141 A I L R H T E K E N G N L 3421 GCCATTTCTGAGGCACACTGAAAAGGAAAATGGGAATTTA</p>	
<p>1 MSKLRMVLLE DSGSADVRRH FVNLSPTTIA VVLLLRACFV TSSLGGTTKE LRLVDGENKC 61 SGRVEVLIQE EWGTVCNNGW SMEAVSVICN QLGCPAIIKA TGWANSSAGS GRIWMDHVSC 121 RGNESALWDC KHDGWRKHSN CTHQDAGVT CSDGSDLEMR LTNGGNMCSG RIEIKFOQW 181 GTVCCDDNFI NHAHVCKQL ECGSAVSFSG SANFEGSGP IWFDDLICNG NESALWCKH 241 QGWGKHNCDH AEDAGVICSK GADLSLRIVD GVTECSGRLE VRFQGEWGTI CDDGWDSDA 301 AVACKQLGCP TAITAIGRVN ASEGFPHIWL DSVSCQGHBP AVWQCKHHEW GRHYCNHND 361 AGVTCSDGSD LELRLRGGGS RCAGTVEVEI QRLLGKVCDR GWGLKEADV CRQLGCGSAL 421 KTSYQVYSKI QATNMWLFSL SCNGNETSLW DCKNWQWGL TCDHYERAKI TCSAHREPERL 481 VGGDIPCSGR VEVKHGDTWG SVCDSDFSLE AASVLCRELO CGTVVSILOG AHFGEQNGQI 541 WAEFQCEGH ESHLSLCPVA PRPEGTCSHS RDVGVCVSRV TEIRLVNGKT PCEGRVELKT 601 LNAWGLSCLNS EWDIEDAHLV COOLKCGVAL STPGGAHFGK GNGQVWRHMF HCTGTEOHMG 661 DCPVTALGAS LCPGQVAVS ICSGNQSQTL SSCNSSLGPT TRPTIPEESA VACIESGQLR 721 LVNCGGRGRC RVEIYHBSW GTICDDSWDL SDAHVVCRQL CGGEAINATG SAHPFEGTGP 781 IWLDEMKCNG KESRIWQCHS HGWGQNCRH KEDAGVICSE FMSLRILTSEA SREACAGRLE 841 VFYNGAWGSV GRSNMSETTV GVVCRLGCA DKGKINSASL DKAMSIIMNV DNVQCPKGFDP 901 TLWQCPSSPW EKRLARPSEE TWITCDNKMR LQEGPTSCSG RVEIWHGGSW GTVCCDSDWL 961 NDAQVVCQQL GCGPALKAFK EAEFGQGTGP IWLNEVKCKG NESSLWDCPA RRWGHSECGH 1021 KEDAAVNCTA QKISTHKTPO KATTGQSFLI AFGILGVVLL AIFVALFLTQ KRRQRRLTV 1081 SSRGENLVHQ IQYREMNCL NADDLDLMNS SENSNSADF NAAELISVSK FLPISGMEKE 1141 ALLRHTXEN GNL</p>	<p>SEQ ID NO: 44</p>

Ejemplo 10. Clonación y caracterización de CD163 canino a partir de células DH82.

Se usaron un cebador directo 5'simianCD163 (SEQ ID NO: 28) (5'-CACCGGAATGAGCAAACCTCAGAATGG-3' basado en CD163 humano) y un cebador inverso HuCD163-3'Kpn (SEQ ID NO: 29) (5'-TGCTCCGGTACCTAGTCCAGGTCTTCAT-CAAGGTATCTTA-3') para amplificar ADNc de CD163 de células DH82. El ARN celular total se preparó a partir de células DH82 usando el kit RNeasy. Los parámetros de RT-PCR fueron los mismos que los descritos en el Ejemplo 4. Los productos de RT-PCR se clonaron direccionalmente en el vector pCDNA3.1D/V5/His/TOPO según las instrucciones del fabricante. Se analizaron varios clones que contenían inserciones grandes. Se analizaron varios clones con inserciones grandes, y estas se encontraron entre los patrones de corte y empalme alternativo v2 o v3 vistos en otras especies. La variante v2 carece de un exón de 81 nucleótidos

ES 2 570 665 T3

5 (E81) en relación a la variante v3, que da como resultado un desplazamiento de marco de lectura y secuencias de aminoácidos en el extremo carboxilo-terminal alternativas. El ADNc de CD163v2 canino de células DH82 codifica un péptido de 1115 aminoácidos. Cuando se compara con las secuencias en la base de datos de GenBank, es un 83,9 % idéntica a CD163 humano (Z22968 de GenBank), un 85,1 % idéntica a CD163 de cerdo (AJ311716 de GenBank), y un 74,3 % idéntica a CD163 de ratón (AF274883 de GenBank). Las secuencias de nucleótidos y de ácidos nucleicos de las dos variantes de corte y empalme alternativo encontradas en células DH82 se proporcionan a continuación (SEQ ID NO: 45-48).

SECUENCIA	ID N°
<p>1 M S K L R M V P H G N S G S A D F R R C</p> <p>1 ATGAGCAAACCTCAGAATGGTCCCACATGGAAACTCTGGATCTGCTGACTTTAGAAAGATGT</p> <p>21 F A L L C P S A V A V V S I L S T C L M</p> <p>61 TTTGCCCTCTGTGTCCCTCTGCTGTGGCTGTGGTCTCCATTCTCAGTACCTGTTTGATG</p> <p>41 T N S L G R A D K E M R L T D G E D N C</p> <p>121 ACCAATTCCTCTGGGAGAGCAGATAAAGAGATGAGGCTAACGGATGGTGAAGACAATTGC</p> <p>61 S G R V E V K V Q E E W G T V C N N G W</p> <p>181 TCCGGGAGAGTGGAAAGTAAAGTCCAGGAGGAGTGGGAACGGTGTGTAATAATGGCTGG</p> <p>81 G M D E V S V I C R Q L G C P T A I K A</p> <p>241 GGCATGGATGAAGTCTCTGTGATTTGCAGGCAGCTGGGATGTCCCACTGCTATCAAAGCC</p> <p>101 A G W A N S R A G S G R I W M D H V S C</p> <p>301 GCTGGATGGGCCAATTCACAGGGCAGGCTCTGGACGAATCTGGATGGATCATGTTTCTTGT</p> <p>121 R G N E S A L W D C K H D G W G K H N C</p> <p>361 CGAGGGAATGAATCTGCTCTCTGGGACTGCAAACATGATGGATGGGGAAAGCACAACTGC</p> <p>141 S H Q Q D A G V T C S D G S S L E M R L</p> <p>421 AGTCATCAACAGGATGCTGGAGTAACCTGTTTCAGATGGATCCAGTTTGGAGATGAGGTTG</p> <p>161 M N G G N Q C S G R I E V K F Q G Q W G</p> <p>481 ATGAACGGCGGAAACAGTGTCTGCGAGAATAGAAGTCAAGTTCAGGGACAGTGGGGA</p> <p>181 T V C D D N F N I D H A S V V C K Q L E</p> <p>541 ACAGTGTGTGATGACAACTTCAACATAGATCATGCTTCTGTGGTTTGTAACAGCTCGAA</p> <p>201 C G S A V S F S G S A N F G E G S G P I</p> <p>601 TGTGGAAGTGTCTGTCAGTTCCTGTTTCAGCTAATTTTGGAGAAGGTTCTGGGCCAATC</p> <p>221 W F D D L V C S G N E S A L W N C K H E</p> <p>661 TGGTTTGATGATCTGTGTGTCAGTGGAAATGAGTCAAGTCTCTGGAAGTCAAGCATGAA</p> <p>241 G W G K H N C D H A E D V G V I C L D G</p> <p>721 GGATGGGGAAAGCATAAAGTGTGATCAGCTGAGGATGTTGGAGTGATTGCTTGGATGGA</p> <p>261 A D L S L R L V D G V T E C S G R L E V</p> <p>781 GCAGATCTGAGCCTGAGACTGCTAGATGGAGTCACTGAATGTTTCAGGAAGATTAGAAGTA</p> <p>281 K F Q G E W G T V C D D G W D S N D A A</p> <p>841 AAATTCGAAGGGGAATGGGGGACAGTGTGTGATGATGGCTGGGATAGTAATGATGCTGCT</p> <p>301 V V C K Q L G C P T A V T A I G R V N A</p> <p>901 GTGGTATGTAACAACCTGGGATGCCCAACTGCTGTCACCGCCATTGGTTCAGTTAACGCC</p> <p>321 S E G S G H I W L D N L S C Q G D E S A</p>	<p>SEQ ID NO: 45</p> <p>y 46.</p>

(continuación)

SECUENCIA	ID N°
<p>961 AGTGAGGGAAGTGGACACATTTGGCTTGRCAATCTTTCCTGCCAAGGAGACGAATCTGCT 341 L W Q C R H H E W G K H Y C N H N E D A 1021 CTC TGCCAGTGTAGACACCATGAATGGGGAAAGCATTATTGCAATCATAATGAAGATGCT 361 G V T C S D G S D L E L R L V G G G S R 1081 GGTGTGACATGTTCTGATGGATCAGACCTGGAGCTGAGACTTGTCCGGTGGAGGCAGCCGC 381 C A G T V E V E I Q K L L G K V C D R G 1141 TGTGCTGGACAGTGGAGGTTGAAATTCAGAACTGCTAGGGAAAGTATGTGATAGAGGC 401 W G L K E A D V V C K Q L G C G S A L K 1201 TGGGGACTGAAAGAAGCCGATGTGGTTTGCAAGCAGTGGGATGTGGATCTGCTCTCAA 421 T S Y Q R Y S K V K A T N T W L F L S R 1261 ACGTCCATCAGCGTATTCCAAAGTTAAGCAACAACACATGGCTGTTTTTAAGCCGC 441 C S G N E T S L W D C K N W Q W G G L S 1321 TGTAGTGGCAATGAAACTTCCCTTTGGGACTGCAAGAAGTGGCAGTGGGGTGGACTGAGC 461 C D H Y E E A K V T C S A H R E P R L V 1381 TGTGATCACTATGAAGAAGCTAAAGTTACCTGCTCAGCCCACAGGGAAACCCAGACTAGTT 481 G G D I P C S G R V E V K H G D T W G T 1441 GGAGGAGATATCCCTGCTCTGGTCCGTGTGAAGTGAACATGGTGACACATGGGGCACC 501 V C D S D P S L E A A S V L C R E L Q C 1501 GTCGTGTCCGACTTCTCTTGGAAAGCTGCCAGTGTGCTGTGCAGAGAGTTACAGTGT 521 G T V I S I L G G A H F G E G N G Q I W 1561 GGCACAGTCATCCATCTAGGGGGAGCTCACTTTGGAGAAGGAAATGGACAGATCTGG 541 A E E F Q C E G Q E S H L S L C S V A S 1621 GCTGAAGAATCCAGTGTGAGGGGCAGGAGTCCCATCTTCACTCTGTTCACTAGCCTCT 561 R P D G T C S H S R D V G V V C S R Y T 1681 CGCCAGATGGGACCTGTAGCCACAGCAGGGATGTTGGAGTCCGTCTGCTCAAGATACAG 581 E I R L V N G Q S P C E G R V E L K I L 1741 GAAATCCGCTGTGGTGAATGGCCAGTCCCGTGTGAAGGAAGAGTGGAGCTCAAGATACTT 601 G N W G S L C N S H W D I E D A H V F C 1801 GGGAACTGGGATCCCTCTGCAACTCTCACTGGGACATAGAAGATGCCATGTTTTCTGT 621 Q Q L K C G V A L S I P G G A H F G K G 1861 CAGCAGCTCAATGTGGAGTTGCCCTTCTATTCCGGGAGGAGCAATTTTGGGAAGGA 641 S G Q I W R H M F H C T G T E Q H M G D 1921 AGTGGTCAGATCTGGAGGCACATGTTTCACTGCACTGGGACTGAGCAGCACATGGGAGAT 661 C P V T A L G A T L C S A G Q V A S V I 1981 TGCCCTGTAACTGCTCTGGGCGGACCGCTGTGTTCTGCTGGGCAAGTGGCCCTCTGTAACT 681 C S G N Q S Q T L S P C N S T S L D P T 2041 TGCTCAGGAAATCAGAGCCAGAGCTATCCCATGCAATTCACATCTCTGGACCCCAACA 701 R S T T S E E S A V A C I A S G Q L R L 2101 AGATCTACCACCTCGGAAGAAAGTGTGTTGCTTGTATTGCGAGTGGGCAACTTCGCCTG 721 V N G G G R C A G R I E V Y H E G S W G 2161 GTAAATGGAGGCGGTGCTGTGCTGGGAGAATAGAGGTCTACCATGAGGGCTCCTGGGGC 741 T I C D D S W D L S D A H V V C R Q L G 2221 ACCATCTGTGATGACAGCTGGGACCTGAGTGTGCCCCATGTGGTGTGCAGACAGCTGGGC 761 C G V A I N A T G S A H F G E G T G P I 2281 TGTGGAGTGGCCATTAATGCCACTGGCTCTGCTCATTTTGGGGAAGGAACAGGGCCCATC 781 W L D E V N C N G K E S H I W Q C R S H 2341 TGGCTGGACGAGGTGAACCTGTAATGGAAAGGAATCTCATATCTGGCAATGCGGCTCACAC 801 G W G Q H N C R H K E D A G V I C S E F 2401 GGCTGGGGCAACACAACCTGACAGACATAAGGAGGATGCAGGAGTTATCTGCTCAGAGTTC 821 M S L R L I D E T S R D I C A G R L E V 2461 ATGCTCTCAGACTGATTGATGAAACCAGCAGAGACATCTGTGCAGGGCGTCTTGAAGTT 841 F Y N G A W G S V G K S N M S A T T V E 2521 TTTTACAATGGAGCTTGGGGCAGCGTTGGCAAGAGTAATATGTCTGCAACCACCTGTGGAG 861 V V C R Q L G C A D K G S I N P A S S D 2581 GTGGTATGCAGGCAACTGGGTTGTGCAGACAAGGGGAGCATCAACCCTGCATCTTCAGAC</p>	

(continuación)

SECUENCIA	ID N°
<p>881 K P M S R H M W V D N V Q C P K G P D T 2641 AAGCCCATGTCCAGGCACATGTGGGTGGACAATGTCCAGTGTCCAAAAGGACCTGACACC 901 L W Q C P S S P W K Q R V A S S S E E T 2701 TTATGGCAGTGCCCATCTTCTCCATGGAAACAGAGAGTGGCCAGTCTTCAGAGGAGACC 921 W I T C A N K I R L Q E G T S N C S G R 2761 TGGATCACATGTGCCAACAGATAAGACTTCAAGAAGGAACCTCTAATTGTTCTGGACGT 941 V E L W H G G S W G T V C D D S W D L E 2821 GTGGAGCTCTGGCACGGAGGTTCTGGGGGACAGTGTGCGATGACTCTGGGACCTTGAA 961 D A Q V V C R Q L G C G P A L E A L K E 2881 GATGCACAAGTGGTGTGTGCGACAGCTGGGCTGTGGCCCAGCATTAGAAGCACTAAAAGAG 981 A A F G Q G T G P I W L N D V K C K G N 2941 GCAGCAITTTGGTCAGGGGACTGGGCCTATATGGCTCAATGACGTGAAGTGCAAAGGGAAT 1001 E S S L W D C P A R P W G H S D C G H K 3001 GAGTCTTCTGTGGGATTGTCTCTAGACCCTGGGCGCACAGTACTGTGGCCACAAG 1021 E D A A V R C S E I A M A Q R S S N P R 3061 GAAGATGCTGTGTGAGGTGCTCAGAAATTGCAATGGCCAAAGATCATCAAATCCTAGA 1041 G H S S L V A L G I F G V I L L A F L I 3121 GGTCACTCATCCCTTGTTCATTGGGGATCTTTGGTGTCAITCTTCTGGCCCTTCTCATC 1061 A L L L W T Q R R R Q Q Q R L T V S L R 3181 GCTCTCTCTGTGGACTCAAAGGCGAAGACAGCAACAGCGGCTTACAGTTTCTTGTAGA 1081 G E N S V H Q I Q Y R E M N S S L K A D 3241 GGAGAGAATTCTGTCCACAAATTCAATACCGGAAATGAATTCTTCCCTGAAAGCAGAT 1101 D L D V L T S S E D H F E V H 3301 GATCTGGACGTGCTGACTTCTCAGAAGACCATTTTGAGGTACAC</p>	
<p>1 MSKLRMVPHG NSGSADFRC FALLCPSAVA VVSILSTCLM TNSLGRADKE MRLTDGEDNC 61 SGRVEVKVQE EWGTVCNNGW GMDEVSVICR QLGCPAIIKA AGWANSRAGS GRIWMDHVSC 121 RGNESALWDC KHDGHWKHC SHOODAGVTC SDGSSLEMRL MNGGNQCSGR IEVKFQGGWG 181 TVCDDNFNID HASVVKQLE CGSAVSPSGS ANFBEGSGPI WFDDLVCSESN ESALWNCHE 241 GWGKHNCDA EDVGVICLDG ADLSRLVDG VTECSGRLEV KFQGEWGTVC DDGWDSDAA 301 VVCKQLGCPT AVTAIGRVNA SEGSGHIWLD NLSCQDDESA LWQCRHHEWG KHYCNHNEDA 361 GVTCSDSGL ELRLVGGGR CAGTVEVEIQ KLLGKVCDRG WGLKREADVVC KQLGCGSALK 421 TSYQRYSKVK ATNTWLFSLR CSGNETSLWD CRNQWGGLS CDHYBEAKVT CSAHREPRLV 481 GGDI PCGRV EVKHGDTWGT VCDSDPSLEA ASVLCRELQC GTVISILGGA HFGEGNGQIW 541 ABEFQCEGQE SHLSLCSVAS RPDGTCSSR DVGVCVSRYT EIRLVNGQSP CBGRVELKIL 601 GNWGLCNSH WDIEDAHVPC QQLKCGVALS IPGGAHPGKG SGQIWRHMFH CTGTBOHMGD 661 CPVTALGATL CSAGQVASVI CSGNQSQTLN PCNSTSLDPT RSTTSEESAV ACIASGQLRL 721 VNGGRCAGR IEVYHEGWSG TICDSDWLS DAHVVCRLG CGVAINATGS AHFGBGTGPI 781 WLDEVNCSGK BSHINQCRSH GWGQHNCRHK EDAGVICSEF MSLRLIDETS RDIACGRLEV 841 FYNAGWSVG KSNMSATTVE VVCRQLGCAD KGSINPASSD KPMSRHMWVD NVQCPKGPDT 901 LWQCPSSPWK QRVASSSEET WITCANKIRL QEGTSNCSGR VELWHGGSWG TVCDDSWDLE 961 DAQVVCRLG CGPALBALKE AAFGQGTGPI WLNDVKCKGN ESSLWDCPAR PWGHSDCGHK 1021 EDAAVRCSEI AMAORSSNPR GHSSLVALGI FGVILLAFI ALLLWTQRRR QQORLTVSLR 1081 GENSVHQIQY REMNSLKD DLDVLTSEED HFEVH</p>	<p>SEQ ID NO: 46</p>

(continuación)

SECUENCIA	ID N°
<p>1 M S K L R M V P H G N S G S A D F R R C</p> <p>1 ATGAGCAAACCTCAGAATGGTCCCACATGGAAACTCTGGATCTGCTGACTTTAGAAGATGT</p> <p>21 F A L L C P S A V A V V S I L S T C L M</p> <p>61 TTTGCCCTCTTGTGTCCCTCTGCTGTGGCTGTGGTCTCCATTCTCAGTACCTGTTTGATG</p> <p>41 T N S L G R A D K E M R L T D G E D N C</p> <p>121 ACCAATTCTCTTGGGAGAGCAGATAAAGAGATGAGGCTAACGGATGGTGAAGACAATTGC</p> <p>61 S G R V E V K V Q E E W G T V C N N G W</p> <p>181 TCCGGGAGAGTGGAAAGTGAAAGTCCAGGAGGAGTGGGGAACGGTGTGTAATAATGGCTGG</p> <p>81 G M D E V S V I C R Q L G C P T A I K A</p> <p>241 GGCATGGATGAAGTCTCTGTGATTTGCAGGCAGCTGGGATGTCCCACTGCTATCAAAGCC</p> <p>101 A G W A N S R A G S G R I W M D H V S C</p> <p>301 GCTGGATGGCCAATTCCAGGGCAGGCTCTGGACGAATCTGGATGGATCATGTTTCTTGT</p> <p>121 R G N E S A L W D C K H D G W G K H N C</p> <p>361 CGAGGGAATGAATCTGCTCTCTGGGACTGCAACATGATGGATGGGGAAGCACAACTGC</p> <p>141 S H Q Q D A G V T C S D G S S L E M R L</p>	<p>SEQ ID NO: 47</p>

(continuación)

SECUENCIA	ID N°
<p>421 AGTCATCAACAGGATGCTGGAGTAACCTGTTTCAGATGGATCCAGTTTGGAGATGAGGTTG 161 M N G G N Q C S G R I E V K F Q G Q W G 481 ATGAACGGCGGAAACCCAGTGTCTGGCGAATAGAAGTCAAGTTCCAGGGACAGTGGGGA 181 T V C D D N F N I D H A S V V C K Q L E 541 ACAGTGTGTGATGACAACCTTCAACATAGATCATGCTTCTGTGGTTTGTAAACAGCTCGAA 201 C G S A V S F S G S A N F G E G S G P I 601 TGTGGAAGTGCTGTCAGTTTCTGTGTTTCAGCTAATTTTGGAGAAGGTTCTGGGCCAATC 221 W F D D L V C S G N E S A L W N C K H E 661 TGGTTTGATGATCTGTGTGCAAGTGAATGAGTCAAGTCTCTGGAAGTGCAGCATGAA 241 G W G K H N C D H A E D V G V I C L D G 721 GGATGGGGAAGCATAACTGTGATCAGCTGAGGATGTTGGAGTGAATTGCTTGGATGGA 261 A D L S L R L V D G V T E C S G R L E V 781 GCAGATCTGAGCCTGAGACTGGTAGATGGAGTCACTGAATGTTTCAGGAAGATTAGAAGTA 281 K F Q G E W G T V C D D G W D S N D A A 841 AAATTCAGGGGAATGGGGACAGTGTGTGATGATGGCTGGGATAGTAATGATGCTGCT 301 V V C K Q L G C P T A V T A I G R V N A 901 GTGGTATGTAACAARCTGGGATGCCCACTGCTGTCAAGCCATTGGTTCAGTTAACGCC 321 S E G S G H I W L D N L S C Q G D E S A 961 AGTGAGGGAAGTGGACATTTGGCTTGACAATCTTCTGCAAGGAGACGAATCTGCT 341 L W Q C R H A H E W G K H Y C N H N E D A 1021 CTCTGGCAGTGTAGACCCATGAATGGGGAAGCATTATTGCAATCATAATGAAGATGCT 361 G V T C S D G S D L E L R L V G G G S R 1081 GGTGTGACATGTTCTGATGGATCAGACCTGGAGCTGAGACTTGTGGTGGAGGCAGCCGC 381 C A G T V E V E I O K L L G K V C D R G 1141 TGTGCTGGCAGACTGGAGGTTGAAATTCAGAACTGCTAGGGAAAGTATGTGATAGAGGC 401 W G L K E A D V V C K Q L G C G S A L K 1201 TGGGACTGAAAGAAGCCGATGTGGTTTGCAGCAGTGGGATGTGGATCTGCTCTCAA 421 T S Y Q R Y S K V K A T N T W L P L S R 1261 AGTCCCTATCAGCGTTATTCCAAAGTTAAGGCAACAAACACATGGCTGTTTTAAGCCGC 441 C S G N E T S L W D C K N W Q W G G L S 1321 TGTAGTGGCAATGAAACTTCCCTTTGGGACTGCAAGAACTGGCAGTGGGGTGGACTGAGC 461 C D H Y E E A K V T C S A H R E P R L V 1381 TGTGATCACTATGAAGAAGCTAAAGTTACCTGCTCAGCCACAGGGAACCCAGACTAGTT 481 G G D I P C S G R V E V K H G D T W G T 1441 GGAGGAGATATTCCCTGCTCTGGTGTGTTGAAGTGAACATGGTGACACATGGGGCACC 501 V C D S D F S L E A A S V L C R E L Q C 1501 GTCTGTGATTCCGACTTCTCTTGGAAAGCTGCCAGTGTGCTGTGTCAGAGATTACAGTGT 521 G T V I S I L G G A H F G E G N G Q I W 1561 GGCACAGTCACTCCATCTAGGGGGAGCTCACTTTGGAGAAGGAAATGGAACAGATCTGG 541 A E E P Q C E G Q E S H L S L C S V A S 1621 GCTGAAGAATPCCAGTGTGAGGGCCAGGAGTCCCATCTTTCACCTGTTCAGTAGCCTCT 561 R P D G T C S H S R D V G V V C S R Y T 1681 CGCCAGATGGGACTGTAGCCACAGCAGGATGTTGGAGTGTCTGCTCAAGATACCG 581 E I R L V N G Q S P C E G R V E L K I L 1741 GAAATCCGCTTGGTGAATGGCCAGTCCCGTGTGAAGGAAGAGTGGAGCTCAAGATACTT 601 G N W G S L C N S H W D I E D A H V F C 1801 GGAACCTGGGGATCCCTCTGCAACTCTCACTGGGACATAGAAGATGCCCATGTTTTCTGT 621 Q Q L K C G V A L S I P G G A H F G K G 1861 CAGCAGCTCAAAATGTGGAGTTGCCCTTCTATTCCGGGAGGAGCACATTTTGGAAAGGA 641 S G Q I W R H M F H C T G T E Q H M G D 1921 AGTGGTCAAGTCTGGAGGCACATGTTTCACTGCACTGGGACTGAGCAGCACATGGGAGAT 661 C P V T A L G A T L C S A G Q V A S V I 1981 TGCCCTGTAAGTCTCTGGGCGGAGCTGTGTTCTGCTGGGCAAGTGGCCTCTGTAAATC 681 C S G N Q S Q T L S P C N S T S L D P T 2041 TGCTCAGGAATCAGAGCCAGACGCTATCCCCATGCAATTCACATCTCTGGACCCACA</p>	

ES 2 570 665 T3

(continuación)

SECUENCIA	ID N°
<p>701 R S T T S E E S A V A C I A S G Q L R L 2101 AGATCTACCACTTCGGAAGAAAGTGTGCTGTGCTTGTATTGCGAGTGGGCAACTTCGCCTG 721 V N G G G R C A G R I E V Y H E G S W G 2161 GTAAATGGAGGGCGGTGCTGTGCTGGGAGAATAGAGGTCTACCATGAGGGCTCCTGGGGC 741 T I C D D S W D L S D A H V V C R Q L G 2221 ACCATCTGTGATGACAGCTGGGACCTGAGTGATGCCCATGTGGTGTGCAGACAGCTGGGC 761 C G V A I N A T G S A H F G E G T G P I 2281 TGTGGAGTGGCCATTAATGCCACTGGCTCTGCTCATTGTTGGGAAGGAACAGGGCCCATC 781 W L D E V N C N G K E S H I W Q C R S H 2341 TGGCTGGACGAGGTGAACTGTAATGGAAGGAATCTCATATCTGGCAATGCCGCTCACAC 801 G W G Q H N C R H K E D A G V I C S E F 2401 GGCTGGGGCAACACAACCTGCAGACATAAGGAGGATGCAGGAGTTATCTGCTCAGAGTTC 821 M S L R L I D E T S R D I C A G R L B V 2461 ATGTCTCTCAGACTGATTGATGAAACCAGCAGAGACATCTGTGCAGGGCGTCTTGAAGTT 841 F Y N G A W G S V G K S N M S A T T V E 2521 TTTTACAATGGAGCTTGGGGCAGCGTTGGCAAGAGTAATATGTCTGCAACCACTGTGGAG 861 V V C R Q L G C A D K G S I N P A S S D 2581 GTGGTATGCAGGCAACTGGGTGTGTCAGACAAGGGGAGCATCAACCCTGCATCTTCAGAC 881 K P M S R H M W V D N V Q C P K G P D T 2641 AAGCCCATGTCCAGGCACATGTGGGTGGACAATGTCCAGTGTCCAAAAGGACCTGCACCC 901 L W Q C P S S P W K Q R V A S S S E E T 2701 TTATGGCAGTGGCCATCTTCTCCATGGAAAACAGAGAGTGGCCAGTTCTTCAGAGGAGACC 921 W I T C A N K I R L Q E G T S N C S G R 2761 TGGATCACATGTGCCAACAAGATAAGACTTCAAGAAGGAACCTCTAATTGTTCTGGAAGT 941 V E L W H G G S W G T V C D D S W D L E 2821 GTGGAGCTCTGGCACGGAGGTTCTGGGGGACAGTGTGCGATGACTCCTGGGACCTTGAA 961 D A Q V V C R Q L G C G P A L E A L K E 2881 GATGCACAAGTGGTGTGTCGACAGCTGGGCTGTGGCCAGCATTAGAAGCACTAAAAGAG 981 A A F G Q G T G P I W L N D V K C K G N 2941 GCAGCATTGTTGGTCAGGGGACTGGGCCTATATGGCTCAATGACGTGAAGTGCAAAGGGAAT 1001 E S S L W D C P A R P W G H S D C G H K 3001 GAGTCTTCCCTTGTGGGATTGTCTGCTAGACCCCTGGGGGACAGTACTGTGGCCACAAG 1021 E D A A V R C S E I A M A Q R S S N P R 3061 GAAGATGCTGCTGTGAGGTGCTCAGAAATGCAATGGCCCAAAGATCATCAAATCCTAGA 1041 G H S S L V A L G I F G V I L L A F L I 3121 GGTCACTCATCCCTTGTGTCATTGGGGATCTTGGTGTCAATCTTCTGGCCCTTCTCATC 1061 A L L L W T Q R R R R Q Q Q R L T V S L R 3181 GCTCTCCTCTTGTGGACTCAAAGGCGAAGACAGCAACAGCGGCTTACAGTTTCCTTGAGA 1081 G E N S V H Q I Q Y R E M N S S L K A D 3241 GGAGAGAATCTGTCCACCAAATCAATACCGGGAAATGAATCTTCCCTGAAAGCAGAT 1101 D L D V L T S S E Y F N E S D D F N D A 3301 GATCTGGACGTGCTGACTTCCCTCAGAAATATCCCAATGAGTCAGATGATTTAATGATGCT 1121 G L I S V S K S L P I S G 3361 GGGCTAATTTCTGTGTCTAAATCTCTTCTTATTTCTGGA</p>	

(continuación)

SECUCENCIA	ID N°
<p>1 MSKLRMVFHG NSGSADFRRC FALLCPSAVA VVSILSTCLM TNSLGRADKE MRLTDGEDNC 61 SGRVEVKVQE EWGTVCCNNGW GMDEVSVICR QLGCPATAKA AGWANSRAGS GRIWMDHVSC 121 RGNESALWDC KHDGKWKHNC SHQODAGVTC SDGSSLEMRL MNGGNQCSGR IEVKPQGQWG 181 TVCDDNFENID HASVVKQLE CGSAVSFSGS ANFGEGSGPI WFDLVCSEGN ESALWNCCKE 241 GWGKHNCDHA EDVGVICLDG ADLSLRLVDG VTECSGRLEV KPQGEWGTVC DDGWDSDNAA 301 VVCKQLGCPT AVTAIGRVNA SEGGSHIWLW NLSCQGDSEA LWQCRHHEWG KHYCNHNEDA 361 GVTCSGSDSL ELRLVGGGSR CAGTVEVEIQ KLLGKVCDRG WGLKEADVVC KQLGCGSALK 421 TSYQRYSKVK ATNTWLFSLR CSGNETSLWD CKNWQWGLS CDHYEAKVT CSAHREPRLV 481 GGDIPCSGRV EVKHGDTWGT VCDSDFSLEA ASVLCRELQC GTVISILGGA HFGEGNGQIW 541 ABEFQCEGQE SHLSLCSVAS RPDGTCSSHR DVGVCSSRYT EIRLVNGQSP CEGRVELKIL 601 GNWGSCLNSH WDIEDAHVFC QOLEKGVALS IPGGAHFGKG SGQIWRHMFH CTGTEQHMGD 661 CPVTALGATL CSAGQVASVI CSGNQSQTLS PCNSTSLDPT RSTTSZESAV ACIASGQLRL 721 VNGGGRCAGR IEVYHEGSWG TICDOSWDLG DAHVVCRLQG CGVAINATGS AHFEGGTGPI 781 WLDEVNCGNK BSHIWQCRSH GWGQHCRHK EDAGVICSEF MSLRLIDETS RDICAGRLEV 841 FYNAGWGSVG KSNMSATTVE VVCRQLGCAD KGSINPASSD KPMSRHMWVD NVQCPKGPDT</p> <p>901 LWQCPSSPWK QRVASSSEET WITCANKIRL QEGTSNCSGR VELWHGGSWG TVCDDSWDLE 961 DAQVVCRLQG CGPALEALKE AAFGQGTGPI WLNDVKCKGN ESSLWDCPAR PWGHSDCGHK 1021 BDAAVRCSEI AMAQRSSNPR GHSSLVALGI FGVILLAFPI ALLLWTFORR QOQLTVSLR 1081 GENSVHQIQY REMNSSLKAD DLVLTSSSEY PNESDDFNDA GLISVSKSLP ISG</p>	SEQ ID NO: 48

Ejemplo 11. Varias líneas celulares se hacen permisivas a infección por VSRRP americano del norte después de transfección transitoria con pCMV-susCD163v1

5 Se obtuvieron células de riñón porcino (PK032495), testiculares de cerdo Norden Labs (NLST-1) y de riñón de perro Norden Labs (NLDK-1) a través de Pfizer Inc. y se crecieron a 37 °C y CO₂ al 5 % en medio de crecimiento que consistía en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM, Número de catálogo de Invitrogen 11965) suplementado con suero fetal bovino (FBS) al 5 %, piruvato sódico 1 mM, L-glutamina 2 mM y antibióticos. Las líneas celulares de riñón de cría de hámster (BHK21), de riñón felino Norden Labs (NLFK-1), y de pulmón de conejo (RL) se obtuvieron a través de Pfizer Inc. y se crecieron a 37 °C y CO₂ al 5 % en medio de crecimiento que consistía en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM, Número de catálogo de Invitrogen 11965) suplementado con suero fetal bovino (FBS) al 10 %, piruvato sódico 1 mM, L-glutamina 2 mM y antibióticos. Las células Vero se obtuvieron a través de Pfizer inc. y se crecieron a 37 °C y CO₂ al 5 % en medio de crecimiento que consistía en Medio Esencial Mínimo Alfa (MEM, formulación de Pfizer Inc.) suplementado con suero fetal bovino (FBS) al 10 %, L-glutamina 2 mM y gentamicina a 20 microgramos por ml. Los pocillos de cultivo celular (35 mm) que contenían aproximadamente 1 x 10⁶ células se transfectaron con 2 microgramos por pocillo de plásmido pCMV-susCD163v1, en DMEM sin FBS o antibióticos, usando Lipofectamina 2000 (N° de catálogo de Invitrogen 11668-027) según las instrucciones del fabricante. La línea celular RL se transfectó con 1,0 microgramos por pocillo de plásmido pCMV-susCD163v1. Un miembro de la biblioteca de ADNc de células PAM sin inserciones, denominado pPAMB (esencialmente un vector de plásmido pSport vacío), se usó como plásmido de control negativo. A las 24 horas después de la transfección los pocillos se aspiraron y lavaron dos veces con DMEM/FBS al 5 % seguido de infección con aislado P129 de VSRRP americano del norte. Se dejó adsorber el virus en 0,5 ml de medio de crecimiento durante un mínimo de dos horas, tras las cuales se añadió medio adicional hasta un volumen final de 2,0 ml y se incubó durante toda la noche. Entonces se retiró el virus, se lavaron los pocillos dos veces con medio de crecimiento, y se añadió medio de crecimiento fresco (2,0 ml por pocillo). Se tomó inmediatamente una muestra de tiempo cero de fluido de cultivo para determinar el nivel de fondo de virus infeccioso del inóculo. A un tiempo mínimo de 48 horas después de la infección se exploró la permisividad de los cultivos retirando los fluidos del cultivo para ensayar virus viable, y se detectaron las células permisivas en la monocapa mediante ensayo de anticuerpos fluorescentes (FA). La FA se completó fijando la monocapa con acetona al 80 % y se tiñó con anticuerpo monoclonal SDOW17 conjugado a FITC (Rural Technologies Inc.), que es específico para la proteína de la nucleocápsida del VSRRP. El virus viable se tituló inoculando diluciones de fluidos de cultivo a células MARC-145. La Tabla 5 muestra los resultados de infección por virus mediante FA y la presencia de virus de progenie para cada línea celular ensayada. La incapacidad para detectar virus de progenie en algunas líneas celulares puede ser el resultado de bajas titulaciones de virus en los fluidos de cultivo celular, por debajo del límite de detección del ensayo. La permisividad de las células Vero a la infección por VSRRP se aumentó mediante la expresión de CD163v1. En comparación con la medición de tiempo cero de virus de fondo, hubo un aumento aproximadamente dos-log en las titulaciones de virus en las células Vero transfectadas con pCMV-susCD163v1, mientras que hubo un aumento menor de uno-log en la titulación de las células transfectadas con plásmido de control negativo pPAMB. Todas las líneas celulares, salvo NLDK-1 fueron positivas mediante FA para permisividad a la infección por aislado P129 de VSRRP después de la transfección con pCMV-susCD163v1.

Tabla 5

Exploración de la permisividad de varias líneas celulares a aislado P129 de NA VSRRP después de transfección transitoria con pCMV-susCD163v1 o pPAMB				
Línea celular transfectada	Ensayo de anticuerpo fluorescente		Progenie de virus producida	
	pCMV-susCD163v1	pPAMB	pCMV-susCD163v1	pPAMB
BHK21	+++	-	+++	-
PK032495	+	-	+	-
NKFK-1	+	-	+	-
NLST-1	+	-	-	-
NLDK-1	-	-	NT	NT
RL	+	-	-	-
Vero	++	+	++	+

+++ = Elevadamente positivo
 ++ = Moderadamente positivo
 + = Ligeramente positivo
 - = No detectable
 NT = No ensayado

Ejemplo 12. Las células BHK21 se hacen permisivas a la infección por VSRRP europeo después de la transfección transitoria con pCMV-susCD163v1

- 5 La línea celular de riñón de cría de hámster (BHK21) se obtuvo a través de Pfizer Inc, y se crecieron a 37 °C y CO₂ al 5 % en medio de crecimiento que consistía en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM, Número de catálogo de Invitrogen 11965) suplementado con suero fetal bovino (FBS) al 10 %, piruvato sódico 1 mM, L-glutamina 2 mM y antibióticos. Los pocillos de cultivo celular (35 mm) que contenían aproximadamente 1 x 10⁶ células se transfectaron con 2 microgramos por pocillo de plásmido pCMV-susCD163v1, en DMEM sin FBS o antibióticos, usando Lipofectamina 2000 (N° de catálogo de Invitrogen 11668-027) según las instrucciones del fabricante. A las 24 horas después de la transfección los pocillos se aspiraron y lavaron dos veces con DMEM/FBS al 5 % seguido de infección con aislado 96V198 de VSRRP europeo. Se dejó adsorber el virus durante un mínimo de 2 horas. Entonces se retiró el virus, se lavaron los pocillos dos veces con medio de crecimiento, y se añadió medio de crecimiento fresco (2,0 ml por pocillo). Se tomó inmediatamente una muestra de tiempo cero de fluido de cultivo para determinar el nivel de fondo de virus infeccioso del inóculo. A un tiempo mínimo de 48 horas después de la infección se exploró la permisividad de los cultivos retirando los fluidos del cultivo para ensayar virus viable, y se detectaron las células permisivas en la monocapa mediante ensayo de anticuerpos fluorescentes (FA). La FA se completó fijando la monocapa con acetona al 80 % y se tiñó con anticuerpo monoclonal SDOW17 conjugado a FITC (Rural Technologies Inc.), que es específico para la proteína de la nucleocápsida del VSRRP. El virus viable se tituló inoculando diluciones de fluidos de cultivo a células MARC-145. Como resultado de la transfección transitoria de células BHK21 con pCMV-susCD163v1, las células se hicieron permisivas a la infección por aislado 96V198 de VSRRP europeo y produjeron virus de progenie.

Ejemplo 13: Genes de CD163 de múltiples especies animales hacen a las células BHK21 permisivas a la infección por virus del SRRP

- 25 Se usaron células BHK21 crecidas en DMEM (Invitrogen, número de catálogo 11965) suplementado con suero fetal bovino al 10 %, piruvato sódico 1 mM y antibióticos, en experimentos de transfección transitoria. Antes de la transfección se lavaron las células una vez con OptiMEM (Invitrogen) sin suero u otros aditivos. Se usó Lipofectamina 2000 (Invitrogen) en todos los experimentos de transfección según el protocolo proporcionado por el fabricante. La mezcla de transfección consistió en 10 microlitros de Lipofectamina 2000 y 2-3 microgramos de ADN por pocillo de 35 mm. Después de incubación durante la noche, se retiró el medio de transfección y se infectó a las células con aislado P129 de VSRRP. Se dejó que progresase la infección durante 24-48 horas, cuando se fijaron las células con acetona al 80 % y se tiñeron con anticuerpo monoclonal SDOW17 conjugado a FITC (Rural Technology Inc., Brookings, SD). La tinción de la proteína de la nucleocápsida se visualizó con un microscopio de fluorescencia.

Tabla 6. La transfección transitoria de células BHK21 con varios genes de CD163 las hace permisivas a la infección por virus del SRRP.

Tabla 6

Estructura plásmido	del	Gen de CD163	Infección por VSRRP (FA)
pCMV-Script		CD163v1 de cerdo	+++
pRSV-Script		CD163v1 de cerdo	+++
pcDNA3.1D		CD163v2 de cerdo	++
pcDNA3.1D		CD163v2 humano	++
pcDNA3.1D		CD163v3 de ratón	+
pcDNA3.1D		CD163v2 de mono verde africano (célula MARC-145)	+++
pcDNA3.1D		CD163v7 de células Vero	+++
pcDNA3.1D		CD163v2 de células DH82	+++
+++ = Elevadamente positivo ++ = Moderadamente positivo + = Ligeramente positivo			

5 Ejemplo 14. Generación de líneas celulares estables de BHK21 permisivas a VSRRP usando pCMV-susCD163v1

Se crecieron células BHK21 en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) suplementado con suero fetal bovino al 10 %, piruvato sódico 1 mM, y antibióticos. Para la transfección, se sembraron las células a aproximadamente un 90 % de confluencia en placas de 6 pocillos y se incubaron durante toda la noche a 37 °C en CO₂ al 5 %. Las células se transfectaron con ADN de pCMV-susCD163v1 usando Lipofectamina 2000 (Invitrogen) según las instrucciones del fabricante. Un día después de la transfección se tripsinizaron las células y se resembraron en placas de 96 pocillos en una serie de diluciones. Para seleccionar los transfectantes estables, el medio se suplementó con Geneticina 1 µg/ml (G418 sulfato, número de catálogo de Invitrogen 10131-027) desde ese momento en adelante. El medio se cambió cada 3-5 días. Las placas se cultivaron hasta que aquellos pocillos con colonias derivadas de células individuales alcanzaron la confluencia, momento en el cual se tripsinizaron las placas y se sembraron en placas de 96 pocillos por duplicado. Una de las placas de 96 pocillos duplicadas se infectó con aislado P19 de VSRRP y los clones permisivos para la infección se identificaron mediante tinción con anticuerpo monoclonal SDOW17 conjugado con FITC. Los clones positivos se expandieron desde la segunda placa duplicada. Para asegurar la homogeneidad, los cultivos positivos se clonaron a partir de células individuales mediante dilución limitante. En cada clonación, los subclones que mostraron un crecimiento robusto y una elevada permisividad a VSRRP se seleccionaron para expansión. Se seleccionaron tres clones denominados BHK/CMV/v1 N° 3, BHK/CMV/v1 N° 5, y BHK/CMV/v1 N° 12 (Figura 6). Estas líneas celulares mantuvieron el fenotipo permisivo a lo largo de 20 pases.

25 Ejemplo 15. Generación de líneas celulares estables de BHK21 permisivas a VSRRP usando pRSV-susCD163v1

Las células BHK-21 se cultivaron tal como se describe en el Ejemplo 14. Se transfectó a las células BHK-21 con pRSVsusCD163v1 usando Lipofectamina 2000 tal como se describe en el Ejemplo 14. La clonación de células transfectadas y la exploración para clones permisivos se llevó a cabo esencialmente tal como se describe en el Ejemplo 14. De la clonación original, se identificaron 3 clones individuales como permisivos y se volvieron a clonar posteriormente dos veces más para asegurar la homogeneidad y para intentar aislar subclones de mayor permisividad (véase la Figura 7). Las líneas celulares resultantes se llamaron BHK/RSV/v1, N° 2, N° 3, y N° 4. Todos estos clones han mantenido el fenotipo permisivo a lo largo del mayor pase ensayado (paso 11 para el clon N° 2, paso 7 para el clon N° 3, y paso 5 para el clon N° 4).

Ejemplo 16. Generación de líneas celulares estables de riñón felino permisivas a VSRRP usando pCMV-susCD163v1

Se crecieron células de riñón felino Norden Labs parentales (NLFK) a 37 °C y CO₂ al 5 % en medio Eagle modificado de Dulbecco (número de catálogo de Invitrogen 11965-092) suplementado con suero fetal bovino al 10 %, piruvato sódico 1 mM, y antibióticos. Se transfectaron varios pocillos de 33 mm que contenían aproximadamente 2 x 10⁶ células cada uno con 4 microgramos por pocillo de pCMV-susCD163v1, en OptiMEM, usando Lipofectamina 2000 (número de catálogo de Invitrogen 10131-027) para seleccionar células que expresaban el gen de resistencia a neomicina. El medio se cambió cada 2 o 3 días para mantener la potencia de la Geneticina. Después de 19 días de selección, la placa de 96 pocillos con la menor densidad celular inicial (aproximadamente 200 células/pocillo) rio 70 pocillos vacíos y 26 pocillos con una o más colonias de células resistentes a G418 (el número calculado de células resistentes/pocillo es 0,3, usando la distribución de Poisson). Estos 26 pocillos se dividieron en pocillos duplicados y se dejaron reposar durante toda la noche. Un conjunto de pocillos se infectó con aislado P129 de VSRRP, se incubó durante 24 horas, después se fijó con acetona al 80 % y se tiñó con anticuerpo monoclonal SDOW17 conjugado a FITC (Rural Technologies Inc), que es específico para la nucleocápsida del VSRRP. De los 26 clones, 8 contenían algunas células que estaban infectadas por VSRRP. Uno de estos, denominado "NLFK-CMV-susCD163v1-G4", fue claramente más permisivo que los otros con aproximadamente un 100 % de las células con tinción positiva para antígeno viral.

En el paso celular 5, hubo algunas evidencias de heterogeneidad fenotípica en la línea celular NLFK-CMV-susCD163v1-G4. Por lo tanto, las células se clonaron a partir de células individuales mediante dilución limitante en medio que contenía G418, comenzando con reservas congeladas de NLFK-CMV-susCD163v1-G4 en pase 4. Doce de dichos clones ("A" - "L") se expandieron para su estudio. De estos, los clones NLFK-CMV-susCD163v1-G4F y NLFK-CMV-susCD163v1-G4L fueron destacables por su capacidad para formar placas discretas (áreas localizadas de CPE) cuando se infectaron con aislado P129 del VSRRP (véase la Figura 8).

Ejemplo 17. Generación de líneas celulares estables de riñón felino permisivas a VSRRP usando pRSV-susCD163v1

Se crecieron células de riñón felino Norden Labs (NLFK) a 37 °C y CO₂ al 5 % en Medio Esencial Mínimo Alfa (número de catálogo de Invitrogen 12571-071) suplementado con suero fetal bovino al 10 % y antibióticos. Las células NLFK se sembraron en placas de 6 pocillos a aproximadamente un 90 % de confluencia y se dejaron adherirse durante toda la noche. Después se transfectaron las células con plásmido pRSV-susCD163v1 usando Lipofectamina 2000 (Invitrogen) siguiendo las instrucciones del fabricante. Después de 24 horas se clonaron las células tal como se describe en el Ejemplo 14. La exploración para clones de células permisivas a VSRRP se llevó a cabo tal como se describe en el Ejemplo 14. Se seleccionaron cuatro clones de la exploración y se clonaron a partir de una sola célula mediante dilución limitante dos veces más. Se seleccionaron cuatro clones denominados FK/RSV/v1 N° 1, FK/RSV/v1 N° 2, FK/RSV/v1 N° 3, y FK/RSV/v1 N° 4. Estas líneas celulares han mantenido el fenotipo permisivo a VSRRP a lo largo de al menos 8 pases (véase la Figura 9).

Ejemplo 18. Generación de líneas celulares estables de riñón porcino permisivas a VSRRP usando pCMV-susCD163v1

Se obtuvieron células de riñón porcino parentales (PK032495) a través de Pfizer Inc. y se crecieron a 37 °C y CO₂ al 5 % en medio de crecimiento que consistía en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM, Número de catálogo de Invitrogen 11965) suplementado con suero fetal bovino (FBS) al 5 %, piruvato sódico 1 mM, L-glutamina 2 mM y antibióticos. Los pocillos de cultivo tisular (35 mm) que contenían aproximadamente 1 x 10⁶ células cada uno se transfectaron con 2 microgramos por pocillo de plásmido pCMV-susCD163v1, en DMEM sin FBS o antibióticos, usando Lipofectamina 2000 (N° de catálogo de Invitrogen 11668-027) según las instrucciones del fabricante. Después de incubación durante la noche, las células se lavaron con PBS y se retiraron del sustrato usando Acutasa (Innovative Cells Technologies, número de catálogo AT104) y se diluyeron en medio de crecimiento que contenía Geneticina (G418 sulfato, número de catálogo de Invitrogen 10131-027) a 1,0 miligramos por ml y se sembraron en placas de 96 pocillos a varias densidades para asegurarse la recuperación de clones de célula individual después de la selección de Geneticina. A lo largo de la selección de Geneticina, el medio se cambió aproximadamente cada 3 a 5 días. Después de la selección, los pocillos que contenían clones de células individuales se expandieron en placas de 96 pocillos duplicadas y se dejaron incubar hasta que se logró una confluencia del 100 %. Un conjunto de pocillos se exploró para permisividad a VSRRP infectándolos con aislado P129 de VSRRP durante un mínimo de 48 horas. Se encontró que once clones eran permisivos al VSRRP. Uno de estos, denominado "PK-CMV-susCD163v1-A10", mantuvo claramente el fenotipo permisivo después de numerosos pases (véase la Figura 10).

Ejemplo 19. Generación de líneas celulares estables de BHK21 permisivas a VSRRP usando pCMVScript-susCD163v2

Se obtuvieron células de riñón de cría de hámster parentales (BHK21) a través de Pfizer Inc. y se crecieron a 37 °C y CO₂ al 5 % en medio de crecimiento que consistía en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM, Número de catálogo de Invitrogen 11965) suplementado con suero fetal bovino (FBS) al 10 %, piruvato sódico 1 mM, L-glutamina 2 mM y antibióticos. Los pocillos de cultivo tisular (35 mm) que contenían aproximadamente 1 x 10⁶

células cada uno se transfectaron con 2 microgramos por pocillo pCMVScript-susCD163v2, en DMEM sin FBS o antibióticos, usando Lipofectamina 2000 (N° de catálogo de Invitrogen 11668-027) según las instrucciones del fabricante. Después de incubación durante la noche, las células se lavaron con PBS y se retiraron del sustrato usando Acutasa (Innovative Cells Technologies, número de catálogo AT104) y se diluyeron en medio de crecimiento que contenía Geneticina (G418 sulfato, número de catálogo de Invitrogen 10131-027) a 1,0 miligramos por ml y se sembraron en placas de 96 pocillos a varias densidades para asegurarse la recuperación de clones de célula individual después de la selección de Geneticina. A lo largo de la selección de Geneticina, el medio se cambió aproximadamente cada 3 a 5 días. Después de la selección, los pocillos que contenían clones de células individuales se expandieron en placas de 96 pocillos duplicadas y se incubaron hasta que se logró una confluencia del 100 %. Un conjunto de pocillos se exploró para permisividad infectándolos con aislado P129 de VSRRP e incubándolos durante un mínimo de 48 horas.

Se encontró que tres clones eran permisivos al VSRRP, y uno de estos, denominado "BHK-CMVScript-susCD163v2-A9", se seleccionó para estudio posterior (véase la Figura 11).

Ejemplo 20. Generación de líneas celulares estables de BHK-21 permisivas a VSRRP usando pRSV-susCD163v2

Las células BHK-21 se cultivaron tal como se describe en el Ejemplo 14. Las células BHK-21 se transfectaron con la construcción de ADN pRSV-susCD163v2 ligada descrita en el Ejemplo 5 usando lipofectamina 2000 (Invitrogen) siguiendo las instrucciones del fabricante. La clonación y selección posterior de líneas celulares permisivas a VSRRP se llevó a cabo tal como se describe en el Ejemplo 14. De los 336 clones de células individuales explorados, 129 fueron positivos. Varios de estos clones se han pasado hasta 7 veces y han mantenido el fenotipo permisivo a VSRRP (véase la Figura 12). Estas líneas celulares se han denominado BHK/RSV/v2, seguidas de una codificación numérica del clon.

Ejemplo 21. Generación de líneas celulares estables de riñón porcino permisivas a VSRRP usando pCMVScript-susCD163v2

Se obtuvieron células de riñón porcino parentales (PK032495) a través de Pfizer Inc. y se crecieron a 37 °C y CO₂ al 5 % en medio de crecimiento que consistía en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM, Número de catálogo de Invitrogen 11965) suplementado con suero fetal bovino (FBS) al 5 %, piruvato sódico 1 mM, L-glutamina 2 mM y antibióticos. Se transfectaron pocillos de cultivo tisular (35 mm) que contenían aproximadamente 1 x 10⁶ células cada uno con 2 microgramos por pocillo de pCMVScript-susCD163v2 en DMEM sin FBS o antibióticos, usando Lipofectamina 2000 (N° de catálogo de Invitrogen 11668-027) según las instrucciones del fabricante. Después de incubación durante la noche, las células se lavaron con PBS y se retiraron del sustrato usando Acutasa (Innovative Cells Technologies, número de catálogo AT104) y se diluyeron en medio de crecimiento que contenía Geneticina (G418 sulfato, número de catálogo de Invitrogen 10131-027) a 1,0 miligramos por ml y se sembraron en placas de 96 pocillos a varias densidades para asegurarse la recuperación de clones de célula individual después de la selección de Geneticina. A lo largo de la selección de Geneticina, el medio se cambió aproximadamente cada 3 a 5 días. Después de la selección, los pocillos que contenían clones de células individuales se expandieron en placas de 96 pocillos duplicadas y se incubaron hasta que se logró una confluencia del 100 %. Un conjunto de pocillos se exploró para permisividad infectándolos con aislado P129 de VSRRP e incubándolos durante un mínimo de 48 horas. Un clon denominado "PK-CMVScript-susCD163v2-D1" mostró el fenotipo permisivo a VSRRP.

Ejemplo 22. Generación de líneas celulares estables de BHK21 permisivas a VSRRP usando pcDNA3.1D-humCD163v2

Se obtuvieron células de riñón de cría de hámster parentales (BHK21) a través de Pfizer Inc. y se crecieron a 37 °C y CO₂ al 5 % en medio de crecimiento que consistía en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM, Número de catálogo de Invitrogen 11965) suplementado con suero fetal bovino (FBS) al 10 %, piruvato sódico 1 mM, L-glutamina 2 mM y antibióticos. Los pocillos de cultivo tisular (35 mm) que contenían aproximadamente 1 x 10⁶ células cada uno se transfectaron con 2 microgramos por pocillo de pcDNA3.1D-humCD163v2, en DMEM sin FBS o antibióticos, usando Lipofectamina 2000 (N° de catálogo de Invitrogen 11668-027) según las instrucciones del fabricante. Después de incubación durante la noche, las células se lavaron con PBS y se retiraron del sustrato usando Acutasa (Innovative Cells Technologies, número de catálogo AT104) y se diluyeron en medio de crecimiento que contenía Geneticina (G418 sulfato, número de catálogo de Invitrogen 10131-027) a 1,0 miligramos por ml y se sembraron en placas de 96 pocillos a varias densidades para asegurarse la recuperación de clones de célula individual después de la selección de Geneticina. A lo largo de la selección de Geneticina, el medio se cambió aproximadamente cada 3 a 5 días. Después de la selección, los pocillos que contenían clones de células individuales se expandieron en placas de 96 pocillos duplicadas y se incubaron hasta que se logró una confluencia del 100 %. Se exploró la permisividad de un conjunto de pocillos infectándolos con aislado P129 del VSRRP, incubados durante un mínimo de 48 horas. Se encontró que siete clones candidatos eran permisivos al VSRRP. Hubo algunas evidencias de heterogeneidad fenotípica en cada uno de los siete clones candidatos, probablemente debido a que no eran clonales. Por lo tanto, los clones candidatos se clonaron a partir de células individuales mediante dilución limitante en medio que contenía G418. Se obtuvo un clon de una sola célula con clara permisividad a VSRRP y se denominó BHK-cDNA3.1D-humCD163v2-H9.

Ejemplo 23. Generación de líneas celulares estables de riñón felino permisivas a VSRRP usando pcDNA3.1D-humCD163v2

Se crecieron células de riñón felino Norden Labs parentales (NLFK) a 37 °C y CO₂ al 5 % en medio de crecimiento que consistía en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM, Número de catálogo de Invitrogen 11965) suplementado con suero fetal bovino (FBS) al 10 %, piruvato sódico 1 mM, L-glutamina 2 mM y antibióticos. Se transfectoron pocillos de cultivo tisular (35 mm) que contenían aproximadamente 1 x 10⁶ células cada uno con 2 microgramos por pocillo de pcDNA3.1D-humCD163v2 en DMEM sin FBS o antibióticos, usando Lipofectamina 2000 (Nº de catálogo de Invitrogen 11668-027) según las instrucciones del fabricante. Después de incubación durante la noche, las células se lavaron con PBS, se retiraron del sustrato usando Acutasa (Innovative Cells Technologies, número de catálogo AT104), se diluyeron en medio de crecimiento que contenía Geneticina (G418 sulfato, número de catálogo de Invitrogen 10131-027) a 500 microgramos por ml, y se sembraron en placas de 96 pocillos a varias densidades para asegurar la recuperación de clones de células individuales después de la selección de Geneticina. A lo largo de la selección de Geneticina, el medio se cambió aproximadamente cada 3 a 5 días. Después de la selección, los pocillos que contenían clones de células individuales se expandieron en placas de 96 pocillos duplicadas y se incubaron hasta que se logró una confluencia del 100 %. Un conjunto de pocillos se exploró para permisividad a VSRRP infectándolos con aislado P129 de VSRRP durante un mínimo de 48 horas. Se observó que cinco clones eran permisivos. Uno de estos, denominado "FK-cDNA3.1D-humCD163v2-A6", mostró claramente el fenotipo permisivo (véase la Figura 13).

Se examinó la expresión de CD163 en células NLFK parentales y un subclon de FK-cDNA3.1D-humCD163v2-A6. Las células se fijaron en acetona al 80 % y se hicieron reaccionar con anti-CD163 humano de cabra (R&D System a 1:200) durante una hora seguido de lavado con PBS. Para la visualización, se usaron IgG de burro anti-cabra conjugados con FITC (Biosdesign Inc a 1:100). No se detectó fluorescencia específica en las células NLFK parentales tal como se muestra en la Figura 21A. La mayoría de los subclones de FK.A6.A2 mostraron buena tinción de fluorescencia en presencia de CD163 (Figura 21B).

Ejemplo 24. Generación de líneas celulares estables de riñón porcino permisivas a VSRRP usando pcDNA3.1D-humCD163v2

Se obtuvieron células de riñón porcino parentales (PK032495) a través de Pfizer Inc. y se crecieron a 37 °C y CO₂ al 5 % en medio de crecimiento que consistía en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM, Número de catálogo de Invitrogen 11965) suplementado con suero fetal bovino (FBS) al 5 %, piruvato sódico 1 mM, L-glutamina 2 mM y antibióticos. Los pocillos de cultivo tisular (35 mm) que contenían aproximadamente 1 x 10⁶ células cada uno se transfectoron con 2 microgramos por pocillo de pcDNA3.1D-humCD163v2, en DMEM sin FBS o antibióticos, usando Lipofectamina 2000 (Nº de catálogo de Invitrogen 11668-027) según las instrucciones del fabricante. Después de incubación durante la noche, las células se lavaron con PBS, se retiraron del sustrato usando Acutasa (Innovative Cells Technologies, número de catálogo AT104), se diluyeron en medio de crecimiento que contenía Geneticina (G418 sulfato, número de catálogo de Invitrogen 10131-027) a 1,0 miligramos por ml, y se sembraron en placas de 96 pocillos a varias densidades para asegurar la recuperación de clones de células individuales después de la selección de Geneticina. A lo largo de la selección de Geneticina, el medio se cambió aproximadamente cada 3 a 5 días. Después de la selección, los pocillos que contenían clones de células individuales se expandieron en placas de 96 pocillos duplicadas y se incubaron hasta que se logró una confluencia del 100 %. Un conjunto de pocillos se exploró para permisividad a VSRRP infectándolos con aislado P129 de VSRRP durante un mínimo de 48 horas. Se observó que dos clones eran permisivos. Uno de estos, denominado "PK-cDNA3.1D-humCD163v2-B11" mostró claramente el fenotipo permisivo al VSRRP.

Ejemplo 25. Generación de línea celular estable de riñón felino permisiva a VSRRP usando pRSV-Script MARC CD163v2 ligado

Se desarrolló un procedimiento no basado en clonación para generar cantidades en microgramos de ADN adecuadas para su uso para generar líneas celulares estables que expresan CD163 a partir de un promotor de VSR (Figura 4). Se adaptó un procedimiento similar para poner CD163v2 de simio de células MARC-145 detrás del promotor de VSR. El procedimiento implica el aislamiento y ligación de dos trozos de ADN, uno que contiene el gen de neomicina y el casete de promotor de VSR derivado de pRSV-Script, y la otra que contiene la secuencia codificante de CD163v2 de MARC de pCDNA3.1D MARC CD163v2. El plásmido del vector pRSV-Script se linealizó con *Hind* III y *Kpn* I. Primeramente se digirió el plásmido con *Kpn* I y se despuntó con el fragmento Klenow de ADN polimerasa de *E. coli*. Después se digirió este plásmido con *Hind* III inmediatamente cadena abajo del promotor de VSR. El clon pCDNA3.1D MARC CD163v2 se digirió en la secuencia del vector cadena abajo de la inserción de CD163 con *EcoRV*, y *Hind* III cadena arriba de CD163. La secuencia codificante de CD163 se liberó del vector. Para cada digestión de plásmido se purificaron los fragmentos adecuados a partir de geles de agarosa. Se llevó una reacción de ligación a gran escala del modo siguiente. Se incubaron aproximadamente 20 µg de cada fragmento de ADN en un volumen de 600 µL con 15 unidades de ADN ligasa T4. La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la ligación, se purificó un trozo lineal de ADN que contenía todos los elementos adecuados mediante electroforesis en gel de agarosa. Se llevó a cabo análisis de digestión con enzimas de restricción para confirmar la autenticidad de cada fragmento ligado. La ligación de los dos fragmentos de ADN a través del término cohesivo *Hind* III dio como resultado la colocación de las secuencias 5' del gen de CD163 de

MARC cadena abajo del promotor de VSR, permitiendo la expresión dirigida de CD163 en células de mamífero. Una vez aislado, el ADN purificado se usó para transfectar líneas celulares de mamífero seleccionadas.

Se crecieron células de riñón felino Norden Labs (NLFK) a 37 °C y CO₂ al 5 % en DMEM suplementado con suero fetal bovino al 5 % y antibióticos. Las células NLFK se sembraron en placas de 6 pocillos a aproximadamente un 90 % de confluencia y se dejaron adherirse durante toda la noche. Entonces se transfectaron las células con plásmido pRSV-MARC CD163v2 ligado usando Lipofectamina 2000 siguiendo las instrucciones del fabricante. Después de 24 horas se clonaron las células tal como se describe en el Ejemplo 12. La exploración para clones de células permisivos a VSRRP se llevó a cabo tal como se describe en el Ejemplo 12. Un clon fue positivo a infección por VSRRP y se denominó NLFK-MARC CD 163 D4. Este clon D4 ha mantenido el fenotipo permisivo a VSRRP a lo largo de 9 pases.

Ejemplo 26. Cinética de crecimiento del aislado NVSL 94-3 del VSRRP en células BHK-21 y NLFK recombinantes que expresan de manera estable susCD163v1 a partir del promotor de CMV.

Se cuantificaron las cantidades de virus de progenie producidas por células BHK-21 o NLFK infectadas por VSRRP modificadas de manera estable por ingeniería genética para expresar susCD163v1. Se sembraron cuatro líneas celulares que expresaban susCD163v1, BHK/CMV/susv1 N° 3, BHK/CMV/susv1 N° 5, BHK/CMV/susv1 N° 12, y FK/CMV/susv1 G4 a subconfluencia en placas de 6 pocillos y, después de incubar durante toda la noche, se infectaron con el aislado NVSL 94-3 del VSRRP. Se incluyeron células MARC-145 en el experimento por comparación. Las células se infectaron a un m.o.i de aproximadamente 0,1. El virus se adsorbió durante 60-90 minutos y se retiró. Las células se lavaron tres veces con PBS para retirar el virus residual. Se recogieron alícuotas de un mililitro de los cultivos a intervalos de 12 horas comenzando inmediatamente después de la infección y se continuó hasta 96 horas. Se añadió medio fresco de cultivo a las células en varios puntos temporales para mantener el volumen de cultivo suficiente para evitar que se secase la monocapa de células. Los sobrenadantes de cultivo se almacenaron a -80 °C hasta que se recogieron todas las muestras. La cantidad de VSRRP presente en los sobrenadantes de cultivo se determinó mediante un ensayo de placa en células MARC-45. La Figura 14 muestra que todas las líneas celulares recombinantes que expresan CD163 ensayadas fueron capaces de producir VSRRP de progenie.

Ejemplo 27. Bloqueo de la infección por VSRRP con anticuerpo anti-CD163: Células transfectadas de manera transitoria.

Las células BHK-21, sembradas en placas de 24 pocillos, se transfectaron de manera transitoria con el plásmido pCDNA3.1D-MARC-CD163v2 descrito en el Ejemplo 8, usando Lipofectamina 2000, tal como se describe en el Ejemplo 14. Después de incubación durante toda la noche para permitir la expresión de CD163, se añadió una titulación de anticuerpo policlonal de cabra específico para CD163 humano (R&D Systems, N° de catálogo AF1607) en PBS a las células en un volumen de 100µl. Como control, se usaron cantidades equivalentes de IgG de cabra normal (R&D Systems, N° de catálogo AB-108-C). A continuación de una incubación de una hora a 37 °C, se infectaron las monocapas con aproximadamente 1×10^7 pfo de una cepa de P129 recombinante del VSRRP que expresa GFP. Las monocapas de células, con anticuerpo anti-CD163 y VSRRP, se incubaron a 37 °C durante una hora, tiempo tras el cual se aspiró la mezcla inóculo de virus/anticuerpo, se lavó la monocapa una vez con PBS, y se añadió 1 ml de medio de crecimiento a los pocillos. Las células se incubaron durante 24 horas a 37 °C para permitir la expresión de GFP dirigida por el VSRRP. Para el análisis, las células se tripsinizaron, se resuspendieron en 500µl de PBS y se analizaron mediante citometría de flujo para numerar las células infectadas por VSRRP mediante la expresión de GFP. Para la citometría de flujo, las células BHK-21 no infectadas se usaron para ajustar el valor inicial para la detección de fluorescencia, y se analizaron aproximadamente 100.000 de cada muestra posterior. Los resultados del análisis, mostrados en la Figura 15, muestran que el anticuerpo específico de CD163 era capaz de reducir significativamente el número de células infectadas en comparación con células incubadas con IgG de cabra normal.

Ejemplo 28: Bloqueo de la infección por VSRRP mediante anticuerpo anti-CD163: Células transfectadas de manera estable.

Las células NLFK que expresan de manera estable CD163 humano (FK-cDNA3.1D-humCD163v2-A6), descrita en el Ejemplo 23, se sembraron en placas de 24 pocillos. Después de dejar que se adhiriesen las células durante toda la noche, se añadió una titulación de anticuerpo policlonal de cabra específico para CD163 humano (R&D Systems, N° de catálogo AF1607) en PBS a las células en un volumen de 100µl. Como control, se usaron cantidades equivalentes de IgG de cabra normal (R&D Systems, N° de catálogo AB-108-C). A continuación de una incubación de una hora a 37 °C, se infectaron las monocapas con aproximadamente 1×10^7 pfo de una cepa de P129 recombinante del VSRRP que expresa GFP. Las monocapas de células, con anticuerpo anti-CD163 y VSRRP, se incubaron a 37 °C durante una hora, tiempo tras el cual se aspiró la mezcla inóculo de virus/anticuerpo, se lavó la monocapa una vez con PBS, y se añadió 1 ml de medio de crecimiento a los pocillos. Las células se incubaron durante 24 horas a 37 °C para permitir la expresión de GFP dirigida por el VSRRP. Para el análisis, las células se tripsinizaron, se resuspendieron en 500µl de PBS, y se analizaron mediante citometría de flujo para numerar las células infectadas por VSRRP mediante la expresión de GFP. Se analizaron aproximadamente 100.000 células de cada muestra. Los resultados del análisis, mostrados en la Figura 16, muestran que el anticuerpo específico de

CD163 era capaz de reducir significativamente el número de células infectadas en comparación con células incubadas con IgG de cabra normal.

Ejemplo 29. Generación de líneas celulares estables de riñón porcino permisivas a VSRRP usando pRSV-susCD163v2.

5 Se cultivaron células de riñón porcino (PK032495) tal como se describe en el Ejemplo 21. Para la transfección, se sembraron las células en una placa de 24 pocillos a un 80 % de confluencia y se dejaron recuperar durante toda la noche. La transfección de ADN de pRSV-susCD163v2 descrita en el Ejemplo 5 se llevó a cabo usando Lipofectamina 2000 (Invitrogen) siguiendo las instrucciones del fabricante. La clonación posterior y selección de células permisivas a VSRRP se llevó a cabo esencialmente tal como se describe en el Ejemplo 14. La clonación
10 inicial mediante dilución limitante no pudo proporcionar clones derivados de una sola célula, por lo que se volvieron a clonar 5 pocillos de células permisivas a VSRRP mediante dilución limitante para producir líneas celulares clonales. Se seleccionaron 10 clones para estudio posterior y uno de estos clones, PK-RSVScript-susCD163v2 N° 9 mostró la capacidad para soportar crecimiento de focos de VSRRP poco tiempo después de la infección (véase la Figura 18).

15 **Ejemplo 30. Generación de líneas celulares estables de riñón felino permisivas a VSRRP usando pRSV-susCD163v2.**

Se cultivaron células de riñón felino NLFK tal como se describe en el Ejemplo 17. Para la transfección, se sembraron las células a aproximadamente un 80 % de la densidad máxima en placas de 24 pocillos. Después de una incubación durante toda la noche, se transfectaron las monocapas con RSV/susCD163v2 derivado de ligación
20 (véase el Ejemplo 5) usando Lipofectamina siguiendo las instrucciones del fabricante. La clonación de las células transfectadas y la selección de los clones de células permisivas a VSRRP se llevó a cabo esencialmente tal como se describe en el Ejemplo 14. Uno de los 67 clones celulares ensayados para permisividad a VSRRP, el 20, se observó que era positivo. Un ejemplo de la tinción observada se muestra en la Figura 19.

Ejemplo 31. Paso del aislado P201 del VSRRP en células PK-RSVScript-susCD163v2

25 La amplificación de un aislado clínico del VSRRP se llevó a cabo del modo siguiente. Se sembraron células de macrófagos alveolares periféricos (MAP) a $5,4 \times 10^6$ células por cada 10cm² en un disco de 6 pocillos usando medio OptiMEM suplementado con FBS al 2 %. Después de 6 horas se aspiró el medio y una alícuota de 2 ml de suero recogida de un cerdo infectado por VSRRP se añadió a las células. Después de una adsorción de 90 minutos, el inóculo de suero se retiró y se reemplazó con OptiMEM. A aproximadamente 40 minutos después de la infección, se
30 recogió el sobrenadante y se aclaró con una centrifugación de 10 minutos. El sobrenadante se usó directamente para infectar a células PK-RSVScript-susCD163v2 de clon N° 9 usando una adsorción de 6 horas. Después de retirar el inóculo se realimentó a las células con DMEM. El virus P201 se pasó en serie sobre la línea celular N° 9 de PK-RSVScript-susCD163v2 usando pases alternativos de sobrenadantes de células infectadas y libres de células. Los inventores observaron que para una difusión eficaz del virus, las células debían sembrarse a un 50–70 % de confluencia el día antes de la infección, usando matraces de células que se mantuvieron por debajo de la
35 confluencia. Para seguir la progresión de la infección, cada pase se replicó en múltiples pocillos de células infectadas de manera idéntica y cada día se fijó uno de los pocillos con acetona y se tiñó con el anticuerpo monoclonal SDOW17 marcado con FITC. Si el porcentaje de células infectadas no era mayor del 50 % y no se veía un desarrollo de progresión de focos significativos frente a las observaciones de días anteriores, las células en un pocillo equivalente se tripsinizaron y pasaron a múltiples pocillos frescos. Estos pases de células infectadas fueron
40 típicamente a una división 1:4 y en ocasiones incluyeron la adición de un número equivalente de células de un cultivo no infectado. Como alternativa, si la tinción de SDOW17 reveló que los focos de células infectadas se habían extendido lo suficientemente para suponer más del 50 % de las células totales, el sobrenadante libre de células se recogió y usó para infectar múltiples pocillos de células recientemente sembradas (Figura 20). Después de 11 pases, los pases de células que intervienen no fueron necesarios ya que el virus era capaz de crecer hasta una titulación
45 suficiente como para permitir el pase de sobrenadante de virus libre de células.

Ejemplo 32. Exploración de varias líneas celulares de CD163 para permisividad a varios aislados de VSRRP europeos y americanos del norte

Se evaluaron varias líneas celulares transgénicas en CD163 para permisividad a pases bajos de aislados de VSRRP europeos y americanos del norte (véase la Tabla 7). Las líneas celulares transgénicas en CD163 descritas en
50 ejemplos anteriores incluyeron NLFK-MARC CD163 D4, PK-RSVScript-susCD163v2 clon N° 9 y PK-CMV-susCD163v1-A10. Cada línea celular de CD163 junto con las líneas celulares MARC-145, líneas celulares de riñón felino parentales, de riñón porcino parentales (que sirven como controles) se plantaron en placas de 96 pocillos de cultivo tisular. El medio de crecimiento se retiró de las monocapas y se inoculó con 0,1 ml por pocillo de cada aislado de VSRRP. En el día 3 después de la infección, las placas se fijaron con acetona al 80 % y se tiñeron con anticuerpo
55 monoclonal SDOW17 conjugado a FITC (Rural Technologies Inc.) que es específico para la nucleocápsida. Los resultados del ensayo con anticuerpo fluorescente (FA) están en la Tabla 7.

Tabla 7

Resultados de FA de la exploración la permisividad de varias líneas celulares de CD163 a aislados de VSRRP europeos y americanos del norte						
Línea celular de CD163	Aislado de VSRRP ^a					
	EU98V226	P129	P201	1151	94-3	IND5
NLFK-MARC CD163 D4	++	+	+++	+++	++	++++
Clon PK-RSVScript-susCD163v2 N° 9	+	+	++	+	+	++
PK-CMV-susCD163v1-A10	+	+	++	++	++	++
MARC-145	++	+	+++	+	++++	+++
Riñón porcino (parental)	-	-	-	-	-	-
Riñón felino (parental)	-	-	-	-	-	-

^a Todos los aislados de VSRRP son americanos del norte, excepto EU98V226, que es un aislado europeo.

Ejemplo 33. La inducción de CD163 con 12-miristato 13 acetato de forbol hace a las células U937 humanas permisivas a la infección por VSRRP.

5 Se propagaron las células U937 obtenidas a través de la ATCC (CRL-1593.2) en medio RPMI que contenía suero y aditivos según las especificaciones de la ATCC. Se sabe que estas células expresan CD163 cuando se activan mediante tratamiento con PMA (Gronlund y col., 2000). Las células U937 se sembraron por duplicado en los pocillos de una placa de 6 pocillos. Un conjunto de pocillos se trató con 100 ng/ml de PMA y el otro se dejó sin tratar. Tres días después de la estimulación con PMA, un pocillo de cada conjunto se infectó con el aislado P129 del VSRRP. El otro pocillo de cada conjunto se fijó y tiñó para la expresión de CD163 en un ensayo de anticuerpo inmunofluorescente indirecto usando anticuerpo de cabra anti-CD163 humano (R&D System) y de burro anti-IgG de cabra conjugado a FITC (BioDesign International).

15 Las células U937 no tratadas continuaron la propagación hasta alta densidad 3 días después de la plantación inicial. Las células U937 tratadas con PMA dejaron de propagarse, aumentaron, y se unieron a la superficie de los pocillos de cultivo. Una pequeña fracción de las U937 no tratadas fueron positivas a la tinción de CD163, mientras que prácticamente todas las U937 tratadas con PMA fueron positivas para tinción de CD163. En las células U937 no tratadas, no se observaron células infectadas por VSRRP. Sin embargo, cientos de células U937 tratadas con PMA se infectaron por VSRRP. Esto demuestra que las células no permisivas pueden hacerse permisivas a la infección por VSRRP después de la inducción química de la expresión de CD163.

20 Las características adicionales y variaciones de la invención serán evidentes para los expertos en la materia a la luz de la integridad de la presente solicitud, incluyendo la descripción detallada, y todas las dichas características están previstas como aspectos de la invención. Igualmente, Las características de la invención descritas en el presente documento pueden recombinarse en formas de realización adicionales que también están previstas como aspectos de la invención, independientemente de si las combinaciones de características se mencionen anteriormente de manera específica como un aspecto o forma de realización de la invención. Asimismo, solo dichas limitaciones que se describen en el presente documento como críticas para la invención deben verse como tales; las variaciones de la invención que carezcan de limitaciones que no se han descrito en el presente documento como críticas están previstas como aspectos de la invención.

30 Será evidente que la invención puede ponerse en práctica de otro modo distinto al descrito de manera particular en la descripción y ejemplos anteriores.

Son posibles numerosas modificaciones y variaciones de la presente invención a la luz de las enseñanzas anteriores y, por tanto, se encuentran dentro del ámbito de la invención.

35 La divulgación completa de todas las publicaciones citadas en el presente documento se incorpora al presente documento a modo de referencia hasta el punto que no sea inconsistente con la divulgación en el presente documento.

Aspectos de la invención

1. Un procedimiento para facilitar la infección de una célula de vertebrado por el VSRRP que comprende la etapa de (a) dirigir la expresión aumentada de un polipéptido de CD163 por dicha célula de vertebrado.
2. El procedimiento del aspecto 1, que además comprende infectar a dicha célula con VSRRP.
- 5 3. El procedimiento del aspecto 1, que además comprende producir un cultivo de VSRRP.
4. El procedimiento del aspecto 1, en el que dicha célula es de mamífer.
5. El procedimiento del aspecto 1, en el que dicho polipéptido de CD163 comprende un dominio transmembrana.
6. El procedimiento del aspecto 1, en el que dicha expresión aumentada se logra mediante la introducción de ácido nucleico exógeno.
- 10 7. El procedimiento del aspecto 1, en el que dicha expresión aumentada se logra mediante tratamiento químico.
8. El procedimiento del aspecto 1, en el que dicha célula no era permisiva a VSRRP y se hace permisiva a VSRRP mediante la etapa (a).
9. El procedimiento del aspecto 2, en el que el VSRRP es del genotipo europeo.
10. El procedimiento del aspecto 2, en el que el VSRRP es de genotipo norteamericano.
- 15 11. El procedimiento de cualquiera de los aspectos 2-10, que además comprende la etapa de producir vacuna para el VSRRP.
12. El procedimiento del aspecto 11, en el que la vacuna está inactivada.
13. El procedimiento del aspecto 11, en el que la vacuna está viva atenuada.
14. Un procedimiento para medir la propensión de una línea celular de ensayo a permitir la infección por VSRRP que comprende:
 - (a) proporcionar una muestra que contiene ácidos nucleicos de la línea celular de ensayo;
 - (b) determinar la cantidad de polinucleótido que codifica a CD163 o a su complemento en dicha muestra;
 en el que una cantidad aumentada de polinucleótido que codifica un polipéptido de CD163 en relación a una muestra de control procedente de una línea celular de control que se sabe que no soporta el crecimiento de dicho VSRRP indica una propensión de la línea celular de ensayo a soportar la replicación de dicho VSRRP.
- 25 15. Un procedimiento para medir la propensión de una línea celular de ensayo a permitir la infección por VSRRP que comprende:
 - (a) proporcionar una muestra que contiene polipéptidos de la línea celular de ensayo;
 - (b) determinar la cantidad de polipéptido de CD163 en dicha muestra;
 en el que una cantidad aumentada de polipéptido de CD163 en relación a una muestra de control procedente de una línea celular de control que se sabe que no soporta el crecimiento de dicho VSRRP indica una propensión de la línea celular de ensayo a soportar la replicación de dicho VSRRP.
- 30

LISTADO DE SECUENCIAS

- 35 <110> Calvert, Jay
Slade, David
Shields, Shelly
Welch, Jenny
- <120> Factor de permisividad celular para virus, y usos del mismo
<130> PC32282
- 40 <160> 48
<170> PatentIn version 3.2
- <210> 1
<211> 2607
<212> ADN

ES 2 570 665 T3

<213> Sus scrofa

<400> 1

atggacaaac tcagaatggt gctacatgaa aactctggat ctgcagacct gaaactgaga	60
gtggtagatg gagtcactga atgttcagga agattggaag tgaaattcca aggagaatgg	120
ggaacaatct gtgatgatgg ctgggatagt gatgatgccg ctgtggcatg taagcaactg	180
ggatgtccaa ctgctgtcac tgccattggt cgagttaacg ccagtgaggg aactggacac	240
atttggcttg acagtgttc ttgccatgga cagcagctctg ctctctggca gtgtagacac	300
catgaatggg gaaagcatta ttgcaatcat aatgaagatg ctggtgtgac atgttctgat	360
ggatcagatc tggaactgag acttaaagggt ggagggcagcc actgtgctgg gacagtggag	420
gtggaaattc agaaactggt aggaaaagtg tgtgatagaa gctggggact gaaagaagct	480
gatgtggttt gcagggcagct gggatgtgga tctgcactca aaacatcata tcaagtttat	540
tccaaaacca aggcaacaaa cacatggctg tttgtaagca gctgtaatgg aaatgaaact	600
tctctttggg actgcaagaa ttggcagtg ggtggactta gttgtgatca ctatgacgaa	660
gccaaaatta cctgctcagc ccacaggaaa cccaggtgg ttggagggga cattccctgc	720
tctggctcgtg ttgaagtaca acatggagac acgtggggca ccgtctgtga ttctgacttc	780
tctctggagg cggccagcgt gctgtgcagg gaactacagt gcggcactgt ggttccctc	840
ctgggggggag ctcaactttgg agaaggaagt ggacagatct gggctgaaga attccagtgt	900
gaggggcaag agtcccacct ttcactctgc ccagtagcac cccgccctga cgggacatgt	960
agccacagca gggacgtcgg cgtagtctgc tcaagataca cacaaatccg cttggtgaat	1020
ggcaagaccc catgtgaagg aagagtggag ctcaacattc ttgggtcctg ggggtccctc	1080
tgcaactctc actgggacat ggaagatgcc catgttttat gccagcagct taaatgtgga	1140
gttgcctttt ctatcccggg aggagcacct tttgggaaag gaagtgagca ggtctggagg	1200

ES 2 570 665 T3

cacatgtttc actgcactgg gactgagaag cacatgggag attggtccgt cactgctctg 1260
ggcgcatcac tctgttcttc agggcaagtg gcctctgtaa tctgctcagg gaaccagagt 1320
cagacactat ccccggtgcaa ttcacatcc tcggacccat caagctctat tatttcagaa 1380
gaaaatgggtg ttgcctgcat agggagtggg caacttcgcc tggctgatgg aggtggctgt 1440
tgtgctggga gagtagaggt ctatcatgag ggctcctggg gcaccatctg tgatgacagc 1500
tgggacctga atgatgccc aatggtgtgc aaacagctga gctgtggatg ggccattaat 1560
gccactgggt ctgctcattt tggggaagga acagggccca tttggctgga tgagataaac 1620
tgtaatggaa aagaatctca tatttgcaa tgccactcac atggttgggg gcggcacaat 1680
tgcaggcata aggaggatgc aggagtcatc tgctcggagt tcatgtctct cagactgatc 1740
agtgaaaaca gcagagagac ctgtgcaggg cgcttggagg tttttacaa cggagcttgg 1800
ggcagcgttg gcaagaatag catgtctoca gccacagtgg ggggtggtatg caggcagctg 1860
ggctgtgcag acagagggga catcagccct gcactcttcag acaagacagt gtccaggcac 1920
atgtgggtgg acaatgttca gtgtcctaaa ggacctgaca ccctatggca gtgccatca 1980
tctccatgga agaagagact ggccagcccc tcagaggaga catggatcac atgtgccaac 2040
aaaataagac ttcaagaagg aaacactaat tgttctggac gtgtggagat ctggtacgga 2100
ggttcctggg gcactgtgtg tgacgactcc tgggaccttg aagatgctca ggtggtgtgc 2160
cgacagctgg gctgtggctc agctttggag gcaggaaaag aggccgcatt tggccagggg 2220
actgggcccc tatggctcaa tgaagtgaag tgcaagggga atgaaacctc cttgtgggat 2280
tgtcctgcca gatcctgggg ccacagtgac tgtggacaca aggaggatgc tgctgtgacg 2340
tgttcagaaa ttgcaaagag ccgagaatcc ctacatgcca caggtcgctc atcttttgtt 2400
gcacttgcaa tctttggggg cattctgttg gcctgtctca tcgcattcct catttggact 2460
cagaagcgaa gacagaggca gcggctctca gttttctcag gaggagagaa ttctgtccat 2520
caaattcaat accgggagat gaattcttgc ctgaaagcag atgaaacgga tatgctaaat 2580
ccctcaggag accactctga agtaciaa 2607

<210> 2
<211> 869
<212> PRT
5 <213> Sus scrofa
<400> 2

Met Asp Lys Leu Arg Met Val Leu His Glu Asn Ser Gly Ser Ala Asp
1 5 10 15

Leu Lys Leu Arg Val Val Asp Gly Val Thr Glu Cys Ser Gly Arg Leu

ES 2 570 665 T3

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

ES 2 570 665 T3

Gln Cys Gly Thr Val Val Ser Leu Leu Gly Gly Ala His Phe Gly Glu
 275 280 285

Gly Ser Gly Gln Ile Trp Ala Glu Glu Phe Gln Cys Glu Gly His Glu
 290 295 300

Ser His Leu Ser Leu Cys Pro Val Ala Pro Arg Pro Asp Gly Thr Cys
 305 310 315 320

Ser His Ser Arg Asp Val Gly Val Val Cys Ser Arg Tyr Thr Gln Ile
 325 330 335

Arg Leu Val Asn Gly Lys Thr Pro Cys Glu Gly Arg Val Glu Leu Asn
 340 345 350

Ile Leu Gly Ser Trp Gly Ser Leu Cys Asn Ser His Trp Asp Met Glu
 355 360 365

Asp Ala His Val Leu Cys Gln Gln Leu Lys Cys Gly Val Ala Leu Ser
 370 375 380

Ile Pro Gly Gly Ala Pro Phe Gly Lys Gly Ser Glu Gln Val Trp Arg
 385 390 395 400

His Met Phe His Cys Thr Gly Thr Glu Lys His Met Gly Asp Cys Ser
 405 410 415

Val Thr Ala Leu Gly Ala Ser Leu Cys Ser Ser Gly Gln Val Ala Ser
 420 425 430

Val Ile Cys Ser Gly Asn Gln Ser Gln Thr Leu Ser Pro Cys Asn Ser
 435 440 445

Ser Ser Ser Asp Pro Ser Ser Ser Ile Ile Ser Glu Glu Asn Gly Val
 450 455 460

Ala Cys Ile Gly Ser Gly Gln Leu Arg Leu Val Asp Gly Gly Gly Arg
 465 470 475 480

Cys Ala Gly Arg Val Glu Val Tyr His Glu Gly Ser Trp Gly Thr Ile
 485 490 495

Cys Asp Asp Ser Trp Asp Leu Asn Asp Ala His Val Val Cys Lys Gln
 500 505 510

ES 2 570 665 T3

Leu Ser Cys Gly Trp Ala Ile Asn Ala Thr Gly Ser Ala His Phe Gly
 515 520 525

Glu Gly Thr Gly Pro Ile Trp Leu Asp Glu Ile Asn Cys Asn Gly Lys
 530 535 540

Glu Ser His Ile Trp Gln Cys His Ser His Gly Trp Gly Arg His Asn
 545 550 555 560

Cys Arg His Lys Glu Asp Ala Gly Val Ile Cys Ser Glu Phe Met Ser
 565 570 575

Leu Arg Leu Ile Ser Glu Asn Ser Arg Glu Thr Cys Ala Gly Arg Leu
 580 585 590

Glu Val Phe Tyr Asn Gly Ala Trp Gly Ser Val Gly Lys Asn Ser Met
 595 600 605

Ser Pro Ala Thr Val Gly Val Val Cys Arg Gln Leu Gly Cys Ala Asp
 610 615 620

Arg Gly Asp Ile Ser Pro Ala Ser Ser Asp Lys Thr Val Ser Arg His
 625 630 635 640

Met Trp Val Asp Asn Val Gln Cys Pro Lys Gly Pro Asp Thr Leu Trp
 645 650 655

Gln Cys Pro Ser Ser Pro Trp Lys Lys Arg Leu Ala Ser Pro Ser Glu
 660 665 670

Glu Thr Trp Ile Thr Cys Ala Asn Lys Ile Arg Leu Gln Glu Gly Asn
 675 680 685

Thr Asn Cys Ser Gly Arg Val Glu Ile Trp Tyr Gly Gly Ser Trp Gly
 690 695 700

Thr Val Cys Asp Asp Ser Trp Asp Leu Glu Asp Ala Gln Val Val Cys
 705 710 715 720

Arg Gln Leu Gly Cys Gly Ser Ala Leu Glu Ala Gly Lys Glu Ala Ala
 725 730 735

Phe Gly Gln Gly Thr Gly Pro Ile Trp Leu Asn Glu Val Lys Cys Lys
 740 745 750

ES 2 570 665 T3

Gly Asn Glu Thr Ser Leu Trp Asp Cys Pro Ala Arg Ser Trp Gly His
 755 760 765

Ser Asp Cys Gly His Lys Glu Asp Ala Ala Val Thr Cys Ser Glu Ile
 770 775 780

Ala Lys Ser Arg Glu Ser Leu His Ala Thr Gly Arg Ser Ser Phe Val
 785 790 795 800

Ala Leu Ala Ile Phe Gly Val Ile Leu Leu Ala Cys Leu Ile Ala Phe
 805 810 815

Leu Ile Trp Thr Gln Lys Arg Arg Gln Arg Gln Arg Leu Ser Val Phe
 820 825 830

Ser Gly Gly Glu Asn Ser Val His Gln Ile Gln Tyr Arg Glu Met Asn
 835 840 845

Ser Cys Leu Lys Ala Asp Glu Thr Asp Met Leu Asn Pro Ser Gly Asp
 850 855 860

His Ser Glu Val Gln
 865

- <210> 3
- <211> 3400
- <212> ADN
- <213> Sus scrofa
- <400> 3

5

ES 2 570 665 T3

atggtgctac ttgaagactc tggatctgca gactttagaa gatgttctgc ccatttaagt 60
 tccttcactt ttgctgtagt cgctgttctc agtgccctgt tggtcactag ttctcttggga 120
 ggaaaagaca aggagctgag gctaacgggt ggtgaaaaca agtgctctgg aagagtggag 180
 gtgaaagtgc aggaggagtg gggaaactgtg tgtaataatg gctgggacat ggatgtggtc 240
 tctgttgttt gtaggcagct gggatgtcca actgctatca aagccactgg atgggctaata 300
 tttagtgcag gttctggacg catttggatg gatcatgttt cttgtcgagg gaatgagtca 360
 gctctctggg actgcaaaca tgatggatgg ggaaagcata actgtactca ccaacaggat 420
 gctggagtaa cctgctcaga tggatctgat ttagagatga ggctggtgaa tggaggaaac 480
 cggtgcttag gaagaataga agtcaaattt caagagcggg ggggaacagt gtgtgatgat 540
 aacttcaaca taaatcatgc ttctgtggtt tgtaacaac ttgaatgtgg aagtgtgtc 600
 agtttctctg gttcagctaa ttttgagaa ggttctggac caatctggtt tgatgatctt 660
 gtatgcaatg gaaatgagtc agctctctgg aactgcaaac atgaaggatg gggaaagcac 720

ES 2 570 665 T3

aattgcgatc atgctgagga tgctggagtg atttgcttaa atggagcaga cctgaaactg 780
agagtggtag atggactcac tgaatgttca ggaagattgg aagtgaaatt ccaaggagaa 840
tggggaacaa tctgtgatga tggctgggat agtgatgatg ccgctgtggc atgtaagcaa 900
ctgggatgtc caactgctgt cactgccatt ggtcagagta acgccagtga gggaaactgga 960
cacatttggc ttgacagtgt ttcttgccat ggacacgagt ctgctctctg gcagtgtaga 1020
caccatgaat ggggaaagca ttattgcaat cataatgaag atgctggtgt gacatgttct 1080
gatggatcag atctggaact gagacttaa ggtggaggca gccactgtgc tgggacagtg 1140
gaggtgga aa ttcagaaact ggtaggaaaa gtgtgtgata gaagctgggg actgaaagaa 1200
gctgatgtgg tttgcaggca gctgggatgt ggatctgcac tcaaaacatc atatcaagtt 1260
tattccaaaa ccaaggcaac aaacacatgg ctgtttgtaa gcagctgtaa tggaaatgaa 1320
acttctcttt gggactgcaa gaattggcag tggggtggac ttagttgtga tcactatgac 1380
gaagccaaaa ttacctgctc agcccacagg aaaccaggc tggttggagg ggacattccc 1440
tgctctggtc gtgttgaagt acaacatgga gacacgtggg gcaccgtctg tgattctgac 1500
ttctctctgg agggggccag cgtgctgtgc agggaactac agtgccggcac tgtggtttcc 1560
ctcctggggg gagctcactt tggagaagga agtggacaga tctgggctga agaattccag 1620
tgtgaggggc acgagtccca cctttcactc tgcccagtag cacccegcc tgacgggaca 1680
tgtagccaca gcagggacgt cggcgtagtc tgctcaagat acacacaaat ccgcttgggtg 1740
aatggcaaga ccccatgtga aggaagagt gagctcaaca ttcttgggtc ctgggggtcc 1800
ctctgcaact ctactggga catggaagat gccatgttt tatgccagca gcttaaatgt 1860
ggagttgccc tttctatccc gggaggagca ccttttggga aaggaagtga gcaggtctgg 1920
aggcacatgt tteactgcac tgggactgag aagcacatgg gagattgttc cgtcactgct 1980
ctgggcgcat cactctgttc ttcagggcaa gtggcctctg taatctgctc agggaaccag 2040
agtcagacac tateccccgt caattcatca tcctcggacc catcaagctc tattatttca 2100
gaagaaagtg gtgttgectg catagggagt ggtcaacttc gcctgggtcga tggaggtggt 2160
cgttgtgctg ggagagtaga ggtctatcct ggggcactct ggggcacat ctgtgatgac 2220
agctgggacc tgaatgatgc ccatgtggtg tgcaaacagc tgagctgtgg atgggccatt 2280
aatgccactg gttctgctca ttttgggaa ggaacagggc ccatttggct ggatgagata 2340
aactgtaatg gaaaagaatc tcatatttgg caatgccact cacatggttg ggggcggcac 2400
aattgcaggc ataaggagga tgcaggagtc atctgctcag agttcatgtc tctgagactg 2460
atcagtga aa acagcagaga gacctgtgca gggcgcctgg aagtttttta caacggagct 2520

ES 2 570 665 T3

tggggcagcg ttggcaggaa tagcatgtct ccagccacag tgggggtggt atgcaggcag 2580
ctgggctgtg cagacagagg ggacatcagc cctgcatctt cagacaagac agtgtccagg 2640
cacatgtggg tggacaatgt tcagtgtcct aaaggacctg acacactatg gcagtgcccc 2700
tcctctccat ggaagaagag actggccagc ccctcagagg agacatggat cacatgtgcc 2760
aacaaaataa gacttcaaga aggaaacact aattgttctg gacgtgtgga gatctggtag 2820
ggaggttcct ggggcaactgt gtgtgacgac tcctgggacc ttgaagatgc tcaggtgggtg 2880
tgccgacagc tgggctgtgg ctcagctttg gaggcaggaa aagagccccg atttgccag 2940
gggactgggc ccatatggct caatgaagtg aagtgcaagg ggaatgaacc ctccttgtgg 3000
gattgtcctg ccagatcctg gggccacagt gactgtggac acaaggagga tgctgctgtg 3060
acgtgctcag aaattgcaaa gagccgagaa tcctacatg ccacaggtag ctcctctttt 3120
gttgcaactg caatctttgg ggtcattctg ttggcctgtc tcatcgcatt cctcatttgg 3180
actcagaagc gaagacagag gcagcggctc tcagttttct caggaggaga gaattctgtc 3240
catcaaattc aataccggga gatgaattct tgctgaaag cagatgaaac ggatatgcta 3300
aatcctcag gagaccactc tgaagtacaa tgaaaaggaa aatgggaatt ataacctggt 3360
gagttcagcc ttaagatac cttgatgaag acctggacta 3400

<210> 4
<211> 1110
<212> PRT
<213> Sus scrofa

5

<400> 4

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

ES 2 570 665 T3

Gly Trp Ala Asn Phe Ser Ala Gly Ser Gly Arg Ile Trp Met Asp His
100 105 110

Val Ser Cys Arg Gly Asn Glu Ser Ala Leu Trp Asp Cys Lys His Asp
115 120 125

Gly Trp Gly Lys His Asn Cys Thr His Gln Gln Asp Ala Gly Val Thr
130 135 140

Cys Ser Asp Gly Ser Asp Leu Glu Met Arg Leu Val Asn Gly Gly Asn
145 150 155 160

Arg Cys Leu Gly Arg Ile Glu Val Lys Phe Gln Glu Arg Trp Gly Thr
165 170 175

Val Cys Asp Asp Asn Phe Asn Ile Asn His Ala Ser Val Val Cys Lys
180 185 190

Gln Leu Glu Cys Gly Ser Ala Val Ser Phe Ser Gly Ser Ala Asn Phe
195 200 205

Gly Glu Gly Ser Gly Pro Ile Trp Phe Asp Asp Leu Val Cys Asn Gly
210 215 220

Asn Glu Ser Ala Leu Trp Asn Cys Lys His Glu Gly Trp Gly Lys His
225 230 235 240

Asn Cys Asp His Ala Glu Asp Ala Gly Val Ile Cys Leu Asn Gly Ala
245 250 255

Asp Leu Lys Leu Arg Val Val Asp Gly Leu Thr Glu Cys Ser Gly Arg
260 265 270

Leu Glu Val Lys Phe Gln Gly Glu Trp Gly Thr Ile Cys Asp Asp Gly
275 280 285

Trp Asp Ser Asp Asp Ala Ala Val Ala Cys Lys Gln Leu Gly Cys Pro
290 295 300

Thr Ala Val Thr Ala Ile Gly Arg Val Asn Ala Ser Glu Gly Thr Gly
305 310 315 320

His Ile Trp Leu Asp Ser Val Ser Cys His Gly His Glu Ser Ala Leu
325 330 335

ES 2 570 665 T3

Trp Gln Cys Arg His His Glu Trp Gly Lys His Tyr Cys Asn His Asn
 340 345 350

Glu Asp Ala Gly Val Thr Cys Ser Asp Gly Ser Asp Leu Glu Leu Arg
 355 360 365

Leu Lys Gly Gly Gly Ser His Cys Ala Gly Thr Val Glu Val Glu Ile
 370 375 380

Gln Lys Leu Val Gly Lys Val Cys Asp Arg Ser Trp Gly Leu Lys Glu
 385 390 395 400

Ala Asp Val Val Cys Arg Gln Leu Gly Cys Gly Ser Ala Leu Lys Thr
 405 410 415

Ser Tyr Gln Val Tyr Ser Lys Thr Lys Ala Thr Asn Thr Trp Leu Phe
 420 425 430

Val Ser Ser Cys Asn Gly Asn Glu Thr Ser Leu Trp Asp Cys Lys Asn
 435 440 445

Trp Gln Trp Gly Gly Leu Ser Cys Asp His Tyr Asp Glu Ala Lys Ile
 450 455 460

Thr Cys Ser Ala His Arg Lys Pro Arg Leu Val Gly Gly Asp Ile Pro
 465 470 475 480

Cys Ser Gly Arg Val Glu Val Gln His Gly Asp Thr Trp Gly Thr Val
 485 490 495

Cys Asp Ser Asp Phe Ser Leu Glu Ala Ala Ser Val Leu Cys Arg Glu
 500 505 510

Leu Gln Cys Gly Thr Val Val Ser Leu Leu Gly Gly Ala His Phe Gly
 515 520 525

Glu Gly Ser Gly Gln Ile Trp Ala Glu Glu Phe Gln Cys Glu Gly His
 530 535 540

Glu Ser His Leu Ser Leu Cys Pro Val Ala Pro Arg Pro Asp Gly Thr
 545 550 555 560

Cys Ser His Ser Arg Asp Val Gly Val Val Cys Ser Arg Tyr Thr Gln
 565 570 575

Ile Arg Leu Val Asn Gly Lys Thr Pro Cys Glu Gly Arg Val Glu Leu

ES 2 570 665 T3

580					585					590					
Asn	Ile	Leu	Gly	Ser	Trp	Gly	Ser	Leu	Cys	Asn	Ser	His	Trp	Asp	Met
		595					600					605			
Glu	Asp	Ala	His	Val	Leu	Cys	Gln	Gln	Leu	Lys	Cys	Gly	Val	Ala	Leu
	610					615					620				
Ser	Ile	Pro	Gly	Gly	Ala	Pro	Phe	Gly	Lys	Gly	Ser	Glu	Gln	Val	Trp
	625					630					635				640
Arg	His	Met	Phe	His	Cys	Thr	Gly	Thr	Glu	Lys	His	Met	Gly	Asp	Cys
				645					650					655	
Ser	Val	Thr	Ala	Leu	Gly	Ala	Ser	Leu	Cys	Ser	Ser	Gly	Gln	Val	Ala
			660					665					670		
Ser	Val	Ile	Cys	Ser	Gly	Asn	Gln	Ser	Gln	Thr	Leu	Ser	Pro	Cys	Asn
		675					680					685			
Ser	Ser	Ser	Ser	Asp	Pro	Ser	Ser	Ser	Ile	Ile	Ser	Glu	Glu	Ser	Gly
	690					695					700				
Val	Ala	Cys	Ile	Gly	Ser	Gly	Gln	Leu	Arg	Leu	Val	Asp	Gly	Gly	Gly
	705					710					715				720
Arg	Cys	Ala	Gly	Arg	Val	Glu	Val	Tyr	Pro	Gly	Ala	Ser	Trp	Gly	Thr
				725					730					735	
Ile	Cys	Asp	Asp	Ser	Trp	Asp	Leu	Asn	Asp	Ala	His	Val	Val	Cys	Lys
			740					745					750		
Gln	Leu	Ser	Cys	Gly	Trp	Ala	Ile	Asn	Ala	Thr	Gly	Ser	Ala	His	Phe
		755					760					765			
Gly	Glu	Gly	Thr	Gly	Pro	Ile	Trp	Leu	Asp	Glu	Ile	Asn	Cys	Asn	Gly
	770					775					780				
Lys	Glu	Ser	His	Ile	Trp	Gln	Cys	His	Ser	His	Gly	Trp	Gly	Arg	His
	785					790					795				800
Asn	Cys	Arg	His	Lys	Glu	Asp	Ala	Gly	Val	Ile	Cys	Ser	Glu	Phe	Met
				805					810					815	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ile	Ser	Glu	Asn	Ser	Arg	Glu	Thr	Cys	Ala	Gly	Arg
			820					825					830		

ES 2 570 665 T3

Arg Leu Ser Val Phe Ser Gly Gly Glu Asn Ser Val His Gln Ile
 1070 1075 1080

Gln Tyr Arg Glu Met Asn Ser Cys Leu Lys Ala Asp Glu Thr Asp
 1085 1090 1095

Met Leu Asn Pro Ser Gly Asp His Ser Glu Val Gln
 1100 1105 1110

<210> 5
 <211> 2930
 <212> ADN
 <213> Sus scrofa

5

<400> 5

gtaataatac aagaagattt aaatgggcat aaaaccttgg aatggacaaa ctcagaatgg 60
 tgctacatga aaactctgga tctgcagacc tgaaactgag agtggtagat ggagtcactg 120
 aatgttcagg aagattggaa gtgaaattcc aaggagaatg ggaacaatc tgtgatgatg 180
 gctgggatag tgatgatgcc gctgtggcat gtaagcaact gggatgtcca actgctgtca 240
 ctgccattgg tgcagttaac gccagtgagg gaactggaca catttggctt gacagtgttt 300
 cttgccatgg acacgagtct gctctctggc agttagacac ccatgaatgg ggaaagcatt 360
 attgcaatca taatgaagat gctgggtgta catgttctga tggatcagat ctggaactga 420
 gacttaaagg tggaggcagc cactgtgctg ggacagtgga ggtggaaatt cagaaactgg 480
 taggaaaagt gtgtgataga agctggggac tgaaagaagc tgatgtggtt tgcaggcagc 540
 tgggatgtgg atctgcactc aaaacatcat atcaagttta ttccaaaacc aaggcaacaa 600
 acacatggct gtttgaagc agctgtaatg gaaatgaaac ttctctttgg gactgcaaga 660
 attggcagtg ggggtggactt agttgtgatc actatgacga agccaaaatt acctgctcag 720
 cccacaggaa acccaggctg gttggagggg acattccctg ctctggctgt gttgaagtac 780
 aacatggaga cacgtggggc accgtctgtg attctgactt ctctctggag gcggccagcg 840
 tgctgtgcag ggaactacag tgcggcactg tggtttccct cctgggggga gctcactttg 900
 gagaaggaag tggacagatc tgggctgaag aattccagtg tgaggggcac gagtcccacc 960
 tttcactctg cccagtagca cccgcacctg acgggacatg tagccacagc agggacgtcg 1020
 gcgtagtctg ctcaagatac acacaaatcc gcttgggtgaa tggcaagacc ccatgtgaag 1080
 gaagagtgga gctcaacatt cttgggtcct gggggtcctt ctgcaactct cactgggaca 1140
 tggaagatgc ccatgtttta tgccagcagc ttaaagtgg agttgcctt tctatcccgg 1200
 gaggagcacc ttttgggaaa ggaagtgagc aggtctggag gcacatgttt cactgcactg 1260

ES 2 570 665 T3

ggactgagaa gcacatggga gattgttccg tcaactgctct gggcgcatca ctctgttctt 1320
 cagggcaagt ggcctctgta atctgctcag ggaaccagag tcagacacta tccccgtgca 1380
 attcatcatc ctccggacca tcaagctcta ttatttcaga agaaaatggg gttgcctgca 1440
 tagggagtgg tcaacttcgc ctggtcgatg gaggtggtcg ttgtgctggg agagtagagg 1500
 tctatcatga gggctcctgg ggcaccatct gtgatgacag ctgggacctg aatgatgccc 1560
 atgtggtgtg caaacagctg agctgtggat gggccattaa tgccactggg tctgctcatt 1620
 ttggggaagg aacagggccc atttgctggg atgagataaa ctgtaatgga aaagaatctc 1680
 atatttggca atgccactca catggttggg ggcggcacia ttgcaggcat aaggaggatg 1740
 caggagtcat ctgctcggag ttcattgtctc tcagactgat cagtgaaaac agcagagaga 1800
 cctgtgcagg gcgcctggaa gttttttaca acggagcttg gggcagcgtt ggcaagaata 1860
 gcatgtctcc agccacagtg ggggtggtat gcaggcagct gggctgtgca gacagagggg 1920
 acatcagccc tgcattctca gacaagacag tgtccaggca catgtgggtg gacaatgttc 1980
 agtgcctaa aggacctgac accctatggc agtgcccatc atctccatgg aagaagagac 2040
 tggccagccc ctccagaggag acatggatca catgtgcca caaaataaga cttcaagaag 2100
 gaaacactaa ttgttctgga cgtgtggaga tctggtacgg aggttcctgg ggcactgtgt 2160
 gtgacgactc ctgggacctt gaagatgctc aggtggtgtg ccgacagctg ggctgtggct 2220
 cagctttgga ggcaggaaaa gaggccgcat ttggccaggg gactgggccc atatggctca 2280
 atgaagtgaa gtgcaagggg aatgaaacct ccttgtggga ttgtcctgcc agatcctggg 2340
 gccacagtga ctgtggacac aaggaggatg ctgctgtgac gtgttcagaa attgcaaaga 2400
 gccgagaate cctacatgcc acaggtcgtc catcttttgt tgcacttgca atctttgggg 2460
 tcattctgtt ggcctgtctc atcgcatctc tcatttgac tcagaagcga agacagagggc 2520
 agcggctctc agttttctca ggaggagaga attctgtcca tcaaattcaa taccgggaga 2580
 tgaattcttg cctgaaagca gatgaaacgg atatgctaaa tcctcagga gaccactctg 2640
 aagtacaatg aaaaggaaaa tgggaattat aacctggtga gttcagcctt taagatacct 2700
 tgatgaagac ctggactatt gaatgagcaa gaatctgcct cttacactga agattacaat 2760
 acagtcctct gtctcctggg attccaaaga ctgctgttga atttctaaaa aatagattgg 2820
 tgaatgtgac tactcaaagt tgtatgtaag actttcaagg gcattaaata aaaaagaata 2880
 ttgctgaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2930

<210> 6
 <211> 32
 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Cebador de PCR

ES 2 570 665 T3

<400> 6
 cggaaattccg cggatgtaat aatacaagaa ga 32
 <210> 7
 <211> 36
 5 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Cebador de PCR
 <400> 7
 10 ccgctcgagt agtccaggtc ttcacaaagg tatctt 36
 <210> 8
 <211> 38
 <212> ADN
 <213> Artificial
 15 <220>
 <223> Cebador de PCR
 <400> 8
 acactcgaca tgtcgatgta cgggccagat atacgcgt 38
 <210> 9
 20 <211> 38
 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Cebador de PCR
 25 <400> 9
 ttccttacag agctcgaggt gcacaccaat gtggtgaa 38
 <210> 10
 <211> 46
 30 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Cebador de PCR
 <400> 10
 cggtcggag cggccgcat gtaataatac aagaagattt aatgg 46
 35 <210> 11
 <211> 38
 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 40 <223> Cebador de PCR
 <400> 11
 cggttggtac ccagcaatat tctttttat ttaatgcc 38
 <210> 12
 <211> 3623
 45 <212> ADN
 <213> Sus scrofa
 <400> 12

ES 2 570 665 T3

gtaataatac aagaagattt aaatggcata aaaccttggga atggacaaac tcagaatggt 60
 gctacatgaa aactctggat ctgcagactt tagaagatgt tctgcccatt taagttcctt 120
 cacttttgct gtagtcgctg ttctcagtcg ctgcttggtc actagttctc ttggaggaaa 180
 agacaaggag ctgaggctaa cgggtgggta aaacaagtgc tctggaagag tggaggtgaa 240
 agtgcaggag gagtggggaa ctgtgtgtaa taatggctgg gacatggatg tggctctctgt 300
 tgtttgtagg cagctgggat gtccaactgc tatcaaagcc actggatggg ctaattttag 360
 tgcaggttct ggacgcattt ggatggatca tgtttcttgt cgaggggaatg agtcagctct 420
 ctgggactgc aaacatgatg gatggggaaa gcataactgt actcaccaac aggatgctgg 480
 agtaacctgc tcagatggat ctgatttaga gatggggctg gtgaatggag gaaaccggtg 540
 cttaggaaga atagaagtca aatttcaagg acggtgggga acagtgtgtg atgataactt 600
 caacataaat catgcttctg tggtttgtaa acaacttgaa tgtggaagtg ctgtcagttt 660
 ctctggttca gctaattttg gagaaggttc tggaccaatc tggtttgatg atcttgtatg 720
 caatggaaat gagtcagctc tctggaactg caaacatgaa ggatggggaa agcacaattg 780
 cgatcatgct gaggatgctg gagtgatttg cttaaatgga gcagacctga aactgagagt 840
 ggtagatgga gtcactgaat gttcaggaag attggaagtg aaattccaag gagaatgggg 900
 aacaatctgt gatgatggct gggatagtga tgatgccgct gtggcatgta agcaactggg 960
 atgtccaact gctgtcactg ccattggctg agttaacgcc agtgagggaa ctggacacat 1020
 ttggcttgac agtgtttctt gccatggaca cgagtctgct ctctggcagt gtagacacca 1080
 tgaatgggga aagcattatt gcaatcatga tgaagatgct ggtgtgacat gttctgatgg 1140
 atcagatctg gaactgagac ttaaaggtag aggcagccac tgtgctggga cagtggaggt 1200
 ggaaattcag aaactggtag gaaaagtgtg tgatagaagc tggggactga aagaagctga 1260
 tgtggtttgc aggcagctgg gatgtggatc tgcaactcaa acatcatatc aagtttattc 1320
 caaaaccaag gcaacaaaca catggctggt tgtaagcagc tgtaatgga atgaaacttc 1380
 tctttgggac tgcaagaatt ggcagtgggg tggacttagt tgtgatcact atgacgaagc 1440

ES 2 570 665 T3

caaaattacc tgctcagccc acaggaaacc caggctgggt ggaggggaca ttccctgctc 1500
 tggctcgtgtt gaagtacaac atggagacac gtggggcacc gtctgtgatt ctgacttctc 1560
 tctggaggcg gccagcgtgc tgtgcaggga actacagtgc ggcaactgtg tttccctcct 1620
 ggggggagct cactttggag aaggaagtgg acagatctgg gctgaagaat tccagtgtga 1680
 ggggcacgag tcccaccttt cactctgccc agtagcacc cgcctgacg ggacatgtag 1740
 ccacagcagg gacgtcggcg tagtctgctc aagatacaca caaatccgct tggatgaatgg 1800
 caagacccca tgtgaaggaa gagtggagct caacattctt gggctcctgg ggctccctctg 1860
 caactctcac tgggacatgg aagatgccca tgttttatgc cagcagctta aatgtggagt 1920
 tggcctttct atcccgggag gagcaccttt tgggaaagga agtgagcagg tctggaggca 1980
 catgtttcac tgcactggga ctgagaagca catgggagat tgttccgtca ctgctctggg 2040
 cgcatcactc tgttcttcag ggcaagtggc ctctgtaatc tgctcagga accagagtca 2100
 gacactatct ccgtgcaatt catcatctc ggaccatca agctctatta tttcagaaga 2160
 aatgggtgtt gctgcatag ggagtggta acttcgctg gtcgatggag gtggctcgtt 2220
 tgctgggaga gtagaggtct atcatgaggg ctctggggc accatctgtg atgacagctg 2280
 ggacctgaat gatgccatg tgggtgtgcaa acagctgagc tgtggatggg ccattaatgc 2340
 cactggttct gctcattttg gggaaaggaac agggccatt tggctggatg agataaactg 2400
 taatggaaaa gaatctcata tttggcaatg ccactcacat ggttggggc ggcacaattg 2460
 caggcataag gaggatgcag gagtcatctg ctgagagttc atgtctctga gactgatcag 2520
 tgaaaacagc agagagacct gtgcagggcg cctggaagtt ttttacaacg gagcttgggg 2580
 cagcgttggc aggaatagca tgtctccagc cacagtgggg gtggtatgca ggcagctggg 2640
 ctgtgcagac agaggggaca tcagccctgc atctcagac aagacagtgt ccaggcacat 2700
 gtgggtggac aatgttcagt gtctaaagg acctgacaca ctatggcagt gccatcatc 2760
 tccatggaag aagagactgg ccagccctc agaggagaca tggatcacat gtgccacaa 2820
 aataagactt caagaaggaa aactaattg ttctggagct gtggagatct ggtacggagg 2880
 ttctggggc actgtgtgtg acgactctg ggacctgaa gatgctcagg tgggtgtccg 2940
 acagctgggc tgtggctcag ctttggaggc aggaaaagag gccgcattt gccaggggac 3000
 tgggcccata tggctcaatg aagtgaagt caaggggaat gaaacctct tgtgggattg 3060
 tctgccaga tctggggcc acagtgactg tggacacaag gaggatgctg ctgtgacgtg 3120
 ctgagaaatt gcaaagagcc gagaatccct acatgccaca ggtcgtcat cttttgttgc 3180
 acttgcaatc tttggggta ttctgttggc ctgtctcacc gcattcctca tttggactca 3240
 gaagcgaaga cagaggcagc ggctctcagt tttctcagga ggagagaatt ctgtccatca 3300

ES 2 570 665 T3

aattcaatac cgggagatga attccttgcc t gaaagcagat gaaacggata tgctaaatcc 3360
ctcaggagac cactctgaag tacaatgaaa aggaaaatgg gaattataac ctggtgagtt 3420
cagcctttaa gataccttga tgaagacctg gactattgaa tgagcaagaa tctgcctctt 3480
acactgaaga ttacaatata gtccctctgtc tcctgggtatt ccaaagactg ctgctgaatt 3540
tctaaagaat agattgggtga atgtgactac tcaaagttgt atgtaagact ttcaagggca 3600
ttaaataaaa aagaatattg ctg 3623

<210> 13
<211> 3345
<212> ADN
<213> Sus scrofa

5

<400> 13

atggacaaac tcagaatggt gctacatgaa aactctggat ctgcagactt tagaagatgt 60
tctgcccatt taagttcctt cacttttgct gtagtcgctg ttctcagtgc ctgcttggtc 120
actagttctc ttggaggaaa agacaaggag ctgaggetaa cgggtggtga aaacaagtgc 180
tctggaagag tggaggtgaa agtgcaggag gagtggggaa ctgtgtgtaa taatggctgg 240
gacatggatg tggctctctgt tgtttgtagg cagctgggat gtccaactgc tatcaaagcc 300
actggatggg ctaattttag tgcaggttct ggaecgattt ggatggatca tgtttcttgt 360
cgagggaatg agtcagctct ctgggactgc aaacatgatg gatggggaaa gcataactgt 420
actcaccaac aggatgctgg agtaacctgc tcagatggat ctgatttaga gatggggctg 480
gtgaatggag gaaaccggtg cttaggaaga atagaagtca aatttcaagg acggtgggga 540
acagtgtgtg atgataactt caacataaat catgcttctg tggtttgtaa acaactgaa 600
tgtggaagtg ctgtcagttt ctctggttca gctaattttg gagaaggttc tggaccaatc 660
tggtttgatg atcttgatg caatggaaat gagtcagctc tctggaactg caaacatgaa 720
ggatggggaa agcacaattg cgatcatgct gaggatgctg gagtgatttg cttaaattgga 780
gcagacctga aactgagagt ggtagatgga gtcactgaat gttcaggaag attggaagtg 840
aaattccaag gagaatgggg aacaatctgt gatgatggct gggatagtga tgatgccgct 900
gtggcatgta agcaactggg atgtccaact gctgtcaactg ccattggctg agttaacgcc 960
agtgagggaa ctggacacat ttggcttgac agtgtttctt gccatggaca cgagtctgct 1020
ctctggcagt gtagacacca tgaatgggga aagcattatt gcaatcatga tgaagatgct 1080
gggtgtgacat gttctgatgg atcagatctg gaactgagac ttaaagggtg aggcagccac 1140
tgtgctggga cagtggaggt ggaaattcag aaactggtag gaaaagtgtg tgatagaagc 1200
tggggactga aagaagctga tgtggtttgc aggcagctgg gatgtggatc tgcactcaaa 1260

ES 2 570 665 T3

acatcatatc aagtttattc caaaaccaag gcaacaaaca catggctggt tgtaagcagc 1320
 tgtaatggaa atgaaacttc tctttgggac tgcaagaatt ggcaagtggg tggacttagt 1380
 tgtgatcact atgacgaagc caaaattacc tgctcagccc acaggaaacc caggctgggt 1440
 ggaggggaca ttccctgctc tggtcgtggt gaagtacaac atggagacac gtggggcacc 1500
 gtctgtgatt ctgacttctc tctggaggcg gccagcgtgc tgtgcaggga actacagtgc 1560
 ggcaactgtg tttccctcct ggggggagct cactttggag aaggaagtgg acagatctgg 1620
 gctgaagaat tccagtgtga ggggcacgag tcccaccttt cactctgccc agtagcacc 1680
 cgccctgacg ggacatgtag ccacagcagg gacgtcggcg tagtctgctc aagatacaca 1740
 caaatccgct tgggtgaatgg caagacccca tgtgaaggaa gagtggagct caacattctt 1800
 gggctcctgg ggtccctctg caactctcac tgggacatgg aagatgcca tgttttatgc 1860
 cagcagctta aatgtggagt tgcctttct atcccgggag gagcaccttt tgggaaagga 1920
 agtgagcagg tctggaggca catgtttcac tgcactggga ctgagaagca catgggagat 1980
 tgttccgtca ctgctctggg cgcacactc tgttcttcag ggcaagtggc ctctgtaatc 2040
 tgctcagga accagagtca gacactatct ccgtgcaatt catcatctc ggaccatca 2100
 agctctatta tttcagaaga aaatggtggt gcctgcatag ggagtggta acttcgcctg 2160
 gtcgatggag gtggtcgttg tgctgggaga gtagaggtct atcatgaggg ctccctggggc 2220
 accatctgtg atgacagctg ggacctgaat gatgcccatg tgggtgtgcaa acagctgagc 2280
 tgtggatggg ccattaatgc cactggttct gctcattttg ggaaggaac agggcccatt 2340
 tggctggatg agataaactg taatggaaaa gaatctcata tttggcaatg ccactcacat 2400
 ggttgggggc ggacaattg caggcataag gaggatgcag gagtcatctg ctcaagagttc 2460
 atgtctctga gactgatcag tgaaaacagc agagagacct gtgcagggcg cctggaagtt 2520
 ttttacaacg gagcttgggg cagcgttggc aggaatagca tgtctccagc cacagtgggg 2580
 gtggatgca ggcagctggg ctgtgcagac agaggggaca tcagccctgc atcttcagac 2640
 aagacagtgt ccaggcacat gtgggtggac aatgttcagt gtctaaagg acctgacaca 2700
 ctatggcagt gccatcatc tccatggaag aagagactgg ccagccctc agaggagaca 2760
 tggatcacat gtgccaacaa aataagactt caagaaggaa acactaattg ttctggacgt 2820
 gtggagatct ggtacggagg ttccctggggc actgtgtgtg acgactcctg ggaccttgaa 2880
 gatgctcagg tgggtgtccg acagctgggc tgtggctcag ctttggaggc aggaaaagag 2940
 gccgcatttg gccaggggac tgggcccata tggctcaatg aagtgaagtg caaggggaaat 3000
 gaaacctcct tgtgggattg tcctgccaga tcctggggcc acagtgactg tggacacaag 3060

ES 2 570 665 T3

```
gaggatgctg ctgtgacgtg ctcagaaatt gcaaagagcc gagaatcct acatgccaca 3120
ggtcgctcat cttttgttgc acttgcaatc tttgggggtca ttctgttggc ctgtctcatc 3180
gcattcctca tttggactca gaagcgaaga cagaggcagc ggctctcagt tttctcagga 3240
ggagagaatt ctgtccatca aattcaatac cgggagatga attcttgctt gaaagcagat 3300
gaaacggata tgctaaatcc ctcaggagac cactctgaag taaaa 3345
```

5 <210> 14
<211> 1115
<212> PRT
<213> Sus scrofa

<400> 14

ES 2 570 665 T3

Met Asp Lys Leu Arg Met Val Leu His Glu Asn Ser Gly Ser Ala Asp
 1 5 10 15

Phe Arg Arg Cys Ser Ala His Leu Ser Ser Phe Thr Phe Ala Val Val
 20 25 30

Ala Val Leu Ser Ala Cys Leu Val Thr Ser Ser Leu Gly Gly Lys Asp
 35 40 45

Lys Glu Leu Arg Leu Thr Gly Gly Glu Asn Lys Cys Ser Gly Arg Val
 50 55 60

Glu Val Lys Val Gln Glu Glu Trp Gly Thr Val Cys Asn Asn Gly Trp
 65 70 75 80

Asp Met Asp Val Val Ser Val Val Cys Arg Gln Leu Gly Cys Pro Thr
 85 90 95

Ala Ile Lys Ala Thr Gly Trp Ala Asn Phe Ser Ala Gly Ser Gly Arg
 100 105 110

Ile Trp Met Asp His Val Ser Cys Arg Gly Asn Glu Ser Ala Leu Trp
 115 120 125

Asp Cys Lys His Asp Gly Trp Gly Lys His Asn Cys Thr His Gln Gln
 130 135 140

Asp Ala Gly Val Thr Cys Ser Asp Gly Ser Asp Leu Glu Met Gly Leu
 145 150 155 160

Val Asn Gly Gly Asn Arg Cys Leu Gly Arg Ile Glu Val Lys Phe Gln
 165 170 175

ES 2 570 665 T3

Gly Arg Trp Gly Thr Val Cys Asp Asp Asn Phe Asn Ile Asn His Ala
 180 185 190

Ser Val Val Cys Lys Gln Leu Glu Cys Gly Ser Ala Val Ser Phe Ser
 195 200 205

Gly Ser Ala Asn Phe Gly Glu Gly Ser Gly Pro Ile Trp Phe Asp Asp
 210 215 220

Leu Val Cys Asn Gly Asn Glu Ser Ala Leu Trp Asn Cys Lys His Glu
 225 230 235 240

Gly Trp Gly Lys His Asn Cys Asp His Ala Glu Asp Ala Gly Val Ile
 245 250 255

Cys Leu Asn Gly Ala Asp Leu Lys Leu Arg Val Val Asp Gly Val Thr
 260 265 270

Glu Cys Ser Gly Arg Leu Glu Val Lys Phe Gln Gly Glu Trp Gly Thr
 275 280 285

Ile Cys Asp Asp Gly Trp Asp Ser Asp Asp Ala Ala Val Ala Cys Lys
 290 295 300

Gln Leu Gly Cys Pro Thr Ala Val Thr Ala Ile Gly Arg Val Asn Ala
 305 310 315 320

Ser Glu Gly Thr Gly His Ile Trp Leu Asp Ser Val Ser Cys His Gly
 325 330 335

His Glu Ser Ala Leu Trp Gln Cys Arg His His Glu Trp Gly Lys His
 340 345 350

Tyr Cys Asn His Asp Glu Asp Ala Gly Val Thr Cys Ser Asp Gly Ser
 355 360 365

Asp Leu Glu Leu Arg Leu Lys Gly Gly Gly Ser His Cys Ala Gly Thr
 370 375 380

Val Glu Val Glu Ile Gln Lys Leu Val Gly Lys Val Cys Asp Arg Ser
 385 390 395 400

Trp Gly Leu Lys Glu Ala Asp Val Val Cys Arg Gln Leu Gly Cys Gly
 405 410 415

ES 2 570 665 T3

Ser Ala Leu Lys Thr Ser Tyr Gln Val Tyr Ser Lys Thr Lys Ala Thr
 420 425 430

Asn Thr Trp Leu Phe Val Ser Ser Cys Asn Gly Asn Glu Thr Ser Leu
 435 440 445

Trp Asp Cys Lys Asn Trp Gln Trp Gly Gly Leu Ser Cys Asp His Tyr
 450 455 460

Asp Glu Ala Lys Ile Thr Cys Ser Ala His Arg Lys Pro Arg Leu Val
 465 470 475 480

Gly Gly Asp Ile Pro Cys Ser Gly Arg Val Glu Val Gln His Gly Asp
 485 490 495

Thr Trp Gly Thr Val Cys Asp Ser Asp Phe Ser Leu Glu Ala Ala Ser
 500 505 510

Val Leu Cys Arg Glu Leu Gln Cys Gly Thr Val Val Ser Leu Leu Gly
 515 520 525

Gly Ala His Phe Gly Glu Gly Ser Gly Gln Ile Trp Ala Glu Glu Phe
 530 535 540

Gln Cys Glu Gly His Glu Ser His Leu Ser Leu Cys Pro Val Ala Pro
 545 550 555 560

Arg Pro Asp Gly Thr Cys Ser His Ser Arg Asp Val Gly Val Val Cys
 565 570 575

Ser Arg Tyr Thr Gln Ile Arg Leu Val Asn Gly Lys Thr Pro Cys Glu
 580 585 590

Gly Arg Val Glu Leu Asn Ile Leu Gly Ser Trp Gly Ser Leu Cys Asn
 595 600 605

Ser His Trp Asp Met Glu Asp Ala His Val Leu Cys Gln Gln Leu Lys
 610 615 620

Cys Gly Val Ala Leu Ser Ile Pro Gly Gly Ala Pro Phe Gly Lys Gly
 625 630 635 640

Ser Glu Gln Val Trp Arg His Met Phe His Cys Thr Gly Thr Glu Lys
 645 650 655

His Met Gly Asp Cys Ser Val Thr Ala Leu Gly Ala Ser Leu Cys Ser

ES 2 570 665 T3

	660					665						670			
Ser	Gly	Gln	Val	Ala	Ser	Val	Ile	Cys	Ser	Gly	Asn	Gln	Ser	Gln	Thr
		675					680					685			
Leu	Ser	Pro	Cys	Asn	Ser	Ser	Ser	Ser	Asp	Pro	Ser	Ser	Ser	Ile	Ile
	690					695					700				
Ser	Glu	Glu	Asn	Gly	Val	Ala	Cys	Ile	Gly	Ser	Gly	Gln	Leu	Arg	Leu
705					710					715					720
Val	Asp	Gly	Gly	Gly	Arg	Cys	Ala	Gly	Arg	Val	Glu	Val	Tyr	His	Glu
				725					730					735	
Gly	Ser	Trp	Gly	Thr	Ile	Cys	Asp	Asp	Ser	Trp	Asp	Leu	Asn	Asp	Ala
			740					745					750		
His	Val	Val	Cys	Lys	Gln	Leu	Ser	Cys	Gly	Trp	Ala	Ile	Asn	Ala	Thr
		755						760					765		
Gly	Ser	Ala	His	Phe	Gly	Glu	Gly	Thr	Gly	Pro	Ile	Trp	Leu	Asp	Glu
	770					775					780				
Ile	Asn	Cys	Asn	Gly	Lys	Glu	Ser	His	Ile	Trp	Gln	Cys	His	Ser	His
785					790					795					800
Gly	Trp	Gly	Arg	His	Asn	Cys	Arg	His	Lys	Glu	Asp	Ala	Gly	Val	Ile
				805					810					815	
Cys	Ser	Glu	Phe	Met	Ser	Leu	Arg	Leu	Ile	Ser	Glu	Asn	Ser	Arg	Glu
			820					825					830		
Thr	Cys	Ala	Gly	Arg	Leu	Glu	Val	Phe	Tyr	Asn	Gly	Ala	Trp	Gly	Ser
		835					840					845			
Val	Gly	Arg	Asn	Ser	Met	Ser	Pro	Ala	Thr	Val	Gly	Val	Val	Cys	Arg
	850					855					860				
Gln	Leu	Gly	Cys	Ala	Asp	Arg	Gly	Asp	Ile	Ser	Pro	Ala	Ser	Ser	Asp
865					870					875					880
Lys	Thr	Val	Ser	Arg	His	Met	Trp	Val	Asp	Asn	Val	Gln	Cys	Pro	Lys
				885					890					895	
Gly	Pro	Asp	Thr	Leu	Trp	Gln	Cys	Pro	Ser	Ser	Pro	Trp	Lys	Lys	Arg
			900					905					910		

ES 2 570 665 T3

Leu Ala Ser Pro Ser Glu Glu Thr Trp Ile Thr Cys Ala Asn Lys Ile
 915 920 925

Arg Leu Gln Glu Gly Asn Thr Asn Cys Ser Gly Arg Val Glu Ile Trp
 930 935 940

Tyr Gly Gly Ser Trp Gly Thr Val Cys Asp Asp Ser Trp Asp Leu Glu
 945 950 955 960

Asp Ala Gln Val Val Cys Arg Gln Leu Gly Cys Gly Ser Ala Leu Glu
 965 970 975

Ala Gly Lys Glu Ala Ala Phe Gly Gln Gly Thr Gly Pro Ile Trp Leu
 980 985 990

Asn Glu Val Lys Cys Lys Gly Asn Glu Thr Ser Leu Trp Asp Cys Pro
 995 1000 1005

Ala Arg Ser Trp Gly His Ser Asp Cys Gly His Lys Glu Asp Ala
 1010 1015 1020

Ala Val Thr Cys Ser Glu Ile Ala Lys Ser Arg Glu Ser Leu His
 1025 1030 1035

Ala Thr Gly Arg Ser Ser Phe Val Ala Leu Ala Ile Phe Gly Val
 1040 1045 1050

Ile Leu Leu Ala Cys Leu Ile Ala Phe Leu Ile Trp Thr Gln Lys
 1055 1060 1065

Arg Arg Gln Arg Gln Arg Leu Ser Val Phe Ser Gly Gly Glu Asn
 1070 1075 1080

Ser Val His Gln Ile Gln Tyr Arg Glu Met Asn Ser Cys Leu Lys
 1085 1090 1095

Ala Asp Glu Thr Asp Met Leu Asn Pro Ser Gly Asp His Ser Glu
 1100 1105 1110

Val Gln
 1115

- <210> 15
- <211> 50
- <212> ADN
- <213> Artificial

ES 2 570 665 T3

<220>
 <223> Cebador de PCR

<400> 15
 caccgcgcc gcgaagtat aaatgccac catgagcaaa ctcagaatgg

5 <210> 16
 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> Cebador de PCR

<400> 16
 tgctccgta cctagtccag gtctcatca aggtatctta 40

15 <210> 17
 <211> 3434
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 17

atgagcaaac tcagaatggt gctacttgaa gactctggat ctgctgactt cagaagacat 60
 tttgtcaacc tgagtcacct caccattact gtggctcttac ttctcagtgc ctgttttgtc 120
 accagttctc ttggaggaac agacaaggag ctgaggctag tggatggtga aaacaagtgt 180
 agcgggagag tggaaagtga agtccaggag gagtggggaa cgggtgtgtaa taatggctgg 240
 agcatggaag cggctctctgt gatttgaac cagctgggat gtccaactgc tatcaaagcc 300
 cctggatggg ctaattccag tgcaggttct ggacgcattt ggatggatca tgtttcttgt 360
 cgtgggaatg agtcagctct ttgggattgc aaacatgatg gatggggaaa gcatagtaac 420
 tgtactcacc aacaagatgc tggagtgacc tgctcagatg gatccaattt ggaaatgagg 480
 ctgacgcgtg gaggaatat gtgttctgga agaatagaga tcaaattcca aggacggtgg 540
 ggaacagtgt gtgatgataa cttcaacata gatcatgcat ctgtcatttg tagacaactt 600
 gaatgtgaa gtgctgtcag tttctctggt tcatctaatt ttggagaagg ctctggacca 660
 atctggtttg atgatcttat atgcaacgga aatgagtcag ctctctggaa ctgcaaacat 720
 caaggatggg gaaagcataa ctgtgacat gctgaggatg ctggagtgat ttgctcaaag 780
 ggagcagatc tgagcctgag actggtagat ggagtcaactg aatgttcagg aagattagaa 840
 gtgagattcc aaggggaatg ggggacaata tgtgatgacg gctgggacag ttacgatgct 900
 gctgtggcat gcaagcaact gggatgtcca actgccgtca cagccattgg tcgagttaac 960
 gccagtaagg gatttggaca catctggctt gacagcgttt cttgccaggg acatgaacct 1020

ES 2 570 665 T3

gctgtctggc aatgtaaaca ccatgaatgg ggaaagcatt attgcaatca caatgaagat 1080
gctggcgtga catgttctga tggatcagat ctggagctaa gacttagagg tggaggcagc 1140
cgctgtgctg ggacagttga ggtggagatt cagagactgt tagggaaggt gtgtgacaga 1200
ggctggggac tgaagaagc tgatgtggtt tgcaggcagc tgggatgtgg atctgcactc 1260
aaaacatctt atcaagtgtc ctccaaaatc caggcaacaa acacatggct gtttctaagt 1320
agctgtaacg gaaatgaaac ttctctttgg gactgcaaga actggcaatg ggggtggactt 1380
acctgtgatc actatgaaga agccaaaatt acctgctcag cccacagga acccagactg 1440
gttggagggg acattccctg ttctggacgt gttgaagtga agcatgggtga cacgtggggc 1500
tccatctgtg attcggactt ctctctggaa gctgccagcg ttctatgcag ggaattacag 1560
tgtggcacag ttgtctctat cctgggggga gctcactttg gagagggaaa tggacagatc 1620
tgggctgaag aattccagtg tgaggacat gagtcccatc tttcactctg cccagtagca 1680
cccccccag aaggaacttg tagccacagc agggatgttg gagtagtctg ctcaagatac 1740
acagaaattc gcttggtgaa tggcaagacc ccgtgtgagg gcagagtgga gctcaaaacg 1800
cttggtgccct ggggatccct ctgtaactct cactgggaca tagaagatgc ccatgttctt 1860
tgccagcagc ttaaattgtg agttgccctt tctaccccag gaggagcacg ttttggaaaa 1920
ggaaatggtc agatctggag gcatatgttt cactgcactg ggactgagca gcacatggga 1980
gattgtcttg taactgctct aggtgcttca ttatgtcctt cagagcaagt ggccctctgta 2040
atctgctcag gaaaccagtc ccaaacactg tcctcgtgca attcatcgtc tttgggcccc 2100
acaaggccta ccattccaga agaaagtgtc gtggcctgca tagagagtgg tcaacttcgc 2160
ctggtaaattg gaggaggctg ctgtgctggg agagttagaga tctatcatga gggctcctgg 2220
ggcaccatct gtgatgacag ctgggacctg agtgatgccc acgtggtttg cagacagctg 2280
ggctgtggag aggccattaa tgccactggt tctgctcatt ttggggaagg aacagggccc 2340
atctggctgg atgagatgaa atgcaatgga aaagaatccc gcatttggca gtgccattca 2400
cacggctggg ggcagcaaaa ttgcaggcac aaggaggatg cgggagttat ctgctcagaa 2460
ttcatgtctc tgagactgac cagtgaagcc agcagagagg cctgtgcagg gcgtctggaa 2520
gttttttaca atggagcttg gggcactgtt ggcaagagta gcatgtctga aaccactgtg 2580
ggtgtggtgt gcaggcagct gggctgtgca gacaaaggga aatcaacc cgcactctta 2640
gacaaggcca tgtccattcc catgtgggtg gacaatgttc agtgtccaaa aggacctgac 2700
acgctgtggc agtgcccac atctccatgg gagaagagac tggccagccc ctoggaggag 2760
acctggatca catgtgacaa caagataaga ctccaggaag gaccacttc ctgttctgga 2820
cgtgtggaga tctggcatgg aggttcctgg gggacagtgt gtgatgactc ttgggacttg 2880

ES 2 570 665 T3

gacgatgctc aggtggtgtg tcaacaactt ggctgtggtc cagctttgaa agcattcaa 2940
 gaagcagagt ttggtcaggg gactggaccg atatggctca atgaagtga gtgcaaaggg 3000
 aatgagtctt ccttgtggga ttgtcctgcc agacgctggg gccatagtga gtgtgggcac 3060
 aaggaagacg ctgcagtga ttgcacagat atttcagtgc agaaaacccc acaaaaagcc 3120
 acaacaggtc gctcatcccg tcagtcatcc tttattgcag tcgggatcct tggggttgtt 3180
 ctgttgcca ttttcgtcgc attattcttc ttgactaaaa agcgaagaca gagacagcgg 3240
 cttgcagttt cctcaagagg agagaactta gtccaccaa ttcaataccg ggagatgaat 3300
 tcttgctga atgcagatga tctggaccta atgaattcct caggaggcca ttctgagcca 3360
 cactgaaaag gaaaatggga atttataacc cagtgagttc agcctttaag ataccttgat 3420
 gaagacctgg acta 3434

<210> 18
 <211> 3363
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 18

atgagcaaac tcagaatggt gctacttgaa gactctggat ctgctgactt cagaagacat 60
 tttgtcaacc tgagtcocct caccattact gtggtcttac ttctcagtgc ctgttttgtc 120
 accagttctc ttggaggaac agacaaggag ctgaggetag tggatggtga aaacaagtgt 180
 agcgggagag tggaaagtga agtccaggag gagtggggaa cgggtgtgtaa taatggctgg 240
 agcatggaag cggctctctgt gatthtgaac cagctgggat gtccaactgc tatcaaagcc 300
 cctggatggg ctaattccag tgcaggttct ggacgcattt ggatggatca tgtttcttgt 360
 cgtgggaatg agtcagctct ttgggattgc aacatgatg gatggggaaa gcatagtaac 420
 tgtactcacc aacaagatgc tggagtgacc tgctcagatg gatccaattt ggaaatgagg 480
 ctgacgcgtg gagggaatat gtgttctgga agaatagaga tcaaattcca aggacggtgg 540
 ggaacagtgt gtgatgataa cttcaacata gatcatgcat ctgtcatttg tagacaactt 600
 gaatgtgga gtgctgtcag tttctctggg tcatctaatt ttggagaagg ctctggacca 660
 atctggtttg atgatcttat atgcaacgga aatgagtcag ctctctggaa ctgcaaacat 720
 caaggatggg gaaagcataa ctgtgaccat gctgaggatg ctggagtgat ttgctcaaag 780
 ggagcagatc tgagcctgag actggtagat ggagtcactg aatgttcagg aagattagaa 840
 gtgagattcc aaggggaatg ggggacaata tgtgatgacg gctgggacag ttacgatgct 900
 gctgtggcat gcaagcaact gggatgtcca actgccgtca cagccattgg toagagtaac 960
 gccagtaagg gatttggaac catctggctt gacagcgttt ctgtccaggg acatgaacct 1020

ES 2 570 665 T3

gctgtctggc aatgtaaaca ccatgaatgg ggaagcatt attgcaatca caatgaagat 1080
gctggcgtga catgttctga tggatcagat ctggagctaa gacttagagg tggaggcagc 1140
cgctgtgctg ggacagttga ggtggagatt cagagactgt tagggaaggt gtgtgacaga 1200
ggctggggac tgaagaagc tgatgtggtt tgcaggcagc tgggatgtgg atctgcactc 1260
aaaacatctt atcaagtga ctccaaaatc caggcaacaa acacatggct gtttctaagt 1320
agctgtaacg gaaatgaaac ttctctttgg gactgcaaga actggcaatg gggaggactt 1380
acctgtgac c actatgaaga agccaaaatt acctgctcag cccacagga acccagactg 1440
gttggagggg acattccctg ttctggacgt gttgaagtga agcatggtga cacgtggggc 1500
tccatctgtg attcggactt ctctctggaa gctgccagcg ttctatgcag ggaattacag 1560
tgtggcacag ttgtctctat cctgggggga gctcactttg gagagggaaa tggacagatc 1620
tgggctgaag aattccagtg tgagggacat gagtccatc tttcactctg cccagtagca 1680
ccccgccag aaggaacttg tagccacagc agggatggtg gagtagtctg ctcaagatac 1740
acagaaatc gcttggtgaa tggcaagacc ccgtgtgagg gcagagtgga gctcaaaacg 1800
cttgggtgct ggggatccct ctgtaactct cactgggaca tagaagatgc ccatgttctt 1860
tgccagcagc ttaaagtgg agttgccctt tctaccccag gaggagcacg ttttggaaaa 1920
ggaaatggtc agatctggag gcatatgttt cactgcactg ggactgagca gcacatggga 1980
gattgtcctg taactgctct aggtgcttca ttatgtcctt cagagcaagt ggcctctgta 2040
atctgctcag gaaaccagtc ccaaactctg tctcgtgca attcatcgtc tttgggcccc 2100
acaaggccta ccattccaga agaaagtgtc gtggcctgca tagagagtgg tcaacttcgc 2160
ctggtaaagt gaggaggtcg ctgtgctggg agagtagaga tctatcatga gggctcctgg 2220
ggcaccatct gtgatgacag ctgggacctg agtgatgccc acgtggtttg cagacagctg 2280
ggctgtggag aggccattaa tgccactggt tctgctcatt ttggggaagg aacagggccc 2340
atctggctgg atgagatgaa atgcaatgga aaagaatccc gcatttggca gtgccattca 2400
cacggctggg ggcagcaaaa ttgcaggcac aaggaggatg cgggagttat ctgctcagaa 2460
ttcatgtctc tgagactgac cagtgaagcc agcagagagg cctgtgcagg gcgtctggaa 2520
gttttttaca atggagcttg gggcactggt ggcaagagta gcatgtctga aaccactgtg 2580
gggtgtggtg gcaggcagct gggctgtgca gacaaagggg aatcaacc cgcactctta 2640
gacaaggcca tgtccattcc catgtgggtg gacaatgtc agtgtccaaa aggacctgac 2700
acgtgtggc agtgccatc atctccatgg gagaagagac tggccagccc ctcggaggag 2760
acctggatca catgtgacaa caagataaga cttcaggaag gaccacttc ctgttctgga 2820

ES 2 570 665 T3

```

cgtgtggaga tctggcatgg aggttcctgg gggacagtgt gtgatgactc ttgggacttg 2880
gacgatgctc aggtggtgtg tcaacaactt ggctgtggtc cagctttgaa agcattcaaa 2940
gaagcagagt ttggtcaggg gactggaccg atatggctca atgaagtgaa gtgcaaaggg 3000
aatgagtctt ccttgtggga ttgtcctgcc agacgctggg gccatagtga gtgtggggcac 3060
aaggaagacg ctgcagtgaa ttgcacagat atttcagtgc agaaaacccc acaaaaagcc 3120
acaacaggtc gctcatcccg tcagtcatcc tttattgcag tcgggatcct tggggttggt 3180
ctgttggcca ttttcgtcgc attattcttc ttgactaaaa agcgaagaca gagacagcgg 3240
cttgacgttt cctcaagagg agagaactta gtccaccaa ttcaataccg ggagatgaat 3300
tcttgccctga atgcagatga tctggaccta atgaattcct caggaggcca ttctgagcca 3360
cac 3363

```

<210> 19
 <211> 1121
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 19

5

ES 2 570 665 T3

Met Ser Lys Leu Arg Met Val Leu Leu Glu Asp Ser Gly Ser Ala Asp
1 5 10 15

Phe Arg Arg His Phe Val Asn Leu Ser Pro Phe Thr Ile Thr Val Val
20 25 30

Leu Leu Leu Ser Ala Cys Phe Val Thr Ser Ser Leu Gly Gly Thr Asp
35 40 45

Lys Glu Leu Arg Leu Val Asp Gly Glu Asn Lys Cys Ser Gly Arg Val
50 55 60

Glu Val Lys Val Gln Glu Glu Trp Gly Thr Val Cys Asn Asn Gly Trp
65 70 75 80

Ser Met Glu Ala Val Ser Val Ile Cys Asn Gln Leu Gly Cys Pro Thr
85 90 95

Ala Ile Lys Ala Pro Gly Trp Ala Asn Ser Ser Ala Gly Ser Gly Arg
100 105 110

Ile Trp Met Asp His Val Ser Cys Arg Gly Asn Glu Ser Ala Leu Trp
115 120 125

Asp Cys Lys His Asp Gly Trp Gly Lys His Ser Asn Cys Thr His Gln

ES 2 570 665 T3

130						135						140			
Gln	Asp	Ala	Gly	Val	Thr	Cys	Ser	Asp	Gly	Ser	Asn	Leu	Glu	Met	Arg
145						150				155					160
Leu	Thr	Arg	Gly	Gly	Asn	Met	Cys	Ser	Gly	Arg	Ile	Glu	Ile	Lys	Phe
				165					170					175	
Gln	Gly	Arg	Trp	Gly	Thr	Val	Cys	Asp	Asp	Asn	Phe	Asn	Ile	Asp	His
			180					185					190		
Ala	Ser	Val	Ile	Cys	Arg	Gln	Leu	Glu	Cys	Gly	Ser	Ala	Val	Ser	Phe
		195					200					205			
Ser	Gly	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Glu	Gly	Ser	Gly	Pro	Ile	Trp	Phe	Asp
	210					215					220				
Asp	Leu	Ile	Cys	Asn	Gly	Asn	Glu	Ser	Ala	Leu	Trp	Asn	Cys	Lys	His
225					230					235					240
Gln	Gly	Trp	Gly	Lys	His	Asn	Cys	Asp	His	Ala	Glu	Asp	Ala	Gly	Val
				245					250					255	
Ile	Cys	Ser	Lys	Gly	Ala	Asp	Leu	Ser	Leu	Arg	Leu	Val	Asp	Gly	Val
			260					265					270		
Thr	Glu	Cys	Ser	Gly	Arg	Leu	Glu	Val	Arg	Phe	Gln	Gly	Glu	Trp	Gly
		275					280					285			
Thr	Ile	Cys	Asp	Asp	Gly	Trp	Asp	Ser	Tyr	Asp	Ala	Ala	Val	Ala	Cys
	290					295					300				
Lys	Gln	Leu	Gly	Cys	Pro	Thr	Ala	Val	Thr	Ala	Ile	Gly	Arg	Val	Asn
305					310					315					320
Ala	Ser	Lys	Gly	Phe	Gly	His	Ile	Trp	Leu	Asp	Ser	Val	Ser	Cys	Gln
				325					330					335	
Gly	His	Glu	Pro	Ala	Val	Trp	Gln	Cys	Lys	His	His	Glu	Trp	Gly	Lys
			340					345					350		
His	Tyr	Cys	Asn	His	Asn	Glu	Asp	Ala	Gly	Val	Thr	Cys	Ser	Asp	Gly
		355					360					365			
Ser	Asp	Leu	Glu	Leu	Arg	Leu	Arg	Gly	Gly	Gly	Ser	Arg	Cys	Ala	Gly
	370					375					380				

ES 2 570 665 T3

Thr Val Glu Val Glu Ile Gln Arg Leu Leu Gly Lys Val Cys Asp Arg
385 390 395 400

Gly Trp Gly Leu Lys Glu Ala Asp Val Val Cys Arg Gln Leu Gly Cys
405 410 415

Gly Ser Ala Leu Lys Thr Ser Tyr Gln Val Tyr Ser Lys Ile Gln Ala
420 425 430

Thr Asn Thr Trp Leu Phe Leu Ser Ser Cys Asn Gly Asn Glu Thr Ser
435 440 445

Leu Trp Asp Cys Lys Asn Trp Gln Trp Gly Gly Leu Thr Cys Asp His
450 455 460

Tyr Glu Glu Ala Lys Ile Thr Cys Ser Ala His Arg Glu Pro Arg Leu
465 470 475 480

Val Gly Gly Asp Ile Pro Cys Ser Gly Arg Val Glu Val Lys His Gly
485 490 495

Asp Thr Trp Gly Ser Ile Cys Asp Ser Asp Phe Ser Leu Glu Ala Ala
500 505 510

Ser Val Leu Cys Arg Glu Leu Gln Cys Gly Thr Val Val Ser Ile Leu
515 520 525

Gly Gly Ala His Phe Gly Glu Gly Asn Gly Gln Ile Trp Ala Glu Glu
530 535 540

Phe Gln Cys Glu Gly His Glu Ser His Leu Ser Leu Cys Pro Val Ala
545 550 555 560

Pro Arg Pro Glu Gly Thr Cys Ser His Ser Arg Asp Val Gly Val Val
565 570 575

Cys Ser Arg Tyr Thr Glu Ile Arg Leu Val Asn Gly Lys Thr Pro Cys
580 585 590

Glu Gly Arg Val Glu Leu Lys Thr Leu Gly Ala Trp Gly Ser Leu Cys
595 600 605

Asn Ser His Trp Asp Ile Glu Asp Ala His Val Leu Cys Gln Gln Leu
610 615 620

ES 2 570 665 T3

Lys Cys Gly Val Ala Leu Ser Thr Pro Gly Gly Ala Arg Phe Gly Lys
 625 630 635 640

Gly Asn Gly Gln Ile Trp Arg His Met Phe His Cys Thr Gly Thr Glu
 645 650 655

Gln His Met Gly Asp Cys Pro Val Thr Ala Leu Gly Ala Ser Leu Cys
 660 665 670

Pro Ser Glu Gln Val Ala Ser Val Ile Cys Ser Gly Asn Gln Ser Gln
 675 680 685

Thr Leu Ser Ser Cys Asn Ser Ser Ser Leu Gly Pro Thr Arg Pro Thr
 690 695 700

Ile Pro Glu Glu Ser Ala Val Ala Cys Ile Glu Ser Gly Gln Leu Arg
 705 710 715 720

Leu Val Asn Gly Gly Gly Arg Cys Ala Gly Arg Val Glu Ile Tyr His
 725 730 735

Glu Gly Ser Trp Gly Thr Ile Cys Asp Asp Ser Trp Asp Leu Ser Asp
 740 745 750

Ala His Val Val Cys Arg Gln Leu Gly Cys Gly Glu Ala Ile Asn Ala
 755 760 765

Thr Gly Ser Ala His Phe Gly Glu Gly Thr Gly Pro Ile Trp Leu Asp
 770 775 780

Glu Met Lys Cys Asn Gly Lys Glu Ser Arg Ile Trp Gln Cys His Ser
 785 790 795 800

His Gly Trp Gly Gln Gln Asn Cys Arg His Lys Glu Asp Ala Gly Val
 805 810 815

Ile Cys Ser Glu Phe Met Ser Leu Arg Leu Thr Ser Glu Ala Ser Arg
 820 825 830

Glu Ala Cys Ala Gly Arg Leu Glu Val Phe Tyr Asn Gly Ala Trp Gly
 835 840 845

Thr Val Gly Lys Ser Ser Met Ser Glu Thr Thr Val Gly Val Val Cys
 850 855 860

ES 2 570 665 T3

Arg Gln Leu Gly Cys Ala Asp Lys Gly Lys Ile Asn Pro Ala Ser Leu
 865 870 875 880
 Asp Lys Ala Met Ser Ile Pro Met Trp Val Asp Asn Val Gln Cys Pro
 885 890 895
 Lys Gly Pro Asp Thr Leu Trp Gln Cys Pro Ser Ser Pro Trp Glu Lys
 900 905 910
 Arg Leu Ala Ser Pro Ser Glu Glu Thr Trp Ile Thr Cys Asp Asn Lys
 915 920 925
 Ile Arg Leu Gln Glu Gly Pro Thr Ser Cys Ser Gly Arg Val Glu Ile
 930 935 940
 Trp His Gly Gly Ser Trp Gly Thr Val Cys Asp Asp Ser Trp Asp Leu
 945 950 955 960
 Asp Asp Ala Gln Val Val Cys Gln Gln Leu Gly Cys Gly Pro Ala Leu
 965 970 975
 Lys Ala Phe Lys Glu Ala Glu Phe Gly Gln Gly Thr Gly Pro Ile Trp
 980 985 990
 Leu Asn Glu Val Lys Cys Lys Gly Asn Glu Ser Ser Leu Trp Asp Cys
 995 1000 1005
 Pro Ala Arg Arg Trp Gly His Ser Glu Cys Gly His Lys Glu Asp
 1010 1015 1020
 Ala Ala Val Asn Cys Thr Asp Ile Ser Val Gln Lys Thr Pro Gln
 1025 1030 1035
 Lys Ala Thr Thr Gly Arg Ser Ser Arg Gln Ser Ser Phe Ile Ala
 1040 1045 1050
 Val Gly Ile Leu Gly Val Val Leu Leu Ala Ile Phe Val Ala Leu
 1055 1060 1065
 Phe Phe Leu Thr Lys Lys Arg Arg Gln Arg Gln Arg Leu Ala Val
 1070 1075 1080
 Ser Ser Arg Gly Glu Asn Leu Val His Gln Ile Gln Tyr Arg Glu
 1085 1090 1095
 Met Asn Ser Cys Leu Asn Ala Asp Asp Leu Asp Leu Met Asn Ser

ES 2 570 665 T3

1100

1105

1110

Ser Gly Gly His Ser Glu Pro His
1115 1120

5 <210> 20
<211> 37
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador de PCR

<400> 20
caccgcgcc gccacacgga gccatcaaaa tcatcaa 37

10 <210> 21
<211> 46
<212> ADN
<213> Artificial

15 <220>
<223> Cebador de PCR

<400> 21
ggtaccgga acaagcaaac caatagcaat attgttaat tcctc 46

20 <210> 22
<211> 3556
<212> ADN
<213> Mus musculus

<400> 22

gctttggaat ggggtggacac agaatggttc ttcttggagg tgctggatct cctggttgta 60
aaaggtttgt ccatctaggt ttctttggtg tggctgtgag ctcaattctc agtgcctctg 120
ctgtcactaa cgctcctgga gaaatgaaga aggaactgag actggcgggt ggtgaaaaca 180
actgtagtgg gagagtggaa cttaagatcc atgacaagtg gggcacagtg tgcagtaacg 240
gctggagcat gaatgaagtg tccgtggttt gccagcagct gggatgcccc acttctatta 300
aagcccttgg atgggctaac tccagcgccg gctctggata tatctggatg gacaaagttt 360
cttgtacagg gaatgagtca gctctttggg actgcaaaca tgatgggtgg ggaaagcata 420
actgtaccca tgaaaaagat gctggagtga cctgctcaga tggatctaata ttggagatga 480
gactggtgaa cagtgcgggc caccgatgct taggaagagt agaaataaag ttccagggaa 540
agtgggggac ggtgtgtgac gacaaactca gcaaagatca cgcttctgtg atttgtaaac 600
agcttggatg tggaaagtgcc attagtttct ctggctcagc taaattggga gctggttctg 660
gaccaatctg gctcagatgac ctggcatgca atggaaatga gtcagctctc tgggactgca 720

ES 2 570 665 T3

aacaccgggg atggggcaag cataactgtg accatgctga ggatgtcggg gtgatttget 780
tagagggagc agatctgagc ctgagactag tggatggagt gtccagatgt tcaggaagat 840
tggaagtgag attccaagga gaatggggga ccgtgtgtga tgataactgg gatctccggg 900
atgcttctgt ggtgtgcaag caactgggat gtccaactgc catcagtgcc attggtegag 960
ttaatgccag tgagggatct ggacagattt ggcttgacaa catttcatgc gaaggacatg 1020
aggcaactct ttgggagtgt aaacaccaag agtggggaaa gcattactgt catcatagag 1080
aagacgctgg cgtgacatgt tctgatggag cagatctgga acttagactt gtaggtggag 1140
gcagtegctg tgetggcatt gtggagggtg agattcagaa gctgactggg aagatgtgta 1200
gccgaggctg gacactggca gatgaggatg tggtttgacg acagcttggg tgtggatctg 1260
cgcttcaaac ccaggctaag atctactcta aaactggggc acaaaatagc tggtctcttc 1320
ctggatcttg taatgaaat gaaactactt tttggcaatg caaaaactgg cagtggggcg 1380
gcctttcctg tgataattc gaagaagcca aagttacctg ctcaggccac agggaacca 1440
gactggttgg aggagaaatc ccatgctctg gtcgtgtgga agtgaaacac ggagacgtgt 1500
ggggctccgt ctgtgatttt gacttgtctc tggaaagctgc cagtgtgggtg tgcagggaa 1560
tacaatgtgg aacagtcgtc tctatcctag ggggagcaca ttttgagaa gyaagtggac 1620
agatctgggg tgaagaattc cagtgtagtg gggatgagtc ccatctttca ctatgctcag 1680
tggcgcccc gctagacaga acttgtacc acagcagga tgtcagcgtg gtctgctcac 1740
gatacataga tattcgtctg gcaggggcg agtcctctg tgaggggaaga gtggagctca 1800
agacactcgg agcctggggc ccctctgca gttctcattg ggacatggaa gatgctcatg 1860
tcttatgtca gcagctgaag tgtggggttg cccaatctat tccagaagga gcacattttg 1920
ggaaaggagc tggtcaggtc tggagtcaca tgttccactg cactggaact gaggaacata 1980
taggagattg cctcatgact gctctgggtg cgcgacgtg ttccgaagga caggtggcct 2040
ctgtcatctg etcaggaaac caateccaga cactattgcc atgtagtcca ttgtctccag 2100
tccaaacaac aagctctaca attccaag agagtgaagt tccctgcata gcaagtggcc 2160
agcttcgctt ggtaggtgga ggtggtcgct gcgctggaag agtggaggtc taccacgagg 2220
gctcttgggg caccgtctgt gatgacaatt gggatatgac tgatgccaat gtggtgtgca 2280
agcagctgga ctgtggcgtg gcaattaacg ccactggctc tgcttacttc ggggaaggag 2340
caggagctat ctggetagac gaagtcactc gcactgggaa agagtctcat atttggcagt 2400
gccattcaca tggctgggga cgccataact gcaggcacia agaagatgca ggtgttatct 2460
gctccgagtt catgtctctg aggctgacca acgaagccca caaagaaaac tgcacaggtc 2520
gccttgaagt gttttacaat ggtacatggg gcagtattgg cagttagcaat atgtctccaa 2580

ES 2 570 665 T3

ccactgtggg ggtggtgtgc egtcagctgg gctgtgcaga caacgggact gtgaaaccca 2640
 taccttcaga caagacacca tccaggccca tgtgggtaga tcgtgtgcag tgtccaaaag 2700
 gaggtagacac tttgtggcag tgccccctcgt caccttggaac acagagacag gccagccccct 2760
 cctcccagga gtccctggatc atctgtgaca acaaaataag actccaggaa gggcatacag 2820
 actgttctcgg acgtgtggag atctggcaca aaggttcctg gggaacagtg tgtgatgact 2880
 cctgggatct taatgatgct aaggttgtat gtaagcagtt gggctgtggc caagctgtga 2940
 aggcactaaa agaagcagca tttgggtccag gaactgggcc catatggctc aatgaaatta 3000
 agttagagagg gaatgagtct tccctgtggg attgtcctgc caaacctggg agtcacagcg 3060
 actgtgggca caaagaagat gcttccatcc agtgccctccc aaaaatgact tcagaatcac 3120
 atcatggcac aggtcacccc accctcaagg cactcttggg ttgtggagcc attctattgg 3180
 tccctcctcat tgtcttctc ctgtggactc tgaagegacg acagattcag cgacttacag 3240
 tttcctcaag aggagaggtc ttgatacacc aagttcagta ccaagagatg gattcaaagg 3300
 cggatgatct ggacttgctg aaatcctcgg gggtcattca gaggcacact gagaaggaaa 3360
 atgataattt ataatccact gaggttggag ttttaagaagc cttgacagga cagccagcta 3420
 aatggaacaa gagcccaggc aacgcacgga tgaccacagc tgcactctca tgcagtcctt 3480
 tgtttcctgg aactctgctg aacctgcaaa aaccatattt gtgaatgtga ccacttaata 3540
 gagatgggag actttt 3556

<210> 23
 <211> 3363
 <212> ADN
 <213> Mus musculus
 <400> 23

5

atgggtggac acagaatggt tcttcttggg ggtgctggat ctccctgggtg taaaaggttt 60
 gtccatctag gtttctttgt tgtggctgtg agctcacttc tcagtgcctc tgetgtcact 120
 aacgctcctg gagaaatgaa gaaggaactg agactggcgg gtggtgaaaa caactgtagt 180
 gggagagtgg aacttaagat ccatgacaag tggggcacag tgtgcagtaa cggctggagc 240
 atgaatgaag tgtccgtggt ttgccagcag ctgggatgcc caacttctat taaagccctt 300
 ggatgggcta actccagcgc cggctctgga tatactctgga tggacaaagt ttcttgtaca 360
 gggaaatgagt cagctctttg ggactgcaaa catgatgggt ggggaaagca taactgtacc 420
 catgaaaaag atgctggagt gacctgctca gatggatcta atttggagat gagactggtg 480
 aacagtgcgg gccaccgatg cttaggaaga gtagaaataa agttccaggg aaagtggggg 540
 acggtgtgtg acgacaactt cagcaaagat cacgcttctg tgatttgtaa acagcttggg 600

ES 2 570 665 T3

tgtggaagtg ccattagttt ctctggctca gctaaattgg gagctggttc tggaccaatc 660
 tggctcogatg acctggcatg caatggaaat gagtcagctc tctgggactg caaacaccgg 720
 ggatggggca agcataactg tgaccatgct gaggatgtcg gtgtgatttg cttagagggga 780
 gcagatctga gcctgagact agtggatgga gtgtccagat gttcaggaag attggaagtg 840
 agattccaag gagaatgggg gaccgtgtgt gatgataact gggatctccg ggatgcttct 900
 gtggtgtgca agcaactggg atgtccaact gccatcagtg ccattggtcg agttaatgcc 960
 agtgagggat ctggacagat ttggcttgac aacatttcat gcgaaggaca tgaggcaact 1020
 ctttgggagt gtaaaccacca agagtgggga aagcattact gtcatcatag agaagacgct 1080
 ggcgtgacat gttctgatgg agcagatctg gaacttagac ttgtaggtgg aggcagtcgc 1140
 tgtgctggca ttgtggaggt ggagattcag aagctgactg ggaagatgtg tagccgaggc 1200
 tggacactgg cagatgcgga tgtggtttgc agacagcttg gatgtggatc tgcgcttcaa 1260
 acccaggcta agatctactc taaaactggg gcaacaaata cgtggctctt tccctggatct 1320
 tgtaatggaa atgaaactac tttttggcaa tgcaaaaact ggcagtgggg cggcctttcc 1380
 tgtgataatt tcgaagaagc caaagttacc tgctcaggcc acaggaacc cagactggtt 1440
 ggaggagaaa tcccatgctc tggtcgtgtg gaagtgaac acggagacgt gtggggctcc 1500
 gtctgtgatt ttgacttgtc tctggaagct gccagtgtgg tgtgcagggga attacaatgt 1560
 ggaacagtcg tctctatcct agggggagca cattttggag aaggaagtgg acagatctgg 1620
 ggtgaagaat tccagtgtag tggggatgag tccatcttt cactatgctc agtggcgccc 1680
 ccgctagaca gaacttgtag ccacagcagg gatgtcagcg tagtctgctc acgatacata 1740
 gatattcgtc tggcagggcg cgagtcctcc tgtgagggaa gagtggagct caagacactc 1800
 ggagcctggg gtccccctctg cagttctcat tgggacatgg aagatgctca tgtcttatgt 1860
 cagcagctga agtgtgggggt tgcccaatct attccagaag gagcacattt tgggaaagga 1920
 gctggtcagg tctggagtca catgttccac tgcactggaa ctgaggaaca tataggagat 1980
 tgccatcatga ctgctctggg tgcgcccagc tgttccgaag gacaggtggc ctctgtcatc 2040
 tgctcaggaa accaatccca gacactattg ccatgtagtt cattgtctcc agtccaaaca 2100
 acaagctcta caattccaaa ggagagtgaa gttccctgca tagcaagtgg ccagcttcgc 2160
 ttggtaggtg gaggtggtcg ctgcgctgga agagtggagg tctaccacga gggctcttgg 2220
 ggcaccgtct gtgatgacaa ttgggatatg actgatgcca atgtggtgtg caagcagctg 2280
 gactgtggcg tggcaattaa cgccactggc tctgcttact tcggggaagg agcaggagct 2340
 atctggctag acgaagtcac ctgcactggg aaagagtctc atatttggca gtgccattca 2400

ES 2 570 665 T3

```

catggctggg gacgccataa ctgcaggcac aaagaagatg caggtgttat ctgctccgag 2460
ttcatgtctc tgaggctgac caacgaagcc cacaaagaaa actgcacagg tgccttgaa 2520
gtgttttaca atggtacatg gggcagtatt ggcagtagca atatgtctcc aaccactgtg 2580
gggggtgggtg gccgtcagct gggctgtgca gacaacggga ctgtgaaacc cataccttca 2640
gacaagacac catccaggcc catgtgggta gatcgtgtgc agtgtccaaa aggagttgac 2700
actttgtggc agtgcccctc gtcaccttgg aaacagagac aggccagccc ctctcccag 2760
gagtcttggg tcatctgtga caacaaaata agactccagg aagggcatac agactgttct 2820
ggacgtgtgg agatctggca caaaggttcc tggggaacag tgtgtgatga ctctgggat 2880
cttaatgatg ctaaggttgt atgtaagcag ttgggctgtg gccaaagctgt gaaggcacta 2940
aaagaagcag catttgggcc aggaactggg cccatatggc tcaatgaaat taagtgtaga 3000
gggaatgagt ctteectgtg ggattgtcct gccaaaccgt ggagtcacag cgactgtggg 3060
cacaagaag atgcttccat ccagtgcctc caaaaaatga cttcagaatc acatcatggc 3120
acaggtcacc ccaccctcac ggcactcttg gtttgtggag ccattctatt ggtcctctc 3180
attgtcttcc tctgtggac tctgaagcga cgacagattc agcgacttac agtttctca 3240
agaggagagg tcttgataca tcaagttcag taccaagaga tggattcaaa ggcggatgat 3300
ctggacttgc tgaaatcctc gggggtcatt cagaggcaca ctgagaagga aaatgataat 3360
tta 3363

```

<210> 24
 <211> 1121
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 24

5

```

Met Gly Gly His Arg Met Val Leu Leu Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly
1           5           10           15

Cys Lys Arg Phe Val His Leu Gly Phe Phe Val Val Ala Val Ser Ser
20           25           30

Leu Leu Ser Ala Ser Ala Val Thr Asn Ala Pro Gly Glu Met Lys Lys
35           40           45

Glu Leu Arg Leu Ala Gly Gly Glu Asn Asn Cys Ser Gly Arg Val Glu
50           55           60

Leu Lys Ile His Asp Lys Trp Gly Thr Val Cys Ser Asn Gly Trp Ser
65           70           75           80

```

ES 2 570 665 T3

Met Asn Glu Val Ser Val Val Cys Gln Gln Leu Gly Cys Pro Thr Ser
85 90 95

Ile Lys Ala Leu Gly Trp Ala Asn Ser Ser Ala Gly Ser Gly Tyr Ile
100 105 110

Trp Met Asp Lys Val Ser Cys Thr Gly Asn Glu Ser Ala Leu Trp Asp
115 120 125

Cys Lys His Asp Gly Trp Gly Lys His Asn Cys Thr His Glu Lys Asp
130 135 140

Ala Gly Val Thr Cys Ser Asp Gly Ser Asn Leu Glu Met Arg Leu Val
145 150 155 160

Asn Ser Ala Gly His Arg Cys Leu Gly Arg Val Glu Ile Lys Phe Gln
165 170 175

Gly Lys Trp Gly Thr Val Cys Asp Asp Asn Phe Ser Lys Asp His Ala
180 185 190

Ser Val Ile Cys Lys Gln Leu Gly Cys Gly Ser Ala Ile Ser Phe Ser
195 200 205

Gly Ser Ala Lys Leu Gly Ala Gly Ser Gly Pro Ile Trp Leu Asp Asp
210 215 220

Leu Ala Cys Asn Gly Asn Glu Ser Ala Leu Trp Asp Cys Lys His Arg
225 230 235 240

Gly Trp Gly Lys His Asn Cys Asp His Ala Glu Asp Val Gly Val Ile
245 250 255

Cys Leu Glu Gly Ala Asp Leu Ser Leu Arg Leu Val Asp Gly Val Ser
260 265 270

Arg Cys Ser Gly Arg Leu Glu Val Arg Phe Gln Gly Glu Trp Gly Thr
275 280 285

Val Cys Asp Asp Asn Trp Asp Leu Arg Asp Ala Ser Val Val Cys Lys
290 295 300

Gln Leu Gly Cys Pro Thr Ala Ile Ser Ala Ile Gly Arg Val Asn Ala
305 310 315 320

ES 2 570 665 T3

Ser Glu Gly Ser Gly Gln Ile Trp Leu Asp Asn Ile Ser Cys Glu Gly
 325 330 335

His Glu Ala Thr Leu Trp Glu Cys Lys His Gln Glu Trp Gly Lys His
 340 345 350

Tyr Cys His His Arg Glu Asp Ala Gly Val Thr Cys Ser Asp Gly Ala
 355 360 365

Asp Leu Glu Leu Arg Leu Val Gly Gly Gly Ser Arg Cys Ala Gly Ile
 370 375 380

Val Glu Val Glu Ile Gln Lys Leu Thr Gly Lys Met Cys Ser Arg Gly
 385 390 395 400

Trp Thr Leu Ala Asp Ala Asp Val Val Cys Arg Gln Leu Gly Cys Gly
 405 410 415

Ser Ala Leu Gln Thr Gln Ala Lys Ile Tyr Ser Lys Thr Gly Ala Thr
 420 425 430

Asn Thr Trp Leu Phe Pro Gly Ser Cys Asn Gly Asn Glu Thr Thr Phe
 435 440 445

Trp Gln Cys Lys Asn Trp Gln Trp Gly Gly Leu Ser Cys Asp Asn Phe
 450 455 460

Glu Glu Ala Lys Val Thr Cys Ser Gly His Arg Glu Pro Arg Leu Val
 465 470 475 480

Gly Gly Glu Ile Pro Cys Ser Gly Arg Val Glu Val Lys His Gly Asp
 485 490 495

Val Trp Gly Ser Val Cys Asp Phe Asp Leu Ser Leu Glu Ala Ala Ser
 500 505 510

Val Val Cys Arg Glu Leu Gln Cys Gly Thr Val Val Ser Ile Leu Gly
 515 520 525

Gly Ala His Phe Gly Glu Gly Ser Gly Gln Ile Trp Gly Glu Glu Phe
 530 535 540

Gln Cys Ser Gly Asp Glu Ser His Leu Ser Leu Cys Ser Val Ala Pro
 545 550 555 560

Pro Leu Asp Arg Thr Cys Thr His Ser Arg Asp Val Ser Val Val Cys

ES 2 570 665 T3

				565						570					575			
Ser	Arg	Tyr	Ile	Asp	Ile	Arg	Leu	Ala	Gly	Gly	Glu	Ser	Ser	Cys	Glu			
			580					585						590				
Gly	Arg	Val	Glu	Leu	Lys	Thr	Leu	Gly	Ala	Trp	Gly	Pro	Leu	Cys	Ser			
		595					600					605						
Ser	His	Trp	Asp	Met	Glu	Asp	Ala	His	Val	Leu	Cys	Gln	Gln	Leu	Lys			
	610					615					620							
Cys	Gly	Val	Ala	Gln	Ser	Ile	Pro	Glu	Gly	Ala	His	Phe	Gly	Lys	Gly			
625					630					635					640			
Ala	Gly	Gln	Val	Trp	Ser	His	Met	Phe	His	Cys	Thr	Gly	Thr	Glu	Glu			
				645					650					655				
His	Ile	Gly	Asp	Cys	Leu	Met	Thr	Ala	Leu	Gly	Ala	Pro	Thr	Cys	Ser			
			660					665					670					
Glu	Gly	Gln	Val	Ala	Ser	Val	Ile	Cys	Ser	Gly	Asn	Gln	Ser	Gln	Thr			
		675					680					685						
Leu	Leu	Pro	Cys	Ser	Ser	Leu	Ser	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Ser	Ser	Thr			
	690					695					700							
Ile	Pro	Lys	Glu	Ser	Glu	Val	Pro	Cys	Ile	Ala	Ser	Gly	Gln	Leu	Arg			
705					710					715					720			
Leu	Val	Gly	Gly	Gly	Gly	Arg	Cys	Ala	Gly	Arg	Val	Glu	Val	Tyr	His			
				725					730					735				
Glu	Gly	Ser	Trp	Gly	Thr	Val	Cys	Asp	Asp	Asn	Trp	Asp	Met	Thr	Asp			
			740					745					750					
Ala	Asn	Val	Val	Cys	Lys	Gln	Leu	Asp	Cys	Gly	Val	Ala	Ile	Asn	Ala			
		755					760					765						
Thr	Gly	Ser	Ala	Tyr	Phe	Gly	Glu	Gly	Ala	Gly	Ala	Ile	Trp	Leu	Asp			
	770					775					780							
Glu	Val	Ile	Cys	Thr	Gly	Lys	Glu	Ser	His	Ile	Trp	Gln	Cys	His	Ser			
785					790					795					800			
His	Gly	Trp	Gly	Arg	His	Asn	Cys	Arg	His	Lys	Glu	Asp	Ala	Gly	Val			
				805					810					815				

ES 2 570 665 T3

Ile Cys Ser Glu Phe Met Ser Leu Arg Leu Thr Asn Glu Ala His Lys
820 825 830

Glu Asn Cys Thr Gly Arg Leu Glu Val Phe Tyr Asn Gly Thr Trp Gly
835 840 845

Ser Ile Gly Ser Ser Asn Met Ser Pro Thr Thr Val Gly Val Val Cys
850 855 860

Arg Gln Leu Gly Cys Ala Asp Asn Gly Thr Val Lys Pro Ile Pro Ser
865 870 875 880

Asp Lys Thr Pro Ser Arg Pro Met Trp Val Asp Arg Val Gln Cys Pro
885 890 895

Lys Gly Val Asp Thr Leu Trp Gln Cys Pro Ser Ser Pro Trp Lys Gln
900 905 910

Arg Gln Ala Ser Pro Ser Ser Gln Glu Ser Trp Ile Ile Cys Asp Asn
915 920 925

Lys Ile Arg Leu Gln Glu Gly His Thr Asp Cys Ser Gly Arg Val Glu
930 935 940

Ile Trp His Lys Gly Ser Trp Gly Thr Val Cys Asp Asp Ser Trp Asp
945 950 955 960

Leu Asn Asp Ala Lys Val Val Cys Lys Gln Leu Gly Cys Gly Gln Ala
965 970 975

Val Lys Ala Leu Lys Glu Ala Ala Phe Gly Pro Gly Thr Gly Pro Ile
980 985 990

Trp Leu Asn Glu Ile Lys Cys Arg Gly Asn Glu Ser Ser Leu Trp Asp
995 1000 1005

Cys Pro Ala Lys Pro Trp Ser His Ser Asp Cys Gly His Lys Glu
1010 1015 1020

Asp Ala Ser Ile Gln Cys Leu Pro Lys Met Thr Ser Glu Ser His
1025 1030 1035

His Gly Thr Gly His Pro Thr Leu Thr Ala Leu Leu Val Cys Gly
1040 1045 1050

ES 2 570 665 T3

Ala Ile Leu Leu Val Leu Leu Ile Val Phe Leu Leu Trp Thr Leu
 1055 1060 1065

Lys Arg Arg Gln Ile Gln Arg Leu Thr Val Ser Ser Arg Gly Glu
 1070 1075 1080

Val Leu Ile His Gln Val Gln Tyr Gln Glu Met Asp Ser Lys Ala
 1085 1090 1095

Asp Asp Leu Asp Leu Leu Lys Ser Ser Gly Val Ile Gln Arg His
 1100 1105 1110

Thr Glu Lys Glu Asn Asp Asn Leu
 1115 1120

<210> 25
 <211> 3639
 <212> ADN
 <213> Mus musculus
 <400> 25

5

gctttggaat ggggtggacac agaatggttc ttcttggagg tgctggatct cctggttgta 60
 aaaggtttgt ccatctaggt ttctttgttg tggctgtgag ctcacttctc agtgccctctg 120
 ctgtcactaa cgctcctgga gaaatgaaga aggaactgag actggcgggt ggtgaaaaca 180
 actgtagtgg gagagtggaa cttaagatcc atgacaagtg gggcacagtg tgcagtaacg 240
 gctggagcat gaatgaagtg tccgtggttt gccagcagct gggatgcccc acttctatta 300
 aagcccttgg atgggctaac tccagcgccg gctctggata tatctggatg gacaaagttt 360
 cttgtacagg gaatgagtca gctctttggg actgcaaaca tgatgggtgg ggaaagcata 420
 actgtaccca tgaaaaagat gctggagtga cctgctcaga tggatctaatt ttggagatga 480
 gactggtgaa cagtgcgggc caccgatgct taggaagagt agaaataaag ttccagggaa 540
 agtgggggac ggtgtgtgac gacaacttca gcaaagatca cgcttctgtg atttgtaaac 600
 agcttggatg tggaagtgcc attagtttct ctggctcagc taaattggga gctggttctg 660
 gaccaatctg gctcgatgac ctggcatgca atggaaatga gtcagctctc tgggactgca 720
 aacaccgggg atggggcaag cataactgtg accatgctga ggatgtcggg gtgatttctg 780
 tagagggagc agatctgagc ctgagactag tggatggagt gtccagatgt tcaggaagat 840
 tggaagtgag attccaagga gaatggggga ccgtgtgtga tgataactgg gatctccggg 900
 atgcttctgt ggtgtgcaag caactgggat gtccaactgc catcagtgcc attggtcgag 960
 ttaatgccag tgagggatct ggacagattt ggcttgacaa catttcatgc gaaggacatg 1020

ES 2 570 665 T3

aggcaactct ttgggagtgt aaacaccaag agtggggaaa gcattactgt catcatagag 1080
 aagacgctgg cgtgacatgt tctgatggag cagatctgga acttagactt gtaggtggag 1140
 gcagtcgctg tgctggcatt gtggaggtgg agattcagaa gctgactggg aagatgtgta 1200
 gccgaggtcg gacactggca gatgcggtatg tggtttgag acagcttggg tgtggatctg 1260
 cgcttcaaac ccaggctaag atctacteta aaactggggc acaaaatagc tggtctcttc 1320
 ctggatcttg taatggaaat gaaactactt tttggcaatg caaaaactgg cagtggggcg 1380
 gcctttcctg tgataatctc gaagaagcca aagttacctg ctcaggccac agggaaacca 1440
 gactggttgg aggagaaatc ccatgctctg gtcgtgtgga aatgaaacac ggagacgtgt 1500
 ggggctccgt ctgtgatttt gacttgtctc tggaaactgc cagtgtggtg tgcaggggat 1560
 tacaatgtgg aacagtcgtc tctatcctag ggggagcaca ttttgagaa ggaagtggac 1620
 agatctgggg tgaagaatc cagtgtagtg gggatgagtc ccatcttca ctatgctcag 1680
 tggcgcccc gctagacaga acttgtacct acagcagggg tgtcagcgtg gtctgctcac 1740
 gatacataga tattcgtctg gcaggcggcg agtcctcctg tgaggggaaga gtggagctca 1800
 agacactcgg agcctggggc cccctctgca gttctcattg ggacatggaa gatgctcatg 1860
 tcttatgtca gcagctgaag tgtgggggtg cccaatctat tccagaagga gcacattttg 1920
 ggaaaggagc tggtcaggtc tggagtcaca tgttccactg cactggaact gaggaacata 1980
 taggagattg cctcatgact gctctgggtg cgccgacgtg ttccgaagga caggtggcct 2040
 ctgctcatctg ctcaggaaac caatcccaga cactattgcc atgtagttca ttgtctccag 2100
 tocaaacaac aagctctaca attccaaagg agagtgaagt tccctgcata gcaagtggcc 2160
 agcttcgctt ggtaggtgga ggtggctcgt gcgctggaag agtggaggtc taccacgagg 2220
 gctcttgggg caccgtctgt gatgacaatt gggatatgac tgatgccaat gtggtgtgca 2280
 agcagctgga ctgtggcgtg gcaattaacg ccactggctc tgcttacttc ggggaaggag 2340
 caggagctat ctggctagac gaagtcactc gcaactggga agagtctcat atttggcagt 2400
 gccattcaca tggctgggga cgccataact gcaggcaca agaagatgca ggtgttatct 2460
 gctccgagtt catgtctctg aggctgacca acgaagccca caaagaaaac tgcacaggtc 2520
 gccttgaagt gttttacaat ggtacatggg gcagtattgg cagtagcaat atgtctccaa 2580
 ccactgtggg ggtggtgtgc cgtcagctgg gctgtgcaga caacgggact gtgaaacca 2640
 taecttcaga caagacacca tocaggccca tgtgggtaga tcgtgtgcag tgtccaaaag 2700
 gagttgacac tttgtggcag tgcccctcgt caccttgga acagagacag gccagcccct 2760
 cctcccagga gtccctggatc atctgtgaca acaaaataag actccaggaa gggcatacag 2820
 actgttctgg acgtgtggag atctggcaca aaggttctct gggaaacagt tgtgatgact 2880

ES 2 570 665 T3

cctgggatct taatgatgct aaggttgtat gtaagcagtt gggctgtggc caagctgtga 2940
 aggcactaaa agaagcagca ttgggtccag gaactgggcc catatggctc aatgaaatta 3000
 agtgtagagg gaatgagtct tccctgtggg attgtcctgc caaacctggg agtcacagcg 3060
 actgtgggca caaagaagat gcttccatcc agtgcctccc caaaatgact tcagaatcac 3120
 atcatggcac aggtcacccc accctcacgg cactcttggg ttgtggagcc attctattgg 3180
 tectctcat tgtcttctc ctgtggactc tgaagcgacg acagattcag cgacttacag 3240
 tttcctcaag aggagaggtc ttgatacatc aagttcagta ccaagagatg gattcaaagg 3300
 cggatgatct ggacttgctg aaatcctcgg aaaattccaa caattcatat gattttaatg 3360
 atgatggact gacatctttg tctaaatata ttcctatttc tgggaattaaa aaggggtcat 3420
 tcagaggcac actgagaagg aaaatgataa tttataatcc actgaggttg gagtttaaga 3480
 agccttgaca ggacagccag ctaaattggaa caagagccca ggcaacgcac ggatgaccac 3540
 agctgcatct tcatgcagtc ctttgtttcc tggaaactctg ctgaacctgc aaaaaccata 3600
 tttgtgaatg tgaccactta atagagatgg gagactttt 3639

<210> 26
 <211> 3477
 <212> ADN
 <213> Mus musculus
 <400> 26

5

atgggtggac acagaatggt tcttcttggg ggtgctggat ctcttggttg taaaaggttt 60
 gtccatctag gtttctttgt tgtggctgtg agctcacttc tcagtgcctc tgetgtcact 120
 aacgctcctg gagaaatgaa gaaggaactg agactggcgg gtggtgaaaa caactgtagt 180
 gggagagtgg aacttaagat ccatgacaag tggggcacag tgtgcagtaa cggctggagc 240
 atgaatgaag tgcctgtggg ttgccagcag ctgggatgcc caacttctat taaagccctt 300
 ggatgggcta actccagcgc cggctctgga tatatctgga tggacaaagt ttcttgtaca 360
 gggaatgagt cagctctttg ggactgcaaa catgatgggt ggggaaagca taactgtacc 420
 catgaaaaag atgctggagt gacctgctca gatggatcct atttggagat gagactgggtg 480
 aacagtgcgg gccaccgatg cttaggaaga gtagaaataa agttccaggg aaagtggggg 540
 acggtgtgtg acgacaactt cagcaaagat cacgcttctg tgatttgtaa acagcttggg 600
 tgtggaagtg ccattagttt ctctggctca gctaaattgg gagctgggtc tggaccaatc 660
 tggctcgatg acctggcatg caatggaaat gagtcagctc tctgggactg caaacaccgg 720
 ggatggggca agcataactg tgaccatgct gaggatgtcg gtgtgatttg cttagagggg 780
 gcagatctga gcctgagact agtggatgga gtgtccagat gttcaggaag attggaagtg 840

ES 2 570 665 T3

agattccaag gagaatgggg gaccgtgtgt gatgataact gggatctccg ggatgcttct 900
 gtgggtgtgca agcaactggg atgtccaact gccatcagtg ccattggteg agttaatgcc 960
 agtgagggat ctggacagat ttggcttgac aacatttcat gcgaaggaca tgaggcaact 1020
 ctttgggagt gtaaacacca agagtgggga aagcattact gtcacatag agaagacgct 1080
 ggcgtgacat gttctgatgg agcagatctg gaacttagac ttgtaggtgg aggcagtcgc 1140
 tgtgctggca ttgtggaggt ggagattcag aagctgactg ggaagatgtg tagccgagggc 1200
 tggacactgg cagatgcgga tgtggtttgc agacagcttg gatgtggatc tgcgcttcaa 1260
 acccaggcta agatctactc taaaactggg gcaacaaata cgtggctctt tctcggatct 1320
 tgtaatggaa atgaaactac tttttggcaa tgcaaaaact ggcagtgggg cggcctttcc 1380
 tgtgataatt tcgaagaagc caaagttacc tgctcagggc acaggaacc cagactgggt 1440
 ggaggagaaa tcccatgctc tggctgtgtg gaaatgaaac acggagacgt gtggggctcc 1500
 gtctgtgatt ttgacttgtc tctggaagct gccagtgtgg tgtgcagggc attacaatgt 1560
 ggaacagtcg tctctatcct agggggagca cattttggag aaggaagtgg acagatctgg 1620
 ggtgaagaat tccagtgtag tgggatgag tcccatctt cactatgctc agtggcgccc 1680
 ccgctagaca gaacttgtac ccacagcagg gatgtcagcg tagtctgctc acgatacata 1740
 gatattcgtc tggcagggcg cgagtcctcc tgtgagggaa gagtggagct caagacactc 1800
 ggagcctggg gtcccctctg cagttctcat tgggacatgg aagatgctca tgtcttatgt 1860
 cagcagctga agtgtggggt tgcccaatct attccagaag gagcacattt tgggaaagga 1920
 gctggtcagg tctggagtca catgttccac tgcaactggaa ctgaggaaca tataggagat 1980
 tgccatga ctgctctggg tgcgccgacg tgttccgaag gacaggtggc ctctgtcatc 2040
 tgctcaggaa accaatccca gacactattg ccagttagtt cattgtctcc agtccaaaca 2100
 acaagctcta caattccaaa ggagagtga gttccctgca tagcaagtgg ccagcttcgc 2160
 ttggtaggtg gaggtggteg ctgcgctgga agagtggagg tctaccacga gggctcttgg 2220
 ggcaccgtct gtgatgacaa ttgggatatg actgatgcca atgtgggtgtg caagcagctg 2280
 gactgtggcg tggcaattaa cgccactggc tctgcttact tcggggaagg agcaggagct 2340
 atctggctag acgaagtcac ctgcactggg aaagagtctc atatttggca gtgccattca 2400
 catggctggg gacgccataa ctgcaggcac aaagaagatg caggtgttat ctgctccgag 2460
 ttcattgtctc tgaggetgac caacgaagcc cacaaagaaa actgcacagg tcgccttgaa 2520
 gtgttttaca atggtacatg gggcagtatt ggcagtagca atatgtctcc aaccactgtg 2580
 ggggtggtgt gccgtcagct gggctgtgca gacaacggga ctgtgaaacc cataccttca 2640

ES 2 570 665 T3

gacaagacac catccaggcc catgtgggta gatcgtgtgc agtgtccaaa aggagttgac 2700
actttgtggc agtgcccctc gtcaccttgg aaacagagac aggccagccc ctccctccag 2760
gagtcctgga tcatctgtga caacaaaata agactccagg aagggcatac agactgttct 2820
ggacgtgtgg agatctggca caaaggttcc tggggaacag tgtgtgatga ctccctgggat 2880
cttaatgatg ctaaggttgt atgtaagcag ttgggctgtg gccaaagctgt gaaggcacta 2940
aaagaagcag catttggtcc aggaactggg cccatatggc tcaatgaaat taagtgtaga 3000
gggaatgagt ctccctgtg ggattgtcct gccaaaccgt ggagtcacag cgactgtggg 3060
caciaagaag atgcttccat ccagtgctc cccaaaatga cttcagaatc acatcatggc 3120
acaggtcacc ccaccctcac ggcactcttg gtttgggag ccattctatt ggtcctctc 3180
attgtcttcc tctgtggac tctgaagcga cgacagattc agcgacttac agtttctca 3240
agaggagagg tcttgataca tcaagttcag taccaagaga tggattcaaa ggcggatgat 3300
ctggacttgc tgaaatectc ggaaaattcc aacaattcat atgattttaa tgatgatgga 3360
ctgacatctt tgtctaaata tcttctatt tctggaatta aaaaggggtc attcagaggc 3420
aactgagaa ggaaaatgat aatttataat ccaactgaggt tggagttaa gaagcct 3477

<210> 27
<211> 1159
<212> PRT
5 <213> Mus musculus
<400> 27

Met Gly Gly His Arg Met Val Leu Leu Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly
1 5 10 15

Cys Lys Arg Phe Val His Leu Gly Phe Phe Val Val Ala Val Ser Ser
20 25 30

Leu Leu Ser Ala Ser Ala Val Thr Asn Ala Pro Gly Glu Met Lys Lys
35 40 45

Glu Leu Arg Leu Ala Gly Gly Glu Asn Asn Cys Ser Gly Arg Val Glu
50 55 60

Leu Lys Ile His Asp Lys Trp Gly Thr Val Cys Ser Asn Gly Trp Ser
65 70 75 80

Met Asn Glu Val Ser Val Val Cys Gln Gln Leu Gly Cys Pro Thr Ser
85 90 95

Ile Lys Ala Leu Gly Trp Ala Asn Ser Ser Ala Gly Ser Gly Tyr Ile

ES 2 570 665 T3

100 105 110

Trp Met Asp Lys Val Ser Cys Thr Gly Asn Glu Ser Ala Leu Trp Asp
115 120 125

Cys Lys His Asp Gly Trp Gly Lys His Asn Cys Thr His Glu Lys Asp
130 135 140

Ala Gly Val Thr Cys Ser Asp Gly Ser Asn Leu Glu Met Arg Leu Val
145 150 155 160

Asn Ser Ala Gly His Arg Cys Leu Gly Arg Val Glu Ile Lys Phe Gln
165 170 175

Gly Lys Trp Gly Thr Val Cys Asp Asp Asn Phe Ser Lys Asp His Ala
180 185 190

Ser Val Ile Cys Lys Gln Leu Gly Cys Gly Ser Ala Ile Ser Phe Ser
195 200 205

Gly Ser Ala Lys Leu Gly Ala Gly Ser Gly Pro Ile Trp Leu Asp Asp
210 215 220

Leu Ala Cys Asn Gly Asn Glu Ser Ala Leu Trp Asp Cys Lys His Arg
225 230 235 240

Gly Trp Gly Lys His Asn Cys Asp His Ala Glu Asp Val Gly Val Ile
245 250 255

Cys Leu Glu Gly Ala Asp Leu Ser Leu Arg Leu Val Asp Gly Val Ser
260 265 270

Arg Cys Ser Gly Arg Leu Glu Val Arg Phe Gln Gly Glu Trp Gly Thr
275 280 285

Val Cys Asp Asp Asn Trp Asp Leu Arg Asp Ala Ser Val Val Cys Lys
290 295 300

Gln Leu Gly Cys Pro Thr Ala Ile Ser Ala Ile Gly Arg Val Asn Ala
305 310 315 320

Ser Glu Gly Ser Gly Gln Ile Trp Leu Asp Asn Ile Ser Cys Glu Gly
325 330 335

His Glu Ala Thr Leu Trp Glu Cys Lys His Gln Glu Trp Gly Lys His
340 345 350

ES 2 570 665 T3

Tyr Cys His His Arg Glu Asp Ala Gly Val Thr Cys Ser Asp Gly Ala
 355 360 365

Asp Leu Glu Leu Arg Leu Val Gly Gly Gly Ser Arg Cys Ala Gly Ile
 370 375 380

Val Glu Val Glu Ile Gln Lys Leu Thr Gly Lys Met Cys Ser Arg Gly
 385 390 395 400

Trp Thr Leu Ala Asp Ala Asp Val Val Cys Arg Gln Leu Gly Cys Gly
 405 410 415

Ser Ala Leu Gln Thr Gln Ala Lys Ile Tyr Ser Lys Thr Gly Ala Thr
 420 425 430

Asn Thr Trp Leu Phe Pro Gly Ser Cys Asn Gly Asn Glu Thr Thr Phe
 435 440 445

Trp Gln Cys Lys Asn Trp Gln Trp Gly Gly Leu Ser Cys Asp Asn Phe
 450 455 460

Glu Glu Ala Lys Val Thr Cys Ser Gly His Arg Glu Pro Arg Leu Val
 465 470 475 480

Gly Gly Glu Ile Pro Cys Ser Gly Arg Val Glu Met Lys His Gly Asp
 485 490 495

Val Trp Gly Ser Val Cys Asp Phe Asp Leu Ser Leu Glu Ala Ala Ser
 500 505 510

Val Val Cys Arg Glu Leu Gln Cys Gly Thr Val Val Ser Ile Leu Gly
 515 520 525

Gly Ala His Phe Gly Glu Gly Ser Gly Gln Ile Trp Gly Glu Glu Phe
 530 535 540

Gln Cys Ser Gly Asp Glu Ser His Leu Ser Leu Cys Ser Val Ala Pro
 545 550 555 560

Pro Leu Asp Arg Thr Cys Thr His Ser Arg Asp Val Ser Val Val Cys
 565 570 575

Ser Arg Tyr Ile Asp Ile Arg Leu Ala Gly Gly Glu Ser Ser Cys Glu
 580 585 590

ES 2 570 665 T3

Gly Arg Val Glu Leu Lys Thr Leu Gly Ala Trp Gly Pro Leu Cys Ser
595 600 605

Ser His Trp Asp Met Glu Asp Ala His Val Leu Cys Gln Gln Leu Lys
610 615 620

Cys Gly Val Ala Gln Ser Ile Pro Glu Gly Ala His Phe Gly Lys Gly
625 630 635 640

Ala Gly Gln Val Trp Ser His Met Phe His Cys Thr Gly Thr Glu Glu
645 650 655

His Ile Gly Asp Cys Leu Met Thr Ala Leu Gly Ala Pro Thr Cys Ser
660 665 670

Glu Gly Gln Val Ala Ser Val Ile Cys Ser Gly Asn Gln Ser Gln Thr
675 680 685

Leu Leu Pro Cys Ser Ser Leu Ser Pro Val Gln Thr Thr Ser Ser Thr
690 695 700

Ile Pro Lys Glu Ser Glu Val Pro Cys Ile Ala Ser Gly Gln Leu Arg
705 710 715 720

Leu Val Gly Gly Gly Gly Arg Cys Ala Gly Arg Val Glu Val Tyr His
725 730 735

Glu Gly Ser Trp Gly Thr Val Cys Asp Asp Asn Trp Asp Met Thr Asp
740 745 750

Ala Asn Val Val Cys Lys Gln Leu Asp Cys Gly Val Ala Ile Asn Ala
755 760 765

Thr Gly Ser Ala Tyr Phe Gly Glu Gly Ala Gly Ala Ile Trp Leu Asp
770 775 780

Glu Val Ile Cys Thr Gly Lys Glu Ser His Ile Trp Gln Cys His Ser
785 790 795 800

His Gly Trp Gly Arg His Asn Cys Arg His Lys Glu Asp Ala Gly Val
805 810 815

Ile Cys Ser Glu Phe Met Ser Leu Arg Leu Thr Asn Glu Ala His Lys
820 825 830

ES 2 570 665 T3

Glu Asn Cys Thr Gly Arg Leu Glu Val Phe Tyr Asn Gly Thr Trp Gly
 835 840 845
 Ser Ile Gly Ser Ser Asn Met Ser Pro Thr Thr Val Gly Val Val Cys
 850 855 860
 Arg Gln Leu Gly Cys Ala Asp Asn Gly Thr Val Lys Pro Ile Pro Ser
 865 870 875 880
 Asp Lys Thr Pro Ser Arg Pro Met Trp Val Asp Arg Val Gln Cys Pro
 885 890 895
 Lys Gly Val Asp Thr Leu Trp Gln Cys Pro Ser Ser Pro Trp Lys Gln
 900 905 910
 Arg Gln Ala Ser Pro Ser Ser Gln Glu Ser Trp Ile Ile Cys Asp Asn
 915 920 925
 Lys Ile Arg Leu Gln Glu Gly His Thr Asp Cys Ser Gly Arg Val Glu
 930 935 940
 Ile Trp His Lys Gly Ser Trp Gly Thr Val Cys Asp Asp Ser Trp Asp
 945 950 955 960
 Leu Asn Asp Ala Lys Val Val Cys Lys Gln Leu Gly Cys Gly Gln Ala
 965 970 975
 Val Lys Ala Leu Lys Glu Ala Ala Phe Gly Pro Gly Thr Gly Pro Ile
 980 985 990
 Trp Leu Asn Glu Ile Lys Cys Arg Gly Asn Glu Ser Ser Leu Trp Asp
 995 1000 1005
 Cys Pro Ala Lys Pro Trp Ser His Ser Asp Cys Gly His Lys Glu
 1010 1015 1020
 Asp Ala Ser Ile Gln Cys Leu Pro Lys Met Thr Ser Glu Ser His
 1025 1030 1035
 His Gly Thr Gly His Pro Thr Leu Thr Ala Leu Leu Val Cys Gly
 1040 1045 1050
 Ala Ile Leu Leu Val Leu Leu Ile Val Phe Leu Leu Trp Thr Leu
 1055 1060 1065
 Lys Arg Arg Gln Ile Gln Arg Leu Thr Val Ser Ser Arg Gly Glu

ES 2 570 665 T3

	1070					1075						1080			
	Val	Leu	Ile	His	Gln	Val	Gln	Tyr	Gln	Glu	Met	Asp	Ser	Lys	Ala
	1085					1090						1095			
	Asp	Asp	Leu	Asp	Leu	Leu	Lys	Ser	Ser	Glu	Asn	Ser	Asn	Asn	Ser
	1100						1105					1110			
	Tyr	Asp	Phe	Asn	Asp	Asp	Gly	Leu	Thr	Ser	Leu	Ser	Lys	Tyr	Leu
	1115						1120					1125			
	Pro	Ile	Ser	Gly	Ile	Lys	Lys	Gly	Ser	Phe	Arg	Gly	Thr	Leu	Arg
	1130						1135					1140			
	Arg	Lys	Met	Ile	Ile	Tyr	Asn	Pro	Leu	Arg	Leu	Glu	Phe	Lys	Lys
	1145						1150					1155			

Pro

5
 <210> 28
 <211> 26
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Cebador de PCR

<400> 28
 caccggaatg agcaaactca gaatgg 26

10
 <210> 29
 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Artificial

15
 <220>
 <223> Cebador de PCR

<400> 29
 tgctccgta cctagtccag gtctcatca aggtatctta 40

20
 <210> 30
 <211> 3414
 <212> ADN
 <213> Mono verde africano

<400> 30

atgagcaaac tcagaatggt gctacttgaa gactctggat ctgctgacgt cagaagacat 60
 tttgtcaact tgagtccctt cactattgct gtggctttac ttctccgtgc ctgttttgtc 120

ES 2 570 665 T3

accagttctc ttggaggaac aaccaaggag ctgaggctag tggatggtga aaacaagtgt 180
 agtgggagag tggaaagtga aatccaggag gagtggggaa cgggtgtgtaa taatggctgg 240
 agcatggaag cagtctctgt gatttgtaac cagctgggat gtccaactgc tatcaaagcc 300
 actggatggg ctaattccag tgcaggttct ggacgcattt ggatggatca tgtttcttgt 360
 cgtgggaatg agtcagctct ttgggactgc aacatgatg gatggggaaa gcatagtaac 420
 tgtactcacc aacaagatgc tggagtgact tgctcagatg gatccgattt ggaaatgagg 480
 ctgacgaatg gagggaatat gtgttctgga agaatagaga tcaaattcca aggacagtgg 540
 ggaacagtgt gtgatgataa cttcaacatc aatcatgcat ctgtggtttg taaacaactt 600
 gaatgtggaa gtgctgtcag tttctctggt tcagctaatt ttggagaagg ctctggacca 660
 atctggtttg atgatcttat atgcaacgga aatgagtcag ctctctggaa ctgcaaacat 720
 caaggatggg gaaagcataa ctgtgatcat gctgaggatg ctggagtgat ttgctcaaag 780
 ggagcagatc tgagcctgag actggttagat ggagtcactg aatgttcagg aagattagaa 840
 gtgagattcc aaggagaatg ggggacaata tgtgatgacg gctgggacag tcatgatgct 900
 gctgtggcat gcaagcaact gggatgtcca actgctatca ccgccattgg tcgagttaac 960
 gccagtgagg gatttggaca catctggctt gacagtgttt cttgccaggg acatgaacct 1020
 gcggtctggc aatgtaaaca ccatgaatgg gaaaagcatt attgcaatca caatgaagat 1080
 gctggcgtaa catgttctga tggatcagat ctggagctaa gacttagagg tggaggcagc 1140
 cgctgtgctg ggacagttga ggtggagatt cagagactgt tagggaaggt gtgtgacaga 1200
 ggctggggac tgaagaagc tgatgtggtt tgcaggcagc tgggatgtgg atctgcactc 1260
 aaaacatcct atcaagtata ctccaaaatc caggcaacaa acatgtggct gtttctaagt 1320
 agctgtaacg gaaatgaaac ttctctttgg gactgcaaga actggcaatg ggggtggactt 1380
 acctgtgatc actatgaaga agccaaaatt acctgctcag cccacagggg acccagactg 1440
 gttggaggag acattccctg ttctggacgc gttgaagtga agcatgggta cacatggggc 1500
 tccgtctgtg attcggattt ctctctggaa gctgccagcg ttctatgcag ggaattacag 1560
 tgtggcacag tcgtctctat cctgggggga gctcactttg gagagggaaa tggacagatc 1620
 tgggctgaag aattccagtg tgagggacat gagtccatc tttcactctg cccagtagca 1680
 ccccgcccag aaggaacttg tagccacagc agggatgttg gagtagtctg ctcaagatac 1740
 acagaaattc gcttggtgaa tggcaagacc ccatgtgagg gcagagtgga gctcaaacg 1800
 cttaatgcct ggggatccct ctgcaactct cactgggaca tagaagatgc ccacgttctt 1860
 tgccaacaac ttaaatgtgg agttgccctt tctacccoag gaggagcaca ttttgaaaa 1920
 ggaatggtc aggtctggag gcatatgttt cactgcactg ggactgagca gcacatggga 1980

ES 2 570 665 T3

gattgtectg taactgctct ggggtgctca ctatgtcett cagggcaagt ggcctctgta 2040
 atttgctcag gaaaccagtc ccaaactg tectcgtgca attcatcadc tctgggccc 2100
 acaaggccta ccattccaga agaaagtgt gtggcctgca tagagagtgg tcaacttcgc 2160
 ttggtaaattg gaggaggtcg ctgtgctggg agagtagaga tttatcatga gggctcctgg 2220
 ggcaccatct gtgatgacag ctgggacctg agcgatgccc acgtggtgtg cagacagctg 2280
 ggctgtggag aggccattaa tgccactggt tctgctcatt ttggagaagg aacagggccc 2340
 atctggctgg atgagatgaa atgcaatgga aaagaatecc gcatttggca gtgccattca 2400
 catggctggg ggcagcaaaa ctgcaggcac aaggaggatg caggagtat ctgctcagag 2460
 ttcattgtctc tgagactgac cagtgaagcc agcagagagg cctgtgcagg gcgtctagaa 2520
 gttttttaca acggagcttg gggcagtggt ggcaggagta acatgtctga aaccactgtg 2580
 ggtgtggtgt gcaggcagct gggctgtgca gacaaaggga aatcaaccc tgcattctta 2640
 gacaaggcca tgtccattcc catgtgggtg gacaatgttc agtgtccaaa aggacctgac 2700
 acgctgtggc agtgcccadc atctccatgg gagaagagac tggccaggcc ctgaggagg 2760
 acctggatca catgtgacaa caagatgaga ctacaagaag gaccacttc ctgttctgga 2820
 cgtgtggaga tctggcacgg aggttctctg gggacagtgt gtgatgactc ctgggacttg 2880
 aacgatgctc aggtggtgtg tcaacaactt ggctgtggtc cagctttgaa agcattcaaa 2940
 gaagcagagt ttggtcaggg gactggaccc atatggctca atgaagtgaa gtgcaaaggg 3000
 aatgagtctt ccttgtggga ttgtcctgcc agacgctggg gccacagtga gtgtggacac 3060
 aaggaagacg ctgcagtgaa ttgcacagat atttcaacga acaaaacccc acaaaaagcc 3120
 acaacaggtc agtcatccct tattgcagtc ggaatecctg gagttgttct cttggtcatt 3180
 ttctgctcat tattcttgac tcaaaagcga agacagagac agcggcttac agtttctca 3240
 agaggagaga acttagtcca ccaaattcaa taccgggaga tgaattcttg cctgaatgca 3300
 gatgatctgg acctaatgaa ttccctcagga ggccattctg aggcacactg aaaaggaaaa 3360
 tgggaattta taaccagtg agccttgaag ataccttgat gaagacctgg acta 3414

<210> 31
 <211> 3348
 <212> ADN
 <213> Mono verde africano

5

<400> 31

atgagcaaac tcagaatggt gctacttgaa gactctggat ctgctgacgt cagaagacat 60
 tttgtcaaot tgagtccect cactattgct gtggtcttac ttctccgtgc ctgttttctc 120
 accagttctc ttggaggaac aaccaaggag ctgaggctag tggatggtga aaacaagtgt 180

ES 2 570 665 T3

agtgggagag tggaaagtga aatccaggag gagtggggaa cgggtgtgtaa taatggctgg 240
 agcatggaag cagtctctgt gatttgtaac cagctgggat gtccaactgc tatcaaagcc 300
 actggatggg ctaattccag tgcaggttct ggacgcattt ggatggatca tgtttcttgt 360
 cgtgggaatg agtcagctct ttgggactgc aaacatgatg gatggggaaa gcatagtaac 420
 tgtactcacc aacaagatgc tggagtgaact tgcctcagatg gatccgattt ggaaatgagg 480
 ctgacgaatg gagggaatat gtgttctgga agaatagaga tcaaattcca aggacagtgg 540
 ggaacagtgt gtgatgataa cttcaacatc aatcatgcat ctgtggtttg taaacaactt 600
 gaatgtggaa gtgctgtcag tttctctggt tcagctaatt ttggagaagg ctctggacca 660
 atctggtttg atgatcttat atgcaacgga aatgagtcag ctctctggaa ctgcaaacat 720
 caaggatggg gaaagcataa ctgtgatcat gctgaggatg ctggagtgat ttgctcaaag 780
 ggagcagatc tgagcctgag actggtagat ggagtcactg aatgttcagg aagattagaa 840
 gtgagattcc aaggagaatg ggggacaata tgtgatgacg gctgggacag tcatgatgct 900
 gctgtggcat gcaagcaact gggatgtcca actgctatca ccgccattgg tcgagttaac 960
 gccagtgagg gatttggaca catctggctt gacagtgttt cttgccaggg acatgaacct 1020
 gcggtctggc aatgtaaaca ccatgaatgg ggaaagcatt attgcaatca caatgaagat 1080
 gctggcgtaa catgttctga tggatcagat ctggagctaa gacttagagg tggaggcagc 1140
 cgctgtgctg ggacagttga ggtggagatt cagagactgt tagggaagggt gtgtgacaga 1200
 ggctggggac tgaaagaagc tgatgtggtt tgcaggcagc tgggatgtgg atctgcactc 1260
 aaaacatcct atcaagtata ctccaaaatc caggcaacaa acatgtggct gtttctaagt 1320
 agctgtaacg gaaatgaaac ttctctttgg gactgcaaga actggcaatg ggggtggactt 1380
 acctgtgatc actatgaaga agccaaaatt acctgctcag cccacagga acccagactg 1440
 gttggaggag acattccctg ttctggacgc gttgaagtga agcatggtga cacatggggc 1500
 tccgtctgtg attcggattt ctctctggaa gctgccagcg ttctatgcag ggaattacag 1560
 tgtggcacag tcgtctctat cctgggggga gctcactttg gagagggaaa tggacagatc 1620
 tgggctgaag aattccagtg tgagggacat gagtcccatc tttcactctg cccagtagca 1680
 ccccgccag aaggaacttg tagccacagc agggatgttg gagtagtctg ctcaagatac 1740
 acagaaattc gcttggtgaa tggcaagacc ccatgtgagg gcagagtgga gctcaaacg 1800
 cttaatgcct ggggatccct ctgcaactct cactgggaca tagaagatgc ccacgttctt 1860
 tgccaacaac ttaaatgtgg agttgccctt tctaccagcagg gagagcaca ttttggaaaa 1920
 ggaaatggtc aggtctggag gcatatgttt cactgcactg ggactgagca gcacatggga 1980

ES 2 570 665 T3

gattgtcctg taactgctct ggggtcctca ctatgtcctt cagggcaagt ggcctctgta 2040
 atttgcctcag gaaaccagtc ccaaactg tctctgtgca attcatcctc tctgggccc 2100
 acaaggccta ccattccaga agaaagtget gtggcctgca tagagagtgg tcaacttcgc 2160
 ttggtaaattg gaggaggtcg ctgtgctggg agagtagaga tttatcatga gggctcctgg 2220
 ggcaccatct gtgatgacag ctgggacctg agcgatgcc acgtgggtgtg cagacagctg 2280
 ggctgtggag aggccattaa tgccactggg tctgctcatt ttggagaagg aacaggggccc 2340
 atctggctgg atgagatgaa atgcaatgga aaagaatccc gcatttggca gtgccattca 2400
 catggctggg ggcagcaaaa ctgcaggcac aaggaggatg caggagttat ctgctcagag 2460
 ttcattgtctc tgagactgac cagtgaagcc agcagagagg cctgtgcagg gcgtctagaa 2520
 gttttttaca acggagcttg gggcagtgtt ggcaggagta acatgtctga aaccactgtg 2580
 ggtgtgggtg gcaggcagct gggctgtgca gacaaaggga aaatcaaccc tgcattctta 2640
 gacaaggcca tgtccattcc catgtgggtg gacaatgttc agtgtccaaa aggacctgac 2700
 acgctgtggc agtgcctatc atctccatgg gagaagagac tggccaggcc ctcgaggag 2760
 acctggatca catgtgacaa caagatgaga ctacaagaag gaccacttc ctgttctgga 2820
 cgtgtggaga tctggcacgg aggttctctg gggacagtgt gtgatgactc ctgggacttg 2880
 aacgatgctc aggtgggtgtg tcaacaactt ggctgtggtc cagctttgaa agcattcaaaa 2940
 gaagcagagt ttggtcaggg gactggacct atatggctca atgaagtgaa gtgcaaaggg 3000
 aatgagtctt ccttgtggga ttgtcctgcc agacgctggg gccacagtga gtgtggacac 3060
 aaggaagacg ctgcagtgaa ttgcacagat atttcaacga acaaaaacccc acaaaaagcc 3120
 acaacaggtc agtcatccct tattgcagtc ggaatccttg gagttgttct cttggctcatt 3180
 ttcgtcgcatt tattcttgac tcaaaagcga agacagagac agcggcttac agtttctca 3240
 agaggagaga acttagtcca ccaaattcaa taccgggaga tgaattcttg cctgaatgca 3300
 gatgatctgg acctaataaa ttcctcagga ggcattctg aggcacac 3348

<210> 32
 <211> 1116
 <212> PRT
 <213> Mono verde africano

5

<400> 32

Met Ser Lys Leu Arg Met Val Leu Leu Glu Asp Ser Gly Ser Ala Asp
 1 5 10 15

Val Arg Arg His Phe Val Asn Leu Ser Pro Phe Thr Ile Ala Val Val
 20 25 30

ES 2 570 665 T3

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

ES 2 570 665 T3

Thr Glu Cys Ser Gly Arg Leu Glu Val Arg Phe Gln Gly Glu Trp Gly
 275 280 285

Thr Ile Cys Asp Asp Gly Trp Asp Ser His Asp Ala Ala Val Ala Cys
 290 295 300

Lys Gln Leu Gly Cys Pro Thr Ala Ile Thr Ala Ile Gly Arg Val Asn
 305 310 315 320

Ala Ser Glu Gly Phe Gly His Ile Trp Leu Asp Ser Val Ser Cys Gln
 325 330 335

Gly His Glu Pro Ala Val Trp Gln Cys Lys His His Glu Trp Gly Lys
 340 345 350

His Tyr Cys Asn His Asn Glu Asp Ala Gly Val Thr Cys Ser Asp Gly
 355 360 365

Ser Asp Leu Glu Leu Arg Leu Arg Gly Gly Gly Ser Arg Cys Ala Gly
 370 375 380

Thr Val Glu Val Glu Ile Gln Arg Leu Leu Gly Lys Val Cys Asp Arg
 385 390 395 400

Gly Trp Gly Leu Lys Glu Ala Asp Val Val Cys Arg Gln Leu Gly Cys
 405 410 415

Gly Ser Ala Leu Lys Thr Ser Tyr Gln Val Tyr Ser Lys Ile Gln Ala
 420 425 430

Thr Asn Met Trp Leu Phe Leu Ser Ser Cys Asn Gly Asn Glu Thr Ser
 435 440 445

Leu Trp Asp Cys Lys Asn Trp Gln Trp Gly Gly Leu Thr Cys Asp His
 450 455 460

Tyr Glu Glu Ala Lys Ile Thr Cys Ser Ala His Arg Glu Pro Arg Leu
 465 470 475 480

Val Gly Gly Asp Ile Pro Cys Ser Gly Arg Val Glu Val Lys His Gly
 485 490 495

Asp Thr Trp Gly Ser Val Cys Asp Ser Asp Phe Ser Leu Glu Ala Ala
 500 505 510

Ser Val Leu Cys Arg Glu Leu Gln Cys Gly Thr Val Val Ser Ile Leu

ES 2 570 665 T3

	515		520		525														
Gly	Gly	Ala	His	Phe	Gly	Glu	Gly	Asn	Gly	Gln	Ile	Trp	Ala	Glu	Glu				
	530					535					540								
Phe	Gln	Cys	Glu	Gly	His	Glu	Ser	His	Leu	Ser	Leu	Cys	Pro	Val	Ala				
545					550					555					560				
Pro	Arg	Pro	Glu	Gly	Thr	Cys	Ser	His	Ser	Arg	Asp	Val	Gly	Val	Val				
				565					570					575					
Cys	Ser	Arg	Tyr	Thr	Glu	Ile	Arg	Leu	Val	Asn	Gly	Lys	Thr	Pro	Cys				
			580					585					590						
Glu	Gly	Arg	Val	Glu	Leu	Lys	Thr	Leu	Asn	Ala	Trp	Gly	Ser	Leu	Cys				
		595					600					605							
Asn	Ser	His	Trp	Asp	Ile	Glu	Asp	Ala	His	Val	Leu	Cys	Gln	Gln	Leu				
	610					615					620								
Lys	Cys	Gly	Val	Ala	Leu	Ser	Thr	Pro	Gly	Gly	Ala	His	Phe	Gly	Lys				
625					630					635					640				
Gly	Asn	Gly	Gln	Val	Trp	Arg	His	Met	Phe	His	Cys	Thr	Gly	Thr	Glu				
				645					650						655				
Gln	His	Met	Gly	Asp	Cys	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Gly	Ala	Ser	Leu	Cys				
			660					665						670					
Pro	Ser	Gly	Gln	Val	Ala	Ser	Val	Ile	Cys	Ser	Gly	Asn	Gln	Ser	Gln				
		675					680					685							
Thr	Leu	Ser	Ser	Cys	Asn	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Pro	Thr	Arg	Pro	Thr				
	690					695					700								
Ile	Pro	Glu	Glu	Ser	Ala	Val	Ala	Cys	Ile	Glu	Ser	Gly	Gln	Leu	Arg				
705					710					715					720				
Leu	Val	Asn	Gly	Gly	Gly	Arg	Cys	Ala	Gly	Arg	Val	Glu	Ile	Tyr	His				
				725					730						735				
Glu	Gly	Ser	Trp	Gly	Thr	Ile	Cys	Asp	Asp	Ser	Trp	Asp	Leu	Ser	Asp				
			740					745					750						
Ala	His	Val	Val	Cys	Arg	Gln	Leu	Gly	Cys	Gly	Glu	Ala	Ile	Asn	Ala				
		755					760					765							

ES 2 570 665 T3

Thr Gly Ser Ala His Phe Gly Glu Gly Thr Gly Pro Ile Trp Leu Asp
 770 775 780

Glu Met Lys Cys Asn Gly Lys Glu Ser Arg Ile Trp Gln Cys His Ser
 785 790 795 800

His Gly Trp Gly Gln Gln Asn Cys Arg His Lys Glu Asp Ala Gly Val
 805 810 815

Ile Cys Ser Glu Phe Met Ser Leu Arg Leu Thr Ser Glu Ala Ser Arg
 820 825 830

Glu Ala Cys Ala Gly Arg Leu Glu Val Phe Tyr Asn Gly Ala Trp Gly
 835 840 845

Ser Val Gly Arg Ser Asn Met Ser Glu Thr Thr Val Gly Val Val Cys
 850 855 860

Arg Gln Leu Gly Cys Ala Asp Lys Gly Lys Ile Asn Pro Ala Ser Leu
 865 870 875 880

Asp Lys Ala Met Ser Ile Pro Met Trp Val Asp Asn Val Gln Cys Pro
 885 890 895

Lys Gly Pro Asp Thr Leu Trp Gln Cys Pro Ser Ser Pro Trp Glu Lys
 900 905 910

Arg Leu Ala Arg Pro Ser Glu Glu Thr Trp Ile Thr Cys Asp Asn Lys
 915 920 925

Met Arg Leu Gln Glu Gly Pro Thr Ser Cys Ser Gly Arg Val Glu Ile
 930 935 940

Trp His Gly Gly Ser Trp Gly Thr Val Cys Asp Asp Ser Trp Asp Leu
 945 950 955 960

Asn Asp Ala Gln Val Val Cys Gln Gln Leu Gly Cys Gly Pro Ala Leu
 965 970 975

Lys Ala Phe Lys Glu Ala Glu Phe Gly Gln Gly Thr Gly Pro Ile Trp
 980 985 990

Leu Asn Glu Val Lys Cys Lys Gly Asn Glu Ser Ser Leu Trp Asp Cys
 995 1000 1005

ES 2 570 665 T3

Pro Ala Arg Arg Trp Gly His Ser Glu Cys Gly His Lys Glu Asp
1010 1015 1020

Ala Ala Val Asn Cys Thr Asp Ile Ser Thr Asn Lys Thr Pro Gln
1025 1030 1035

Lys Ala Thr Thr Gly Gln Ser Ser Leu Ile Ala Val Gly Ile Leu
1040 1045 1050

Gly Val Val Leu Leu Val Ile Phe Val Ala Leu Phe Leu Thr Gln
1055 1060 1065

Lys Arg Arg Gln Arg Gln Arg Leu Thr Val Ser Ser Arg Gly Glu
1070 1075 1080

Asn Leu Val His Gln Ile Gln Tyr Arg Glu Met Asn Ser Cys Leu
1085 1090 1095

Asn Ala Asp Asp Leu Asp Leu Met Asn Ser Ser Gly Gly His Ser
1100 1105 1110

Glu Ala His
1115

- <210> 33
- <211> 3348
- <212> ADN
- <213> Mono verde africano

5

<400> 33

```

atgagcaaac tcagaatggt gctacttgaa gactctggat ctgctgacgt cagaagacat      60
tttgtcaact tgagtccctt cactattgct gtgggtcttac ttctccgtgc ctgttttgtc     120
accagttctc ttggaggaac aaccaaggag ctgaggctag tggatggtga aaacaagtgt      180
agtgggagag tggaagtgaa aatccaggag gagtggggaa cgggtgtgtaa taatggctgg     240
agcatggaag cagtctctgt gatttgtaac cagctgggat gtccaactgc tatcaaagcc      300
actggatggg ctaattccag tgcaggttct ggacgcattt ggatggatca tgtttcttgt      360
cgtgggaatg agtcagctct ttgggactgc aaacatgatg gatggggaaa gcatagtaac      420
tgtactcacc aacaagatgc tggagtaact tgctcagatg gatccgattt ggaaatgagg      480
ctgacgaatg gagggaatat gtgttctgga agaatagaga tcaaattcca aggacagtgg     540
ggaacagtgt gtgatgataa cttcaacatc aatcatgcat ctgtggtttg taaacaactt      600
gaatgtggaa gtgctgtcag tttctctggt tcagctaatt ttggagaagg ctctggacca     660

```

ES 2 570 665 T3

atctggtttg atgatcttat atgcaacgga aatgagtcag ctctctggaa ctgcaaacat 720
 caaggatggg gaaagcataa ctgtgatcat gctgaggatg ctggagtgat ttgctcaaag 780
 ggagcagatc tgagcctgag actggtagat ggagtcactg aatgttcagg aagattagaa 840
 gtgagattcc aaggagaatg ggggacaata tgtgatgacg gctgggacag tcatgatgct 900
 gctgtggcat gcaagcaact gggatgtcca actgctatca ccgccattgg tcgagttaac 960
 gccagtgagg gatttggaca catctggcct gacagtgttt ctggccaggg acatgaacct 1020
 gcggtctggc aatgtaaaca ccatgaatgg gaaagcatt attgcaatca caatgaagat 1080
 gctggcgtaa catgttctga tggatcaggt ctggagctaa gacttagagg tggaggcagc 1140
 cgctgtgctg ggacagttga ggtggagatt cagagactgt tagggaagggt gtgtgacaga 1200
 ggctggggac tgaaagaagc tgatgtggtt tgcaggcagc tgggatgtgg atctgcactc 1260
 aaaacatcct atcaagtata ctccaaaatc caggcaacaa acatgtggct gtttctaagt 1320
 agctgtaacg gaaatgaaac ttctctttgg gactgcaaga actggcaatg ggggtggactt 1380
 acctgtgatc actatgaaga agccaaaatt acctgctcag cccacagggg acccagactg 1440
 gttggaggag acattccctg ttctggacgc gttgaagtga agcatggtga cacatggggc 1500
 tccgtctgtg attcggattt ctctctggaa gctgccagcg ttctatgcag ggaattacag 1560
 tgtggcacag togtctctat cctgggggga gctcactttg gagagggaaa tggacagatc 1620
 tggactgaag aattccagtg tgagggacat gagtccatc tttcactctg cccagtagca 1680
 ccccgcccag aaggaacttg tagccacagc agggatgttg gagtagtctg ctcaagatac 1740
 acagaaatc gcttggtgaa tggcaagacc ccatgtgagg gcagagtgga gctcaaaacg 1800
 cttaatgcct ggggatccct ctgcaactct cactgggaca tagaagatgc ccacgttctt 1860
 tgccaacaac ttaaatgtgg agttgccctt tctaccccag gaggagcaca ttttggaaaa 1920
 ggaaatggtc aggtctggag gcatatgttt cactgcactg ggactgagca gcacatggga 1980
 gattgtcctg taactgctct gggtgcttca ctatgtcctt cagggcaagt ggcctctgta 2040
 atttgcctcag gaaac'cagtc ccaaactg tcctcgcgca attcatcctc tctgggccc 2100
 acaaggccta ccattccaga agaaagtgt gtggcctgca tagagagtgg tcaacttcgc 2160
 ttggtaaagt gaggaggtcg ctgtgctggg agagtagaga tttatcatga gggctcctgg 2220
 ggcaccatct gtgatgacag ctgggacctg agcgatgcc acgtggtgtg cagacagctg 2280
 ggctgtggag aggccattaa tgccactggt tctgctcatt ttggagaagg aacagggccc 2340
 atctggctgg atgagatgaa atgcaatgga aagaatccc gcatttggca gtgccattca 2400
 catggctggg ggcagcaaaa ctgcaggcac aaggaggatg caggagtat ctgctcagag 2460
 ttcatgtctc tgagactgac cagtgaagcc agcagagagg cctgtgcagg gcgtctagaa 2520

ES 2 570 665 T3

```

gttttttaca acggagcttg gggcagtgtt ggcaggagta acatgtctga aaccactgtg 2580
gggtgtagtgt gcaggcagct gggctgtgca gacaaagga aatcaactc tgcattctta 2640
gacaaggcca tgtccattcc catgtgggtg gacaatgttc agtgtccaaa aggacctgac 2700
acgctgtggc agtgeccatc atctccatgg gagaagagac tggccaggcc ctccggaggag 2760
acctggatca catgtgacaa caagatgaga ctacaagaag gaccacttc ctgttctgga 2820
cgtgtggaga tctggcacgg aggttcctgg gggacagtgt gtgatgactc ctgggacttg 2880
aacgatgctc agtggtgtg tcaacaactt ggctgtggtc cagctttgaa agcattcaaa 2940
gaagcagagt ttggtcaggg gactggaccc atatggetca atgaagtga gtgcgaaggg 3000
aatgagtctt ccttgtggga ttgtcctgcc agacgctggg gccacagtga gtgtggacac 3060
aaggaagacg ctgcagtga ttgcacagat atttcaacgc gcaaaacccc acaaaaagcc 3120
acaacaggtc agtcatcctt tattgcagtc ggaatccttg gagttgttct cttggccatt 3180
ttegtcgcat tattcttgac tcaaaagcga agacagagac agcggcttac agtttctca 3240
agaggagaga acttagtcca ccaaattcaa taccgggaga tgaattcttg cctgaatgca 3300
gatgatctgg acctaataaa ttctcagga ggcattctg aggcacac 3348

```

<210> 34
 <211> 1116
 <212> PRT
 <213> Mono verde africano
 <400> 34

5

```

Met Ser Lys Leu Arg Met Val Leu Leu Glu Asp Ser Gly Ser Ala Asp
1           5           10           15

Val Arg Arg His Phe Val Asn Leu Ser Pro Phe Thr Ile Ala Val Val
20           25           30

Leu Leu Leu Arg Ala Cys Phe Val Thr Ser Ser Leu Gly Gly Thr Thr
35           40           45

Lys Glu Leu Arg Leu Val Asp Gly Glu Asn Lys Cys Ser Gly Arg Val
50           55           60

Glu Val Lys Ile Gln Glu Glu Trp Gly Thr Val Cys Asn Asn Gly Trp
65           70           75           80

Ser Met Glu Ala Val Ser Val Ile Cys Asn Gln Leu Gly Cys Pro Thr
85           90           95

```

ES 2 570 665 T3

Ala Ile Lys Ala Thr Gly Trp Ala Asn Ser Ser Ala Gly Ser Gly Arg
100 105 110

Ile Trp Met Asp His Val Ser Cys Arg Gly Asn Glu Ser Ala Leu Trp
115 120 125

Asp Cys Lys His Asp Gly Trp Gly Lys His Ser Asn Cys Thr His Gln
130 135 140

Gln Asp Ala Gly Val Thr Cys Ser Asp Gly Ser Asp Leu Glu Met Arg
145 150 155 160

Leu Thr Asn Gly Gly Asn Met Cys Ser Gly Arg Ile Glu Ile Lys Phe
165 170 175

Gln Gly Gln Trp Gly Thr Val Cys Asp Asp Asn Phe Asn Ile Asn His
180 185 190

Ala Ser Val Val Cys Lys Gln Leu Glu Cys Gly Ser Ala Val Ser Phe
195 200 205

Ser Gly Ser Ala Asn Phe Gly Glu Gly Ser Gly Pro Ile Trp Phe Asp
210 215 220

Asp Leu Ile Cys Asn Gly Asn Glu Ser Ala Leu Trp Asn Cys Lys His
225 230 235 240

Gln Gly Trp Gly Lys His Asn Cys Asp His Ala Glu Asp Ala Gly Val
245 250 255

Ile Cys Ser Lys Gly Ala Asp Leu Ser Leu Arg Leu Val Asp Gly Val
260 265 270

Thr Glu Cys Ser Gly Arg Leu Glu Val Arg Phe Gln Gly Glu Trp Gly
275 280 285

Thr Ile Cys Asp Asp Gly Trp Asp Ser His Asp Ala Ala Val Ala Cys
290 295 300

Lys Gln Leu Gly Cys Pro Thr Ala Ile Thr Ala Ile Gly Arg Val Asn
305 310 315 320

Ala Ser Glu Gly Phe Gly His Ile Trp Leu Asp Ser Val Ser Cys Gln
325 330 335

Gly His Glu Pro Ala Val Trp Gln Cys Lys His His Glu Trp Gly Lys

ES 2 570 665 T3

			340						345						350	
His	Tyr	Cys	Asn	His	Asn	Glu	Asp	Ala	Gly	Val	Thr	Cys	Ser	Asp	Gly	
		355					360					365				
Ser	Gly	Leu	Glu	Leu	Arg	Leu	Arg	Gly	Gly	Gly	Ser	Arg	Cys	Ala	Gly	
	370					375					380					
Thr	Val	Glu	Val	Glu	Ile	Gln	Arg	Leu	Leu	Gly	Lys	Val	Cys	Asp	Arg	
385					390					395					400	
Gly	Trp	Gly	Leu	Lys	Glu	Ala	Asp	Val	Val	Cys	Arg	Gln	Leu	Gly	Cys	
				405					410					415		
Gly	Ser	Ala	Leu	Lys	Thr	Ser	Tyr	Gln	Val	Tyr	Ser	Lys	Ile	Gln	Ala	
			420					425					430			
Thr	Asn	Met	Trp	Leu	Phe	Leu	Ser	Ser	Cys	Asn	Gly	Asn	Glu	Thr	Ser	
		435					440					445				
Leu	Trp	Asp	Cys	Lys	Asn	Trp	Gln	Trp	Gly	Gly	Leu	Thr	Cys	Asp	His	
	450					455					460					
Tyr	Glu	Glu	Ala	Lys	Ile	Thr	Cys	Ser	Ala	His	Arg	Glu	Pro	Arg	Leu	
465					470					475					480	
Val	Gly	Gly	Asp	Ile	Pro	Cys	Ser	Gly	Arg	Val	Glu	Val	Lys	His	Gly	
				485					490					495		
Asp	Thr	Trp	Gly	Ser	Val	Cys	Asp	Ser	Asp	Phe	Ser	Leu	Glu	Ala	Ala	
			500					505					510			
Ser	Val	Leu	Cys	Arg	Glu	Leu	Gln	Cys	Gly	Thr	Val	Val	Ser	Ile	Leu	
		515					520					525				
Gly	Gly	Ala	His	Phe	Gly	Glu	Gly	Asn	Gly	Gln	Ile	Trp	Thr	Glu	Glu	
	530					535					540					
Phe	Gln	Cys	Glu	Gly	His	Glu	Ser	His	Leu	Ser	Leu	Cys	Pro	Val	Ala	
545					550					555					560	
Pro	Arg	Pro	Glu	Gly	Thr	Cys	Ser	His	Ser	Arg	Asp	Val	Gly	Val	Val	
				565					570					575		
Cys	Ser	Arg	Tyr	Thr	Glu	Ile	Arg	Leu	Val	Asn	Gly	Lys	Thr	Pro	Cys	
			580					585					590			

ES 2 570 665 T3

Glu Gly Arg Val Glu Leu Lys Thr Leu Asn Ala Trp Gly Ser Leu Cys
 595 600 605

Asn Ser His Trp Asp Ile Glu Asp Ala His Val Leu Cys Gln Gln Leu
 610 615 620

Lys Cys Gly Val Ala Leu Ser Thr Pro Gly Gly Ala His Phe Gly Lys
 625 630 635 640

Gly Asn Gly Gln Val Trp Arg His Met Phe His Cys Thr Gly Thr Glu
 645 650 655

Gln His Met Gly Asp Cys Pro Val Thr Ala Leu Gly Ala Ser Leu Cys
 660 665 670

Pro Ser Gly Gln Val Ala Ser Val Ile Cys Ser Gly Asn Gln Ser Gln
 675 680 685

Thr Leu Ser Ser Arg Asn Ser Ser Ser Leu Gly Pro Thr Arg Pro Thr
 690 695 700

Ile Pro Glu Glu Ser Ala Val Ala Cys Ile Glu Ser Gly Gln Leu Arg
 705 710 715 720

Leu Val Asn Gly Gly Gly Arg Cys Ala Gly Arg Val Glu Ile Tyr His
 725 730 735

Glu Gly Ser Trp Gly Thr Ile Cys Asp Asp Ser Trp Asp Leu Ser Asp
 740 745 750

Ala His Val Val Cys Arg Gln Leu Gly Cys Gly Glu Ala Ile Asn Ala
 755 760 765

Thr Gly Ser Ala His Phe Gly Glu Gly Thr Gly Pro Ile Trp Leu Asp
 770 775 780

Glu Met Lys Cys Asn Gly Lys Glu Ser Arg Ile Trp Gln Cys His Ser
 785 790 795 800

His Gly Trp Gly Gln Gln Asn Cys Arg His Lys Glu Asp Ala Gly Val
 805 810 815

Ile Cys Ser Glu Phe Met Ser Leu Arg Leu Thr Ser Glu Ala Ser Arg
 820 825 830

ES 2 570 665 T3

Glu Ala Cys Ala Gly Arg Leu Glu Val Phe Tyr Asn Gly Ala Trp Gly
 835 . 840 845

Ser Val Gly Arg Ser Asn Met Ser Glu Thr Thr Val Gly Val Val Cys
 850 855 860

Arg Gln Leu Gly Cys Ala Asp Lys Gly Lys Ile Asn Ser Ala Ser Leu
 865 870 875 880

Asp Lys Ala Met Ser Ile Pro Met Trp Val Asp Asn Val Gln Cys Pro
 885 890 895

Lys Gly Pro Asp Thr Leu Trp Gln Cys Pro Ser Ser Pro Trp Glu Lys
 900 905 910

Arg Leu Ala Arg Pro Ser Glu Glu Thr Trp Ile Thr Cys Asp Asn Lys
 915 920 925

Met Arg Leu Gln Glu Gly Pro Thr Ser Cys Ser Gly Arg Val Glu Ile
 930 935 940

Trp His Gly Gly Ser Trp Gly Thr Val Cys Asp Asp Ser Trp Asp Leu
 945 950 955 960

Asn Asp Ala Gln Val Val Cys Gln Gln Leu Gly Cys Gly Pro Ala Leu
 965 970 975

Lys Ala Phe Lys Glu Ala Glu Phe Gly Gln Gly Thr Gly Pro Ile Trp
 980 985 990

Leu Asn Glu Val Lys Cys Glu Gly Asn Glu Ser Ser Leu Trp Asp Cys
 995 1000 1005

Pro Ala Arg Arg Trp Gly His Ser Glu Cys Gly His Lys Glu Asp
 1010 1015 1020

Ala Ala Val Asn Cys Thr Asp Ile Ser Thr Arg Lys Thr Pro Gln
 1025 1030 1035

Lys Ala Thr Thr Gly Gln Ser Ser Leu Ile Ala Val Gly Ile Leu
 1040 1045 1050

Gly Val Val Leu Leu Ala Ile Phe Val Ala Leu Phe Leu Thr Gln
 1055 1060 1065

ES 2 570 665 T3

Lys Arg Arg Gln Arg Gln Arg Leu Thr Val Ser Ser Arg Gly Glu
1070 1075 1080

Asn Leu Val His Gln Ile Gln Tyr Arg Glu Met Asn Ser Cys Leu
1085 1090 1095

Asn Ala Asp Asp Leu Asp Leu Met Asn Ser Ser Gly Gly His Ser
1100 1105 1110

Glu Ala His
1115

<210> 35

<211> 3453

<212> ADN

5 <213> Mono verde africano

<400> 35

ES 2 570 665 T3

atgagcaaac	tcagaatggt	gctacttgaa	gactctggat	ctgctgacgt	cagaagacat	60
tttgtcaact	tgagtcctt	cactattgct	gtggtcttac	ttctccgtgc	ctgttttgtc	120
accagttctc	ttggaggaac	aaccaaggag	ctgaggctag	tggatggtga	aaacaagtgt	180
agtgggagag	tggaagtgaa	aatccaggag	gagtggggaa	cggtgtgtaa	taatggctgg	240
agcatggaag	cagtctctgt	gatttgtaac	cagctgggat	gtccaactgc	tatcaaagcc	300
actggatggg	ctaattccag	tgcaggttct	ggacgcattt	ggatggatca	tgtttcttgt	360
cgtgggaatg	agtcagctct	ttgggactgc	aaacatgatg	gatggggaaa	gcatagtaac	420
tgtactcacc	aacaagatgc	tggagtaact	tgctcagatg	gatccgattt	ggaaatgagg	480
ctgacgaatg	gagggaaat	gtgttctgga	agaatagaga	tcaaattcca	aggacagtgg	540
ggaacagtgt	gtgatgataa	cttcaacatc	aatcatgcat	ctgtggtttg	taaacaactt	600
gaatgtggaa	gtgctgtcag	tttctctggt	tcagctaatt	ttggagaagg	ctctggacca	660
atctggtttg	atgatcttat	atgcaacgga	aatgagtcag	ctctctggaa	ctgcaaacat	720
caaggatggg	gaaagcataa	ctgtgatcat	gctgaggatg	ctggagtgat	ttgctcaaag	780
ggagcagatc	tgagcctgag	actggtagat	ggagtcaactg	aatgttcagg	aagattagaa	840
gtgagattcc	aaggagaatg	ggggacaata	tgtgatgacg	gctgggacag	tcatgatgct	900
gctgtggcat	gcaagcaact	gggatgtcca	actgctatca	ccgccattgg	tcgagttaac	960
gccagtgagg	gatttggaac	catctggctt	gacagtgttt	cttgccaggg	acatgaacct	1020
gCGgtctggc	aatgtaaaca	ccatgaatgg	ggaaagcatt	attgcaatca	caatgaagat	1080
gctggcgtaa	catgttctga	tggatcagat	ctggagctaa	gacttagagg	tggaggcagc	1140
cgctgtgctg	ggacagttga	ggtggagatt	cagagactgt	tagggaaggt	gtgtgacaga	1200

ES 2 570 665 T3

ggctggggac tgaagaagc tgatgtggtt tgcaggcagc tgggatgtgg atctgcactc 1260
 aaaacatect atcaagtata ctccaaaatc caggcaacaa acatgtggct gtttctaagt 1320
 agctgtaacg gaaatgaaac ttctctttgg gactgcaaga actggcaatg ggggtggactt 1380
 acctgtgatc actatgaaga agccaaaatt acctgctcag cccacagggg acccagactg 1440
 gttggaggag acattccctg ttctggacgc gttgaagtga agcatgggtga cacatggggc 1500
 tccgtctgtg attcggattt ctctctggaa gctgccagcg ttctatgcag ggaattacag 1560
 tgtggcacag tcgtctctat cctgggggga gctcactttg gagagggaaa tggacagatc 1620
 tggactgaag aattccagtg tgagggacat gagtcccatc tttcactctg cccagtagca 1680
 ccccgcccag aaggaacttg tagccacagc agggatgttg gagtagtctg ctcaagatac 1740
 acagaaattc gcttggtgaa tggcaagacc ccatgtgagg gcagagtgga gctcaaaacg 1800
 cttaatgcct ggggatccct ctgcaactct cactgggaca tagaâgatgc ccacgttctt 1860
 tgccaacaac ttaaatgtgg agttgccctt tctaccccag gaggagcaca ttttgaaaa 1920
 ggaaatggtc aggtctggag gcatatgttt cactgcactg ggactgagca gcacatggga 1980
 gattgtcctg taactgctct gggtgcttca ctatgtcctt cagggaagt ggcctctgta 2040
 atttgcctcag gaaaccagtc ccaaacactg tcctcgtgca attcatcatc tctgggcccc 2100
 acaaggccta ccattccaga agaaagtgct gtggcctgca tagagagtgg tcaacttcgc 2160
 ttggtaaatg gaggaggtcg ctgtgctggg agagttagaga tttatcatga gggctcctgg 2220
 ggcaccatct gtgatgacag ctgggacctg agcgatgcc acgtgggtgtg cagacagctg 2280
 ggctgtggag aggccattaa tgccactggt tctgctcatt ttggagaagg aacagggccc 2340
 atctggctgg atgagatgaa atgcaatgga aaagaatccc gcatttgga gtgccattca 2400
 catggctggg ggcagcaaaa ctgcaggcac aaggaggatg caggagtat ctgctcagag 2460
 ttcattgtctc tgagactgac cagtgaagcc agcagagagg cctgtgcagg gcgtctagaa 2520
 gttttttaca acggagcttg gggcagtgtt ggcaggagta acatgtctga aaccactgtg 2580
 ggtgtagtgt gcaggcagct gggctgtgca gacaaaggga aatcaactc tgcacttta 2640
 gacaaggcca tgtccattcc catgtgggtg gacaatgttc agtgtccaaa aggacctgac 2700
 acgctgtggc agtgcccatc atctccatgg gagaagagac tggccaggcc ctggaggag 2760
 acctggatca catgtgacaa caagatgaga ctacaagaag gaccacttc ctgttotgga 2820
 cgtgtggaga tctggcacgg aggttcctgg gggacagtgt gtgatgactc ctgggacttg 2880
 aacgatgctc aggtgggtgtg tcaacaactt ggotgtggtc cagctttgaa agcattcaaa 2940
 gaagcagagt ttggtcaggg gactggacct atatggctca atgaagtgaa gtgcaaaggg 3000

ES 2 570 665 T3

aatgagtctt ccttgtggga ttgtcctgcc agacgctggg gccacagtga gtgtggacac 3060
aaggaagacg ctgcagtgaa ttgcacagat atttcaacgc gcaaaacccc acaaaaagcc 3120
acaacaggtc agtcatccct tattgcagtc ggaatccttg gagttgttct cttggccatt 3180
ttcgtcgcat tattcttgac tcaaaagcga agacagagac agcggcttac agtttcctca 3240
agaggagaga acttagtcca ccaaattcaa taccgggaga tgaattcttg cctgaatgca 3300
gatgatctgg acctaatgaa ttcttcagaa aattccaatg agtcagctga tttcaatgct 3360
gctgaactaa tttctgtgtc taaatttctt cctatttctg gaatggaaaa ggaggccatt 3420
ctgaggcaca ctgaaaagga aatgggaat tta 3453

<210> 36
<211> 1151
<212> PRT
<213> Mono verde africano

<400> 36

5

ES 2 570 665 T3

Met Ser Lys Leu Arg Met Val Leu Leu Glu Asp Ser Gly Ser Ala Asp
 1 5 10 15

Val Arg Arg His Phe Val Asn Leu Ser Pro Phe Thr Ile Ala Val Val
 20 25 30

Leu Leu Leu Arg Ala Cys Phe Val Thr Ser Ser Leu Gly Gly Thr Thr
 35 40 45

Lys Glu Leu Arg Leu Val Asp Gly Glu Asn Lys Cys Ser Gly Arg Val
 50 55 60

Glu Val Lys Ile Gln Glu Glu Trp Gly Thr Val Cys Asn Asn Gly Trp
 65 70 75 80

Ser Met Glu Ala Val Ser Val Ile Cys Asn Gln Leu Gly Cys Pro Thr
 85 90 95

Ala Ile Lys Ala Thr Gly Trp Ala Asn Ser Ser Ala Gly Ser Gly Arg
 100 105 110

Ile Trp Met Asp His Val Ser Cys Arg Gly Asn Glu Ser Ala Leu Trp
 115 120 125

Asp Cys Lys His Asp Gly Trp Gly Lys His Ser Asn Cys Thr His Gln
 130 135 140

Gln Asp Ala Gly Val Thr Cys Ser Asp Gly Ser Asp Leu Glu Met Arg

ES 2 570 665 T3

145						150										155											160		
Leu	Thr	Asn	Gly	Gly	Asn	Met	Cys	Ser	Gly	Arg	Ile	Glu	Ile	Lys	Phe														
				165					170					175															
Gln	Gly	Gln	Trp	Gly	Thr	Val	Cys	Asp	Asp	Asn	Phe	Asn	Ile	Asn	His														
			180					185					190																
Ala	Ser	Val	Val	Cys	Lys	Gln	Leu	Glu	Cys	Gly	Ser	Ala	Val	Ser	Phe														
		195					200					205																	
Ser	Gly	Ser	Ala	Asn	Phe	Gly	Glu	Gly	Ser	Gly	Pro	Ile	Trp	Phe	Asp														
	210					215					220																		
Asp	Leu	Ile	Cys	Asn	Gly	Asn	Glu	Ser	Ala	Leu	Trp	Asn	Cys	Lys	His														
225					230					235					240														
Gln	Gly	Trp	Gly	Lys	His	Asn	Cys	Asp	His	Ala	Glu	Asp	Ala	Gly	Val														
				245					250					255															
Ile	Cys	Ser	Lys	Gly	Ala	Asp	Leu	Ser	Leu	Arg	Leu	Val	Asp	Gly	Val														
			260					265					270																
Thr	Glu	Cys	Ser	Gly	Arg	Leu	Glu	Val	Arg	Phe	Gln	Gly	Glu	Trp	Gly														
		275					280					285																	
Thr	Ile	Cys	Asp	Asp	Gly	Trp	Asp	Ser	His	Asp	Ala	Ala	Val	Ala	Cys														
	290					295					300																		
Lys	Gln	Leu	Gly	Cys	Pro	Thr	Ala	Ile	Thr	Ala	Ile	Gly	Arg	Val	Asn														
305					310					315					320														
Ala	Ser	Glu	Gly	Phe	Gly	His	Ile	Trp	Leu	Asp	Ser	Val	Ser	Cys	Gln														
				325					330					335															
Gly	His	Glu	Pro	Ala	Val	Trp	Gln	Cys	Lys	His	His	Glu	Trp	Gly	Lys														
			340					345					350																
His	Tyr	Cys	Asn	His	Asn	Glu	Asp	Ala	Gly	Val	Thr	Cys	Ser	Asp	Gly														
		355					360					365																	
Ser	Asp	Leu	Glu	Leu	Arg	Leu	Arg	Gly	Gly	Gly	Ser	Arg	Cys	Ala	Gly														
	370					375					380																		
Thr	Val	Glu	Val	Glu	Ile	Gln	Arg	Leu	Leu	Gly	Lys	Val	Cys	Asp	Arg														
385					390					395					400														

ES 2 570 665 T3

Gly Trp Gly Leu Lys Glu Ala Asp Val Val Cys Arg Gln Leu Gly Cys
 405 410 415

Gly Ser Ala Leu Lys Thr Ser Tyr Gln Val Tyr Ser Lys Ile Gln Ala
 420 425 430

Thr Asn Met Trp Leu Phe Leu Ser Ser Cys Asn Gly Asn Glu Thr Ser
 435 440 445

Leu Trp Asp Cys Lys Asn Trp Gln Trp Gly Gly Leu Thr Cys Asp His
 450 455 460

Tyr Glu Glu Ala Lys Ile Thr Cys Ser Ala His Arg Glu Pro Arg Leu
 465 470 475 480

Val Gly Gly Asp Ile Pro Cys Ser Gly Arg Val Glu Val Lys His Gly
 485 490 495

Asp Thr Trp Gly Ser Val Cys Asp Ser Asp Phe Ser Leu Glu Ala Ala
 500 505 510

Ser Val Leu Cys Arg Glu Leu Gln Cys Gly Thr Val Val Ser Ile Leu
 515 520 525

Gly Gly Ala His Phe Gly Glu Gly Asn Gly Gln Ile Trp Thr Glu Glu
 530 535 540

Phe Gln Cys Glu Gly His Glu Ser His Leu Ser Leu Cys Pro Val Ala
 545 550 555 560

Pro Arg Pro Glu Gly Thr Cys Ser His Ser Arg Asp Val Gly Val Val
 565 570 575

Cys Ser Arg Tyr Thr Glu Ile Arg Leu Val Asn Gly Lys Thr Pro Cys
 580 585 590

Glu Gly Arg Val Glu Leu Lys Thr Leu Asn Ala Trp Gly Ser Leu Cys
 595 600 605

Asn Ser His Trp Asp Ile Glu Asp Ala His Val Leu Cys Gln Gln Leu
 610 615 620

Lys Cys Gly Val Ala Leu Ser Thr Pro Gly Gly Ala His Phe Gly Lys
 625 630 635 640

ES 2 570 665 T3

Gly Asn Gly Gln Val Trp Arg His Met Phe His Cys Thr Gly Thr Glu
645 650 655

Gln His Met Gly Asp Cys Pro Val Thr Ala Leu Gly Ala Ser Leu Cys
660 665 670

Pro Ser Gly Gln Val Ala Ser Val Ile Cys Ser Gly Asn Gln Ser Gln
675 680 685

Thr Leu Ser Ser Cys Asn Ser Ser Ser Leu Gly Pro Thr Arg Pro Thr
690 695 700

Ile Pro Glu Glu Ser Ala Val Ala Cys Ile Glu Ser Gly Gln Leu Arg
705 710 715 720

Leu Val Asn Gly Gly Gly Arg Cys Ala Gly Arg Val Glu Ile Tyr His
725 730 735

Glu Gly Ser Trp Gly Thr Ile Cys Asp Asp Ser Trp Asp Leu Ser Asp
740 745 750

Ala His Val Val Cys Arg Gln Leu Gly Cys Gly Glu Ala Ile Asn Ala
755 760 765

Thr Gly Ser Ala His Phe Gly Glu Gly Thr Gly Pro Ile Trp Leu Asp
770 775 780

Glu Met Lys Cys Asn Gly Lys Glu Ser Arg Ile Trp Gln Cys His Ser
785 790 795 800

His Gly Trp Gly Gln Gln Asn Cys Arg His Lys Glu Asp Ala Gly Val
805 810 815

Ile Cys Ser Glu Phe Met Ser Leu Arg Leu Thr Ser Glu Ala Ser Arg
820 825 830

Glu Ala Cys Ala Gly Arg Leu Glu Val Phe Tyr Asn Gly Ala Trp Gly
835 840 845

Ser Val Gly Arg Ser Asn Met Ser Glu Thr Thr Val Gly Val Val Cys
850 855 860

Arg Gln Leu Gly Cys Ala Asp Lys Gly Lys Ile Asn Ser Ala Ser Leu
865 870 875 880

ES 2 570 665 T3

Asp Lys Ala Met Ser Ile Pro Met Trp Val Asp Asn Val Gln Cys Pro
885 890 895

Lys Gly Pro Asp Thr Leu Trp Gln Cys Pro Ser Ser Pro Trp Glu Lys
900 905 910

Arg Leu Ala Arg Pro Ser Glu Glu Thr Trp Ile Thr Cys Asp Asn Lys
915 920 925

Met Arg Leu Gln Glu Gly Pro Thr Ser Cys Ser Gly Arg Val Glu Ile
930 935 940

Trp His Gly Gly Ser Trp Gly Thr Val Cys Asp Asp Ser Trp Asp Leu
945 950 955 960

Asn Asp Ala Gln Val Val Cys Gln Gln Leu Gly Cys Gly Pro Ala Leu
965 970 975

Lys Ala Phe Lys Glu Ala Glu Phe Gly Gln Gly Thr Gly Pro Ile Trp
980 985 990

Leu Asn Glu Val Lys Cys Lys Gly Asn Glu Ser Ser Leu Trp Asp Cys
995 1000 1005

Pro Ala Arg Arg Trp Gly His Ser Glu Cys Gly His Lys Glu Asp
1010 1015 1020

Ala Ala Val Asn Cys Thr Asp Ile Ser Thr Arg Lys Thr Pro Gln
1025 1030 1035

Lys Ala Thr Thr Gly Gln Ser Ser Leu Ile Ala Val Gly Ile Leu
1040 1045 1050

Gly Val Val Leu Leu Ala Ile Phe Val Ala Leu Phe Leu Thr Gln
1055 1060 1065

Lys Arg Arg Gln Arg Gln Arg Leu Thr Val Ser Ser Arg Gly Glu
1070 1075 1080

Asn Leu Val His Gln Ile Gln Tyr Arg Glu Met Asn Ser Cys Leu
1085 1090 1095

Asn Ala Asp Asp Leu Asp Leu Met Asn Ser Ser Glu Asn Ser Asn
1100 1105 1110

Glu Ser Ala Asp Phe Asn Ala Ala Glu Leu Ile Ser Val Ser Lys

ES 2 570 665 T3

1115		1120		1125
Phe Leu Pro Ile Ser Gly Met Glu Lys Glu Ala Ile Leu Arg His				
1130		1135		1140
Thr Glu Lys Glu Asn Gly Asn Leu				
1145		1150		

5 <210> 37
 <211> 3273
 <212> ADN
 <213> Mono verde africano
 <400> 37

```

atgagcaaac tcagaatggt gctacttgaa gactctggat ctgctgacgt cagaagacat      60
tttgtcaact tgagtccctt cactattgct gtggtcttac ttctccgtgc ctgttttgtc      120
accagttctc ttggaggaac aaccaaggag ctgaggctag tggatggtga aaacaagtgt      180
agtgggagag tggaaagtga aatccaggag gagtggggaa cgggtgtgtaa taatggctgg      240
agcatggaag cagtctctgt gatttghtaac cagctgggat gtccaactgc tatcaaagcc      300
actggatggg ctaattccag tgcaggttct ggacgcattt ggatggatca tgtttcttgt      360
cgtgggaatg agtcagctct ttgggactgc aaacatgatg gatggggaaa gcatagtaac      420
tgtactcacc aacaagatgc tggagtaact tgctcagatg gatccgattt ggaaatgagg      480
ctgacgaatg gagggaatat gtgttctgga agaatagaga tcaaattcca aggacagtgg      540
ggaacagtgt gtgatgataa cttcaacatc aatcatgcat ctgtggtttg taaacaactt      600
gaatgtggaa gtgctgtcag tttctctggt tcagctaatt ttggagaagg ctctggacca      660
atctggtttg atgatcttat atgcaacgga aatgagtcag ctctctggaa ctgcaaacat      720
caaggatggg gaaagcataa ctgtgatcat gctgaggatg ctggagtgat ttgctcaaag      780
ggagcagatc tgagcctgag actggtagat ggagtcactg aatgttcagg aagattagaa      840
gtgagattcc aaggagaatg ggggacaata tgtgatgacg gctgggacag tcatgatget      900
gctgtggcat gcaagcaact gggatgtcca actgctatca ccgccattgg tcgagttaac      960
gccagtgagg gatttgaca catctggctt gacagtgttt cttgccaggg acatgaacct     1020
gcggtctggc aatgtaaaca ccatgaatgg ggaaagcatt attgcaatca caatgaagat     1080
gctggcgtaa catgttctga tggatcagat ctggagctaa gacttagagg tggaggcagc     1140
cgctgtgctg ggacagttga ggtggagatt cagagactgt tagggaagggt gtgtgacaga     1200
ggctggggac tgaagaagc tgatgtggtt tgcaggcagc tgggatgtgg atctgcactc     1260
aaaacatcct atcaagtata ctccaaaatc caggcaacaa acatgtggct gtttctaagt     1320
  
```

ES 2 570 665 T3

agctgtaacg gaaatgaaac ttctctttgg gactgcaaga actggcaatg ggggtggactt 1380
 acctgtgata actatgaaga agccaaaatt acctgctcag cccacagggg acccagactg 1440
 gttggaggag acattccctg ttctggacgc gttgaagtga agcatgggta cacatggggc 1500
 tccgtctgtg attcggattt ctctctggaa gctgccagcg ttctatgcag ggaattacag 1560
 tgtggcacag tcgtctctat cctgggggga gctcactttg gagagggaaa tggacagatc 1620
 tggactgaag aattccagtg tgagggacat gagtcccatc tttcactctg cccagtagca 1680
 ccccgcccag aaggaacttg tagccacagc agggatgttg gagtagtctg ctcaagatac 1740
 acagaaattc gcttgggtgaa tggcaagacc ccattgtgag gcagagtggg gctcaaaacg 1800
 cttaatgcct ggggatccct ctgcaactct cactgggaca tagaagatgc ccacgttctt 1860
 tgccaacaac ttaaatgtgg agttgccctt tctaccccag gaggagcaca ttttgaaaaa 1920
 ggaaatggtc aggtctggag gcatatgttt cactgcaactg ggactgagca gcacatggga 1980
 gattgtcctg taactgctct gggtgcttca ctatgtcctt cagggcaagt ggctctgtga 2040
 atttgtcag gaaaccagtc ccaaactctg tctctgtgca attcatcctc tctgggccc 2100
 acaaggccta ccattccaga agaaagtgtt gtggcctgca tagagagtgg tcaacttcgc 2160
 ttgtaaatg gaggaggtcg ctgtgctggg agagtagaga tttatcatga gggctcctgg 2220
 ggcaccatct gtgatgacag ctgggacctg agcagatccc acgtgggtgtg cagacagctg 2280
 ggctgtggag aggccattaa tgccactggg tctgtcctt ttggagaagg aacagggccc 2340
 atctggctgg atgagatgaa atgcaatgga aaagaatccc gcatttggca gtgccattca 2400
 catggctggg ggcagcaaaa ctgcaggcac aaggaggatg caggagtatt ctgtcagag 2460
 ttcatgtctc tgagactgac cagtgaagcc agcagagagg cctgtgcagg gcgtctagaa 2520
 gttttttaca acggagcttg gggcagtgtt ggcaggagta acatgtctga aaccactgtg 2580
 ggtgtagtgt gcaggcagct gggctgtgca gacaaaggga aatcaactc tgcacttta 2640
 gacaaggcca tgtccattcc catgtgggtg gacaatgtc agtgtccaaa aggacctgac 2700
 acgctgtggc agtgcccctc atctccatgg gagaagagac tggccaggcc ctcgaggag 2760
 acctggatca catgtgacaa caagatgaga ctacaagaag gaccacttc ctgttctgga 2820
 cgtgtggaga tctggcacgg aggttctctg gggacagtgt gtgatgactc ctgggacttg 2880
 aacgatgctc aggtgggtgt tcaacaactt ggctgtggtc cagctttgaa agcattcaaa 2940
 gaagcagagt ttggtcaggg gactggacct atatggctca atgaagtgaa gtgcaaaggg 3000
 aatgagtctt ccttgtggga ttgtcctgcc agacgtggg gccacagtga gtgtggacac 3060
 aaggaagacg ctgcggtgaa ttgcacagat atttcaacgc gcaaaacccc acaaaaagcc 3120
 acaacggttt cctcaagagg agagaactta gtccacaaa ttcaataccg ggagatgaat 3180

ES 2 570 665 T3

tcttgccctga atgcagatga tctgaacctg atgaattcct caggaggcca ttctgaggca 3240
 cactgaaaag gaaaatggga atttataacc cag 3273

<210> 38
 <211> 1081
 <212> PRT
 <213> Mono verde africano
 <400> 38

5

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

ES 2 570 665 T3

Ala Ser Val Val Cys Lys Gln Leu Glu Cys Gly Ser Ala Val Ser Phe
 195 200 205

Ser Gly Ser Ala Asn Phe Gly Glu Gly Ser Gly Pro Ile Trp Phe Asp
 210 215 220

Asp Leu Ile Cys Asn Gly Asn Glu Ser Ala Leu Trp Asn Cys Lys His
 225 230 235 240

Gln Gly Trp Gly Lys His Asn Cys Asp His Ala Glu Asp Ala Gly Val
 245 250 255

Ile Cys Ser Lys Gly Ala Asp Leu Ser Leu Arg Leu Val Asp Gly Val
 260 265 270

Thr Glu Cys Ser Gly Arg Leu Glu Val Arg Phe Gln Gly Glu Trp Gly
 275 280 285

Thr Ile Cys Asp Asp Gly Trp Asp Ser His Asp Ala Ala Val Ala Cys
 290 295 300

Lys Gln Leu Gly Cys Pro Thr Ala Ile Thr Ala Ile Gly Arg Val Asn
 305 310 315 320

Ala Ser Glu Gly Phe Gly His Ile Trp Leu Asp Ser Val Ser Cys Gln
 325 330 335

Gly His Glu Pro Ala Val Trp Gln Cys Lys His His Glu Trp Gly Lys
 340 345 350

His Tyr Cys Asn His Asn Glu Asp Ala Gly Val Thr Cys Ser Asp Gly
 355 360 365

Ser Asp Leu Glu Leu Arg Leu Arg Gly Gly Gly Ser Arg Cys Ala Gly
 370 375 380

Thr Val Glu Val Glu Ile Gln Arg Leu Leu Gly Lys Val Cys Asp Arg
 385 390 395 400

Gly Trp Gly Leu Lys Glu Ala Asp Val Val Cys Arg Gln Leu Gly Cys
 405 410 415

Gly Ser Ala Leu Lys Thr Ser Tyr Gln Val Tyr Ser Lys Ile Gln Ala
 420 425 430

Thr Asn Met Trp Leu Phe Leu Ser Ser Cys Asn Gly Asn Glu Thr Ser

ES 2 570 665 T3

	435		440		445														
Leu	Trp	Asp	Cys	Lys	Asn	Trp	Gln	Trp	Gly	Gly	Leu	Thr	Cys	Asp	His				
450						455					460								
Tyr	Glu	Glu	Ala	Lys	Ile	Thr	Cys	Ser	Ala	His	Arg	Glu	Pro	Arg	Leu				
465					470					475					480				
Val	Gly	Gly	Asp	Ile	Pro	Cys	Ser	Gly	Arg	Val	Glu	Val	Lys	His	Gly				
				485					490					495					
Asp	Thr	Trp	Gly	Ser	Val	Cys	Asp	Ser	Asp	Phe	Ser	Leu	Glu	Ala	Ala				
			500					505					510						
Ser	Val	Leu	Cys	Arg	Glu	Leu	Gln	Cys	Gly	Thr	Val	Val	Ser	Ile	Leu				
		515					520					525							
Gly	Gly	Ala	His	Phe	Gly	Glu	Gly	Asn	Gly	Gln	Ile	Trp	Thr	Glu	Glu				
	530					535					540								
Phe	Gln	Cys	Glu	Gly	His	Glu	Ser	His	Leu	Ser	Leu	Cys	Pro	Val	Ala				
545					550					555					560				
Pro	Arg	Pro	Glu	Gly	Thr	Cys	Ser	His	Ser	Arg	Asp	Val	Gly	Val	Val				
				565					570					575					
Cys	Ser	Arg	Tyr	Thr	Glu	Ile	Arg	Leu	Val	Asn	Gly	Lys	Thr	Pro	Cys				
			580					585					590						
Glu	Gly	Arg	Val	Glu	Leu	Lys	Thr	Leu	Asn	Ala	Trp	Gly	Ser	Leu	Cys				
		595					600					605							
Asn	Ser	His	Trp	Asp	Ile	Glu	Asp	Ala	His	Val	Leu	Cys	Gln	Gln	Leu				
610						615					620								
Lys	Cys	Gly	Val	Ala	Leu	Ser	Thr	Pro	Gly	Gly	Ala	His	Phe	Gly	Lys				
625					630					635					640				
Gly	Asn	Gly	Gln	Val	Trp	Arg	His	Met	Phe	His	Cys	Thr	Gly	Thr	Glu				
				645					650					655					
Gln	His	Met	Gly	Asp	Cys	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Gly	Ala	Ser	Leu	Cys				
			660					665					670						
Pro	Ser	Gly	Gln	Val	Ala	Ser	Val	Ile	Cys	Ser	Gly	Asn	Gln	Ser	Gln				
		675					680					685							

ES 2 570 665 T3

Thr Leu Ser Ser Cys Asn Ser Ser Ser Leu Gly Pro Thr Arg Pro Thr
 690 695 700

Ile Pro Glu Glu Ser Ala Val Ala Cys Ile Glu Ser Gly Gln Leu Arg
 705 710 715 720

Leu Val Asn Gly Gly Gly Arg Cys Ala Gly Arg Val Glu Ile Tyr His
 725 730 735

Glu Gly Ser Trp Gly Thr Ile Cys Asp Asp Ser Trp Asp Leu Ser Asp
 740 745 750

Ala His Val Val Cys Arg Gln Leu Gly Cys Gly Glu Ala Ile Asn Ala
 755 760 765

Thr Gly Ser Ala His Phe Gly Glu Gly Thr Gly Pro Ile Trp Leu Asp
 770 775 780

Glu Met Lys Cys Asn Gly Lys Glu Ser Arg Ile Trp Gln Cys His Ser
 785 790 795 800

His Gly Trp Gly Gln Gln Asn Cys Arg His Lys Glu Asp Ala Gly Val
 805 810 815

Ile Cys Ser Glu Phe Met Ser Leu Arg Leu Thr Ser Glu Ala Ser Arg
 820 825 830

Glu Ala Cys Ala Gly Arg Leu Glu Val Phe Tyr Asn Gly Ala Trp Gly
 835 840 845

Ser Val Gly Arg Ser Asn Met Ser Glu Thr Thr Val Gly Val Val Cys
 850 855 860

Arg Gln Leu Gly Cys Ala Asp Lys Gly Lys Ile Asn Ser Ala Ser Leu
 865 870 875 880

Asp Lys Ala Met Ser Ile Pro Met Trp Val Asp Asn Val Gln Cys Pro
 885 890 895

Lys Gly Pro Asp Thr Leu Trp Gln Cys Pro Ser Ser Pro Trp Glu Lys
 900 905 910

Arg Leu Ala Arg Pro Ser Glu Glu Thr Trp Ile Thr Cys Asp Asn Lys
 915 920 925

ES 2 570 665 T3

Met Arg Leu Gln Glu Gly Pro Thr Ser Cys Ser Gly Arg Val Glu Ile
 930 935 940

Trp His Gly Gly Ser Trp Gly Thr Val Cys Asp Asp Ser Trp Asp Leu
 945 950 955 960

Asn Asp Ala Gln Val Val Cys Gln Gln Leu Gly Cys Gly Pro Ala Leu
 965 970 975

Lys Ala Phe Lys Glu Ala Glu Phe Gly Gln Gly Thr Gly Pro Ile Trp
 980 985 990

Leu Asn Glu Val Lys Cys Lys Gly Asn Glu Ser Ser Leu Trp Asp Cys
 995 1000 1005

Pro Ala Arg Arg Trp Gly His Ser Glu Cys Gly His Lys Glu Asp
 1010 1015 1020

Ala Ala Val Asn Cys Thr Asp Ile Ser Thr Arg Lys Thr Pro Gln
 1025 1030 1035

Lys Ala Thr Thr Val Ser Ser Arg Gly Glu Asn Leu Val His Gln
 1040 1045 1050

Ile Gln Tyr Arg Glu Met Asn Ser Cys Leu Asn Ala Asp Asp Leu
 1055 1060 1065

Asn Leu Met Asn Ser Ser Gly Gly His Ser Glu Ala His
 1070 1075 1080

<210> 39
 <211> 3279
 <212> ADN
 <213> Mono verde africano

5

<400> 39

atgagcaaac tcagaatggt gctacttgaa gactctggat ctgctgacgt cagaagacat 60
 tttgtcaact tgagtcacct cactattgct gtgggtcttac ttctccgtgc ctgttttgtc 120
 accagttctc ttggaggaac aaccaaggag ctgaggctag tggatggtga aaacaagtgt 180
 agtgggagag tggaagtgaa aatccaggag gagtggggaa cgggtgtgtaa taatggctgg 240
 agcatggaag cagtctctgt gatttgtaac cagctgggat gtccaactgc tatcaaagcc 300
 actggatggg ctaattccag tgcaggttct ggacgcattt ggatggatca tgtttcttgt 360
 cgtgggaatg agtcagctct ttgggactgc aaacatgatg gatggggaaa gcatagtaac 420

ES 2 570 665 T3

tgtactcacc aacaagatgc tggagtgact tgctcagatg gatccgattt ggaaatgagg 480
 ctgacgaatg gagggaaatg gtgttctgga agaatagaga tcaaattcca aggacagtgg 540
 ggaacagtgt gtgatgataa cttcaacgtc aatcatgcat ctgtggtttg taaacaactt 600
 gaatgtggaa gtgctgtcag tttctctggt tcagctaat tggagaagg ctctggacca 660
 atctggtttg atgatcttat atgcaacgga aatgagtcag ctctctggaa ctgcaaacat 720
 caaggatggg gaaagcataa ctgtgatcat gctgaggatg ctggagtgat ttgotcaaag 780
 ggagcagatc tgagcctgag actggtagat ggagtcactg aatgttcagg aagattagaa 840
 gtgagattcc aaggagaatg ggggacaata tgtgatgacg gctgggacag tcatgatgct 900
 gctgtggcat gcaagcaact gggatgtcca actgctatca ccgccattgg tcgagttaac 960
 gccagtgagg gatttggaaca catctggctt gacagtgttt cttgccaggg acatgaacct 1020
 gcggtctggc aatgtaaaca ccatgaatgg ggaaagcatt attgcaatca caatgaagat 1080
 gctggcgtaa catgttctga tggatcagat ctggagctaa gacttagagg tggaggcagc 1140
 cgctgtgctg ggacagttga ggtggagatt cagagactgt tagggaagg gtgtgacaga 1200
 ggctggggac tgaaagaagc tgatgtggtt tgcaggcagc tgggatgtgg atctgcactc 1260
 aaaacatcct atcaagtata ctccaaaatc caggcaacaa acatgtggct gtttctaagt 1320
 agctgtaacg gaaatgaaac ttctctttgg gactgcaaga actggcaatg ggggtggactt 1380
 acctgtgatc actatgaaga agccaaaatt acctgctcag cccacagggg acccagactg 1440
 gttggaggag acattccctg ttctggacgc gttgaagtga agcatggtga cacatggggc 1500
 tccgtctgtg attcggattt ctctctggaa gctgccagcg ttctatgcag ggaattacag 1560
 tgtggcacag tcgtctctat cctgggggga gctcactttg gagagggaaa tggacagatc 1620
 tgggctgaag aattccagtg tgaggacat gagtccatc tttcactctg cccagtagca 1680
 cccgcccag aaggaacttg tagccacagc agggatgttg gagtagtctg ctcaagatac 1740
 acagaaattc gcttggtgaa tggcaagacc ccatgtgagg gcagagtgga gctcaaaacg 1800
 cttaatgcct ggggatccct ctgcaactct cactgggaca tagaagatgc ccacgttctt 1860
 tgccaacaac ttaaatgtgg agttgccctt tctaccccag gaggagcaca ttttgaaaa 1920
 ggaaatggtc aggtctggag gcatatgttt cactgcactg ggactgagca gcacatggga 1980
 gattgtcctg taactgctct gggtgcttca ctatgtcctt cagggcaagt ggcctctgta 2040
 atttgcctcag gaaaccagtc ccaaacactg tcctcgtgca attcatcctc tctgggcccc 2100
 acaaggccta ccattccaga agaaagtgt gtggcctgca tagagagtgg tcaacttcgc 2160
 ttggtaaattg gaggaggtcg ctgtgctggg agagttagaga tttatcatga gggctcctgg 2220
 ggcaccatct gtgatgacag ctgggacctg agcgatgcc acgtggtgtg cagacagctg 2280

ES 2 570 665 T3

ggctgtggag aggccattaa tgccactggt tctgctcatt ttggagaagg aacagggccc 2340
 atctggctgg atgagatgaa atgcaatgga aaagaatccc gtatttggca gtgccattca 2400
 catggctggg ggcagcaaaa ctgcaggcac aaggaggatg caggagttat ctgctcagag 2460
 ttcatgtctc tgagactgac cagtgaagcc agcagagagg cctgtgcagg gcgtctagaa 2520
 gttttttaca acggagcttg gggcagtgtt ggcaggagta acatgtctga aacctgtg 2580
 ggtgtggtgt gcaggcagct gggctgtgca gacaaagga aatcaactc tgcattctta 2640
 gacaaggcca tgtccattcc catgtgggtg gacaatgttc agtgtccaaa aggacctgac 2700
 acgctgtggc agtgcccatc atctccatgg gagaagagac tggccaggcc ctcgaggag 2760
 acctggatca catgtgacaa caagatgaga ctacaagaag gaccacttc ctgttctgga 2820
 cgtgtggaga tctggcacgg aggttcctgg gggacagtgt gtgatgactc ctgggacttg 2880
 aacgatgctc aggtggtgtg tcaacaactt ggctgtggtc cagctttgaa agcattcaaa 2940
 gaagcagagt ttggtcaggg gactggacc atatggctca atgaagtgaa gtgcaaaggg 3000
 aatgagtctt ccttgtggga ttgtcctgcc agacgctggg gccacagtga gtgtggacac 3060
 aaggaagacg ctgcagtgaa ttgcacagca caaaaaattt caacgcacaa aaccccacaa 3120
 aaagccacaa cagtttctc aagaggagag aacttagtcc accaaattca ataccgggag 3180
 atgaattctt gcctgaatgc agatgatctg gacctaatga attcctcagg aggccattct 3240
 gaggcacact gaaaaggaaa atgggaattt ataaccag 3279

<210> 40
 <211> 1083
 <212> PRT
 5 <213> Mono verde africano
 <400> 40

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

ES 2 570 665 T3

Ser Met Glu Ala Val Ser Val Ile Cys Asn Gln Leu Gly Cys Pro Thr
85 90 95

Ala Ile Lys Ala Thr Gly Trp Ala Asn Ser Ser Ala Gly Ser Gly Arg
100 105 110

Ile Trp Met Asp His Val Ser Cys Arg Gly Asn Glu Ser Ala Leu Trp
115 120 125

Asp Cys Lys His Asp Gly Trp Gly Lys His Ser Asn Cys Thr His Gln
130 135 140

Gln Asp Ala Gly Val Thr Cys Ser Asp Gly Ser Asp Leu Glu Met Arg
145 150 155 160

Leu Thr Asn Gly Gly Asn Met Cys Ser Gly Arg Ile Glu Ile Lys Phe
165 170 175

Gln Gly Gln Trp Gly Thr Val Cys Asp Asp Asn Phe Asn Val Asn His
180 185 190

Ala Ser Val Val Cys Lys Gln Leu Glu Cys Gly Ser Ala Val Ser Phe
195 200 205

Ser Gly Ser Ala Asn Phe Gly Glu Gly Ser Gly Pro Ile Trp Phe Asp
210 215 220

Asp Leu Ile Cys Asn Gly Asn Glu Ser Ala Leu Trp Asn Cys Lys His
225 230 235 240

Gln Gly Trp Gly Lys His Asn Cys Asp His Ala Glu Asp Ala Gly Val
245 250 255

Ile Cys Ser Lys Gly Ala Asp Leu Ser Leu Arg Leu Val Asp Gly Val
260 265 270

Thr Glu Cys Ser Gly Arg Leu Glu Val Arg Phe Gln Gly Glu Trp Gly
275 280 285

Thr Ile Cys Asp Asp Gly Trp Asp Ser His Asp Ala Ala Val Ala Cys
290 295 300

Lys Gln Leu Gly Cys Pro Thr Ala Ile Thr Ala Ile Gly Arg Val Asn
305 310 315 320

ES 2 570 665 T3

Ala Ser Glu Gly Phe Gly His Ile Trp Leu Asp Ser Val Ser Cys Gln
325 330 335

Gly His Glu Pro Ala Val Trp Gln Cys Lys His His Glu Trp Gly Lys
340 345 350

His Tyr Cys Asn His Asn Glu Asp Ala Gly Val Thr Cys Ser Asp Gly
355 360 365

Ser Asp Leu Glu Leu Arg Leu Arg Gly Gly Gly Ser Arg Cys Ala Gly
370 375 380

Thr Val Glu Val Glu Ile Gln Arg Leu Leu Gly Lys Val Cys Asp Arg
385 390 395 400

Gly Trp Gly Leu Lys Glu Ala Asp Val Val Cys Arg Gln Leu Gly Cys
405 410 415

Gly Ser Ala Leu Lys Thr Ser Tyr Gln Val Tyr Ser Lys Ile Gln Ala
420 425 430

Thr Asn Met Trp Leu Phe Leu Ser Ser Cys Asn Gly Asn Glu Thr Ser
435 440 445

Leu Trp Asp Cys Lys Asn Trp Gln Trp Gly Gly Leu Thr Cys Asp His
450 455 460

Tyr Glu Glu Ala Lys Ile Thr Cys Ser Ala His Arg Glu Pro Arg Leu
465 470 475 480

Val Gly Gly Asp Ile Pro Cys Ser Gly Arg Val Glu Val Lys His Gly
485 490 495

Asp Thr Trp Gly Ser Val Cys Asp Ser Asp Phe Ser Leu Glu Ala Ala
500 505 510

Ser Val Leu Cys Arg Glu Leu Gln Cys Gly Thr Val Val Ser Ile Leu
515 520 525

Gly Gly Ala His Phe Gly Glu Gly Asn Gly Gln Ile Trp Ala Glu Glu
530 535 540

Phe Gln Cys Glu Gly His Glu Ser His Leu Ser Leu Cys Pro Val Ala
545 550 555 560

ES 2 570 665 T3

Pro Arg Pro Glu Gly Thr Cys Ser His Ser Arg Asp Val Gly Val Val
 565 570 575
 Cys Ser Arg Tyr Thr Glu Ile Arg Leu Val Asn Gly Lys Thr Pro Cys
 580 585 590
 Glu Gly Arg Val Glu Leu Lys Thr Leu Asn Ala Trp Gly Ser Leu Cys
 595 600 605
 Asn Ser His Trp Asp Ile Glu Asp Ala His Val Leu Cys Gln Gln Leu
 610 615 620
 Lys Cys Gly Val Ala Leu Ser Thr Pro Gly Gly Ala His Phe Gly Lys
 625 630 635 640
 Gly Asn Gly Gln Val Trp Arg His Met Phe His Cys Thr Gly Thr Glu
 645 650 655
 Gln His Met Gly Asp Cys Pro Val Thr Ala Leu Gly Ala Ser Leu Cys
 660 665 670
 Pro Ser Gly Gln Val Ala Ser Val Ile Cys Ser Gly Asn Gln Ser Gln
 675 680 685
 Thr Leu Ser Ser Cys Asn Ser Ser Ser Leu Gly Pro Thr Arg Pro Thr
 690 695 700
 Ile Pro Glu Glu Ser Ala Val Ala Cys Ile Glu Ser Gly Gln Leu Arg
 705 710 715 720
 Leu Val Asn Gly Gly Gly Arg Cys Ala Gly Arg Val Glu Ile Tyr His
 725 730 735
 Glu Gly Ser Trp Gly Thr Ile Cys Asp Asp Ser Trp Asp Leu Ser Asp
 740 745 750
 Ala His Val Val Cys Arg Gln Leu Gly Cys Gly Glu Ala Ile Asn Ala
 755 760 765
 Thr Gly Ser Ala His Phe Gly Glu Gly Thr Gly Pro Ile Trp Leu Asp
 770 775 780
 Glu Met Lys Cys Asn Gly Lys Glu Ser Arg Ile Trp Gln Cys His Ser
 785 790 795 800
 His Gly Trp Gly Gln Gln Asn Cys Arg His Lys Glu Asp Ala Gly Val

ES 2 570 665 T3

805					810					815					
Ile	Cys	Ser	Glu	Phe	Met	Ser	Leu	Arg	Leu	Thr	Ser	Glu	Ala	Ser	Arg
			820					825					830		
Glu	Ala	Cys	Ala	Gly	Arg	Leu	Glu	Val	Phe	Tyr	Asn	Gly	Ala	Trp	Gly
		835					840					845			
Ser	Val	Gly	Arg	Ser	Asn	Met	Ser	Glu	Thr	Thr	Val	Gly	Val	Val	Cys
	850					855					860				
Arg	Gln	Leu	Gly	Cys	Ala	Asp	Lys	Gly	Lys	Ile	Asn	Ser	Ala	Ser	Leu
865					870					875					880
Asp	Lys	Ala	Met	Ser	Ile	Pro	Met	Trp	Val	Asp	Asn	Val	Gln	Cys	Pro
			885						890					895	
Lys	Gly	Pro	Asp	Thr	Leu	Trp	Gln	Cys	Pro	Ser	Ser	Pro	Trp	Glu	Lys
			900					905					910		
Arg	Leu	Ala	Arg	Pro	Ser	Glu	Glu	Thr	Trp	Ile	Thr	Cys	Asp	Asn	Lys
		915					920						925		
Met	Arg	Leu	Gln	Glu	Gly	Pro	Thr	Ser	Cys	Ser	Gly	Arg	Val	Glu	Ile
	930					935					940				
Trp	His	Gly	Gly	Ser	Trp	Gly	Thr	Val	Cys	Asp	Asp	Ser	Trp	Asp	Leu
945					950					955					960
Asn	Asp	Ala	Gln	Val	Val	Cys	Gln	Gln	Leu	Gly	Cys	Gly	Pro	Ala	Leu
				965					970					975	
Lys	Ala	Phe	Lys	Glu	Ala	Glu	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Gly	Pro	Ile	Trp
			980					985					990		
Leu	Asn	Glu	Val	Lys	Cys	Lys	Gly	Asn	Glu	Ser	Ser	Leu	Trp	Asp	Cys
		995					1000						1005		
Pro	Ala	Arg	Arg	Trp	Gly	His	Ser	Glu	Cys	Gly	His	Lys	Glu	Asp	
	1010					1015						1020			
Ala	Ala	Val	Asn	Cys	Thr	Ala	Gln	Lys	Ile	Ser	Thr	His	Lys	Thr	
	1025					1030						1035			
Pro	Gln	Lys	Ala	Thr	Thr	Val	Ser	Ser	Arg	Gly	Glu	Asn	Leu	Val	
	1040					1045						1050			

ES 2 570 665 T3

His Gln Ile Gln Tyr Arg Glu Met Asn Ser Cys Leu Asn-Ala Asp
 1055 1060 1065

Asp Leu Asp Leu Met Asn Ser Ser Gly Gly His Ser Glu Ala His
 1070 1075 1080

- <210> 41
- <211> 3354
- <212> ADN
- <213> Mono verde africano
- <400> 41

```

atgagcaaac tcagaatggt gctacttgaa gactctggat ctgctgacgt cagaagacat      60
tttgtcaact tgagtccctt cactattgct gtgggtcttac ttctccgtgc ctgttttgtc     120
accagttctc ttggaggaac aaccaaggag ctgaggctag tggatggtga aaacaagtgt      180
agtgggagag tggaaagtga aatccaggag gagtggggaa cgggtgtgtaa taatggctgg     240
agcatggaag cagtctctgt gatttgtaac cagctgggat gtccaactgc tatcaaagcc      300
actggatggg ctaattccag tgcaggttct ggaecgattt ggatggatca tgtttcttgt      360
cgtgggaatg agtcagctct ttgggactgc aaacatgatg gatggggaaa gcatagtaac      420
tgtactcacc aacaagatgc tggagtgact tgetcagatg gatccgattt ggaaatgagg      480
ctgacgaatg gagggaatat gtgttctgga agaatagaga tcaaattcca aggacagtgg      540
ggaacagtgt gtgatgataa cttcaacatc aatcatgcat ctgtggtttg taacaactt       600
gaatgtggaa gtgctgtcag tttctctggt tcagctaatt ttggagaagg ctctggacca      660
atctggtttg atgatcttat atgcaacgga aatgagtcag ctctctggaa ctgcaaacat      720
caaggatggg gaaagcataa ctgtgatcat gctgaggatg ctggagtgat ttgctcaaag      780
ggagcagatc tgagcctgag actggtagat ggagtcactg aatgttcagg aagattagaa      840
gtgagattcc aaggagaatg ggggacaata tgtgatgacg gctgggacag tcatgatgct      900
gctgtggcat gcaagcaact gggatgtcca actgctatca cggccattgg togagttaac      960
gccagtgagg gatttggaca catctggctt gacagtgttt cttgccaggg acatgaacct     1020
gcggtctggc aatgtaaaca ccatgaatgg ggaaagcatt attgcaatca caatgaagat     1080
gctggcgtaa catgttctga tggatcagat ctggagctaa gacttagagg tggaggcagc     1140
cgctgtgctg ggacagttga ggtggagatt cagagactgt tagggaaggt gtgtgacaga     1200
ggctggggac tgaagaagc tgatgtggtt tgcaggcagc tgggatgtgg atctgcactc     1260
aaaacatcct atcaagtata ctccaaaatc caggcaacaa acatgtgget gtttctaagt     1320
agctgtaacg gaaatgaaac ttctctttgg gactgcaaga actggcaatg ggggtggactt     1380
    
```

ES 2 570 665 T3

acctgtgatc actatgaaga agccaaaatt acctgctcag cccacagggg acccagactg 1440
 gttggaggag acattccctg ttctggacgc gttgaagtga agcatggtga cacatggggc 1500
 tccgtctgtg attcggattt ctctctggaa gctgccagcg ttctatgcag ggaattacag 1560
 tgtggcacag tcgtctctat cctgggggga gctcactttg gagagggaaa tggacagatc 1620
 tgggctgaag aattccagtg tgaggacat gagtcccatc tttcactctg cccagtagca 1680
 cccgcgccag aaggaacttg tagccacagc agggatgttg gagtagtctg ctcaagatac 1740
 acagaaattc gcttggtgaa tggcaagacc ccatgtgagg gcagagtgga gctcaaaacg 1800
 cttaatgcoct ggggatccct ctgcaactct cactgggaca tagaagatgc ccacgttctt 1860
 tgccaacaac ttaaatgtgg agttgccctt tctaccccag gaggagcaca ttttgaaaaa 1920
 ggaaatggtc aggtctggag gcatatgttt cactgcactg ggactgagca gcacatggga 1980
 gattgtcctg taactgctct gggtgcttca ctatgtcctt cagggcaagt ggctctgta 2040
 atttctcag gaaaccagtc ccaaactctg tctctgtgca attcatcctc tctgggcccc 2100
 acaaggccta ccattccaga agaaagtgtc gtggcctgca tagagagtgg tcaacttcgc 2160
 ttggtaaatg gaggaggtcg ctgtgctggg agagttagaga tttatcatga gggctcctgg 2220
 ggcaccatct gtgatgacag ctgggacctg agcgatgccc acgtggtgtg cagacagctg 2280
 ggctgtggag aggccattaa tgccactggt tctgtctatt ttggagaagg aacagggccc 2340
 atctggctgg atgagatgaa atgcaatgga aaagaatccc gtatttggca gtgccattca 2400
 catggctggg ggcagcaaaa ctgcaggcac aaggaggatg caggagtat ctgctcagag 2460
 ttcattgtctc tgagactgac cagtgaagcc agcagagagg cctgtgcagg gcgtctagaa 2520
 gttttttaca acggagcttg gggcagtgtt ggcaggagta acatgtctga aaccactgtg 2580
 ggtgtggtgt gcaggcagct gggctgtgca gacaaagggg aatcaactc tgcacttcta 2640
 gacaaggcca tgtccattcc catgtgggtg gacaatgttc agtgtccaaa aggacctgac 2700
 acgctgtggc agtgcccatc atctccatgg gagaagagac tggccaggcc ctcgaggag 2760
 acctggatca catgtgacaa caagatgaga ctacaagaag gaccacttc ctgttctgga 2820
 cgtgtggaga tctggcacgg aggttctctg gggacagtgt gtgatgactc ctgggacttg 2880
 aacgatgctc aggtggtgtg tcaacaactt ggtgtggtc cagctttgaa agcattcaaa 2940
 gaagcagagt ttggtcaggg gactggacct atatggctca atgaagtgaa gtgcaaaggg 3000
 aatgagtctt ccttgtggga ttgtcctgcc agacgctggg gccacagtga gtgtggacac 3060
 aaggaagacg ctgcagtgaa ttgcacagca caaaaaattt caacgcacaa aaccccacaa 3120
 aaagccacaa caggctcggtc attccttatt gcattcggaa tccttggagt tgttctcttg 3180

ES 2 570 665 T3

gccattttcg tcgcattatt cttgactcaa aagcgaagac agagacagcg gcttacagtt 3240
 tcctcaagag gagagaactt agtccaccaa attcaatacc gggagatgaa ttcttgctg 3300
 aatgcagatg atctggacct aatgaattcc tcaggaggcc attctgaggc acac 3354

<210> 42
 <211> 1118
 <212> PRT
 <213> Mono verde africano
 <400> 42

5

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

ES 2 570 665 T3

Ala Ser Val Val Cys Lys Gln Leu Glu Cys Gly Ser Ala Val Ser Phe
195 200 205

Ser Gly Ser Ala Asn Phe Gly Glu Gly Ser Gly Pro Ile Trp Phe Asp
210 215 220

Asp Leu Ile Cys Asn Gly Asn Glu Ser Ala Leu Trp Asn Cys Lys His
225 230 235 240

Gln Gly Trp Gly Lys His Asn Cys Asp His Ala Glu Asp Ala Gly Val
245 250 255

Ile Cys Ser Lys Gly Ala Asp Leu Ser Leu Arg Leu Val Asp Gly Val
260 265 270

Thr Glu Cys Ser Gly Arg Leu Glu Val Arg Phe Gln Gly Glu Trp Gly
275 280 285

Thr Ile Cys Asp Asp Gly Trp Asp Ser His Asp Ala Ala Val Ala Cys
290 295 300

Lys Gln Leu Gly Cys Pro Thr Ala Ile Thr Ala Ile Gly Arg Val Asn
305 310 315 320

Ala Ser Glu Gly Phe Gly His Ile Trp Leu Asp Ser Val Ser Cys Gln
325 330 335

Gly His Glu Pro Ala Val Trp Gln Cys Lys His His Glu Trp Gly Lys
340 345 350

His Tyr Cys Asn His Asn Glu Asp Ala Gly Val Thr Cys Ser Asp Gly
355 360 365

Ser Asp Leu Glu Leu Arg Leu Arg Gly Gly Gly Ser Arg Cys Ala Gly
370 375 380

Thr Val Glu Val Glu Ile Gln Arg Leu Leu Gly Lys Val Cys Asp Arg
385 390 395 400

Gly Trp Gly Leu Lys Glu Ala Asp Val Val Cys Arg Gln Leu Gly Cys
405 410 415

Gly Ser Ala Leu Lys Thr Ser Tyr Gln Val Tyr Ser Lys Ile Gln Ala
420 425 430

ES 2 570 665 T3

Thr Asn Met Trp Leu Phe Leu Ser Ser Cys Asn Gly Asn Glu Thr Ser
 435 440 445
 Leu Trp Asp Cys Lys Asn Trp Gln Trp Gly Gly Leu Thr Cys Asp His
 450 455 460
 Tyr Glu Glu Ala Lys Ile Thr Cys Ser Ala His Arg Glu Pro Arg Leu
 465 470 475 480
 Val Gly Gly Asp Ile Pro Cys Ser Gly Arg Val Glu Val Lys His Gly
 485 490 495
 Asp Thr Trp Gly Ser Val Cys Asp Ser Asp Phe Ser Leu Glu Ala Ala
 500 505 510
 Ser Val Leu Cys Arg Glu Leu Gln Cys Gly Thr Val Val Ser Ile Leu
 515 520 525
 Gly Gly Ala His Phe Gly Glu Gly Asn Gly Gln Ile Trp Ala Glu Glu
 530 535 540
 Phe Gln Cys Glu Gly His Glu Ser His Leu Ser Leu Cys Pro Val Ala
 545 550 555 560
 Pro Arg Pro Glu Gly Thr Cys Ser His Ser Arg Asp Val Gly Val Val
 565 570 575
 Cys Ser Arg Tyr Thr Glu Ile Arg Leu Val Asn Gly Lys Thr Pro Cys
 580 585 590
 Glu Gly Arg Val Glu Leu Lys Thr Leu Asn Ala Trp Gly Ser Leu Cys
 595 600 605
 Asn Ser His Trp Asp Ile Glu Asp Ala His Val Leu Cys Gln Gln Leu
 610 615 620
 Lys Cys Gly Val Ala Leu Ser Thr Pro Gly Gly Ala His Phe Gly Lys
 625 630 635 640
 Gly Asn Gly Gln Val Trp Arg His Met Phe His Cys Thr Gly Thr Glu
 645 650 655
 Gln His Met Gly Asp Cys Pro Val Thr Ala Leu Gly Ala Ser Leu Cys
 660 665 670
 Pro Ser Gly Gln Val Ala Ser Val Ile Cys Ser Gly Asn Gln Ser Gln

ES 2 570 665 T3

	675					680					685				
Thr	Leu	Ser	Ser	Cys	Asn	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Pro	Thr	Arg	Pro	Thr
	690					695					700				
Ile	Pro	Glu	Glu	Ser	Ala	Val	Ala	Cys	Ile	Glu	Ser	Gly	Gln	Leu	Arg
705					710					715					720
Leu	Val	Asn	Gly	Gly	Gly	Arg	Cys	Ala	Gly	Arg	Val	Glu	Ile	Tyr	His
			725						730					735	
Glu	Gly	Ser	Trp	Gly	Thr	Ile	Cys	Asp	Asp	Ser	Trp	Asp	Leu	Ser	Asp
			740					745					750		
Ala	His	Val	Val	Cys	Arg	Gln	Leu	Gly	Cys	Gly	Glu	Ala	Ile	Asn	Ala
		755					760					765			
Thr	Gly	Ser	Ala	His	Phe	Gly	Glu	Gly	Thr	Gly	Pro	Ile	Trp	Leu	Asp
	770					775					780				
Glu	Met	Lys	Cys	Asn	Gly	Lys	Glu	Ser	Arg	Ile	Trp	Gln	Cys	His	Ser
785					790					795					800
His	Gly	Trp	Gly	Gln	Gln	Asn	Cys	Arg	His	Lys	Glu	Asp	Ala	Gly	Val
				805					810					815	
Ile	Cys	Ser	Glu	Phe	Met	Ser	Leu	Arg	Leu	Thr	Ser	Glu	Ala	Ser	Arg
			820					825					830		
Glu	Ala	Cys	Ala	Gly	Arg	Leu	Glu	Val	Phe	Tyr	Asn	Gly	Ala	Trp	Gly
		835					840					845			
Ser	Val	Gly	Arg	Ser	Asn	Met	Ser	Glu	Thr	Thr	Val	Gly	Val	Val	Cys
	850					855						860			
Arg	Gln	Leu	Gly	Cys	Ala	Asp	Lys	Gly	Lys	Ile	Asn	Ser	Ala	Ser	Leu
865					870					875					880
Asp	Lys	Ala	Met	Ser	Ile	Pro	Met	Trp	Val	Asp	Asn	Val	Gln	Cys	Pro
				885					890					895	
Lys	Gly	Pro	Asp	Thr	Leu	Trp	Gln	Cys	Pro	Ser	Ser	Pro	Trp	Glu	Lys
			900					905					910		
Arg	Leu	Ala	Arg	Pro	Ser	Glu	Glu	Thr	Trp	Ile	Thr	Cys	Asp	Asn	Lys
		915					920					925			

ES 2 570 665 T3

Met Arg Leu Gln Glu Gly Pro Thr Ser Cys Ser Gly Arg Val Glu Ile
 930 935 940

Trp His Gly Gly Ser Trp Gly Thr Val Cys Asp Asp Ser Trp Asp Leu
 945 950 955 960

Asn Asp Ala Gln Val Val Cys Gln Gln Leu Gly Cys Gly Pro Ala Leu
 965 970 975

Lys Ala Phe Lys Glu Ala Glu Phe Gly Gln Gly Thr Gly Pro Ile Trp
 980 985 990

Leu Asn Glu Val Lys Cys Lys Gly Asn Glu Ser Ser Leu Trp Asp Cys
 995 1000 1005

Pro Ala Arg Arg Trp Gly His Ser Glu Cys Gly His Lys Glu Asp
 1010 1015 1020

Ala Ala Val Asn Cys Thr Ala Gln Lys Ile Ser Thr His Lys Thr
 1025 1030 1035

Pro Gln Lys Ala Thr Thr Gly Arg Ser Phe Leu Ile Ala Phe Gly
 1040 1045 1050

Ile Leu Gly Val Val Leu Leu Ala Ile Phe Val Ala Leu Phe Leu
 1055 1060 1065

Thr Gln Lys Arg Arg Gln Arg Gln Arg Leu Thr Val Ser Ser Arg
 1070 1075 1080

Gly Glu Asn Leu Val His Gln Ile Gln Tyr Arg Glu Met Asn Ser
 1085 1090 1095

Cys Leu Asn Ala Asp Asp Leu Asp Leu Met Asn Ser Ser Gly Gly
 1100 1105 1110

His Ser Glu Ala His
 1115

- <210> 43
- <211> 3459
- <212> ADN
- <213> Mono verde africano
- <400> 43

5

atgagcaaac tcagaatggt gctacttgaa gactctggat ctgctgacgt cagaagacat 60

ES 2 570 665 T3

tttgtcaact tgagtcocctt cactattgct gtggtccttac ttctccgtgc ctgttttgtc 120
 accagttctc ttggaggaac aaccaaggag ctgaggctag tggatggtga aaacaagtgt 180
 agtgggagag tggaaagtga aatccaggag gagtggggaa cgggtgtgtaa taatggctgg 240
 agcatggaag cagtctctgt gatttghtaac cagctgggat gtccaactgc tatcaaagcc 300
 actggatggg ctaattccag tgcaggttct ggaocgattt ggatggatca tgtttcttgt 360
 cgtgggaatg agtcagctct ttgggactgc aaacatgatg gatggggaaa gcatagtaac 420
 tgtactcacc aacaagatgc tggagtgact tgctcagatg gatccgattt ggaaatgagg 480
 ctgacgaatg gagggaatat gtgttctgga agaatagaga tcaaattcca aggacagtgg 540
 ggaacagtgt gtgatgataa cttcaacatc aatcatgcat ctgtgggttg taaacaactt 600
 gaatgtggaa gtgctgtcag tttctctggt tcagctaatt ttggagaagg ctctggacca 660
 atctggtttg atgatcttat atgcaacgga aatgagtcag ctctctggaa ctgcaaacat 720
 caaggatggg gaaagcataa ctgtgatcat gctgaggatg ctggagtgat ttgctcaaag 780
 ggagcagatc tgagcctgag actggttagat ggagtcactg aatgttcagg aagattagaa 840
 gtgagattcc aaggagaatg ggggacaata tgtgatgacg gctgggacag tcatgatgct 900
 gctgtggcat gcaagcaact gggatgtcca actgctatca ccgccattgg tcgagttaac 960
 gccagtgagg gatttggaca catctggott gacagtgttt cttgccaggg acatgaacct 1020
 gcggtctggc aatgtaaaca ccatgaatgg ggaaagcatt attgcaatca caatgaagat 1080
 gctggcgtaa catgttctga tggatcagat ctggagctaa gacttagagg tggaggcagc 1140
 cgctgtgctg ggacagtga ggtggagatt cagagactgt tagggaaggt gtgtgacaga 1200
 ggctggggac tgaaagaagc tgatgtggtt tgcaggcagc tgggatgtgg atctgcactc 1260
 aaaacatcct atcaagtata ctccaaaatc caggcaacaa acatgtggct gtttctaagt 1320
 agctgtaacg gaaatgaaac ttctctttgg gactgcaaga actggcaatg gggtaggactt 1380
 acctgtgatc actatgaaga agccaaaatt acctgctcag cccacagggg acccagactg 1440
 gttggaggag acattccctg ttctggacgc gttgaagtga agcatggtga cacatggggc 1500
 tccgtctgtg attcggattt ctctctggaa gctgccagcg ttctatgcag ggaattacag 1560
 tgtggcacag tcgtctctat cctgggggga gctcactttg gagagggaaa tggacagatc 1620
 tgggctgaag aattccagtg tgagggacat gagtcccatc tttcactctg cccagtagca 1680
 ccccgcccag aaggaaactg tagccacagc agggatgttg gagtagtctg ctcaagatac 1740
 acagaaattc gcttggtgaa tggcaagacc ccatgtgagg gcagagtgga gctcaaaacg 1800
 cttaatgect ggggatccct ctgcaactct cactgggaca tagaagatgc ccacgttctt 1860

ES 2 570 665 T3

tgccaacaac ttaaagtgg agttgccctt tctaccccag gaggagcaca ttttgaaaa 1920
 ggaaatggtc aggtctggag gcatatgttt cactgcactg ggactgagca gcacatggga 1980
 gattgtcctg taactgctct gggtgcttca ctatgtcctt cagggcaagt ggcctctgta 2040
 atttgetcag gaaaccagtc ccaaacactg tcctcgtgca attcatcctc tctgggcccc 2100
 acaaggccta ccattccaga agaaagtgt gtggcctgca tagagagtgg tcaacttcgc 2160
 ttggtaaagt gaggaggtcg ctgtgctggg agagtagaga tttatcatga gggctcctgg 2220
 ggcaccatct gtgatgacag ctgggacctg agcgatgccc acgtgggtgtg cagacagctg 2280
 ggctgtggag agggcattaa tgccactggg tctgctcatt ttggagaagg aacagggccc 2340
 atctggctgg atgagatgaa atgcaatgga aaagaatccc gtatttggca gtgccattca 2400
 catggctggg ggcagcaaaa ctgcaggcac aaggaggatg caggagtatt ctgctcagag 2460
 ttcattgtctc tgagactgac cagtgaagcc agcagagagg cctgtgcagg gcgtctagaa 2520
 gttttttaca acggagcttg gggcagtgtt ggcaggagta acatgtctga aaccactgtg 2580
 ggtgtgggtg gcaggcagct gggctgtgca gacaaagggg aatcaactc tgcattctta 2640
 gacaaggcca tgtccattcc catgtgggtg gacaatgttc agtgtccaaa aggacctgac 2700
 acgctgtggc agtgcccatc atctccatgg gagaagagac tggccaggcc ctccgaggag 2760
 acctggatca catgtgacaa caagatgaga ctacaagaag gaccacttcc ctgttctgga 2820
 cgtgtggaga tctggcacgg aggttctctg gggacagtgt gtgatgactc ctgggacttg 2880
 aacgatgctc aggtgggtgt tcaacaactt ggctgtggtc cagctttgaa agcattcaaa 2940
 gaagcagagt ttggtcaggg gactggacce atatggctca atgaagtgaa gtgcaaaggg 3000
 aatgagtctt ccttgtggga ttgtcctgcc agacgctggg gccacagtga gtgtggacac 3060
 aaggaagacg ctgcagtgaa ttgcacagca caaaaaattt caacgcacaa aacccccaaa 3120
 aaagccacaa caggtcagtc attccttatt gcattcggaa tccttggagt tgttctcttg 3180
 gccattttcg tgcattatt cttgactcaa aagcgaagac agagacagcg gcttacagtt 3240
 tcctcaagag gagagaactt agtccaccaa attcaatacc gggagatgaa ttcttgcttg 3300
 aatgcagatg atctggacct aatgaattcc tcagaaaatt ccaatgagtc agctgatttc 3360
 aatgctgctg aactaatttc tgtgtctaaa tttcttcta tttctggaat ggaaaaggag 3420
 gccattctga ggcacactga aaagggaaat ggggaattta 3459

<210> 44
 <211> 1153
 <212> PRT
 <213> Mono verde africano
 <400> 44

ES 2 570 665 T3

Met Ser Lys Leu Arg Met Val Leu Leu Glu Asp Ser Gly Ser Ala Asp
1 5 10 15

Val Arg Arg His Phe Val Asn Leu Ser Pro Phe Thr Ile Ala Val Val
20 25 30

Leu Leu Leu Arg Ala Cys Phe Val Thr Ser Ser Leu Gly Gly Thr Thr
35 40 45

Lys Glu Leu Arg Leu Val Asp Gly Glu Asn Lys Cys Ser Gly Arg Val
50 55 60

Glu Val Lys Ile Gln Glu Glu Trp Gly Thr Val Cys Asn Asn Gly Trp
65 70 75 80

Ser Met Glu Ala Val Ser Val Ile Cys Asn Gln Leu Gly Cys Pro Thr
85 90 95

Ala Ile Lys Ala Thr Gly Trp Ala Asn Ser Ser Ala Gly Ser Gly Arg
100 105 110

Ile Trp Met Asp His Val Ser Cys Arg Gly Asn Glu Ser Ala Leu Trp
115 120 125

Asp Cys Lys His Asp Gly Trp Gly Lys His Ser Asn Cys Thr His Gln
130 135 140

Gln Asp Ala Gly Val Thr Cys Ser Asp Gly Ser Asp Leu Glu Met Arg
145 150 155 160

Leu Thr Asn Gly Gly Asn Met Cys Ser Gly Arg Ile Glu Ile Lys Phe
165 170 175

Gln Gly Gln Trp Gly Thr Val Cys Asp Asp Asn Phe Asn Ile Asn His
180 185 190

Ala Ser Val Val Cys Lys Gln Leu Glu Cys Gly Ser Ala Val Ser Phe
195 200 205

Ser Gly Ser Ala Asn Phe Gly Glu Gly Ser Gly Pro Ile Trp Phe Asp
210 215 220

Asp Leu Ile Cys Asn Gly Asn Glu Ser Ala Leu Trp Asn Cys Lys His
225 230 235 240

ES 2 570 665 T3

Gln Gly Trp Gly Lys His Asn Cys Asp His Ala Glu Asp Ala Gly Val
 245 250 255

Ile Cys Ser Lys Gly Ala Asp Leu Ser Leu Arg Leu Val Asp Gly Val
 260 265 270

Thr Glu Cys Ser Gly Arg Leu Glu Val Arg Phe Gln Gly Glu Trp Gly
 275 280 285

Thr Ile Cys Asp Asp Gly Trp Asp Ser His Asp Ala Ala Val Ala Cys
 290 295 300

Lys Gln Leu Gly Cys Pro Thr Ala Ile Thr Ala Ile Gly Arg Val Asn
 305 310 315 320

Ala Ser Glu Gly Phe Gly His Ile Trp Leu Asp Ser Val Ser Cys Gln
 325 330 335

Gly His Glu Pro Ala Val Trp Gln Cys Lys His His Glu Trp Gly Lys
 340 345 350

His Tyr Cys Asn His Asn Glu Asp Ala Gly Val Thr Cys Ser Asp Gly
 355 360 365

Ser Asp Leu Glu Leu Arg Leu Arg Gly Gly Gly Ser Arg Cys Ala Gly
 370 375 380

Thr Val Glu Val Glu Ile Gln Arg Leu Leu Gly Lys Val Cys Asp Arg
 385 390 395 400

Gly Trp Gly Leu Lys Glu Ala Asp Val Val Cys Arg Gln Leu Gly Cys
 405 410 415

Gly Ser Ala Leu Lys Thr Ser Tyr Gln Val Tyr Ser Lys Ile Gln Ala
 420 425 430

Thr Asn Met Trp Leu Phe Leu Ser Ser Cys Asn Gly Asn Glu Thr Ser
 435 440 445

Leu Trp Asp Cys Lys Asn Trp Gln Trp Gly Gly Leu Thr Cys Asp His
 450 455 460

Tyr Glu Glu Ala Lys Ile Thr Cys Ser Ala His Arg Glu Pro Arg Leu
 465 470 475 480

Val Gly Gly Asp Ile Pro Cys Ser Gly Arg Val Glu Val Lys His Gly

ES 2 570 665 T3

				485						490						495
Asp	Thr	Trp	Gly	Ser	Val	Cys	Asp	Ser	Asp	Phe	Ser	Leu	Glu	Ala	Ala	
			500					505					510			
Ser	Val	Leu	Cys	Arg	Glu	Leu	Gln	Cys	Gly	Thr	Val	Val	Ser	Ile	Leu	
		515					520					525				
Gly	Gly	Ala	His	Phe	Gly	Glu	Gly	Asn	Gly	Gln	Ile	Trp	Ala	Glu	Glu	
	530					535					540					
Phe	Gln	Cys	Glu	Gly	His	Glu	Ser	His	Leu	Ser	Leu	Cys	Pro	Val	Ala	
545					550					555					560	
Pro	Arg	Pro	Glu	Gly	Thr	Cys	Ser	His	Ser	Arg	Asp	Val	Gly	Val	Val	
				565					570					575		
Cys	Ser	Arg	Tyr	Thr	Glu	Ile	Arg	Leu	Val	Asn	Gly	Lys	Thr	Pro	Cys	
			580					585					590			
Glu	Gly	Arg	Val	Glu	Leu	Lys	Thr	Leu	Asn	Ala	Trp	Gly	Ser	Leu	Cys	
		595					600					605				
Asn	Ser	His	Trp	Asp	Ile	Glu	Asp	Ala	His	Val	Leu	Cys	Gln	Gln	Leu	
	610					615					620					
Lys	Cys	Gly	Val	Ala	Leu	Ser	Thr	Pro	Gly	Gly	Ala	His	Phe	Gly	Lys	
625					630					635					640	
Gly	Asn	Gly	Gln	Val	Trp	Arg	His	Met	Phe	His	Cys	Thr	Gly	Thr	Glu	
				645					650						655	
Gln	His	Met	Gly	Asp	Cys	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Gly	Ala	Ser	Leu	Cys	
			660					665					670			
Pro	Ser	Gly	Gln	Val	Ala	Ser	Val	Ile	Cys	Ser	Gly	Asn	Gln	Ser	Gln	
		675					680					685				
Thr	Leu	Ser	Ser	Cys	Asn	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Pro	Thr	Arg	Pro	Thr	
	690					695					700					
Ile	Pro	Glu	Glu	Ser	Ala	Val	Ala	Cys	Ile	Glu	Ser	Gly	Gln	Leu	Arg	
705					710					715					720	
Leu	Val	Asn	Gly	Gly	Gly	Arg	Cys	Ala	Gly	Arg	Val	Glu	Ile	Tyr	His	
				725					730					735		

ES 2 570 665 T3

Glu Gly Ser Trp Gly Thr Ile Cys Asp Asp Ser Trp Asp Leu Ser Asp
 740 745 750

Ala His Val Val Cys Arg Gln Leu Gly Cys Gly Glu Ala Ile Asn Ala
 755 760 765

Thr Gly Ser Ala His Phe Gly Glu Gly Thr Gly Pro Ile Trp Leu Asp
 770 775 780

Glu Met Lys Cys Asn Gly Lys Glu Ser Arg Ile Trp Gln Cys His Ser
 785 790 795 800

His Gly Trp Gly Gln Gln Asn Cys Arg His Lys Glu Asp Ala Gly Val
 805 810 815

Ile Cys Ser Glu Phe Met Ser Leu Arg Leu Thr Ser Glu Ala Ser Arg
 820 825 830

Glu Ala Cys Ala Gly Arg Leu Glu Val Phe Tyr Asn Gly Ala Trp Gly
 835 840 845

Ser Val Gly Arg Ser Asn Met Ser Glu Thr Thr Val Gly Val Val Cys
 850 855 860

Arg Gln Leu Gly Cys Ala Asp Lys Gly Lys Ile Asn Ser Ala Ser Leu
 865 870 875 880

Asp Lys Ala Met Ser Ile Pro Met Trp Val Asp Asn Val Gln Cys Pro
 885 890 895

Lys Gly Pro Asp Thr Leu Trp Gln Cys Pro Ser Ser Pro Trp Glu Lys
 900 905 910

Arg Leu Ala Arg Pro Ser Glu Glu Thr Trp Ile Thr Cys Asp Asn Lys
 915 920 925

Met Arg Leu Gln Glu Gly Pro Thr Ser Cys Ser Gly Arg Val Glu Ile
 930 935 940

Trp His Gly Gly Ser Trp Gly Thr Val Cys Asp Asp Ser Trp Asp Leu
 945 950 955 960

Asn Asp Ala Gln Val Val Cys Gln Gln Leu Gly Cys Gly Pro Ala Leu
 965 970 975

ES 2 570 665 T3

Lys Ala Phe Lys Glu Ala Glu Phe Gly Gln Gly Thr Gly Pro Ile Trp
 980 985 990

Leu Asn Glu Val Lys Cys Lys Gly Asn Glu Ser Ser Leu Trp Asp Cys
 995 1000 1005

Pro Ala Arg Arg Trp Gly His Ser Glu Cys Gly His Lys Glu Asp
 1010 1015 1020

Ala Ala Val Asn Cys Thr Ala Gln Lys Ile Ser Thr His Lys Thr
 1025 1030 1035

Pro Gln Lys Ala Thr Thr Gly Gln Ser Phe Leu Ile Ala Phe Gly
 1040 1045 1050

Ile Leu Gly Val Val Leu Leu Ala Ile Phe Val Ala Leu Phe Leu
 1055 1060 1065

Thr Gln Lys Arg Arg Gln Arg Gln Arg Leu Thr Val Ser Ser Arg
 1070 1075 1080

Gly Glu Asn Leu Val His Gln Ile Gln Tyr Arg Glu Met Asn Ser
 1085 1090 1095

Cys Leu Asn Ala Asp Asp Leu Asp Leu Met Asn Ser Ser Glu Asn
 1100 1105 1110

Ser Asn Glu Ser Ala Asp Phe Asn Ala Ala Glu Leu Ile Ser Val
 1115 1120 1125

Ser Lys Phe Leu Pro Ile Ser Gly Met Glu Lys Glu Ala Ile Leu
 1130 1135 1140

Arg His Thr Glu Lys Glu Asn Gly Asn Leu
 1145 1150

<210> 45
 <211> 3345
 <212> ADN
 <213> Canis familiaris

5

<400> 45

atgagcaaac tcagaatggt cccacatgga aactctggat ctgctgactt tagaagatgt 60
 tttgcctct tgtgtccctc tgctgtggct gtggctctcca ttctcagtac ctgtttgatg 120
 accaattctc ttgggagagc agataaagag atgaggctaa cggatggtga agacaattgc 180

ES 2 570 665 T3

tccgggagag tggaaagttaa agtccaggag gagtggggaa cgggtgtgtaa taatggctgg 240
ggcatggatg aagtctctgt gatttgcagg cagctgggat gtcccactgc tatcaaagcc 300
gctggatggg ccaattccag ggcaggetct ggacgaatct ggatggatca tgtttcttgt 360
cgagggaaatg aatctgetct ctgggactgc aaacatgatg gatggggaaa gcacaactgc 420
agtcatacaac aggatgctgg agtaacctgt tcagatggat ccagtttga gatgaggttg 480
atgaacggcg gaaaccagtg ttctggcaga atagaagtca agttccaggg acagtgggga 540
acagtgtgtg atgacaactt caacatagat catgcttctg tggtttgtaa acagctcgaa 600
tgtggaagtg ctgtcagttt ctctggttca gctaattttg gagaaggttc tgggccaatc 660
tggtttgatg atcttgtgtg cagtggaaat gagtcagctc tctggaactg caagcatgaa 720
ggatggggaa agcataactg tgatcacgct gaggatggtg gagtgatttg cttggatgga 780
gcagatctga gcctgagact ggtagatgga gtcactgaat gttcaggaag attagaagta 840
aaattccaag gggaaatgggg gacagtgtgt gatgatggct gggatagtaa tgatgctgct 900
gtggtatgta aacaactggg atgccaact gctgtcacog ccattggctg agttaacgcc 960
agtgagggaa gtggacacat ttggcttgac aatctttcct gccaaaggaga cgaatctgct 1020
ctctggcagt gtagacacca tgaatgggga aagcattatt gcaatcataa tgaagatgct 1080
gggtgtgacat gttctgatgg atcagacctg gagctgagac ttgtcgggtg aggcagccgc 1140
tgtgctggga cagtggaggt tgaattcag aaactgctag ggaaagtatg tgatagaggc 1200
tggggactga aagaagccga tgtggtttgc aagcagttgg gatgtggatc tgctctcaa 1260
acgtcctatc agcgttatte caaagttaag gcaacaaaca catggctggt ttttaagccgc 1320
tgtagtggca atgaaacttc ctttgggac tgcaagaact ggcagtgggg tggactgagc 1380
tgtgatcact atgaagaagc taaagttacc tgctcagccc acaggaacc cagactagtt 1440
ggaggagata ttccctgctc tggctgtggt gaagtgaac atggtgacac atggggcacc 1500
gtctgtgatt ccgacttctc tttggaagct gccagtgtgc tgtgcagaga gttacagtgt 1560
ggcacagtca tctccatcct agggggagct cactttggag aaggaaatgg acagatctgg 1620
gctgaagaat tccagtgtga ggggcaggag tcccactctt cactctgttc agtagcctct 1680
cgcccagatg ggacctgtag ccacagcagg gatgttggag tcgtctgctc aagatacacg 1740
gaaatccgct tggatgaatgg ccagtccccg tgtgaaggaa gagtggagct caagatactt 1800
gggaactggg gatccctctg caactctcac tgggacatag aagatgcca tgttttctgt 1860
cagcagctca aatgtggagt tgcctttctc attccgggag gagcacattt tgggaaagga 1920
agtggtcaga tctggaggca catgtttcac tgcactggga ctgagcagca catgggagat 1980
tgccctgtaa ctgctctggg cgcgacgctg tgttctgctg ggcaagtggc ctctgtaatc 2040

ES 2 570 665 T3

tgctcaggaa atcagagcca gacgctatcc ccatgcaatt caacatctct ggaccecaaca 2100
 agatctacca cttcgggaaga aagtgctgtt gcttgattg cgagtgggca acttcgectg 2160
 gtaaatggag gcggtcgctg tgctgggaga atagaggctt accatgaggg ctctggggc 2220
 accatctgtg atgacagctg ggacctgagt gatgcccatt tgggtgagc acagctgggc 2280
 tgtggagtgg ccattaatgc cactggctct gctcattttg ggggaaggaac agggccctc 2340
 tggctggagc aggtgaactg taatggaaag gaatctcata tctggcaatg ccgctcacac 2400
 ggctgggggc aacacaactg cagacataag gaggatgagc gagttatctg ctgagagttc 2460
 atgtctctca gactgattga tgaaaccagc agagacatct gtgcagggcg tcttgaagtt 2520
 ttttacaatg gagcttgggg cagcgttggc aagagtaata tgtctgcaac cactgtggag 2580
 gtggtatgca ggcaactggg ttgtgcagac aaggggagca tcaacctgc atcttcagac 2640
 aagcccatgt ccaggcacat gtgggtggac aatgtccagt gtccaaaagg acctgacacc 2700
 ttatggcagt gcccatcttc tccatggaaa cagagagtgg ccagttcttc agaggagacc 2760
 tggatcacat gtgccaacaa gataagactt caagaaggaa cctctaattg ttctggacgt 2820
 gtggagctct ggcacggagg ttctggggg acagtgtgag atgactcctg ggaccttgaa 2880
 gatgcacaag tgggtgtgctg acagctgggc tgtggcccag cattagaagc actaaaagag 2940
 gcagcatttg gtcaggggac tgggcctata tggctcaatg acgtgaagtg caaaggggat 3000
 gagtcttctt tgtgggattg tctgctaga cctgggggc acagtgactg tggccacaag 3060
 gaagatgctg ctgtgaggtg ctgagaaatt gcaatggccc aaagatcatc aaatcctaga 3120
 ggtcactcat cccttgttgc attggggatc tttggtgtca ttcttctggc ctttctcatc 3180
 gctctctctt tgtggactca aaggcgaaga cagcaacagc ggcttacagt ttccttgaga 3240
 ggagagaatt ctgtccacca aattcaatac cgggaaatga attcttccct gaaagcagat 3300
 gatctggagc tgctgacttc ctgagaagac cattttgagg tacac 3345

<210> 46
 <211> 1115
 <212> PRT
 <213> Canis familiaris
 <400> 46

5

Met Ser Lys Leu Arg Met Val Pro His Gly Asn Ser Gly Ser Ala Asp
 1 5 10 15
 Phe Arg Arg Cys Phe Ala Leu Leu Cys Pro Ser Ala Val Ala Val Val
 20 25 30

ES 2 570 665 T3

Ser Ile Leu Ser Thr Cys Leu Met Thr Asn Ser Leu Gly Arg Ala Asp
35 40 45

Lys Glu Met Arg Leu Thr Asp Gly Glu Asp Asn Cys Ser Gly Arg Val
50 55 60

Glu Val Lys Val Gln Glu Glu Trp Gly Thr Val Cys Asn Asn Gly Trp
65 70 75 80

Gly Met Asp Glu Val Ser Val Ile Cys Arg Gln Leu Gly Cys Pro Thr
85 90 95

Ala Ile Lys Ala Ala Gly Trp Ala Asn Ser Arg Ala Gly Ser Gly Arg
100 105 110

Ile Trp Met Asp His Val Ser Cys Arg Gly Asn Glu Ser Ala Leu Trp
115 120 125

Asp Cys Lys His Asp Gly Trp Gly Lys His Asn Cys Ser His Gln Gln
130 135 140

Asp Ala Gly Val Thr Cys Ser Asp Gly Ser Ser Leu Glu Met Arg Leu
145 150 155 160

Met Asn Gly Gly Asn Gln Cys Ser Gly Arg Ile Glu Val Lys Phe Gln
165 170 175

Gly Gln Trp Gly Thr Val Cys Asp Asp Asn Phe Asn Ile Asp His Ala
180 185 190

Ser Val Val Cys Lys Gln Leu Glu Cys Gly Ser Ala Val Ser Phe Ser
195 200 205

Gly Ser Ala Asn Phe Gly Glu Gly Ser Gly Pro Ile Trp Phe Asp Asp
210 215 220

Leu Val Cys Ser Gly Asn Glu Ser Ala Leu Trp Asn Cys Lys His Glu
225 230 235 240

Gly Trp Gly Lys His Asn Cys Asp His Ala Glu Asp Val Gly Val Ile
245 250 255

Cys Leu Asp Gly Ala Asp Leu Ser Leu Arg Leu Val Asp Gly Val Thr
260 265 270

Glu Cys Ser Gly Arg Leu Glu Val Lys Phe Gln Gly Glu Trp Gly Thr

ES 2 570 665 T3

275	280	285																							
Val	Cys	Asp	Asp	Gly	Trp	Asp	Ser	Asn	Asp	Ala	Ala	Val	Val	Cys	Lys										
290						295				300															
Gln	Leu	Gly	Cys	Pro	Thr	Ala	Val	Thr	Ala	Ile	Gly	Arg	Val	Asn	Ala										
305					310					315					320										
Ser	Glu	Gly	Ser	Gly	His	Ile	Trp	Leu	Asp	Asn	Leu	Ser	Cys	Gln	Gly										
				325					330					335											
Asp	Glu	Ser	Ala	Leu	Trp	Gln	Cys	Arg	His	His	Glu	Trp	Gly	Lys	His										
			340					345					350												
Tyr	Cys	Asn	His	Asn	Glu	Asp	Ala	Gly	Val	Thr	Cys	Ser	Asp	Gly	Ser										
		355					360					365													
Asp	Leu	Glu	Leu	Arg	Leu	Val	Gly	Gly	Gly	Ser	Arg	Cys	Ala	Gly	Thr										
	370					375					380														
Val	Glu	Val	Glu	Ile	Gln	Lys	Leu	Leu	Gly	Lys	Val	Cys	Asp	Arg	Gly										
385					390					395					400										
Trp	Gly	Leu	Lys	Glu	Ala	Asp	Val	Val	Cys	Lys	Gln	Leu	Gly	Cys	Gly										
				405					410					415											
Ser	Ala	Leu	Lys	Thr	Ser	Tyr	Gln	Arg	Tyr	Ser	Lys	Val	Lys	Ala	Thr										
			420					425					430												
Asn	Thr	Trp	Leu	Phe	Leu	Ser	Arg	Cys	Ser	Gly	Asn	Glu	Thr	Ser	Leu										
		435					440					445													
Trp	Asp	Cys	Lys	Asn	Trp	Gln	Trp	Gly	Gly	Leu	Ser	Cys	Asp	His	Tyr										
	450					455					460														
Glu	Glu	Ala	Lys	Val	Thr	Cys	Ser	Ala	His	Arg	Glu	Pro	Arg	Leu	Val										
465					470					475					480										
Gly	Gly	Asp	Ile	Pro	Cys	Ser	Gly	Arg	Val	Glu	Val	Lys	His	Gly	Asp										
				485					490					495											
Thr	Trp	Gly	Thr	Val	Cys	Asp	Ser	Asp	Phe	Ser	Leu	Glu	Ala	Ala	Ser										
			500					505					510												
Val	Leu	Cys	Arg	Glu	Leu	Gln	Cys	Gly	Thr	Val	Ile	Ser	Ile	Leu	Gly										
		515					520					525													

ES 2 570 665 T3

Gly Ala His Phe Gly Glu Gly Asn Gly Gln Ile Trp Ala Glu Glu Phe
530 535 540

Gln Cys Glu Gly Gln Glu Ser His Leu Ser Leu Cys Ser Val Ala Ser
545 550 555 560

Arg Pro Asp Gly Thr Cys Ser His Ser Arg Asp Val Gly Val Val Cys
565 570 575

Ser Arg Tyr Thr Glu Ile Arg Leu Val Asn Gly Gln Ser Pro Cys Glu
580 585 590

Gly Arg Val Glu Leu Lys Ile Leu Gly Asn Trp Gly Ser Leu Cys Asn
595 600 605

Ser His Trp Asp Ile Glu Asp Ala His Val Phe Cys Gln Gln Leu Lys
610 615 620

Cys Gly Val Ala Leu Ser Ile Pro Gly Gly Ala His Phe Gly Lys Gly
625 630 635 640

Ser Gly Gln Ile Trp Arg His Met Phe His Cys Thr Gly Thr Glu Gln
645 650 655

His Met Gly Asp Cys Pro Val Thr Ala Leu Gly Ala Thr Leu Cys Ser
660 665 670

Ala Gly Gln Val Ala Ser Val Ile Cys Ser Gly Asn Gln Ser Gln Thr
675 680 685

Leu Ser Pro Cys Asn Ser Thr Ser Leu Asp Pro Thr Arg Ser Thr Thr
690 695 700

Ser Glu Glu Ser Ala Val Ala Cys Ile Ala Ser Gly Gln Leu Arg Leu
705 710 715 720

Val Asn Gly Gly Gly Arg Cys Ala Gly Arg Ile Glu Val Tyr His Glu
725 730 735

Gly Ser Trp Gly Thr Ile Cys Asp Asp Ser Trp Asp Leu Ser Asp Ala
740 745 750

His Val Val Cys Arg Gln Leu Gly Cys Gly Val Ala Ile Asn Ala Thr
755 760 765

ES 2 570 665 T3

Gly Ser Ala His Phe Gly Glu Gly Thr Gly Pro Ile Trp Leu Asp Glu
 770 775 780

Val Asn Cys Asn Gly Lys Glu Ser His Ile Trp Gln Cys Arg Ser His
 785 790 795 800

Gly Trp Gly Gln His Asn Cys Arg His Lys Glu Asp Ala Gly Val Ile
 805 810 815

Cys Ser Glu Phe Met Ser Leu Arg Leu Ile Asp Glu Thr Ser Arg Asp
 820 825 830

Ile Cys Ala Gly Arg Leu Glu Val Phe Tyr Asn Gly Ala Trp Gly Ser
 835 840 845

Val Gly Lys Ser Asn Met Ser Ala Thr Thr Val Glu Val Val Cys Arg
 850 855 860

Gln Leu Gly Cys Ala Asp Lys Gly Ser Ile Asn Pro Ala Ser Ser Asp
 865 870 875 880

Lys Pro Met Ser Arg His Met Trp Val Asp Asn Val Gln Cys Pro Lys
 885 890 895

Gly Pro Asp Thr Leu Trp Gln Cys Pro Ser Ser Pro Trp Lys Gln Arg
 900 905 910

Val Ala Ser Ser Ser Glu Glu Thr Trp Ile Thr Cys Ala Asn Lys Ile
 915 920 925

Arg Leu Gln Glu Gly Thr Ser Asn Cys Ser Gly Arg Val Glu Leu Trp
 930 935 940

His Gly Gly Ser Trp Gly Thr Val Cys Asp Asp Ser Trp Asp Leu Glu
 945 950 955 960

Asp Ala Gln Val Val Cys Arg Gln Leu Gly Cys Gly Pro Ala Leu Glu
 965 970 975

Ala Leu Lys Glu Ala Ala Phe Gly Gln Gly Thr Gly Pro Ile Trp Leu
 980 985 990

Asn Asp Val Lys Cys Lys Gly Asn Glu Ser Ser Leu Trp Asp Cys Pro
 995 1000 1005

ES 2 570 665 T3

Ala Arg Pro Trp Gly His Ser Asp Cys Gly His Lys Glu Asp Ala
 1010 1015 1020

Ala Val Arg Cys Ser Glu Ile Ala Met Ala Gln Arg Ser Ser Asn
 1025 1030 1035

Pro Arg Gly His Ser Ser Leu Val Ala Leu Gly Ile Phe Gly Val
 1040 1045 1050

Ile Leu Leu Ala Phe Leu Ile Ala Leu Leu Leu Trp Thr Gln Arg
 1055 1060 1065

Arg Arg Gln Gln Gln Arg Leu Thr Val Ser Leu Arg Gly Glu Asn
 1070 1075 1080

Ser Val His Gln Ile Gln Tyr Arg Glu Met Asn Ser Ser Leu Lys
 1085 1090 1095

Ala Asp Asp Leu Asp Val Leu Thr Ser Ser Glu Asp His Phe Glu
 1100 1105 1110

Val His
 1115

<210> 47
 <211> 3399
 <212> ADN
 <213> Canis familiaris

5

<400> 47

atgagcaaac tcagaatggt cccacatgga aactctggat ctgctgactt tagaagatgt 60
 tttgccctct tgbgtccctc tgctgtggct gtggtctcca ttctcagtac ctgtttgatg 120
 accaattctc ttgggagagc agataaagag atgaggctaa cggatggtga agacaattgc 180
 tccgggagag tggaagtga agtccaggag gagtggggaa cgggtgtgtaa taatggctgg 240
 ggcattgatg aagtctctgt gatttgcagg cagctgggat gtcccactgc tatcaaagcc 300
 gctggatggg ccaattccag ggcaggctct ggacgaatct ggatggatca tgtttcttgt 360
 cgagggaatg aatctgctct ctgggactgc aaacatgatg gatggggaaa gcacaactgc 420
 agtcatcaac aggatgctgg agtaacctgt tcagatggat ccagtttggg gatgaggttg 480
 atgaacggcg gaaaccagtg ttctggcaga atagaagtca agttccaggg acagtgggga 540
 acagtgtgtg atgacaactt caacatagat catgcttctg tggtttgtaa acagctcgaa 600
 tgtggaagtg ctgtcagttt ctctggttca gctaattttg gagaaggttc tgggccaatc 660
 tggtttgatg atcttgtgtg cagtggaaat gagtcagctc tctggaactg caagcatgaa 720

ES 2 570 665 T3

ggatggggaa agcataactg tgatcacgct gaggatgttg gaggatgattg cttggatgga 780
 gcagatctga gcctgagact ggtagatgga gtcactgaat gttcaggaag attagaagta 840
 aaattccaag gggaaatggg gacagtgtgt gatgatggct gggatagtaa tgatgctgct 900
 gtggatgta aacaactggg atgccaact gctgtcaccg ccattggctg agttaacgcc 960
 agtgagggaa gtggacacat ttggcttgac aatctttcct gccaaaggaga cgaatctgct 1020
 ctctggcagt gtagacacca tgaatgggga aagcattatt gcaatcataa tgaagatgct 1080
 ggtgtgacat gttctgatgg atcagacctg gagctgagac ttgtcgggtg aggcagccgc 1140
 tgtgctggga cagtggaggt tgaatcag aaactgctag ggaaagtatg tgatagaggc 1200
 tggggactga aagaagccga tgtggttgc aagcagttgg gatgtggatc tgctctcaa 1260
 acgtcctatc agcgttatte caaagttaag gcaacaaaca catggctggt tttaagccgc 1320
 tgtagtgga atgaaacttc cctttgggac tgcaagaact ggcagtgggg tggactgagc 1380
 tgtgatcact atgaagaagc taaagttacc tgctcagccc acaggaacc cagactagtt 1440
 ggaggagata ttcctgctc tggctggtt gaagtgaac atggtgacac atggggcacc 1500
 gtctgtgatt ccgacttctc tttggaagct gccagtgtgc tgtgcagaga gttacagtgt 1560
 ggcacagtca tctccatcct agggggagct cactttggag aaggaaatgg acagatctgg 1620
 gctgaagaat tccagtgtga ggggcaggag tccatcttt cactctgttc agtagcctct 1680
 ccccagatg ggacctgtag ccacagcagg gatgttgagg tctctgctc aagatacacg 1740
 gaaatccgct tggatgaatg ccagtcctcg tgtgaaggaa gaggtagct caagatactt 1800
 gggaaactgg gatccctctg caactctcac tgggacatag aagatgocca tgtttctgt 1860
 cagcagctca aatgtggagt tgcctttct attccgggag gagcacattt tgggaaagga 1920
 agtggtcaga tctggaggca catgtttcac tgcactggga ctgagcagca catgggagat 1980
 tgcctgtaa ctgctctggg cgcgacgctg tgttctgctg ggcaagtggc ctctgtaate 2040
 tgctcaggaa atcagagcca gacgctatcc ccattgaatt caacatctct ggaccaaca 2100
 agatctacca ctctggaaga aagtgtgtt gcttgtattg cgagtgggca actctgctg 2160
 gtaaatggag gcggtcgtg tgctgggaga atagaggtct accatgaggg ctctggggc 2220
 accatctgtg atgacagctg ggacctgagt gatgcccatt tgggtgtgcag acagctgggc 2280
 tgtggagtgg ccattaatgc cactggtctt gctcattttg gggaaggaac agggcccatc 2340
 tggctggacg aggtgaactg taatgaaag gaatctcata tctggcaatg ccgctcacac 2400
 ggctgggggc aacacaactg cagacataag gaggatgcag gaggttatct ctcagagttc 2460
 atgtctctca gactgattga tgaaccagc agagacatct gtgcagggcg tcttgaagtt 2520

ES 2 570 665 T3

ttttacaatg gagcttgggg cagcgttggc aagagtaata tgtctgcaac cactgtggag 2580
 gtggtatgca ggcaactggg ttgtgcagac aaggggagca tcaaccctgc atcttcagac 2640
 aagcccatgt ccaggcacat gtgggtggac aatgtccagt gtccaaaagg acctgacacc 2700
 ttatggcagt gcccatcttc tccatggaaa cagagagtgg ccagttcttc agaggagacc 2760
 tggatcacat gtgccaacaa gataagactt caagaaggaa cctctaattg ttctggacgt 2820
 gtggagctct ggcacggagg ttcttggggg acagtgtgcg atgactcctg ggaccttgaa 2880
 gatgcacaag tgggtgtgctg acagctgggc tgtggcccag cattagaagc actaaaagag 2940
 gcagcatttg gtcaggggac tgggcctata tggctcaatg acgtgaagtg caaagggaa 3000
 gagtcttctt tgtgggattg tctgtctaga ccctgggggc acagtgactg tggccacaag 3060
 gaagatgctg ctgtgaggtg ctcaaaaatt gcaatggccc aaagatcctc aaatcctaga 3120
 ggtcactcat cccttgttgc attggggatc tttgggtgtc ttcttctggc ctttctcctc 3180
 gctctcctct tgtggactca aaggcgaaga cagcaacagc ggcttacagt ttccttgaga 3240
 ggagagaatt ctgtccacca aattcaatac cgggaaatga attcttccct gaaagcagat 3300
 gatctggacg tgctgacttc ctcaagaatc cccaatgagt cagatgattt taatgatgct 3360
 gggctaattt ctgtgtctaa atctcttctt atttctgga 3399

<210> 48
 <211> 1133
 <212> PRT
 <213> Canis familiaris
 <400> 48

5

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

ES 2 570 665 T3

Ala Ile Lys Ala Ala Gly Trp Ala Asn Ser Arg Ala Gly Ser Gly Arg
100 105 110

Ile Trp Met Asp His Val Ser Cys Arg Gly Asn Glu Ser Ala Leu Trp
115 120 125

Asp Cys Lys His Asp Gly Trp Gly Lys His Asn Cys Ser His Gln Gln
130 135 140

Asp Ala Gly Val Thr Cys Ser Asp Gly Ser Ser Leu Glu Met Arg Leu
145 150 155 160

Met Asn Gly Gly Asn Gln Cys Ser Gly Arg Ile Glu Val Lys Phe Gln
165 170 175

Gly Gln Trp Gly Thr Val Cys Asp Asp Asn Phe Asn Ile Asp His Ala
180 185 190

Ser Val Val Cys Lys Gln Leu Glu Cys Gly Ser Ala Val Ser Phe Ser
195 200 205

Gly Ser Ala Asn Phe Gly Glu Gly Ser Gly Pro Ile Trp Phe Asp Asp
210 215 220

Leu Val Cys Ser Gly Asn Glu Ser Ala Leu Trp Asn Cys Lys His Glu
225 230 235 240

Gly Trp Gly Lys His Asn Cys Asp His Ala Glu Asp Val Gly Val Ile
245 250 255

Cys Leu Asp Gly Ala Asp Leu Ser Leu Arg Leu Val Asp Gly Val Thr
260 265 270

Glu Cys Ser Gly Arg Leu Glu Val Lys Phe Gln Gly Glu Trp Gly Thr
275 280 285

Val Cys Asp Asp Gly Trp Asp Ser Asn Asp Ala Ala Val Val Cys Lys
290 295 300

Gln Leu Gly Cys Pro Thr Ala Val Thr Ala Ile Gly Arg Val Asn Ala
305 310 315 320

Ser Glu Gly Ser Gly His Ile Trp Leu Asp Asn Leu Ser Cys Gln Gly
325 330 335

ES 2 570 665 T3

Asp Glu Ser Ala Leu Trp Gln Cys Arg His His Glu Trp Gly Lys His
 340 345 350
 Tyr Cys Asn His Asn Glu Asp Ala Gly Val Thr Cys Ser Asp Gly Ser
 355 360 365
 Asp Leu Glu Leu Arg Leu Val Gly Gly Gly Ser Arg Cys Ala Gly Thr
 370 375 380
 Val Glu Val Glu Ile Gln Lys Leu Leu Gly Lys Val Cys Asp Arg Gly
 385 390 395 400
 Trp Gly Leu Lys Glu Ala Asp Val Val Cys Lys Gln Leu Gly Cys Gly
 405 410 415
 Ser Ala Leu Lys Thr Ser Tyr Gln Arg Tyr Ser Lys Val Lys Ala Thr
 420 425 430
 Asn Thr Trp Leu Phe Leu Ser Arg Cys Ser Gly Asn Glu Thr Ser Leu
 435 440 445
 Trp Asp Cys Lys Asn Trp Gln Trp Gly Gly Leu Ser Cys Asp His Tyr
 450 455 460
 Glu Glu Ala Lys Val Thr Cys Ser Ala His Arg Glu Pro Arg Leu Val
 465 470 475 480
 Gly Gly Asp Ile Pro Cys Ser Gly Arg Val Glu Val Lys His Gly Asp
 485 490 495
 Thr Trp Gly Thr Val Cys Asp Ser Asp Phe Ser Leu Glu Ala Ala Ser
 500 505 510
 Val Leu Cys Arg Glu Leu Gln Cys Gly Thr Val Ile Ser Ile Leu Gly
 515 520 525
 Gly Ala His Phe Gly Glu Gly Asn Gly Gln Ile Trp Ala Glu Glu Phe
 530 535 540
 Gln Cys Glu Gly Gln Glu Ser His Leu Ser Leu Cys Ser Val Ala Ser
 545 550 555 560
 Arg Pro Asp Gly Thr Cys Ser His Ser Arg Asp Val Gly Val Val Cys
 565 570 575
 Ser Arg Tyr Thr Glu Ile Arg Leu Val Asn Gly Gln Ser Pro Cys Glu

ES 2 570 665 T3

580	585	590																				
Gly	Arg	Val	Glu	Leu	Lys	Ile	Leu	Gly	Asn	Trp	Gly	Ser	Leu	Cys	Asn							
		595					600					605										
Ser	His	Trp	Asp	Ile	Glu	Asp	Ala	His	Val	Phe	Cys	Gln	Gln	Leu	Lys							
	610					615					620											
Cys	Gly	Val	Ala	Leu	Ser	Ile	Pro	Gly	Gly	Ala	His	Phe	Gly	Lys	Gly							
625					630					635					640							
Ser	Gly	Gln	Ile	Trp	Arg	His	Met	Phe	His	Cys	Thr	Gly	Thr	Glu	Gln							
				645					650					655								
His	Met	Gly	Asp	Cys	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Gly	Ala	Thr	Leu	Cys	Ser							
			660					665					670									
Ala	Gly	Gln	Val	Ala	Ser	Val	Ile	Cys	Ser	Gly	Asn	Gln	Ser	Gln	Thr							
		675					680					685										
Leu	Ser	Pro	Cys	Asn	Ser	Thr	Ser	Leu	Asp	Pro	Thr	Arg	Ser	Thr	Thr							
	690					695					700											
Ser	Glu	Glu	Ser	Ala	Val	Ala	Cys	Ile	Ala	Ser	Gly	Gln	Leu	Arg	Leu							
705					710					715					720							
Val	Asn	Gly	Gly	Gly	Arg	Cys	Ala	Gly	Arg	Ile	Glu	Val	Tyr	His	Glu							
				725					730					735								
Gly	Ser	Trp	Gly	Thr	Ile	Cys	Asp	Asp	Ser	Trp	Asp	Leu	Ser	Asp	Ala							
			740					745					750									
His	Val	Val	Cys	Arg	Gln	Leu	Gly	Cys	Gly	Val	Ala	Ile	Asn	Ala	Thr							
		755					760					765										
Gly	Ser	Ala	His	Phe	Gly	Glu	Gly	Thr	Gly	Pro	Ile	Trp	Leu	Asp	Glu							
	770					775					780											
Val	Asn	Cys	Asn	Gly	Lys	Glu	Ser	His	Ile	Trp	Gln	Cys	Arg	Ser	His							
785					790					795					800							
Gly	Trp	Gly	Gln	His	Asn	Cys	Arg	His	Lys	Glu	Asp	Ala	Gly	Val	Ile							
				805					810					815								
Cys	Ser	Glu	Phe	Met	Ser	Leu	Arg	Leu	Ile	Asp	Glu	Thr	Ser	Arg	Asp							
			820					825					830									

ES 2 570 665 T3

Ile Cys Ala Gly Arg Leu Glu Val Phe Tyr Asn Gly Ala Trp Gly Ser
835 840 845

Val Gly Lys Ser Asn Met Ser Ala Thr Thr Val Glu Val Val Cys Arg
850 855 860

Gln Leu Gly Cys Ala Asp Lys Gly Ser Ile Asn Pro Ala Ser Ser Asp
865 870 875 880

Lys Pro Met Ser Arg His Met Trp Val Asp Asn Val Gln Cys Pro Lys
885 890 895

Gly Pro Asp Thr Leu Trp Gln Cys Pro Ser Ser Pro Trp Lys Gln Arg
900 905 910

Val Ala Ser Ser Ser Glu Glu Thr Trp Ile Thr Cys Ala Asn Lys Ile
915 920 925

Arg Leu Gln Glu Gly Thr Ser Asn Cys Ser Gly Arg Val Glu Leu Trp
930 935 940

His Gly Gly Ser Trp Gly Thr Val Cys Asp Asp Ser Trp Asp Leu Glu
945 950 955 960

Asp Ala Gln Val Val Cys Arg Gln Leu Gly Cys Gly Pro Ala Leu Glu
965 970 975

Ala Leu Lys Glu Ala Ala Phe Gly Gln Gly Thr Gly Pro Ile Trp Leu
980 985 990

Asn Asp Val Lys Cys Lys Gly Asn Glu Ser Ser Leu Trp Asp Cys Pro
995 1000 1005

Ala Arg Pro Trp Gly His Ser Asp Cys Gly His Lys Glu Asp Ala
1010 1015 1020

Ala Val Arg Cys Ser Glu Ile Ala Met Ala Gln Arg Ser Ser Asn
1025 1030 1035

Pro Arg Gly His Ser Ser Leu Val Ala Leu Gly Ile Phe Gly Val
1040 1045 1050

Ile Leu Leu Ala Phe Leu Ile Ala Leu Leu Leu Trp Thr Gln Arg
1055 1060 1065

ES 2 570 665 T3

Arg Arg Gln Gln Gln Arg Leu Thr Val Ser Leu Arg Gly Glu Asn
1070 1075 1080

Ser Val His Gln Ile Gln Tyr Arg Glu Met Asn Ser Ser Leu Lys
1085 1090 1095

Ala Asp Asp Leu Asp Val Leu Thr Ser Ser Glu Tyr Pro Asn Glu
1100 1105 1110

Ser Asp Asp Phe Asn Asp Ala Gly Leu Ile Ser Val Ser Lys Ser
1115 1120 1125

Leu Pro Ile Ser Gly
1130

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento *in vitro* para facilitar la infección de una célula de vertebrado por el VSRRP que comprende la etapa de (a) dirigir la expresión aumentada de un polipéptido de CD163 por dicha célula de vertebrado en el que dicho polipéptido de CD163 comprende un dominio transmembrana y dicho polipéptido de CD163 tiene (i) una identidad de al menos el 70 % con la SEQ ID NO: 2 o (ii) una identidad de al menos el 99 % con un polipéptido expuesto en la SEQ ID NO: 14 y en el que dicha expresión aumentada se logra mediante la introducción de ácido nucleico exógeno.
2. Un procedimiento *in vitro* para facilitar la producción de VSRRP a partir de un cultivo de células de vertebrado que comprende las etapas de
- (a) proporcionar una célula recombinante de vertebrado transfectada con un polinucleótido exógeno que codifica un polipéptido de CD163 de mamífero que tiene un dominio transmembrana e (i) una identidad de al menos el 70 % con la SEQ ID NO: 2 o (ii) una identidad de al menos el 99 % con un polipéptido expuesto en la SEQ ID NO: 14, de tal forma que se aumenta la expresión del polipéptido de CD163 en dicha célula y en el que dicha expresión aumentada se logra mediante la introducción de ácido nucleico exógeno;
- (b) poner en contacto un cultivo de dicha célula con VSRRP en condiciones que permiten la infección de las células y el crecimiento del virus; y
- (c) recuperar el virus de dicho cultivo.
3. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que dicho polipéptido de CD163 difiere de la SEQ ID NO: 2 en no más de 20 sustituciones conservativas de aminoácidos o difiere de la SEQ ID NO: 14 en no más de 15 sustituciones conservativas de aminoácidos.
4. El procedimiento de la reivindicación 1, 2 o 3 en el que dicho polipéptido de CD163 difiere de la SEQ ID NO: 2 en no más de 10 sustituciones conservativas de aminoácidos o difiere de la SEQ ID NO: 14 en no más de 10 sustituciones conservativas de aminoácidos.
5. El procedimiento de la reivindicación 1, 2 o 3 en el que dicho polipéptido de CD163 comprende (i) la SEQ ID NO: 2 o (ii) la SEQ ID NO: 14.
6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-5 que además comprende (b) infectar a dicha célula con VSRRP o (c) producir un cultivo de VSRRP.
7. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en el que dicha célula es de mamífero.
8. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que dicha célula no era permisiva al VSRRP y se hace permisiva al VSRRP mediante la etapa (a).
9. El procedimiento de la reivindicación 6(b) en el que el VSRRP es del genotipo europeo o del genotipo norteamericano.
10. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 6-9 que además comprende la etapa de producir una vacuna para el VSRRP.
11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que la vacuna está inactivada.
12. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el VSRRP de la vacuna está vivo atenuado.
13. Un procedimiento para medir la propensión de una línea celular de ensayo a permitir la infección por VSRRP que comprende:
- a) proporcionar una muestra que contiene ácidos nucleicos de la línea celular de ensayo;
- b) determinar la cantidad de polinucleótido que codifica un polipéptido de CD163 que comprende un dominio transmembrana que tiene una identidad de al menos el 70 % con la SEQ ID NO: 2 o su complemento o una identidad de al menos el 99 % con un polipéptido expuesto en la SEQ ID NO: 14 o su complemento, en dicha muestra; en el que una cantidad aumentada de polinucleótido que codifica un polipéptido de CD163 que tiene una identidad de al menos el 70 % con la SEQ ID NO: 2 o su complemento o que tiene una identidad de al menos el 99 % con un polipéptido expuesto en la SEQ ID NO: 14 o su complemento en relación a una muestra de control procedente de una línea celular de control que se sabe que no soporta el crecimiento de dicho VSRRP indica una propensión de la línea celular de ensayo a soportar la replicación de dicho VSRRP.
14. Un procedimiento para medir la propensión de una línea celular de ensayo a permitir la infección por VSRRP que comprende:
- (a) proporcionar una muestra que contiene polipéptidos de la línea celular de ensayo;
- (b) determinar la cantidad de polipéptido de CD163 que comprende un dominio transmembrana, que tiene una identidad de al menos el 70 % con la SEQ ID NO: 2 o una identidad de al menos el 99 % con un polipéptido

expuesto en la SEQ ID NO: 14 en dicha muestra; en el que una cantidad aumentada de polipéptido de CD163 que tiene una identidad de al menos el 70 % con la SEQ ID NO: 2 o que tiene una identidad de al menos el 99 % con un polipéptido expuesto en la SEQ ID NO: 14 en relación a una muestra de control procedente de una línea celular de control que se sabe que no soporta el crecimiento de dicho VSRRP indica una propensión de la línea celular de ensayo a soportar la replicación de dicho VSRRP.

5

Figura 1

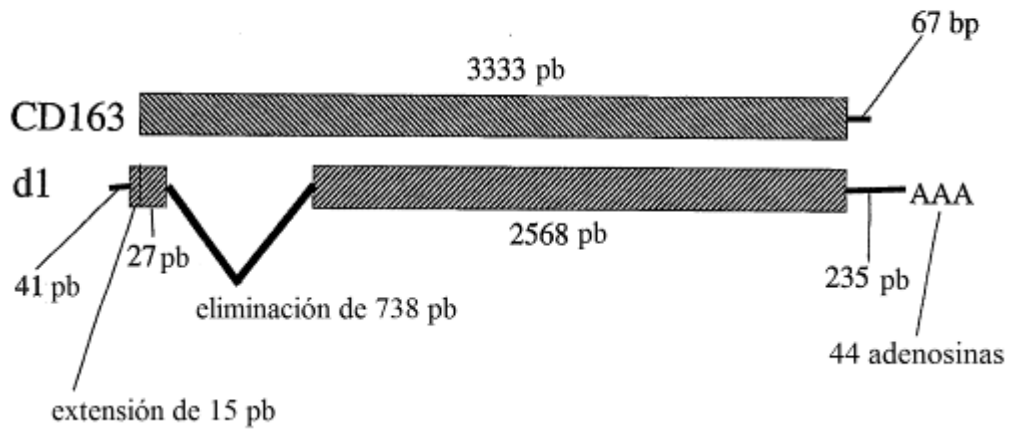


Figura 2A

	1	60
AJ311716 (porcino)MVLLEDSGSADFRRCSAHLSSFTFAVVAVLSACLVTSSLGGKDKELRLTGGENKC	
Pfizer_susCD163v1	MDKLRMVLH <u>EN</u> SGSAD.....	
	61	120
AJ311716 (porcino)	SGRVEVKVQEEWGTVCNNGWDMVVSVVCRQLGCPTAIKATGWANFSAGSGRIWMDHVSC	
Pfizer_susCD163v1	
	121	180
AJ311716 (porcino)	RGNESALWDCKHDGWGKHNCTHQDAGVTCSDGSDLEMLRVNNGNRCLGRIE VKFQERWG	
Pfizer_susCD163v1	
	181	240
AJ311716 (porcino)	TVCDDNFNINHASVVKQLECGSAVSFSGSANFGEVSGPIWFDDLVCNGNESALWNCKHE	
Pfizer_susCD163v1	
	241	300
AJ311716 (porcino)	GWGKHNCDAEDAGVICLNGADLKL RVVDGLTECSGRLEV KVFQGEWGTICDDGWDSDDA	
Pfizer_susCD163v1LKL RVVDGVTECSGRLEV KVFQGEWGTICDDGWDSDDA	
	301	360
AJ311716 (porcino)	VACKQLGCPTAVTAIGRVNASEGTGHIWLD SVSCHGHESALWQCRHHEWGKHYCNHNEDA	
Pfizer_susCD163v1	VACKQLGCPTAVTAIGRVNASEGTGHIWLD SVSCHGHESALWQCRHHEWGKHYCNHNEDA	
	361	420
AJ311716 (porcino)	GVTCSDGSDLELRLKGGGSHCAGTVEVEIQKLVGKVCDRSWGLKEADV VCRQLGCGSALK	
Pfizer_susCD163v1	GVTCSDGSDLELRLKGGGSHCAGTVEVEIQKLVGKVCDRSWGLKEADV VCRQLGCGSALK	
	421	480
AJ311716 (porcino)	TSYQVYSKTKATNTWLFVSSCNGNETSLWDCKNWQWGLSCDHYDEAKITCSAHRKPRLV	
Pfizer_susCD163v1	TSYQVYSKTKATNTWLFVSSCNGNETSLWDCKNWQWGLSCDHYDEAKITCSAHRKPRLV	
	481	540
AJ311716 (porcino)	GGDIPCSGRVEVQHGD TWGTVCDSDFSLEAASVLCRELQCGTVVSL LGGAHFGEVSGQIW	
Pfizer_susCD163v1	GGDIPCSGRVEVQHGD TWGTVCDSDFSLEAASVLCRELQCGTVVSL LGGAHFGEVSGQIW	

Figura 2B

	541	600
AJ311716 (porcino)	AEEFQCEGHESHL S LCPVAPRPDGTCSHSRDVGVVCSRYTQIRLVNGKTPCEGRVELNIL	
Pfizer_susCD163v1	AEEFQCEGHESHL S LCPVAPRPDGTCSHSRDVGVVCSRYTQIRLVNGKTPCEGRVELNIL	
	601	660
AJ311716 (porcino)	GSWGS L CNSHWDMEDAHVLCQQLKCGVALSIPGGAPFGKGSEQVWRHMFHCTGTEKHMGD	
Pfizer_susCD163v1	GSWGS L CNSHWDMEDAHVLCQQLKCGVALSIPGGAPFGKGSEQVWRHMFHCTGTEKHMGD	
	661	720
AJ311716 (porcino)	CSVTALGASLCSSGQVASVICSGNQSQTLSPCNSSSSDPSSSIISEESGVACIGSGQLRL	
Pfizer_susCD163v1	CSVTALGASLCSSGQVASVICSGNQSQTLSPCNSSSSDPSSSIISEEN <u>G</u> VACIGSGQLRL	
	721	780
AJ311716 (porcino)	VDGGRCAGRVEVYPGASWGTICDDSWDLNDAHVVCKQLSCGWAINATGSAHFEGGTGPI	
Pfizer_susCD163v1	VDGGRCAGRVEVY <u>H</u> EGSWGTICDDSWDLNDAHVVCKQLSCGWAINATGSAHFEGGTGPI	
	781	840
AJ311716 (porcino)	WLDEINCNGKESHIWQCHSHGWGRHNCRHKEDAGVICSEFMSLRLISENSRET <u>C</u> AGRLEV	
Pfizer_susCD163v1	WLDEINCNGKESHIWQCHSHGWGRHNCRHKEDAGVICSEFMSLRLISENSRET <u>C</u> AGRLEV	
	841	900
AJ311716 (porcino)	FYNGAWGSVGRNSMSPATVGVVCRQLGCADRGDISPASSDKTVSRHMWVDNVQCPKGPDT	
Pfizer_susCD163v1	FYNGAWGSV <u>G</u> KNSMSPATVGVVCRQLGCADRGDISPASSDKTVSRHMWVDNVQCPKGPDT	
	901	960
AJ311716 (porcino)	LWQCPSSPWKKRLASPSEETWITCANKIRLQEGNTNCGRVEI <u>W</u> YGGSWGTVCDSDWLE	
Pfizer_susCD163v1	LWQCPSSPWKKRLASPSEETWITCANKIRLQEGNTNCGRVEI <u>W</u> YGGSWGTVCDSDWLE	
	961	1020
AJ311716 (porcino)	DAQVVCRLGCGSALEAGKEPAFGQGTGPIWLNEVKCKGNETSLWDCPARSWGHSDCGHK	
Pfizer_susCD163v1	DAQVVCRLGCGSALEAGKE <u>A</u> FGQGTGPIWLNEVKCKGNETSLWDCPARSWGHSDCGHK	
	1021	1080
AJ311716 (porcino)	EDAAVTCSEIAKSRESLHATGRSSFVALAIFGVILLACLI <u>A</u> FLIWTQKRRQRQLSVFSG	
Pfizer_susCD163v1	EDAAVTCSEIAKSRESLHATGRSSFVALAIFGVILLACLI <u>A</u> FLIWTQKRRQRQLSVFSG	
	1081	1116
AJ311716 (porcino)	GENSVHQIQYREMNSCLKAETDMLNPSGDHSEVQ.	
Pfizer_susCD163v1	GENSVHQIQYREMNSCLKAETDMLNPSGDHSEVQ.	

Figura 3A

Alineamiento de ADN Martínez/Needleman-Wunsch
 Coincidencia mínima: 9; Penalización por espacio: 1,10; Penalización por longitud de espacio: 0,33.

```

ADNc CD163 porcino AJ311716 de Genbank -----
Inserción del plásmido pSport-susCD163dl  GTAATAATACAAGAAGATTTAAATGGGCATAAAACCTTGGAAATGGACAAACTCAGA
ATGGTGCTACTTGAAGACTCTGGATCTGCAGACTTTAGAAAGATGTTCTGCCCATTTAAGTTCCCTTCACTTTTGCCTGATGCTGTTCTCAGTGCCTGCT
ATGGTGCTACATGAAACTCTGGATCT-----
TGFTCACTAGTTCTCTTTGGAGGAAAGACAAGGAGCTGAGGCTAACGGGTGGTGAALACAAAGTCTCTGGAAAGATGGAGGTGAAAGTGCAGGAGGAGTG
-----
GGGAACCTGTGTAAATAATGGCTGGGACATGGATGTGGTCTCTGTTGTTTGTAGGCAGCTGGGATGTCCAACTGCTATCAAAGCCACTGGATGGGCTAAT
-----
TTTAGTGCAAGTTCTGGACGCATTTGGATGGATCATGTTTCTGTGAGGGGAATGAGTCACTCTCTGGGACTGCAAAACATGATGGATGGGAAAGCATA
-----
ACTGTACTCACCAACAGGATGCTGGAGTAACCTGCTCAGATGGATCTGATTTAGAGATGAGGCTGGTGAATGGAGGAAACCGGTGCTTAGGAAGAATAGA
-----
AGTCAAATTCAGAGCGGTGGGAACAGTGTGTGATGATAACTCAACATAAATCATGCTTCTGTGGTTTGTAAACAACCTGAAATGGGAAGTGCCTGTC
-----
AGTTTCTCTGTTTCACTAATTTTGGAGAAGGTTCTGGACCAATCTGGTTTGTATGATCTTGTATGCAATGGAAATGAGTCACTCTCTGGAACTGCAAAC
-----
ATGAAGGATGGGAAAGCACAAATGGCATCATGCTGAGGATGCTGGAGTGAATTTGCTTAAATGGAGCAGACCTGAAACTGAGAGTGGTAGATGGACTCAC
-----
-----GCAGACCTGAAACTGAGAGTGGTAGATGGAGTCACT
TGAATGTTCAAGAAATGGGAAGTGAATTCAGGAGAAATGGGAAACAAATCTGTGATGATGGCTGGGATGATGATGATGCGCTGTGGCATGTAAGCAA
TGAATGTTCAAGAAATGGGAAGTGAATTCAGGAGAAATGGGAAACAAATCTGTGATGATGGCTGGGATGATGATGATGCGCTGTGGCATGTAAGCAA
CTGGATGTCCAACTGCTGCTCACTGCCATTTGGTGGATTAACGCCAGTGGGAACTGGACACATTTGGCTTGACAGTGTTCCTTGGCATGGACACGAGT
CTGGATGTCCAACTGCTGCTCACTGCCATTTGGTGGATTAACGCCAGTGGGAACTGGACACATTTGGCTTGACAGTGTTCCTTGGCATGGACACGAGT
CTGCTCTGCGCAGTGTAGACACCATGAATGGGAAAGCATTATTGCAATCATAATGAAGATGCTGGTGTGACATGTTCTGATGGATCAGATCTGGAACT
CTGCTCTGCGCAGTGTAGACACCATGAATGGGAAAGCATTATTGCAATCATAATGAAGATGCTGGTGTGACATGTTCTGATGGATCAGATCTGGAACT
    
```

Figura 3B

GAGACTTAAAGGTGGAGGCAGCCACTGTGCTGGGACAGTGGAGGTGAAATTCAGAACTGGTAGGAAAAGTGTGTGATAGAAGCTGGGGACTGAAAGAA
GAGACTTAAAGGTGGAGGCAGCCACTGTGCTGGGACAGTGGAGGTGAAATTCAGAACTGGTAGGAAAAGTGTGTGATAGAAGCTGGGGACTGAAAGAA
GCTGATGTGGTTTGCAGGCAGCTGGGATGTGGATCTGCACTCAAAACATCATATCAAGTTTATCCAAAACCAAGGCAACAAACACATGGCTGTTTGTA
GCTGATGTGGTTTGCAGGCAGCTGGGATGTGGATCTGCACTCAAAACATCATATCAAGTTTATCCAAAACCAAGGCAACAAACACATGGCTGTTTGTA
GCAGCTGTAATGAAAATGAAACTTCTCTTTGGGACTGCAAGAATTGGCAGTGGGGTGGACTTAGTTGTGATCACTATGACGAAGCCAAAATTACCTGCTC
GCAGCTGTAATGAAAATGAAACTTCTCTTTGGGACTGCAAGAATTGGCAGTGGGGTGGACTTAGTTGTGATCACTATGACGAAGCCAAAATTACCTGCTC
AGCCACAGGAAACCAGGCTGGTTGGAGGGGACATTCCTGCTCTGGTCTGTTGAAGTACAACATGGAGACACGTGGGGCACCGCTCTGTGATTCTGAC
AGCCACAGGAAACCAGGCTGGTTGGAGGGGACATTCCTGCTCTGGTCTGTTGAAGTACAACATGGAGACACGTGGGGCACCGCTCTGTGATTCTGAC
TTCTCTGGAGGCGGCCAGCGTCTGTGCAGGGAACACAGTGGGCACTGTGGTTTCCCTCCTGGGGGAGCTCACITGGAGAAGGAAGTGGACAGA
TTCTCTGGAGGCGGCCAGCGTCTGTGCAGGGAACACAGTGGGCACTGTGGTTTCCCTCCTGGGGGAGCTCACITGGAGAAGGAAGTGGACAGA
TCTGGGCTGAAGAATTCAGTGTGAGGGGCACGAGTCCACCTTTCCTCTGCCCAGTAGCACCCCGCCCTGACGGGACATGTAGCCACAGCAGGACGT
TCTGGGCTGAAGAATTCAGTGTGAGGGGCACGAGTCCACCTTTCCTCTGCCCAGTAGCACCCCGCCCTGACGGGACATGTAGCCACAGCAGGACGT
CGCGTAGTCTGCTCAAGATACACAAAATCCGCTTGGTGAATGGCAAGACCCCATGTGAAGGAAGAGTGGAGCTCAACATTTCTGGGTCTGGGGTCC
CGCGTAGTCTGCTCAAGATACACAAAATCCGCTTGGTGAATGGCAAGACCCCATGTGAAGGAAGAGTGGAGCTCAACATTTCTGGGTCTGGGGTCC
CTCTGCACTCTCACTGGGACATGGAAGATGCCATGTTTTATGCCAGCAGCTTAAATGTGGAGTTGCCCTTTCTATCCCGGAGGAGCACCTTTTGGGA
CTCTGCACTCTCACTGGGACATGGAAGATGCCATGTTTTATGCCAGCAGCTTAAATGTGGAGTTGCCCTTTCTATCCCGGAGGAGCACCTTTTGGGA
AAGGAAGTGAGCAGGCTCTGGAGGCACATGTTTCACTGCACTGGGACTGAGAAGCACATGGGAGATTGTTCCGTCACTGCTCTGGGCGCATCACTCTGTT
AAGGAAGTGAGCAGGCTCTGGAGGCACATGTTTCACTGCACTGGGACTGAGAAGCACATGGGAGATTGTTCCGTCACTGCTCTGGGCGCATCACTCTGTT
TTCAGGGCAAGTGGCCTCTGTAATCTGCTCAGGGAACAGAGTCAGACACTATCCCCGTGCAATTCATCATCCTCGGACCCATCAAGCTCTATTATTTCA
TTCAGGGCAAGTGGCCTCTGTAATCTGCTCAGGGAACAGAGTCAGACACTATCCCCGTGCAATTCATCATCCTCGGACCCATCAAGCTCTATTATTTCA
GAAGAAAGTGGTGTGCCTGCATAGGGAGTGGTCAACTTCGCCTGGTTCGATGGAGGTGGTCTGTGTCTGGGAGAGTAGAGGTCTATCCTGGGGCATCCT
GAAGAAAGTGGTGTGCCTGCATAGGGAGTGGTCAACTTCGCCTGGTTCGATGGAGGTGGTCTGTGTCTGGGAGAGTAGAGGTCTATCATGAGGGCTCCT
GGGGCACCATCTGTGATGACAGCTGGGACCTGAATGATGCCATGTGGTGTGCAACAGCTGAGCTGTGGATGGGCCATTAATGCCACTGGTTCTGCTCA
GGGGCACCATCTGTGATGACAGCTGGGACCTGAATGATGCCATGTGGTGTGCAACAGCTGAGCTGTGGATGGGCCATTAATGCCACTGGTTCTGCTCA
TTTTGGGGAAAGAACAGGGCCCATTTGGCTGGATGAGATAAAGTGAATGAAAAGAAATCTCATATTTGGCAATGCCACTCACATGGTTGGGGGCGGCAC
TTTTGGGGAAAGAACAGGGCCCATTTGGCTGGATGAGATAAAGTGAATGAAAAGAAATCTCATATTTGGCAATGCCACTCACATGGTTGGGGGCGGCAC

Figura 3C

AATTGCAGGCATAAGGAGGATGCAGGAGTCATCTGCTCAGAGTTCATGTCTCTGAGACTGATCAGTGAAAAACAGCAGAGAGACCTGTGCAGGGCGCCTGG
AATTGCAGGCATAAGGAGGATGCAGGAGTCATCTGCTCAGAGTTCATGTCTCTCAGACTGATCAGTGAAAAACAGCAGAGAGACCTGTGCAGGGCGCCTGG

AAGTTTTTTACAACCGAGCTTGGGGCAGCGTTGGCAGGAATAGCATGTCTCCAGCCACAGTGGGGGTGGTATGCAGGCAGCTGGGCTGTGCAGACAGAGG
AAGTTTTTTACAACCGAGCTTGGGGCAGCGTTGGCAGGAATAGCATGTCTCCAGCCACAGTGGGGGTGGTATGCAGGCAGCTGGGCTGTGCAGACAGAGG

GGACATCAGCCCTGCATCTTCAGACAAGACAGTGTCCAGGCACATGTGGGTGGACAATGTTTCAGTGTCTAAAGGACCTGACACACTATGGCAGTGCCTCC
GGACATCAGCCCTGCATCTTCAGACAAGACAGTGTCCAGGCACATGTGGGTGGACAATGTTTCAGTGTCTAAAGGACCTGACACCTATGGCAGTGCCTCC

TCATCTCCATGGAAGAAGAGACTGGCCAGCCCTCAGAGGAGACATGGATCACATGTGCCAACAAAATAAGACTTCAAGAAGGAAAACACTAATTGTTCTG
TCATCTCCATGGAAGAAGAGACTGGCCAGCCCTCAGAGGAGACATGGATCACATGTGCCAACAAAATAAGACTTCAAGAAGGAAAACACTAATTGTTCTG

GACGTGTGGAGATCTGGTACGGAGGTTCTGGGGCAGTGTGTGACGACTCTGGGACCTTGAAGATGCTCAGGTGGTGTGCCGACAGCTGGGCTGTGG
GACGTGTGGAGATCTGGTACGGAGGTTCTGGGGCAGTGTGTGACGACTCTGGGACCTTGAAGATGCTCAGGTGGTGTGCCGACAGCTGGGCTGTGG

CTCAGCTTTGGAGGCAGGAAAAGAGCCCGCATTGGCCAGGGGACTGGGCCATATGGCTCAATGAAGTGAAGTGAAGGGGAATGAACCTCTCTGTGG
CTCAGCTTTGGAGGCAGGAAAAGAGCCCGCATTGGCCAGGGGACTGGGCCATATGGCTCAATGAAGTGAAGTGAAGGGGAATGAACCTCTCTGTGG

GATTGTCTGCCAGATCCTGGGGCCACAGTACTGTGGACACAAGGAGGATGCTGTGTGACGCTGCTCAGAAAATTGCAAAGAGCCGAGAATCCCTACATG
GATTGTCTGCCAGATCCTGGGGCCACAGTACTGTGGACACAAGGAGGATGCTGTGTGACGCTGCTCAGAAAATTGCAAAGAGCCGAGAATCCCTACATG

CCACAGGTGCGTCATCTTTTGTGCACTTGCAATCTTTGGGGTCAATCTGTGGCCCTGTCTCATCGCATTCCTCATTGGACTCAGAAGCGAAGACAGAG
CCACAGGTGCGTCATCTTTTGTGCACTTGCAATCTTTGGGGTCAATCTGTGGCCCTGTCTCATCGCATTCCTCATTGGACTCAGAAGCGAAGACAGAG

GCAGCGGCTCTCAGTTTTCTCAGGAGGAGAGAATTCTGTCCATCAAATCAATACCGGGAGATGAATTCCTGCTGAAAGCAGATGAAACGGATATGCTA
GCAGCGGCTCTCAGTTTTCTCAGGAGGAGAGAATTCTGTCCATCAAATCAATACCGGGAGATGAATTCCTGCTGAAAGCAGATGAAACGGATATGCTA

AATCCCTCAGGAGACCACTCTGAAGTACAATGAAAAGGAAAATGGGAATTATAACCTGGTGGTTCAGCCTTTAAGATACCTTGATGAAGACCTGGACTA
AATCCCTCAGGAGACCACTCTGAAGTACAATGAAAAGGAAAATGGGAATTATAACCTGGTGGTTCAGCCTTTAAGATACCTTGATGAAGACCTGGACTA

TTGAATGAGCAAGAATCTGCCTCTTACACTGAAGATTACAATACAGTCTCTGTCTCTGGTATCCAAAGACTGCTGTTGAATTTCTAAAAATAGATT

GGTGAATGTGACTACTCAAAGTTGTATGTAAGACTTTCAAGGGCATTAAATAAAAAAGAATATTGCTGAAAAAATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

AAAAAAAAAAAA

Figura 4

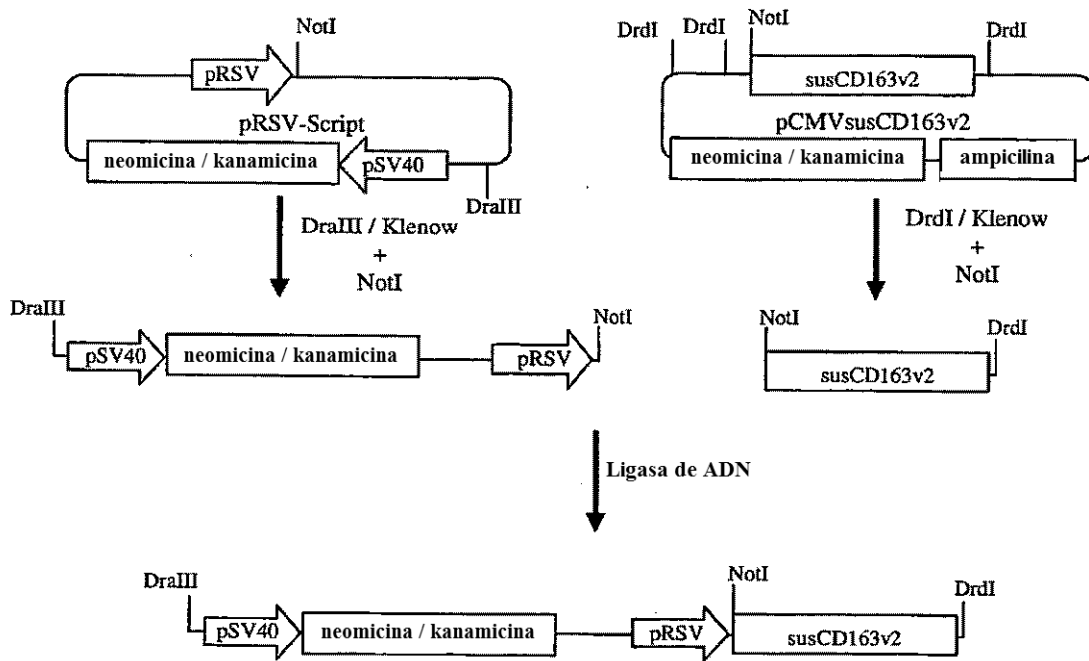
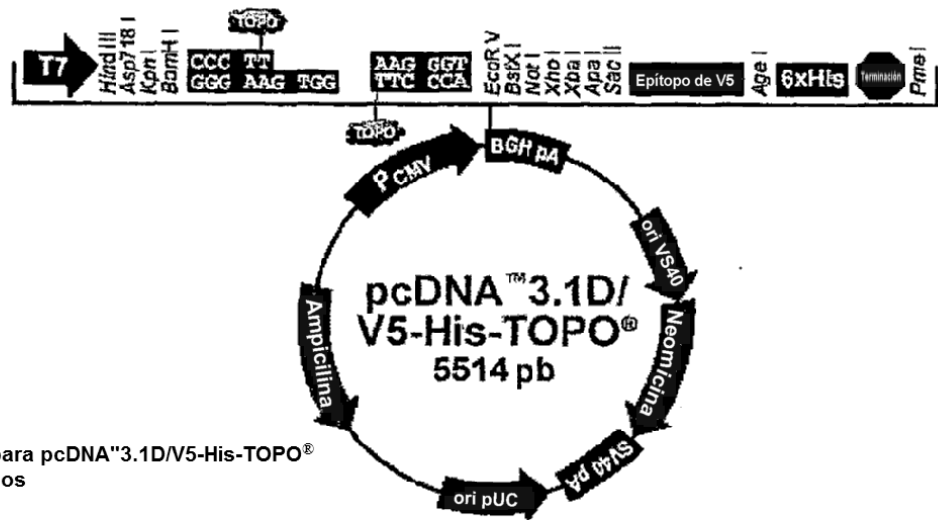


Figura 5



Comentarios para pcDNA™3.1D/V5-His-TOPO®
5514 nucleótidos

- Promotor de CMV: bases 232-819
- Sitio de promotor/cebador de T7: bases 863-882
- Sitio de reconocimiento 1 de TOPO®: bases 930-934
- Secuencias de saliente (hebra complementaria): bases 935-938
- Sitio de reconocimiento 2 de TOPO® : bases 939-943
- Epitopo de V5: bases 1011-1052
- Marcador de polihistidina (6xHis): bases 1062-1079
- Sitio de cebado inverso de BGH: bases 1102-1119
- Señal de poliadenilación de BGH: bases 1108-1332
- Promotor temprano y origen de VS40: bases 1833-2142
- Gen de resistencia a neomicina: bases 2217-3011
- Señal de poliadenilación temprana de VS40: bases 3189-3319
- origen de pUC: bases 3700-4373 (hebra complementaria)
- Gen de resistencia a ampicilina (bla): bases 4518-5378 (hebra complementaria)
- Promotor de bla: bases 5379-5477 (hebra complementaria)

Figura 6

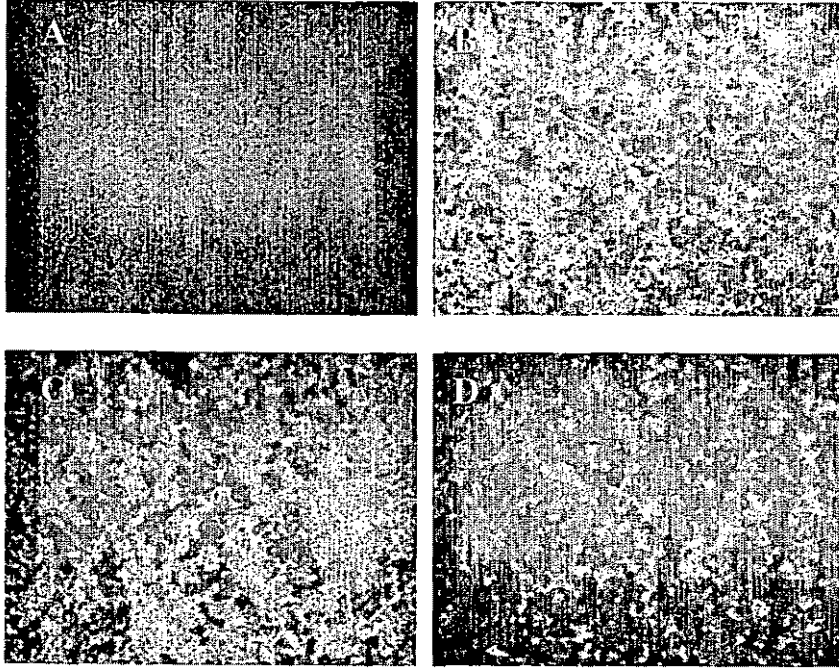


Figura 7

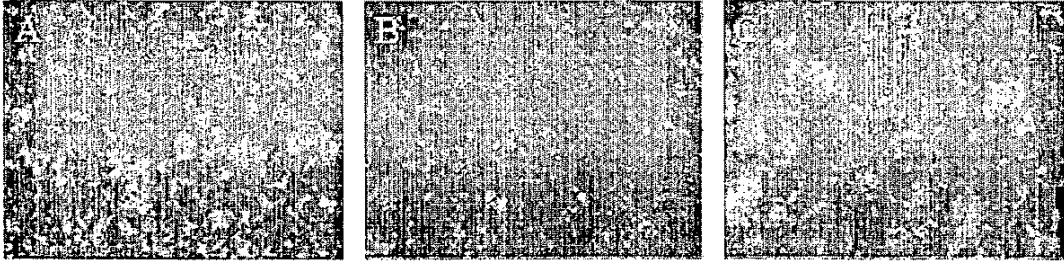


Figura 8

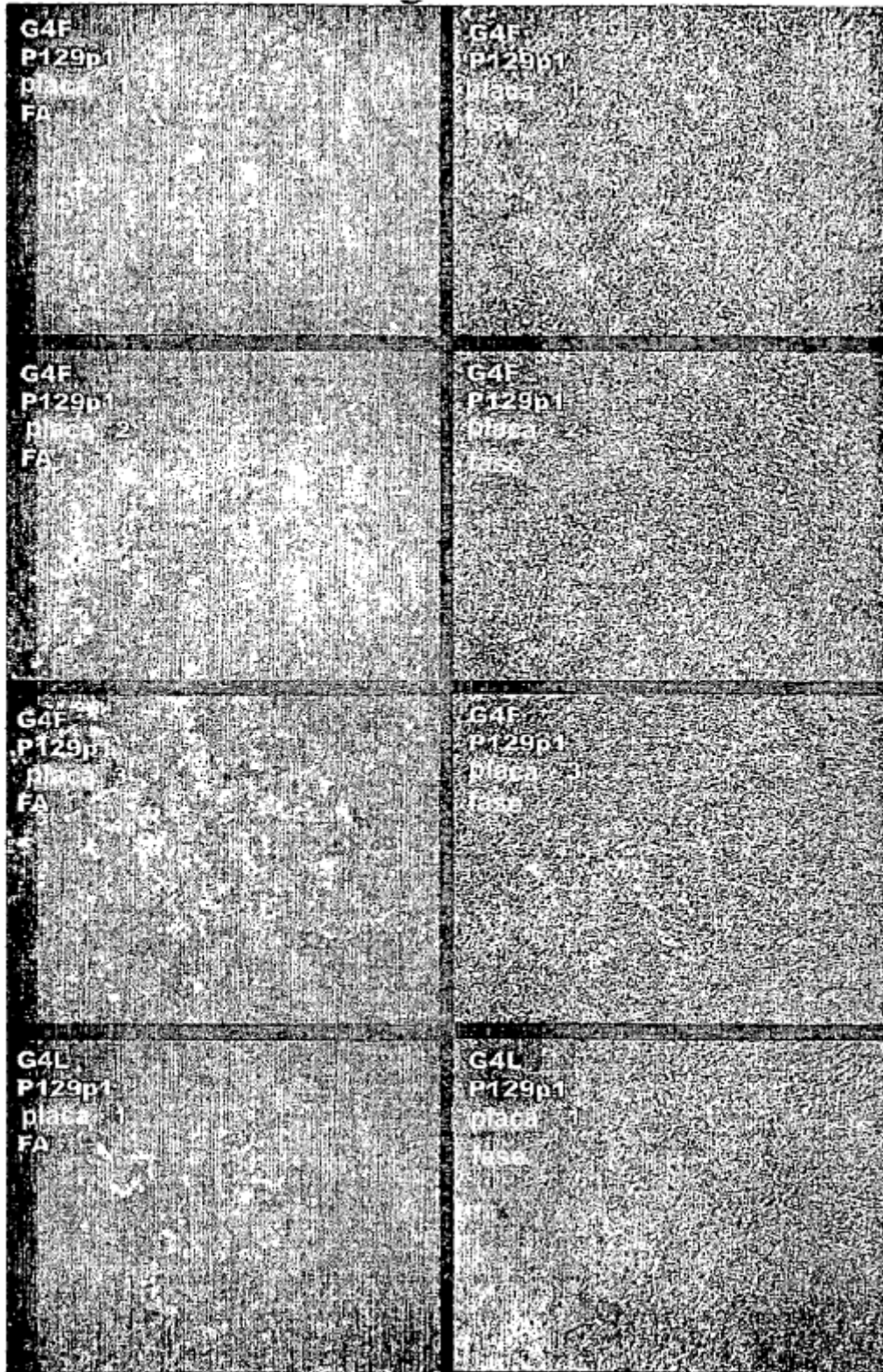


Figura 9

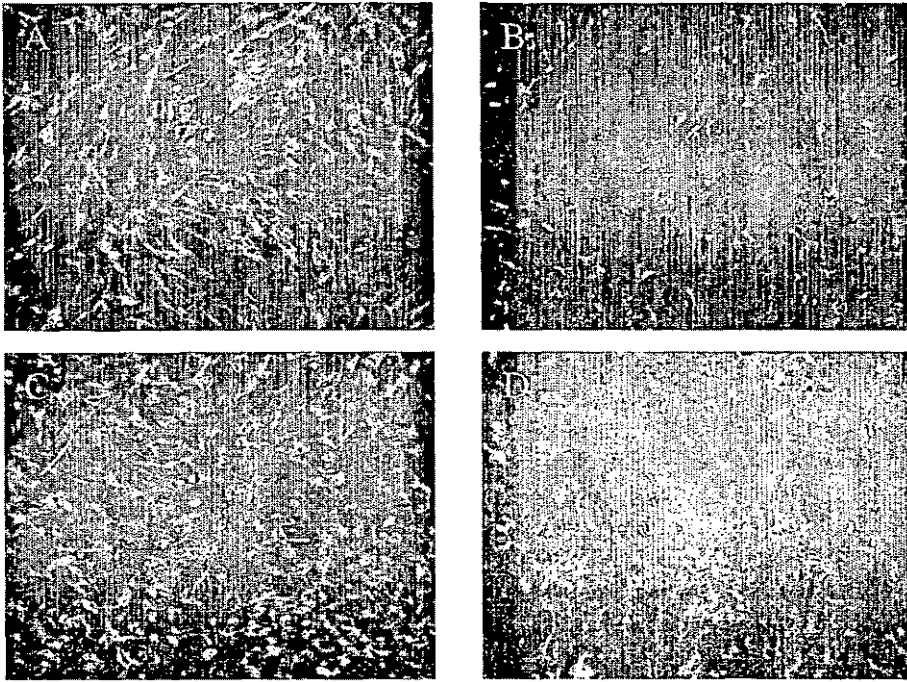


Figura 10

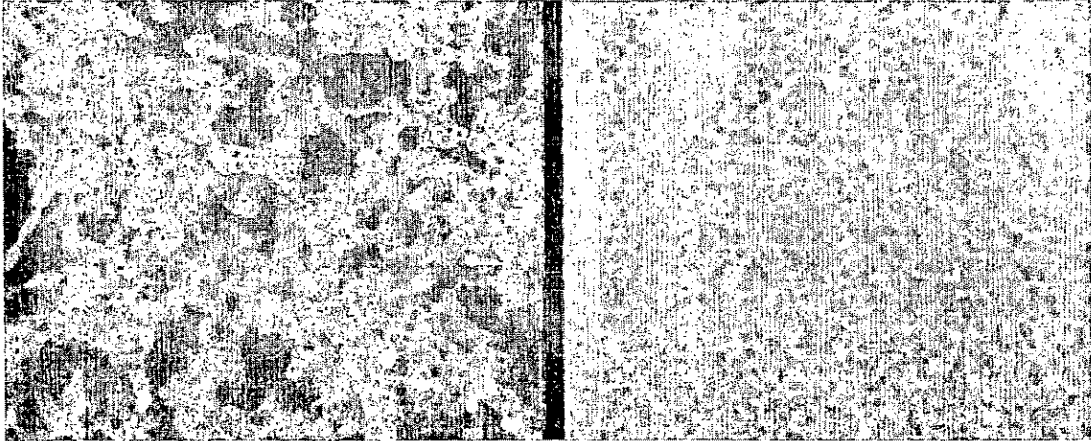


Figura 11

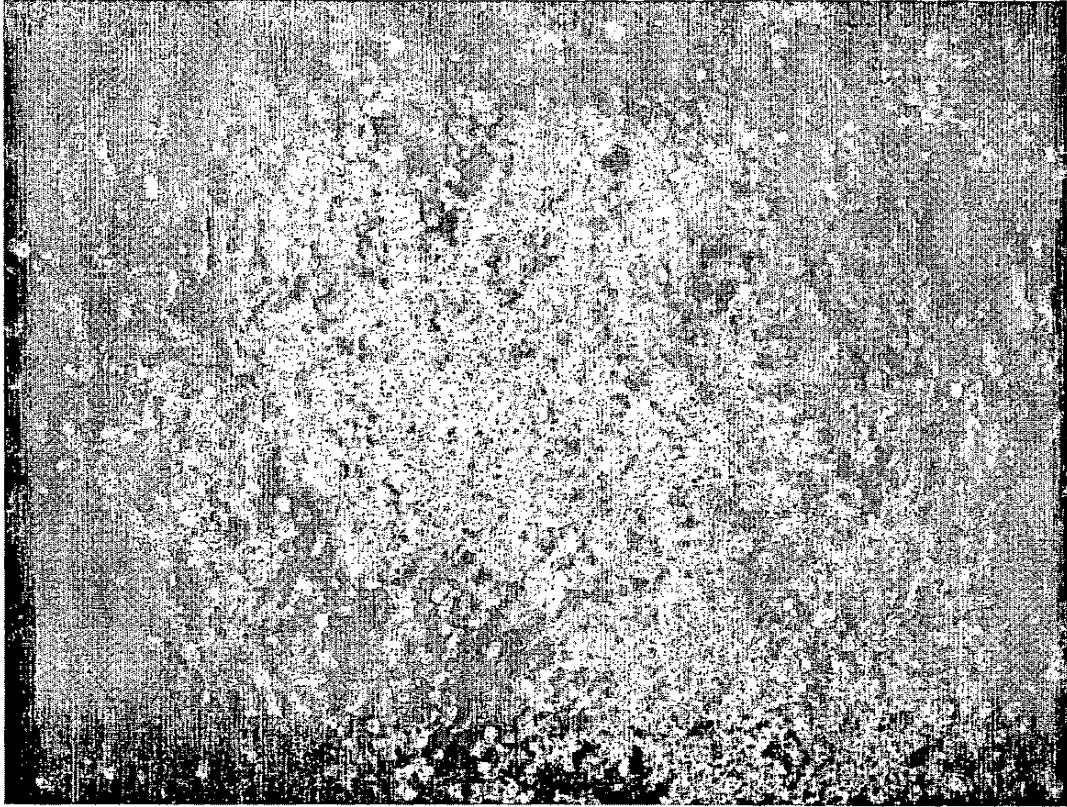


Figura 12

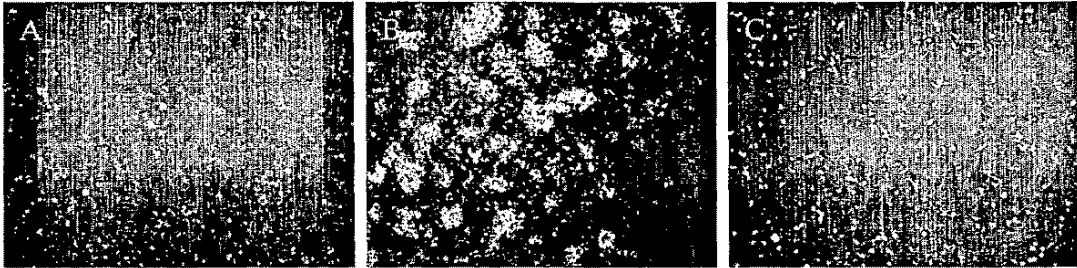


Figura 13

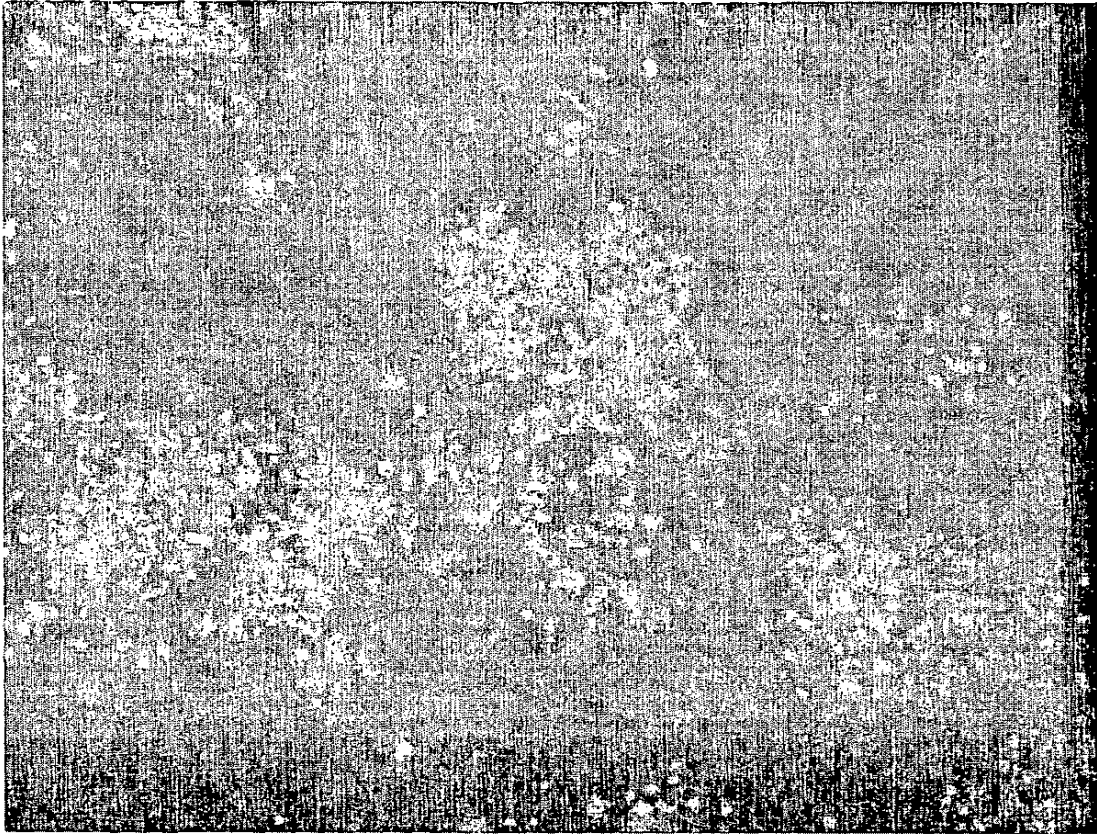


Figura 14

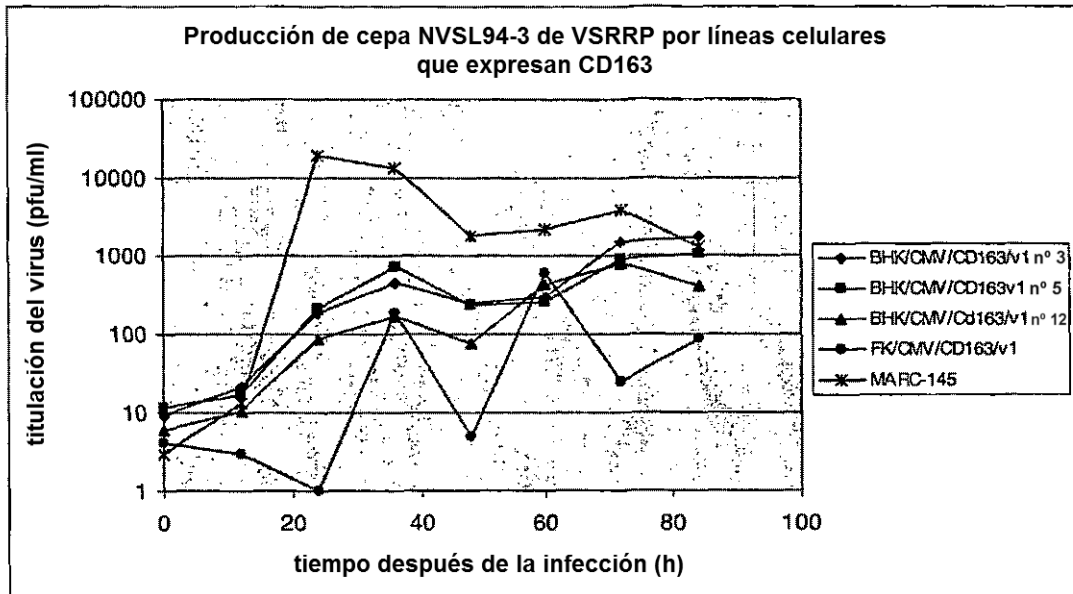


Figura 15

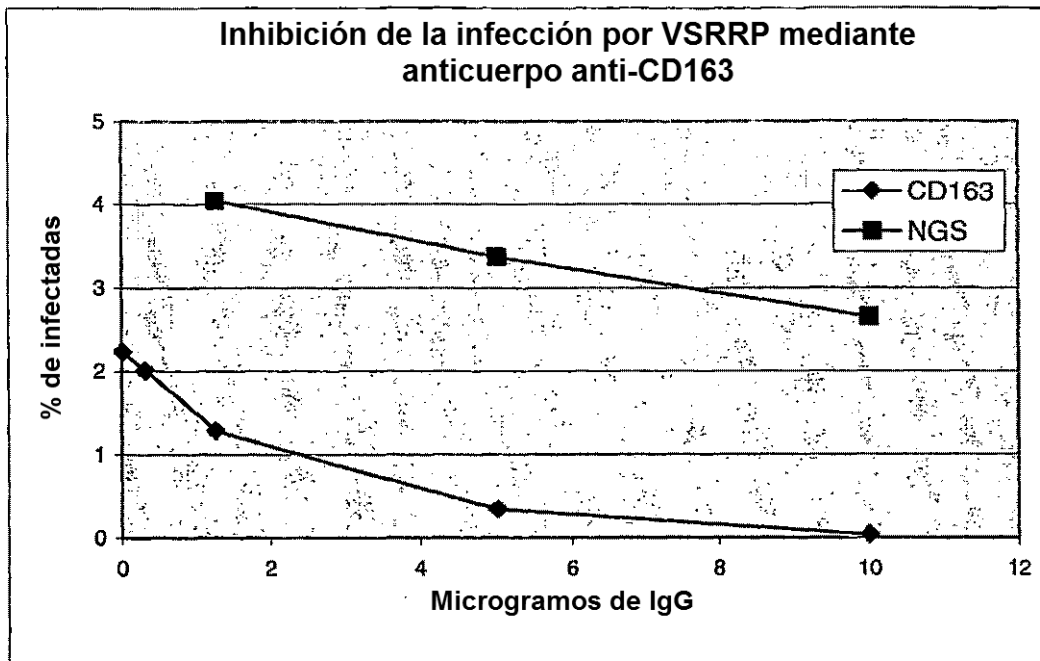


Figura 16

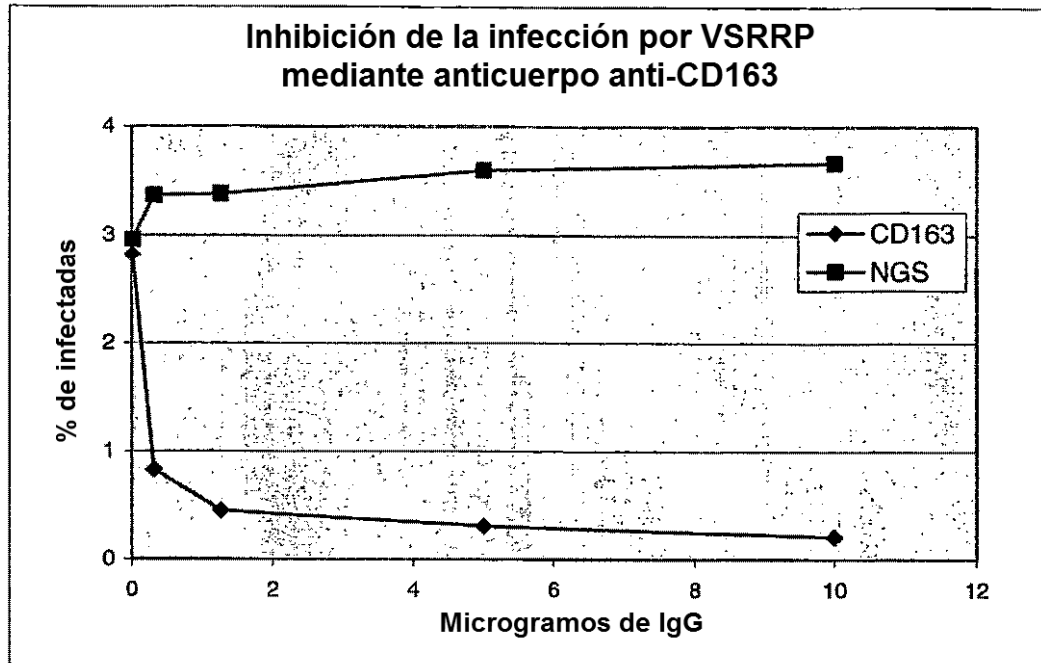


Figura 17

Variantes de corte y empalme alternativo de CD163 de células Vero

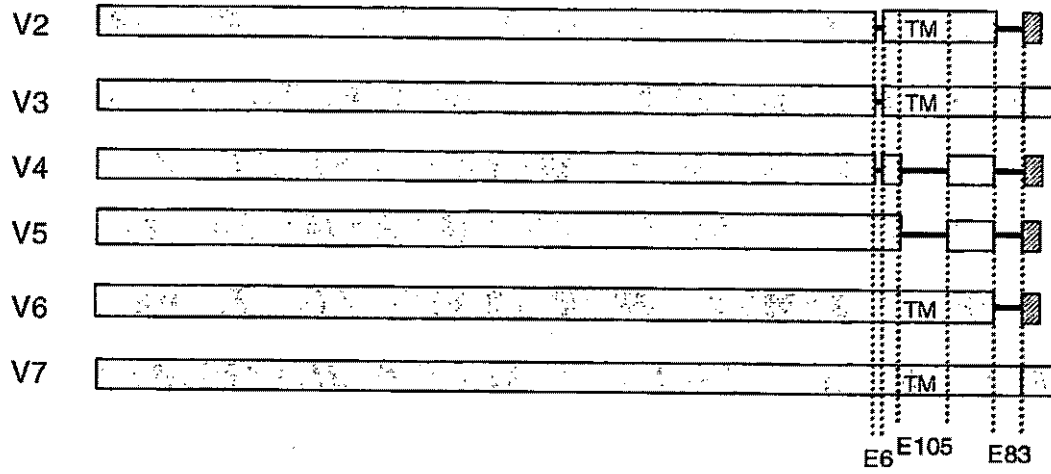


Figura 18

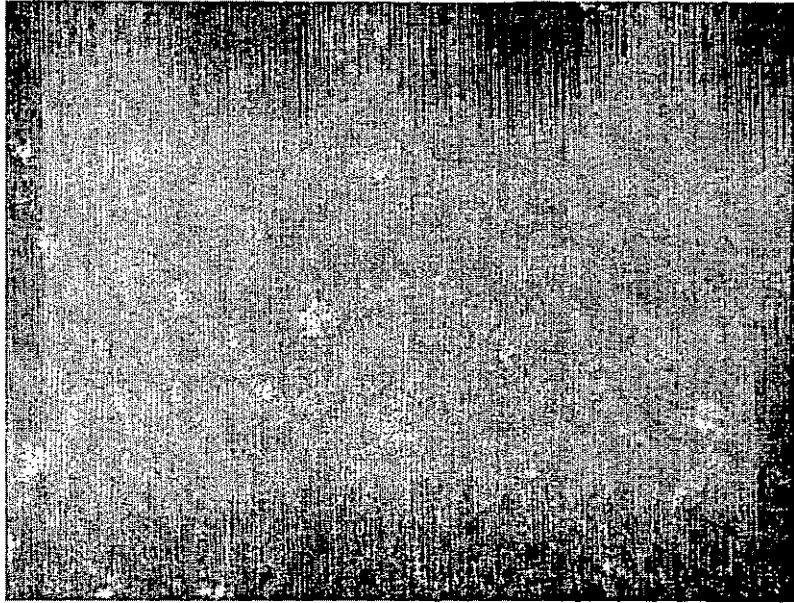


Figura 19

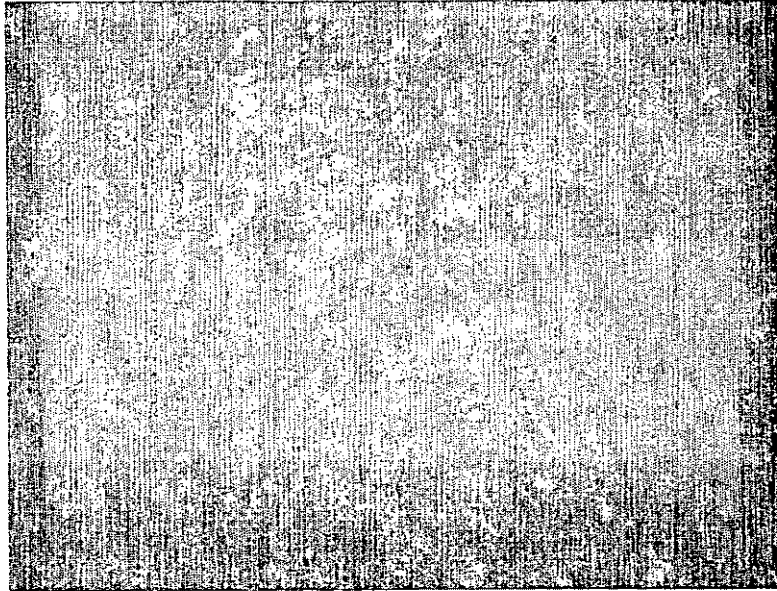


Figura 20A

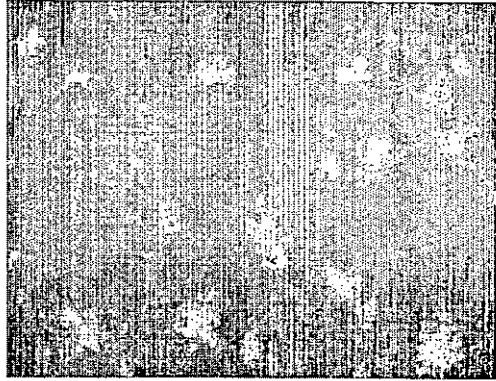


Figura 20B

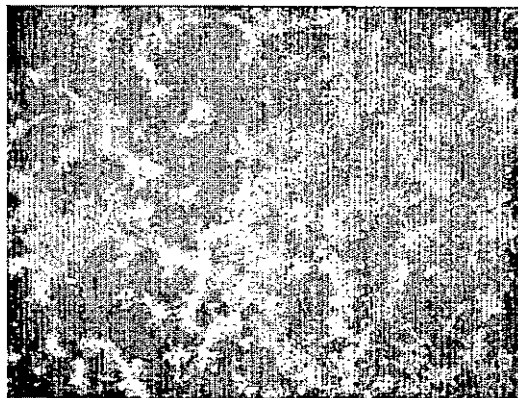


Figura 21A

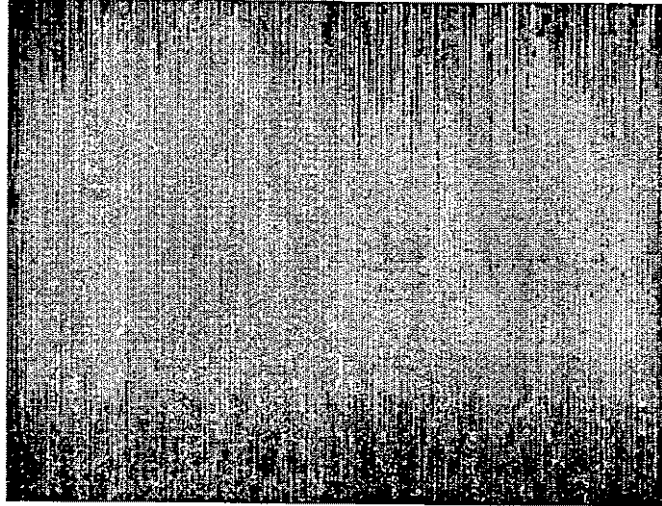


Figura 21B

