

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 789**

51 Int. Cl.:

A61K 38/17 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.06.2007 PCT/GB2007/002049**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2007 WO07138339**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2007 E 07733065 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2046370**

54 Título: **Una proteína de fusión polipeptídica monocatenaria para uso en el tratamiento del dolor**

30 Prioridad:

01.06.2006 GB 0610867

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

04.04.2017

73 Titular/es:

**IPSEN BIOINNOVATION LIMITED (50.0%)
Units 4-10 The Quadrant, Barton Lane
Abingdon Oxfordshire OX14 3YS, GB y
ALLERGAN, INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**FOSTER, KEITH;
CHADDOCK, JOHN;
MARKS, PHILIP;
STANCOMBE, PATRICK;
AOKI, K. ROGER;
FRANCIS, JOSEPH y
STEWART, LANCE**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 607 789 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

Una proteína de fusión polipeptídica monocatenaria para uso en el tratamiento del dolor

La presente invención se refiere al uso de proteínas de fusión no citotóxicas para el tratamiento de tipos específicos de dolor.

5 Las toxinas pueden dividirse en general en dos grupos según el tipo de efecto que tienen en una célula diana. En más detalle, el primer grupo de toxinas destruye sus células diana naturales, y por lo tanto se conocen como moléculas de toxinas citotóxicas. Este grupo de toxinas se ilustra entre otros por toxinas vegetales como ricina y abrina, y por toxinas bacterianas como toxina diftérica y exotoxina A de *Pseudomonas*. Las toxinas citotóxicas han atraído gran interés en el diseño de "balas mágicas" (p. ej., inmunocombinados, que comprenden un componente de
10 toxina citotóxica y un anticuerpo que se une a un marcador específico en una célula diana) para el tratamiento de trastornos y estados celulares como el cáncer. Las toxinas citotóxicas normalmente destruyen sus células diana inhibiendo el proceso celular de la síntesis de proteínas.

El segundo grupo de toxinas, que son conocidas como toxinas no citotóxicas, no destruyen (como confirma su nombre) sus células diana naturales. Las toxinas no citotóxicas han atraído mucho menos interés comercial que el
15 que tienen sus contrapartes citotóxicas, y ejercen sus efectos en una célula diana inhibiendo procesos celulares distintos que la síntesis de proteínas. Las toxinas no citotóxicas son producidas por diversas plantas, y por diversos microorganismos como *Clostridium* sp. y *Neisseria* sp.

Las neurotoxinas clostridiales son proteínas que normalmente tienen una masa molecular del orden de 150 kDa. Son producidas por varias especies de bacterias, especialmente del género *Clostridium*, de la forma más importante
20 *C. tetani* y varias cepas de *C. botulinum*, *C. butyricum* y *C. argentinense*. En la actualidad existen ocho clases diferentes de la neurotoxina clostridial, que son: toxina tetánica y neurotoxina botulínica en sus serotipos A, B, C1, D, E, F y G, y todas comparten estructuras y modos de acción similares.

Las neurotoxinas clostridiales representan un grupo importante de moléculas de toxinas no citotóxicas, y son sintetizadas por la bacteria hospedadora como polipéptidos individuales que son modificados post-traslacionalmente
25 por un episodio de escisión proteolítica para formar dos cadenas de polipéptidos unidas conjuntamente por un enlace de disulfuro. Las dos cadenas se denominan cadena pesada (cadena H), que tiene una masa molecular de aproximadamente 100 kDa, y cadena ligera (cadena L), que tiene una masa molecular de aproximadamente 50 kDa.

Las cadenas L poseen una función de proteasa (actividad de endopeptidasa dependiente de cinc) y muestran una alta especificidad de sustrato para proteínas asociadas a vesículas y/o membrana plasmática implicadas en el
30 proceso exocitótico. Las cadenas L de diferentes especies o serotipos clostridiales pueden hidrolizar enlaces peptídicos diferentes pero específicos en una de tres proteínas de sustrato, que son sinaptobrevina, sintaxina o SNAP-25. Estos sustratos son componentes importantes de la maquinaria neurosecretora.

Neisseria sp., muy especialmente de la especie *N. gonorrhoeae*, produce proteasas no citotóxicas similares funcionalmente. Un ejemplo de dicha proteasa es la proteasa de IgA (véase el documento WO-99/58.571).

35 En la técnica se ha documentado bien que las moléculas de toxinas pueden ser redireccionadas a una célula que no es la célula diana natural de la toxina. Cuando se redirecciona de esta forma, la toxina modificada es capaz de unirse a una célula diana deseada y, después de la translocación subsiguiente en el citosol, es capaz de ejercer su efecto en la célula diana. Dicho redireccionamiento se consigue sustituyendo el resto de guiado (RG) natural de la toxina por un RG diferente. A este respecto, el RG se selecciona de manera que se unirá a una célula diana deseada, y permitirá el paso posterior de la toxina modificada a un endosoma dentro de la célula diana. La toxina modificada comprende también un dominio de translocación para permitir la entrada de la proteasa no citotóxica en el citosol de la célula. El dominio de translocación puede ser el dominio de translocación natural de la toxina o puede ser un dominio de translocación diferente obtenido de una proteína microbiana con actividad de translocación.

45 La sustitución de RG mencionada anteriormente puede efectuarse mediante técnicas convencionales de conjugación química, que son bien conocidas para un experto en la técnica. A este respecto, se hace referencia a Hermanson, G.T. (1996), *Bioconjugate techniques*, Academic Press, y a Wong, S.S. (1991), *Chemistry of protein conjugation and cross-linking*, CRC Press.

Sin embargo, a menudo la conjugación química es imprecisa. Por ejemplo, después de la conjugación, un RG puede unirse al resto del conjugado en más de un punto de fijación.

50 La conjugación química es también difícil de controlar. Por ejemplo, un RG puede unirse al resto de la toxina modificada en un punto de fijación en el componente de proteasa y/o en el componente de translocación. Este hecho es problemático cuando se desea la fijación a solo uno de dichos componentes (preferiblemente en un único punto) para la eficacia terapéutica.

55 Así, la conjugación química da como resultado una población mixta de moléculas de toxinas modificadas, lo cual no es deseable.

Como alternativa a la conjugación química, puede realizarse sustitución de RG por preparación recombinante de una única proteína de fusión polipeptídica (véase el documento WO-98/07.864). Esta técnica se basa en el mecanismo bacteriano *in vivo* por el que se prepara la neurotoxina clostridial nativa (p. ej., holotoxina), y da como resultado una proteína de fusión que tiene la siguiente disposición estructural:

5 NH₂ - [componente de proteasa] - [componente de translocación] - [RG] - COOH

Según WO-98/07.864, el RG se coloca hacia el extremo C de la proteína de fusión. A continuación se activa la proteína de fusión por tratamiento con una proteasa, que se escinde en un punto entre el componente de proteasa y el componente de translocación. Se produce así una proteína bicatenaria, que comprende el componente de proteasa como una cadena de polipéptido único unida de forma covalente (por medio de un puente de disulfuro) a otra cadena de polipéptido único que contiene el componente de translocación más RG. Mientras la metodología del documento WO-98/07.864 sigue (en términos de disposición estructural de la proteína de fusión) el sistema de expresión natural de la holotoxina clostridial, los autores de la presente invención han encontrado que este sistema puede dar como resultado la producción de ciertas proteínas de fusión que tienen una capacidad de unión sustancialmente reducida para la célula diana en cuestión.

15 Este problema es relevante en particular en el contexto del tratamiento de tipos específicos de dolor.

La presente descripción aborda uno o más de los problemas mencionados anteriormente proporcionando el uso de una molécula terapéutica para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de tipos particulares de dolor, en donde la molécula terapéutica es una proteína de fusión polipeptídica monocatenaria, que comprende:

20 a. una proteasa no citotóxica, o un fragmento de la misma, proteasa o fragmento de proteasa que es capaz de dividir una proteína del aparato de fusión exocitósico en un aferente sensorial nociceptivo;

b. un resto de guiado que es capaz de unirse a un sitio de unión en el aferente sensorial nociceptivo, sitio de unión que es capaz de experimentar endocitosis para incorporarse en un endosoma en el aferente sensorial nociceptivo;

25 c. un sitio de escisión de la proteasa en el que la proteína de fusión puede ser dividida por una proteasa, en donde el sitio de escisión de la proteasa está situado entre la proteasa no citotóxica o fragmento de la misma y el resto de guiado; y

d. un dominio de translocación que es capaz de translocar la proteasa o fragmento de proteasa desde el interior de un endosoma, a través de la membrana endosómica y al citosol del aferente sensorial nociceptivo.

La presente invención está definida por las reivindicaciones.

30 Duggan et al. 2002, Journal of Biological Chemistry, 277(38):34846-34852 describen la inhibición de la liberación de neurotransmisores de ganglios de la raíz dorsal de ratas por un conjugado de un fragmento de endopeptidasa de toxina A de Clostridium botulinum y lectina de Erythrina cristagalli.

35 Los autores de la presente invención han encontrado que el sistema de proteínas de fusión del documento WO-98/07.864 no es óptimo para RG que requieren un dominio en el extremo N para la interacción con un sitio de unión en un aferente sensorial nociceptivo. Este problema es especialmente agudo con RG que requieren un residuo de aminoácidos en el extremo N específico o una secuencia específica de residuos de aminoácidos que incluyen el residuo de aminoácido en el extremo N para interacción con un sitio de unión en un aferente sensorial nociceptivo.

40 A diferencia del documento WO-98/07.864, la presente invención emplea proteínas de fusión no citotóxicas, en donde el componente RG de la fusión incluye el dominio de unión relevante en un intradominio o una secuencia de aminoácidos situada hacia la parte media (p. ej., de la secuencia peptídica lineal) del RG, o preferiblemente situada hacia el extremo N del RG, o más preferiblemente en o cerca del extremo N. El dominio en el extremo N es capaz de unirse a un sitio de unión en un aferente sensorial nociceptivo, y el RG tiene preferiblemente un requisito para una secuencia específica y definida de residuos de aminoácidos que estarán libres en su extremo N.

45 Los compuestos descritos en la presente memoria pueden usarse para tratar a un paciente que sufre uno o más tipos de dolor crónico que incluyen dolor neuropático, dolor inflamatorio, cefalalgia, dolor somático, dolor visceral y dolor referido.

"Tratar", como se usa en la presente memoria, significa tratar médicamente. Incluye, por ejemplo, la administración de un compuesto de la invención para prevenir el dolor o aliviar su intensidad.

50 El término "dolor", como se usa en la presente memoria, significa cualquier experiencia sensorial desagradable, asociada normalmente con un trastorno físico. El trastorno físico puede ser o no evidente para un clínico. El dolor es de dos tipos: crónico y agudo. Un "dolor agudo" es un dolor de corta duración que tiene un inicio súbito. Un tipo de dolor agudo es, por ejemplo, el dolor cutáneo que se siente en la piel u otros tejidos superficiales, como el causado por un corte o por una quemadura. Los nociceptores cutáneos terminan justo debajo de la piel, y debido a su alta concentración de terminaciones nerviosas, producen un dolor localizado y bien definido de corta duración. "Dolor crónico" es un dolor distinto de un dolor agudo. El dolor crónico incluye dolor neuropático, dolor inflamatorio,

cefalalgia, dolor somático, dolor visceral y dolor referido.

I. Dolor neuropático

Los compuestos de la invención pueden usarse para tratar el dolor causado por o asociado a cualquiera de los siguientes estados dolorosos neuropáticos. "Dolor neuropático" significa una entrada sensorial anómala, que da como resultado molestias, desde el sistema nervioso periférico, el sistema nervioso central, o ambos.

A. Síntomas de dolor neuropático

Los síntomas de dolor neuropático pueden implicar dolor espontáneo persistente, así como alodinia (una respuesta dolorosa a un estímulo que normalmente no es doloroso), hiperalgesia (una respuesta acentuada a un estímulo doloroso que normalmente solo causa una ligera molestia, como un pinchazo) o hiperpatía (cuando una ligera molestia se convierte en un dolor intenso prolongado).

B. Causas de dolor neuropático

El dolor neuropático puede estar causado por cualquiera de lo siguiente.

1. Una agresión traumática, como, por ejemplo, una lesión de compresión de los nervios (p. ej., aplastamiento de un nervio, elongación de un nervio, pinzamiento de un nervio o una transección incompleta de un nervio); una lesión de la médula espinal (p. ej., hemisección de la médula espinal); amputación de una extremidad; una contusión; una inflamación (p. ej., una inflamación de la médula espinal); o una intervención quirúrgica.
2. Un episodio isquémico que incluye, por ejemplo, un ataque fulminante y un ataque cardíaco.
3. Un agente infeccioso
4. Exposición a un agente tóxico, que incluye, por ejemplo, un fármaco, un alcohol, un metal pesado (p. ej., plomo, arsénico, mercurio), un agente industrial (p. ej., un disolvente, vapores de una cola) u óxido nítrico.
5. Una enfermedad, que incluye, por ejemplo, un trastorno inflamatorio, un tumor neoplásico, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), enfermedad de Lyme, lepra, una enfermedad metabólica, un trastorno de los nervios periféricos, como el neuroma, una mononeuropatía o una polineuropatía.

C. Tipos de dolor neuropático

1. Neuralgia.

Una neuralgia es un dolor que irradia a lo largo del curso de uno o más nervios específicos normalmente sin ningún cambio patológico demostrable en la estructura del nervio. Las causas de la neuralgia son diversas. Irritación química, inflamación, traumatismo (que incluye cirugía), compresión por estructuras cercanas (por ejemplo, tumores) e infecciones pueden provocar neuralgia. En muchos casos, sin embargo, la causa es desconocida o inidentificable. La neuralgia es más común en ancianos, pero puede producirse en cualquier edad. Una neuralgia, incluye, sin limitación, neuralgia del trigémino, neuralgia postherpética, neuralgia postherpética, neuralgia glossofaríngea, ciática y dolor facial atípico.

La neuralgia es un dolor en la distribución de uno o varios nervios. Algunos ejemplos son neuralgia del trigémino, dolor facial atípico y neuralgia postherpética (causada por zona o herpes zóster). Los nervios afectados son responsables de la sensación del tacto, la temperatura y la presión en la zona facial desde la mandíbula a la frente. El trastorno en general provoca episodios breves de dolor muy agudo, normalmente durante menos de dos minutos y solo en un lado de la cara. El dolor puede describirse de diversas formas como "punzante", "lancinante", "como un relampagueo", "quemante" e incluso "prurítico". En la forma atípica de NT, el dolor puede estar presente también como intenso o simplemente persistente y durar periodos extensos. El dolor asociado con NT se reconoce como uno de los dolores más agudos que pueden experimentarse.

Estímulos simples como comer, hablar, lavarse la cara, o cualquier tacto o sensación ligeros pueden desencadenar un ataque (incluso la sensación de una ligera brisa). Los ataques pueden aparecer en racimos o como un ataque aislado.

Los síntomas incluyen dolor agudo punzante o dolor quemante constante localizado en cualquier lugar, normalmente en o cerca de la superficie del cuerpo, en la misma posición para cada episodio; dolor a lo largo del curso de un nervio específico; deterioro de la función de la parte afectada del cuerpo debido al dolor, o debilidad muscular debido a un daño simultáneo del nervio motor; aumento de la sensibilidad de la piel o entumecimiento de la zona cutánea afectada (sensación similar a un anestésico local como una inyección de novocaína); y cualquier tacto o presión se interpreta como dolor. El movimiento también puede ser doloroso.

La neuralgia del trigémino es la forma más común de neuralgia. Afecta al principal nervio sensorial de la cara, El nervio trigémino ("trigémino" significa literalmente "tres orígenes", en referencia a la división del nervio en 3 ramas).

5 Este estado implica ataques repentinos y breves de dolor intenso en el lado de la cara, a lo largo de la zona inervada por el nervio trigémino en ese lado. Los ataques de dolor pueden ser suficientemente intensos para provocar una mueca facial, que clásicamente se refiere como tic doloroso (tic douloureux). En ocasiones, la causa de neuralgia del trigémino es un vaso sanguíneo o un pequeño tumor que presiona el nervio. Trastornos como la esclerosis múltiple (una enfermedad inflamatoria que afecta al encéfalo y la médula espinal), ciertas formas de artritis y la diabetes (alto contenido de azúcar en sangre) también pueden provocar neuralgia del trigémino, aunque no siempre se identifica la causa. En este estado, determinados movimientos como masticar, hablar, deglutir o tocar una zona de la cara pueden desencadenar un espasmo de dolor muy agudo.

10 Una neuralgia relacionada, aunque bastante infrecuente, afecta al nervio glossofaríngeo, que proporciona una sensación en la garganta. Los síntomas de esta neuralgia son episodios breves y de tipo shock de dolor localizado en la garganta.

15 La neuralgia puede producirse después de infecciones como el herpes zóster, que está provocado por el virus de la varicela-zóster, un tipo de herpesvirus. Esta neuralgia produce un dolor quemante constante después de que haya curado la erupción del herpes zóster. El dolor empeora con el movimiento o el contacto con la zona afectada. No todos los casos con diagnóstico de herpes zóster derivan en la experiencia de neuralgia postherpética, que puede ser más dolorosa que el herpes zóster. El dolor y la sensibilidad pueden persistir durante meses o incluso años. El dolor aparece normalmente en forma de una sensibilidad intolerable ante cualquier tacto pero especialmente el tacto ligero. La neuralgia postherpética no se limita a la cara; puede aparecer en cualquier lugar del cuerpo aunque normalmente tiene lugar en el lugar de la erupción del herpes zóster.

20 La depresión no es infrecuente debido al dolor y al aislamiento social durante la enfermedad.

La neuralgia postherpética puede ser debilitante mucho después de que hayan desaparecido los signos de la infección original del herpes. Otras enfermedades infecciosas que pueden causar neuralgia son sífilis y enfermedad de Lyme.

25 La diabetes es otra causa común de neuralgia. Este problema médico tan frecuente afecta a casi 1 de cada 20 estadounidenses durante la edad adulta. La diabetes daña las pequeñas arterias que aportan circulación a los nervios, lo que da como resultado un mal funcionamiento de las fibras nerviosas y en ocasiones la pérdida del nervio. La diabetes puede producir casi cualquier neuralgia, lo que incluye neuralgia del trigémino, síndrome del túnel carpiano (dolor y entumecimiento de la mano y la muñeca) y meralgia parestésica (entumecimiento y dolor en el muslo debido a una lesión en el nervio cutáneo femoral lateral). El control estricto del azúcar en sangre puede prevenir daños diabéticos en los nervios y acelerar la recuperación en pacientes que desarrollan neuralgia.

30 Otros estados médicos que pueden asociarse con neuralgias son insuficiencia renal crónica y porfiria, una enfermedad hereditaria en la que el organismo no puede deshacerse de ciertas sustancias producidas después de la descomposición normal de la sangre en el organismo. Algunos fármacos también pueden provocar este problema.

2. Desafereciación.

35 La desafereciación indica una pérdida de la entrada sensorial de una parte del cuerpo, y puede estar causada por la interrupción de fibras sensitivas periféricas o nervios del sistema nervioso central. Un síndrome de dolor por desafereciación incluye, sin limitación, una lesión en el encéfalo o la médula espinal, un dolor después de un ataque fulminante, un dolor fantasma, una paraplejía, lesiones por avulsión del plexo braquial, radiculopatías lumbares.

40 3. Síndromes de dolor regional complejo (SDRC)

El SDRC es un síndrome de dolor crónico que procede de un dolor mantenido por vía simpática, y se presenta en dos formas. El SDRC 1 se usa actualmente como sustituto de la expresión "síndrome de distrofia simpática refleja". Es un trastorno crónico de los nervios que aparece con la mayor frecuencia en los brazos o las piernas después de una lesión menor o mayor. El SDRC 1 se asocia con dolor intenso; cambios en las uñas, el hueso y la piel; y un aumento de la sensibilidad al tacto en la extremidad afectada. El SDRC 2 se usa como sustituto del término causalgia, y procede de una lesión identificada en el nervio. Un SDRC, incluye, sin limitación, un SDRC Tipo I (distrofia simpática refleja) y un SDRC Tipo II (causalgia).

45 4. Neuropatía.

Una neuropatía es un cambio funcional o patológico en un nervio y se caracteriza clínicamente por anomalías sensitivas o motoras de las neuronas.

50 La neuropatía central es un cambio funcional o patológico en el sistema nervioso central.

La neuropatía periférica es un cambio funcional o patológico en uno o más nervios periféricos. Los nervios periféricos retransmiten información del sistema nervioso central (encéfalo y médula espinal) a los músculos y otros órganos y desde la piel, las articulaciones y otros órganos de nuevo al encéfalo. La neuropatía periférica aparece

cuando estos nervios no consiguen transportar información a y desde el encéfalo y la médula espinal, lo que da como resultado dolor, pérdida de sensación o incapacidad de controlar los músculos. En algunos casos, la incapacidad de los nervios que controlan los vasos sanguíneos, el intestino y otros órganos da como resultado una presión arterial anómala, problemas de digestión y pérdida de otros procesos corporales básicos. Los factores de riesgo de neuropatía incluyen diabetes, consumo de alcohol abundante y exposición a ciertos productos químicos y fármacos. Algunas personas tienen una predisposición hereditaria a la neuropatía. La presión prolongada en un nervio es otro riesgo de desarrollo de una lesión nerviosa. La lesión por presión puede estar causada por inmovilidad prolongada (por ejemplo, por una intervención quirúrgica larga o una enfermedad prolongada) o por la compresión de un nervio por escayolas, férulas, corsés, muletas u otros dispositivos. La polineuropatía implica un proceso extenso que afecta normalmente a los dos lados del cuerpo por igual. Los síntomas dependen del tipo de nervio afectado. Los tres tipos principales de nervios son sensitivos, motores y autónomos. La neuropatía puede afectar a cualquiera de ellos o a una combinación de los tres tipos de nervios. Los síntomas dependen también de si el estado afecta a todo el cuerpo o solo a un nervio (por ejemplo, por una lesión). La causa de la polineuropatía inflamatoria crónica es una respuesta inmunitaria anómala. Los antígenos, los procesos inmunitarios y los factores desencadenantes específicos son variables y en muchos casos se desconocen. Pueden producirse en asociación con otros estados como VIH, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso, hepatitis activa crónica y anomalías de las células sanguíneas.

La neuropatía periférica puede afectar a una función o implicar un cambio patológico en un único nervio o grupo de nervios (mononeuropatía) o afectar a una función o implicar un cambio patológico que afecta a múltiples nervios (polineuropatía).

Neuropatías periféricas
 Trastornos hereditarios
 Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth
 Ataxia de Friedreich

Trastornos sistémicos o metabólicos
 Diabetes (neuropatía diabética)
 Deficiencias en la dieta (especialmente vitamina B-12)
 Consumo excesivo de alcohol (neuropatía alcohólica)
 Uremia (por insuficiencia renal)

Cáncer
 Estados infecciosos o inflamatorios
 SIDA
 Hepatitis
 fiebre por garrapatas de Colorado

difteria
 síndrome de Guillain-Barre
 infección por VIH sin desarrollo de SIDA
 lepra
 Lyme

panarteritis nudosa
 artritis reumatoide
 sarcoidosis
 síndrome de Sjogren
 sífilis

lupus eritematoso sistémico

amiloide

Exposición a compuestos tóxicos

inhalación de pegamento u otros compuestos tóxicos

óxido nitroso

5 agentes industriales, especialmente disolventes

metales pesados (plomo, arsénico, mercurio, etc.)

Neuropatía secundaria a fármacos como nefropatía analgésica

Causas diversas

isquemia (disminución de oxígeno/disminución del flujo sanguíneo)

10 exposición prolongada a bajas temperaturas

a. Polineuropatía

La polineuropatía es una neuropatía periférica que implica la pérdida de movimiento o sensación en una zona provocada por daño o destrucción en múltiples nervios periféricos. El dolor polineuropático, incluye, sin limitación, síndrome post-polio, síndrome posmastectomía, neuropatía diabética, neuropatía alcohólica, amiloide, toxinas, SIDA, hipotiroidismo, uremia, deficiencias de vitaminas, dolor inducido por la quimioterapia, tratamiento con 2',3'-didesoxicitidina (ddC), síndrome de Guillain-Barré o enfermedad de Fabry.

15

b. Mononeuropatía

La mononeuropatía es una neuropatía periférica que implica pérdida de movimiento o sensación en una zona provocada por daño o destrucción en un único nervio o un grupo de nervios periféricos. La mononeuropatía es causada con la máxima frecuencia por un daño en una zona local derivado de una lesión o traumatismo, aunque en ocasiones los trastornos sistémicos pueden provocar un daño en un nervio aislado (por ejemplo, con mononeuritis múltiples). Las causas habituales son traumatismo directo, presión prolongada en el nervio y compresión del nervio por tumefacción o lesión cerca de estructuras corporales. El daño incluye destrucción de la vaina (cubierta) de mielina del nervio o de parte de la célula nerviosa (el axón). Este daño ralentiza o impide la conducción de impulsos a través del nervio. La mononeuropatía puede afectar a cualquier parte del cuerpo. El dolor mononeuropático incluye, sin limitación, disfunción del nervio ciático, disfunción del nervio peroneo común, disfunción del nervio radial, disfunción del nervio cubital, mononeuropatía del VI craneal, mononeuropatía del VII craneal, mononeuropatía del III craneal (tipo compresión), mononeuropatía del III craneal (tipo diabético), disfunción de un nervio axilar, síndrome del túnel carpiano, disfunción del nervio femoral, disfunción del nervio tibial, parálisis de Bell, síndrome del opérculo torácico, síndrome del túnel carpiano y parálisis del sexto nervio (abducente),

20
25
30

c. Neuropatías periféricas generalizadas

Las neuropatías periféricas generalizadas son simétricas y se debe normalmente a diversas enfermedades sistémicas y procesos mórbidos que afectan al sistema nervioso periférico en su conjunto. Se subdividen en varias categorías:

35 i. Las axonopatías distales con consecuencia de alguna desorganización tóxica o metabólica de las neuronas. Pueden estar causadas por enfermedades metabólicas como diabetes, insuficiencia renal, síndromes de deficiencia como malnutrición y alcoholismo, o los efectos de toxinas o fármacos. La axonopatía distal (también conocida como neuropatía por degeneración distal) es un tipo de neuropatía periférica que se deriva de alguna desorganización tóxica o metabólica de las neuronas del sistema nervioso periférico (SNP). Es la respuesta más común de los nervios a alteraciones tóxicas o metabólicas, y de este modo puede estar causada por enfermedades metabólicas como diabetes, insuficiencia renal, síndromes de deficiencia como malnutrición y alcoholismo, o los efectos de toxinas o fármacos. La causa más común de axonopatía distal es la diabetes y la axonopatía distal más común es la neuropatía diabética.

40

ii. Las mielinoopatías se deben a un ataque primario en la mielina que provoca una insuficiencia aguda de conducción de los impulsos. La causa más común es polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (PDIA; también conocida como síndrome de Guillain-Barré), aunque otras causas incluyen síndrome desmielinizante inflamatorio crónico (SDIC), trastornos metabólicos genéticos (p. ej., leucodistrofia) o toxinas. La mielinoopatía se debe a destrucción primaria de mielina o las células de Schwann mielinizantes, que sale del axón intacta, pero provoca una insuficiencia aguda de la conducción de los impulsos. Esta desmielinización ralentiza o bloquea completamente la conducción de impulsos eléctricos a través del nervio. La causa más común es la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (PDIA, más conocida como síndrome de Guillain-Barré), aunque otras causas incluyen polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (SDIC), trastornos metabólicos genéticos (p. ej., leucodistrofia o enfermedad de

45
50

Charcot-Marie-Tooth) o toxinas.

- iii. Las neuronopatías son el resultado de la destrucción de las neuronas del sistema nervioso periférico (SNP). Pueden estar causadas por enfermedades de la neurona motora, neuronopatías sensitivas (p. ej., herpes zóster), toxinas o disfunción autónoma. Las neurotoxinas pueden causar neuronopatías, como el agente quimioterapéutico vincristina. La neuropatía es una disfunción debida a daños en las neuronas del sistema nervioso periférico (SNP), que dan como resultado una neuropatía periférica. Puede estar causada por enfermedades de la neurona motora, neuronopatías sensitivas (p. ej., herpes zóster), sustancias tóxicas o disfunción autónoma. Una persona con neuropatía puede presentarse de diferentes formas, dependiendo de la causa, el modo en que afecta a las células nerviosas y el tipo de célula nerviosa que resulta más afectado.
- iv. Neuropatías por pinzamiento focal (p. ej., síndrome del túnel carpiano).

II. Dolor inflamatorio

Los compuestos de la invención pueden usarse para tratar el dolor causado por o asociado de otro modo con cualquiera de los siguientes estados inflamatorios

A. Trastorno artrítico

- Los trastornos artríticos incluyen, por ejemplo, artritis reumatoide; artritis reumatoide juvenil; lupus eritematoso sistémico (LES); artritis gótosa; esclerodermia; artrosis; artritis psoriásica; espondilitis anquilosante; síndrome de Reiter (artritis reactiva); enfermedad de Still adulta; artritis por una infección vírica; artritis por una infección bacteriana, como, por ejemplo, artritis gonocócica y artritis bacteriana no gonocócica (artritis séptica); enfermedad de Lyme terciaria; artritis tuberculosa; y artritis por una infección fúngica, como, por ejemplo, blastomicosis.

B. Enfermedades autoinmunitarias

Enfermedades autoinmunitarias incluyen, por ejemplo, síndrome de Guillain-Barré, tiroiditis de Hashimoto, anemia perniciosa, enfermedad de Addison, diabetes tipo I, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, síndrome de Sjogren, lupus eritematoso, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome de Reiter y enfermedad de Graves.

C. Trastorno de los tejidos conjuntivos

- Los trastornos de los tejidos conjuntivos incluyen, por ejemplo, espondiloartritis, dermatomiositis y fibromialgia.

D. Lesión

Una inflamación causada por lesión que incluye, por ejemplo, aplastamiento, punción, elongación de un tejido o una articulación, puede ocasionar dolor crónico inflamatorio.

E. Infección

- Una inflamación causada por infección que incluye, por ejemplo, tuberculosis o queratitis intersticial puede ocasionar dolor crónico inflamatorio.

F. Neuritis

La neuritis es un proceso inflamatorio que afecta a un nervio o un grupo de nervios. Los síntomas dependen de los nervios afectados, pero pueden incluir dolor, parestesias, paresia o hiperestesia (entumecimiento).

- Los ejemplos incluyen:

a. Neuritis braquial

b. Neuropatía retrobulbar, un proceso inflamatorio que afecta a la parte del nervio óptico situada inmediatamente detrás del globo ocular.

- c. Neuropatía óptica, un proceso inflamatorio que afecta al nervio óptico causante de una reducción súbita de la visión en el ojo afectado. La causa de la neuritis óptica es desconocida. La inflamación súbita del nervio óptico (el nervio que conecta el ojo y el encéfalo) conduce a tumefacción y destrucción de la vaina de mielina. La inflamación puede ser, en ocasiones, consecuencia de una infección vírica o puede estar causada por enfermedades autoinmunitarias como esclerosis múltiple. Los factores de riesgo están relacionados con las posibles causas.

d. Neuritis vestibular, una infección vírica que provoca un proceso inflamatorio que afecta al nervio vestibular.

G. Inflamación articular

La inflamación de la articulación, como la causada por bursitis o tendinitis, por ejemplo, puede ocasionar dolor crónico inflamatorio.

III. Cefalalgia

Los compuestos de la invención pueden usarse para tratar el dolor causado por o asociado de otro modo con cualquiera de los siguientes estados de cefalea. Una cefalea (conocida médicamente como cefalalgia) es un estado de dolor leve o intenso en la cabeza; en ocasiones un dolor de cuello o de la parte superior de la espalda puede interpretarse también como una cefalea. Puede indicar una enfermedad subyacente local o sistémica o ser un trastorno de por sí.

A. Cefalea muscular/miogénica

Las cefaleas musculares/miogénicas parecen implicar una tirantez o tensión de los músculos de la cara y el cuello; pueden irradiar hacia la frente. La cefalea tensional es la forma más común de cefalea miogénica.

Una cefalea tensional es un estado que implica dolor o molestias en la cabeza, el cuero cabelludo o el cuello, asociadas normalmente con tirantez muscular en estas zonas. Las cefaleas tensionales se derivan de la contracción de los músculos del cuello y el cuero cabelludo. Una causa de esta contracción muscular es una respuesta al estrés, depresión o ansiedad. Cualquier actividad que provoque que la cabeza deba mantenerse en una posición dada durante un tiempo prolongado sin moverla puede ocasionar una cefalea. Dichas actividades incluyen el mecanografiado o el uso de ordenadores, trabajo fino con las manos y uso de un microscopio. Dormir en una habitación fría o dormir con el cuello en una posición anormal también puede desencadenar este tipo de cefalea. Una cefalea de tipo tensional incluye, sin limitación, una cefalea tensional episódica y una cefalea tensional crónica.

B. Cefalea vascular

El tipo más común de cefalea vascular es la migraña. Otras clases de cefaleas vasculares incluyen cefaleas en racimos, que causan episodios repetidos de dolor intenso, y cefaleas resultantes de una alta presión arterial

1. Migraña

Una migraña es un trastorno heterogéneo que en general implica cefaleas recurrentes. Las migrañas difieren de otras cefaleas porque se producen con otros síntomas, como, por ejemplo, náuseas, vómitos o sensibilidad a la luz. En la mayoría de las personas, se siente un dolor palpitante solo en un lado de la cabeza. Las características clínicas como síntomas de tipo de aura, presencia de pródromos o síntomas asociados como vértigo, pueden observarse en subgrupos de pacientes con diferentes mecanismos fisiopatológicos y genéticos subyacentes. Una cefalea migrañosa incluye, sin limitación, migraña sin aura (migraña común), migraña con aura (migraña clásica), migraña menstrual, migraña equivalente (cefalea acefálica), migraña complicada, migraña anómala y migraña tensional mixta.

2. Cefalea en racimos

Las cefaleas en racimos afectan a un lado de la cabeza (unilateral) y pueden asociarse con lagrimeo ocular y congestión nasal. Se producen en racimos que se suceden de forma repetida todos los días a la misma hora durante varias semanas y después remiten.

D. Cefalea por alta presión arterial

E. Cefalea de tracción e inflamatoria

Las cefaleas de tracción e inflamatorias son normalmente síntomas de otros trastornos, que comprenden desde un ataque fulminante a una infección sinusal.

F. Cefalea hormonal

G. Cefalea de rebote

Las cefaleas de rebote, también conocidas como cefaleas por uso excesivo de medicación, tienen lugar cuando se toma medicación con demasiada frecuencia para aliviar la cefalea. Las cefaleas de rebote se producen frecuentemente a diario y pueden ser muy dolorosas.

H. Cefalea por sinusitis crónica

La sinusitis es una inflamación, bacteriana, fúngica, vírica, alérgica o autoinmunitaria de los senos paranasales. La sinusitis crónica es una de las complicaciones más habituales del resfriado común. Los síntomas incluyen: congestión nasal; dolor facial; cefalea; fiebre; malestar general; secreción espesa verde o amarilla; sensación de 'plenitud' facial que empeora al encorvarse. En un número reducido de casos, la sinusitis maxilar crónica también puede provocarse por la diseminación de bacterias desde una infección dental. La sinusitis eosinófila hiperplásica crónica es una forma no infecciosa de sinusitis crónica.

50

I. Cefalea orgánica

J. Cefaleas ictales

Las cefaleas ictales son cefaleas asociadas con actividad convulsiva.

IV. Dolor somático

5 Los compuestos de la invención pueden usarse para tratar el dolor causado por o asociado de otro modo con cualquiera de los siguientes estados dolorosos somáticos. El dolor somático se origina en ligamentos, tendones, huesos, vasos sanguíneos e incluso los propios nervios. Es detectado por nociceptores somáticos. La escasez de receptores del dolor en estas zonas produce un dolor sordo y mal localizado de mayor duración que el dolor cutáneo; cuyos ejemplos incluyen esguinces y fracturas óseas. Entre los ejemplos adicionales se incluyen los siguientes.

A. Tensión muscular excesiva

Una tensión muscular excesiva puede estar causada, por ejemplo, por un esguince o una distensión.

B. Trastornos por movimientos repetitivos

15 Los trastornos por movimientos repetitivos pueden proceder de un uso excesivo de manos, muñecas, codos, hombros, cuello, espalda, caderas, rodillas, pies, piernas o tobillos.

C. Trastornos musculares

Los trastornos musculares que provocan dolor somático incluyen, por ejemplo, polimiositis, dermatomiositis, lupus, fibromialgia, polimialgia reumática y rabdomiólisis.

D. Mialgia

20 La mialgia es un dolor muscular y es un síntoma de muchas enfermedades y trastornos. La causa más común de mialgia es el uso excesivo o sobreestiramiento de un músculo o grupo de músculos. La mialgia sin antecedentes de traumatismo se debe a menudo a infecciones víricas. Las mialgias de larga duración pueden ser indicativas de una miopatía metabólica, algunas deficiencias nutricionales o síndrome de fatiga crónica.

E. Infección

25 La infección puede ocasionar dolor somático. Los ejemplos de dicha infección incluyen, por ejemplo, un absceso en el músculo, triquinosis, gripe, enfermedad de Lyme, malaria, fiebre de las Montañas Rocosas, gripe aviar, resfriado común, neumonía adquirida en la comunidad, meningitis, viruela de los monos, síndrome respiratorio agudo grave, síndrome del choque tóxico, triquinosis, fiebre tifoidea e infección del aparato respiratorio superior.

F. Fármacos

30 Los fármacos pueden ocasionar dolor somático. Dichos fármacos incluyen, por ejemplo, cocaína, una estatina para reducir el colesterol (como atorvastatina, simvastatina y lovastatina), y un inhibidor ACE para reducir la presión arterial (como enalapril y captopril)

V. Dolor visceral

35 Los compuestos de la invención pueden usarse para tratar el dolor causado por o asociado de otro modo con cualquiera de los siguientes estados dolorosos viscerales. El dolor visceral se origina en las vísceras u órganos del cuerpo. Los nociceptores viscerales están situados en los órganos y las cavidades internas del cuerpo. La todavía mayor escasez de nociceptores en estas zonas produce un dolor que es normalmente más persistente y de mayor duración que el dolor somático. El dolor visceral es extremadamente difícil de localizar, y varias lesiones en el tejido visceral muestran un dolor "referido", en donde la sensación se localiza en una zona que no tiene ninguna relación con el punto de la lesión. Entre los ejemplos de dolor visceral se incluyen los siguientes.

40

A. Dolor visceral funcional

El dolor visceral funcional incluye, por ejemplo, síndrome del intestino irritable y dolor abdominal funcional crónico (DAFC), estreñimiento funcional y dispepsia funcional, dolor torácico no cardíaco (DTNC) y dolor abdominal crónico.

B. Inflamación gastrointestinal crónica

45 La inflamación gastrointestinal crónica incluye, por ejemplo, gastritis, enfermedad inflamatoria intestinal, como, por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis microscópica, diverticulitis y gastroenteritis; cistitis intersticial; isquemia intestinal; colecistitis; apendicitis; reflujo gastroesofágico; úlcera, nefrolitiasis, infección de las vías urinarias, pancreatitis y hernia.

C. Dolor autoinmunitario

Dolor autoinmunitario incluye, por ejemplo, una sarcoidosis y una vasculitis.

D. Dolor visceral orgánico

5 El dolor visceral orgánico incluye, por ejemplo, dolor derivado de una lesión traumática, inflamatoria o degenerativa del aparato digestivo o producida por un tumor que incide en la innervación sensitiva.

E. Dolor visceral inducido por tratamientos

El dolor visceral inducido por tratamientos incluye, por ejemplo, un dolor relacionado con quimioterapia o dolor relacionado con radioterapia.

VI. Dolor referido

10 Los compuestos de la invención pueden usarse para tratar el dolor causado por o asociado de otro modo con cualquiera de los siguientes estados dolorosos referidos.

15 El dolor referido se produce por un dolor localizado en una zona separada del lugar de estimulación del dolor. A menudo, el dolor referido aparece cuando se comprime o se daña un nervio en o cerca de su origen. En esta circunstancia, la sensación de dolor se percibirá en general en el territorio que inerva el nervio, aun cuando el daño tenga su origen en otro lugar. Un ejemplo común se produce en una hernia de disco intervertebral, en donde la raíz nerviosa que nace en la médula espinal es comprimida por el material del disco adyacente. Aunque el dolor pueda proceder del disco dañado en sí, el dolor se sentirá también en la región inervada por el nervio comprimido (por ejemplo, el muslo, la rodilla o el pie). Al aliviar la presión en la raíz nerviosa puede mejorarse el dolor referido, siempre que no se haya producido un daño permanente en el nervio. La isquemia miocárdica (la pérdida de flujo sanguíneo en una parte del tejido del músculo cardíaco) es posiblemente el ejemplo más conocido de dolor referido; la sensación puede producirse en la parte superior del tórax como una sensación de constricción, o en forma de dolor en el hombro, el brazo o incluso la mano del lado izquierdo.

25 El componente de proteasa no citotóxica de la presente invención es una proteasa no citotóxica o un fragmento de la misma, en donde la proteasa o fragmento de proteasa es capaz de dividir enlaces peptídicos diferentes pero específicos en una de tres proteínas de sustrato, es decir, sinaptobrevina, syntaxina o SNAP-25, del aparato de fusión exocitósico en un aferente sensorial nociceptivo. Estos sustratos son componentes importantes de la maquinaria neurosecretora. El componente de proteasa no citotóxica de la presente invención es una proteasa de IgA de Neisseria o un fragmento de la misma o una cadena L de neurotoxina clostridial o un fragmento de la misma. Un componente de proteasa no citotóxica preferido especialmente es la cadena L de la neurotoxina botulínica (BoNT) o un fragmento de la misma.

35 El componente de translocación de la presente invención permite la translocación de la proteasa no citotóxica (o un fragmento de la misma) en la célula diana de manera que la expresión funcional de la actividad de proteasa tenga lugar en el citosol de la célula diana. El componente de translocación es capaz preferiblemente de formar poros permeables a iones en membranas lipídicas en estados de bajo pH. Se ha descubierto que es preferible usar solo aquellas partes de la molécula de proteína capaces de formación de poros en la membrana endosómica. El componente de translocación puede obtenerse de una fuente de proteínas microbianas, en particular de una fuente de proteínas bacterianas o víricas. Así, en una realización, el componente de translocación es un dominio de translocación de una enzima, como una toxina bacteriana o una proteína vírica. El componente de translocación de la presente invención es preferiblemente una cadena H de neurotoxina clostridial o un fragmento de la misma. Lo más preferiblemente es el dominio H_N (o un componente funcional del mismo), en donde H_N significa una porción o fragmento de la cadena H de una neurotoxina clostridial equivalente aproximadamente a la mitad del extremo amino de la cadena H, o el dominio correspondiente a ese fragmento en la cadena H intacta.

45 El componente RG de la presente invención es responsable de la unión de la proteína de fusión de la presente invención a un sitio de unión en una célula diana. Así, el componente RG es simplemente un ligando a través del cual una proteína de fusión de la presente invención se une a una célula diana seleccionada.

50 En el contexto de la presente invención, la célula diana es un aferente sensorial nociceptivo, preferiblemente un aferente nociceptivo primario (p. ej., una fibra A tal como una fibra A8 o una fibra C). Así, las proteínas de fusión de la presente invención son capaces de inhibir la liberación de neurotransmisores o neuromoduladores [p. ej. glutamato, sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y/o un neuropéptido Y] de poblaciones discretas de neuronas de aferentes sensoriales nociceptivos. En uso, las proteínas de fusión reducen o impiden la transmisión de señales aferentes sensitivas (p. ej., neurotransmisores o neuromoduladores) de las fibras periféricas a las fibras del dolor centrales, y por lo tanto tienen aplicación como moléculas terapéuticas para el tratamiento del dolor, en particular el dolor crónico.

55 Resulta rutinario confirmar que un RG se une a un aferente sensorial nociceptivo. Por ejemplo, puede emplearse un sencillo experimento de desplazamiento radiactivo en el que el tejido o las células representativos del aferente

sensorial nociceptivo (por ejemplo, GRD) se exponen a un ligando marcado (p. ej., con tritio) en presencia de un exceso de ligando no marcado. En dicho experimento, pueden evaluarse las proporciones relativas de unión inespecífica y específica, lo que permite así la confirmación de que el ligando se une a la célula diana del aferente sensorial nociceptivo. Opcionalmente, el ensayo puede incluir uno o más antagonistas de unión, y el ensayo puede comprender además la observación de una pérdida de unión a ligando. Pueden encontrarse ejemplos de este tipo de experimento en Hulme, E.C. (1990), *Receptor-binding studies, a brief outline*, pág. 303-311, en *Receptor biochemistry, A Practical Approach*, Ed. E.C. Hulme, Oxford University Press.

Las proteínas de fusión de la presente invención muestran en general una afinidad de unión reducida (en la región de hasta 100 veces) para células diana de aferentes sensoriales nociceptivos cuando se compara con los RG 'libres' correspondientes. Sin embargo, a pesar de esta observación, las proteínas de fusión de la presente invención muestran sorprendentemente buena eficacia. Esto puede atribuirse a dos características principales. En primer lugar, el componente de proteasa no citotóxica es catalítico y, así, el efecto terapéutico de pocas de estas moléculas se amplifica rápidamente. En segundo lugar, los receptores presentes en los aferentes sensoriales nociceptivos solo necesitan actuar como una pasarela de entrada del agente terapéutico, y no deben estimularse necesariamente hasta un nivel requerido para alcanzar una respuesta farmacológica mediada por el ligando-receptor. Por consiguiente, las proteínas de fusión de la presente invención pueden administrarse en una dosis que es mucho menor que la que se emplearía para otros tipos de moléculas analgésicas como AINE, morfina y gabapentina. Las últimas moléculas se administran normalmente en cantidades altas de microgramos a miligramos (incluso hasta centenares de miligramos), mientras que las proteínas de fusión de la presente invención pueden administrarse a dosis muy inferiores, normalmente al menos 10 veces menores, y más normalmente 100 veces menores.

El RG comprende preferiblemente un máximo de 50 residuos de aminoácidos, más preferiblemente un máximo de 40 residuos de aminoácidos, preferiblemente en particular un máximo de 30 residuos de aminoácidos, y lo más preferiblemente un máximo de 20 residuos de aminoácidos.

Los opioides representan un grupo preferido de RG de la presente invención. Dentro de esta familia de péptidos se incluyen las encefalinas (met y leu), las endomorfina 1 y 2, la β -endorfina y la dinorfina. Los péptidos opioides se usan frecuentemente en la clínica para modificar la actividad para los nociceptores, y otras células implicadas en la respuesta al dolor. Como se ilustra en la Escalera Analgésica de tres escalones de la Organización Mundial de la Salud, los opioides tienen puntos de entrada en el tratamiento farmacológico de cáncer crónico y dolor no canceroso en las tres fases, lo que subraya su importancia para el tratamiento del dolor. La referencia a los opioides comprende los fragmentos, variantes y derivados de los mismos, que conservan la capacidad de unirse a los aferentes sensoriales nociceptivos.

El RG de la invención puede ser también una molécula que actúa como un "agonista" en uno o más de los receptores presentes en un aferente sensorial nociceptivo, más en particular en un aferente nociceptivo primario. Convencionalmente, un agonista se ha considerado cualquier molécula que puede aumentar o disminuir las actividades dentro de una célula, es decir, cualquier molécula que simplemente provoca una alteración de la actividad celular. Por ejemplo, el significado convencional de un agonista incluiría una sustancia química capaz de combinarse con un receptor en una célula e iniciar una reacción o actividad, o un fármaco que induce una respuesta activa por activación de receptores, ya sea la respuesta un aumento o una disminución en la actividad celular.

Sin embargo, para los fines de la presente invención, un agonista se define más específicamente como una molécula que es capaz de estimular el proceso de fusión exocitósica en una célula diana, en donde el proceso es susceptible de inhibición por una proteasa (o un fragmento de la misma) capaz de dividir una proteína del aparato de fusión exocitósica en dicha célula diana.

Por consiguiente, la definición especial de agonista de la presente invención excluiría muchas moléculas que convencionalmente se considerarían agonistas. Por ejemplo, el factor de crecimiento nervioso (NGF) es un agonista en lo que respecta a su capacidad de promover la diferenciación neuronal por medio de la unión a un receptor TrkA. Sin embargo, NGF no es un agonista cuando se evalúa según los criterios anteriores dado que no es un inductor principal de fusión exocitósica. Además, el proceso que estimula NGF (p. ej., diferenciación celular) no es susceptible de inhibición por la actividad de proteasa de una molécula de toxina no citotóxica.

Las propiedades de agonista de un RG que se une a un receptor en un aferente nociceptivo pueden confirmarse usando los métodos descritos en el Ejemplo 10.

En una realización preferida de la invención, la diana para el RG es el receptor ORL₁. Este receptor es un miembro de la clase de receptores acoplados a la proteína G, y tiene una estructura de siete dominios transmembrana. Las propiedades del receptor ORL₁ se exponen en detalle en Mogil & Pasternak (2001), *Pharmacological Reviews*, Vol. 53, No. 3, páginas 381-415.

En una realización, el RG es una molécula que se une (preferiblemente que se une específicamente) al receptor ORL₁. Más preferiblemente, el RG es un "agonista" del receptor ORL₁. El término "agonista" en este contexto se define como antes.

Las propiedades de agonista de un RG que se une a un receptor ORL₁ pueden confirmarse usando los métodos

descritos en el Ejemplo 10. Estos métodos se basan en experimentos anteriores [véase Inoue et al. 1998 [Proc. Natl. Acad. Sci., 95, 10949-10953]], que confirman que el agonista natural del receptor ORL₁, nociceptina, provoca la inducción de liberación de la sustancia P de las neuronas aferentes primarias nociceptivas. Esta afirmación se sustenta en el hecho de que:

- 5 - las respuestas inducidas por la nociceptina son suprimidas por los antagonistas del receptor NK1 específico (el receptor de la sustancia P); y
- el tratamiento previo de las células con capsaicina (que agota la sustancia P en las neuronas aferentes primarias de pequeño diámetro) atenúa las respuestas inducidas por la nociceptina.

10 De forma similar, Inoue et al. confirman que una inyección intraplantar de neurotoxina botulínica tipo A suprime las respuestas inducidas por la nociceptina. Dado que se sabe que BoNT inhibe la liberación de sustancia P de las neuronas aferentes primarias (Welch et al., 2000, Toxicon, 38, 245-258), esto confirma el vínculo entre la interacción nociceptina-ORL₁ y la liberación posterior de sustancia P.

Así, puede decirse que un RG tiene actividad de agonista en el receptor ORL₁ si el RG provoca una inducción en la liberación de sustancia P desde una neurona aferente sensorial nociceptiva (véase el Ejemplo 10).

15 En una realización preferida especialmente de la invención, el RG es nociceptina, el ligando natural para el receptor ORL₁. La nociceptina se dirige al receptor ORL₁ con alta afinidad. Los ejemplos de otros RG preferidos incluyen:

Código	Secuencia	Ref.	SEQ ID No.
Nociceptina 1-17	FGGFTGARKSARKLANQ	[1]	37,38
Nociceptina 1-11	FGGFTGARKSA	[1]	39,40
Nociceptina [Y10]1-11	FGGFTGARKYA	[1]	41,42
Nociceptina [Y11]1-11	FGGFTGARKSY	[1]	43,44
Nociceptina [Y14]1-17	FGGFTGARKSARKYANQ	[1]	45,46
Nociceptina 1-13	FGGFTGARKSARK	[2]	47,48
Nociceptina [R14K15] 1-17 (también conocida en la presente memoria descriptiva como "variante" de nociceptina)	FGGFTGARKSARKRKNQ	[3,4]	49,50
Agonista peptídico	Agonistas peptídicos según estrategia de bibliotecas combinatorias	[5]	-

[1] Mogil & Pasternak, 2001, Pharmacol. Rev., 53, 381-415

[2] Maile et al., 2003, Neurosci. Lett., 350, 190-192

[3] Rizzi et al., 2002, J. Pharmacol. Exp. Therap., 300, 57-63

[4] Okada et al., 2000, Biochem. Biophys. Res. Commun., 278, 493-498

[5] Dooley et al., 1997, J Pharmacol Exp Ther. 283(2), 735-41.

20 La "variante" de RG identificada antes muestra una afinidad de unión especialmente buena (cuando se compara con la nociceptina natural) para aferentes sensoriales nociceptivos. Esto resulta sorprendente ya que las modificaciones de aminoácidos se producen en una posición alejada del extremo N del RG. Por otra parte, las modificaciones están casi en el extremo C del RG, que a su vez se fija a una secuencia polipeptídica grande (p. ej., el dominio de translocación). En términos generales, una proteína de fusión que contiene un RG mostrará una reducción de aproximadamente 100 veces en la capacidad de unión con respecto al RG en sí. La "variante" de RG antes mencionada muestra de por sí un aumento de aproximadamente 3 a 10 veces en la capacidad de unión para un

25 aferente sensorial nociceptivo (p. ej., a través del receptor ORL₁) con respecto a la nociceptina natural. Así, podría esperarse que una fusión que contiene una "variante" de RG mostrara una reducción de aproximadamente 10 veces en la capacidad de unión para un aferente sensorial nociceptivo (p. ej., a través del receptor ORL₁) con respecto a la nociceptina 'libre'. Sin embargo, los autores de la presente invención han demostrado que dichas proteínas de fusión que contienen la "variante" de RG muestran una capacidad de unión que (de forma muy sorprendente) refleja

30 estrechamente la de la nociceptina 'libre'; véase la Figura 14.

En el contexto de la presente invención, el término opioide o un agonista del receptor ORL₁ (como nociceptina, o cualquiera de los péptidos enumerados en la tabla anterior) comprende moléculas que tienen al menos el 70%, preferiblemente al menos el 80%, más preferiblemente al menos el 90%, y lo más preferiblemente al menos el 95% de homología con dicho opioide o agonista. Los homólogos del agonista conservan las propiedades del agonista de nociceptina en el receptor ORL₁, que pueden probarse mediante los métodos proporcionados en el Ejemplo 10. De forma similar, un homólogo de opioide conserva sustancialmente la función de unión del opioide con el que muestra una alta homología.

La invención comprende también fragmentos, variantes y derivados de uno cualquiera de los RG descritos anteriormente. Estos fragmentos, variantes y derivados conservan sustancialmente las propiedades que se adscriben a dichos RG.

Además de las clases de RG opioides y no opioides mencionadas anteriormente, existe una diversidad de otros polipéptidos adecuados para el guiado de las proteínas de fusión de la presente invención a aferentes sensoriales nociceptivos (p. ej., a nociceptores). A este respecto, se hace referencia en particular a la galanina y los derivados de galanina. Los receptores de galanina se encuentran de forma presináptica y postsináptica en los GRD (Liu & Hokfelt, (2002), Trends Pharm. Sci., 23(10), 468-74), y su expresión se potencia durante los estados de dolor neuropático. Los receptores activados por proteinasa (PAR) forman también un grupo preferido de RG de la presente invención, más en particular PAR-2. Se sabe que los agonistas de PAR-2 inducen/provocan inflamación aguda, en parte a través de un mecanismo neurogénico. PAR2 se expresa mediante neuronas aferentes raquídeas primarias, y los agonistas de PAR2 estimulan la liberación de sustancia P (SP) y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) en los tejidos periféricos

Un conjunto preferido especialmente de RG de la presente invención incluye:

Ligando	Referencia
Nociceptina	Guerrini, et al., (1997) J. Med. Chem., 40, pág. 1789-1793
β-endorfina	Blanc, et al., (1983) J. Biol. Chem., 258(13), pág. 8277-8284
Endomorfina-1; Endomorfina-2	Zadina, et al., (1997). Nature, 386, pág. 499-502
Dinorfina	Fields & Basbaum (2002) Capítulo 11, En The Textbook of Pain, Wall & Melzack eds.
Met-enkefalina	Fields & Basbaum (2002) Capítulo 11, En The Textbook of Pain, Wall & Melzack eds.
Leu-enkefalina	Fields & Basbaum (2002) Capítulo 11, En The Textbook of Pain, Wall & Melzack eds.
Galanina	Xu et al., (2000) Neuropeptides, 34 (3&4), 137-147
Péptido PAR-2	Vergnolle et al., (2001) Nat. Med., 7(7), 821-826

El sitio de escisión de la proteasa de la presente invención permite la escisión (preferiblemente escisión controlada) de la proteína de fusión en una posición entre el componente de proteasa no citotóxica y el componente de RG. Esta reacción de escisión es la que convierte la proteína de fusión desde un polipéptido monocatenario en un polipéptido bicatenario con enlaces de disulfuro.

Según una realización preferida de la presente invención, el RG se une por medio de un dominio o secuencia de aminoácidos que está situado lejos del extremo C del RG. Por ejemplo, el dominio de unión relevante puede incluir un intradominio o una secuencia de aminoácidos situada hacia la parte central (p. ej., de la secuencia peptídica lineal) del RG. Preferiblemente, el dominio de unión relevante está situado hacia el extremo N del RG, más preferiblemente en o cerca del extremo N.

En una realización, la fusión de polipéptido monocatenario puede incluir más de un sitio de escisión proteolítica. Sin embargo, cuando existen dos o más de estos sitios, son diferentes, con lo que impiden sustancialmente la aparición de múltiples episodios de escisión en presencia de una proteasa individual. En otra realización, se prefiere que la fusión del polipéptido monocatenario tenga un único sitio de escisión de la proteasa.

La o las secuencias de escisión de la proteasa pueden introducirse (y/o eliminarse cualquier secuencia de escisión inherente) en el nivel de ADN por medios convencionales, por ejemplo por mutagenia dirigida al sitio. El rastreo para confirmar la presencia de secuencias de escisión puede realizarse manualmente o con la ayuda de un programa informático (p. ej., el programa MapDraw de DNASTAR, Inc.).

Si bien puede emplearse cualquier sitio de escisión de la proteasa, se prefieren los siguientes:

	Enterocinasa	(DDDDK↓)
	Factor Xa	(IEGR↓/IDGR↓)
	TEV (virus del grabado del tabaco)	(ENLYFQ↓G)
5	Trombina	(LVPR↓GS)
	PreScission	(LEVLFG↓GP).

La expresión sitio de escisión de la proteasa comprende también una inteína, que es una secuencia de autoescisión. La reacción de autoempalme puede controlarse, por ejemplo, modificando la concentración de agente reductor presente.

10 En uso, el sitio de escisión de la proteasa se escinde y la región en el extremo N (preferiblemente el extremo N) del RG queda expuesta. El polipéptido resultante tiene un RG con un dominio en el extremo N o un intradominio que está libre sustancialmente del resto de la proteína de fusión. Esta disposición asegura que el componente en el extremo N (o intradominio) del RG puede interactuar directamente con un sitio de unión en una célula diana.

15 En una realización preferida, el RG y el sitio de escisión de la proteasa están separados en la proteína de fusión por cero residuos de aminoácidos. Así, después de la escisión del sitio de escisión de la proteasa, se proporciona una fusión con un RG que tiene un dominio en el extremo N que está libre sustancialmente del resto de la fusión. Esta disposición asegura que el componente en el extremo N del resto de guiado puede interactuar directamente con un sitio de unión en una célula diana.

20 Una ventaja asociada con la etapa de activación mencionada anteriormente es que el RG solo se hace susceptible de degradación en el extremo N una vez que se ha producido la escisión proteolítica de la proteína de fusión. Además, la selección de un sitio de escisión de la proteasa específico permite la activación selectiva de la fusión de polipéptidos en una conformación bicatenaria.

La construcción de la fusión polipeptídica monocatenaria de la presente invención sitúa el sitio de escisión de la proteasa entre el RG y el componente de la proteasa no citotóxica.

25 En la fusión monocatenaria, el RG está situado entre el sitio de escisión de la proteasa y el componente de translocación. Se asegura así que el RG esté fijado al dominio de translocación (p. ej., como sucede con la holotoxina clostridial nativa), aunque en el caso de la presente invención el orden de los dos componentes se invierte con respecto a la holotoxina nativa. Una ventaja adicional con esta disposición es que el RG está situado en una región de bucle expuesta de la proteína de fusión, que tiene efectos estructurales mínimos en la conformación de la proteína de fusión. A este respecto, dicho bucle se refiere de forma diversa como grupo enlazador, bucle de activación, grupo enlazador inter-dominio, o simplemente bucle expuesto en superficie (Schiavo et al. 2000, Phys. Rev., 80, 717-766; Turton et al., 2002, Trends Biochem. Sci., 27, 552-558).

30 En una realización, en el polipéptido monocatenario, el componente de proteasa no citotóxica y el componente de translocación están enlazados conjuntamente por un enlace de disulfuro. Así, después de la escisión del sitio de escisión de la proteasa, el polipéptido asume una conformación bicatenaria, en donde la proteasa y los componentes de translocación se mantienen enlazados conjuntamente por el enlace de disulfuro. Para este fin, se prefiere que la proteasa y los componentes de translocación estén separados entre sí en la proteína de fusión monocatenaria por un máximo de 100 residuos de aminoácidos, más preferiblemente un máximo de 80 residuos de aminoácidos, preferiblemente en particular por un máximo de 60 residuos de aminoácidos, y lo más preferiblemente por un máximo de 50 residuos de aminoácidos.

35 En una realización, el componente de proteasa no citotóxica forma un enlace de disulfuro con el componente de translocación de la proteína de fusión. Por ejemplo, el residuo de aminoácidos del componente de proteasa que forma el enlace de disulfuro está situado en los últimos 20, preferiblemente en los últimos 10 residuos de aminoácidos en el extremo C del componente de proteasa. De forma similar, el residuo de aminoácidos en el componente de translocación que forma la segunda parte del enlace de disulfuro puede estar situado en los primeros 20, preferiblemente en los primeros 10 residuos de aminoácidos en el extremo N del componente de translocación.

40 Alternativamente, en el polipéptido monocatenario, el componente de proteasa no citotóxica y el RG pueden estar enlazados conjuntamente por un enlace de disulfuro. A este respecto, el residuo de aminoácidos del RG que forma el enlace de disulfuro está situado preferiblemente lejos del extremo N del RG, más preferiblemente hacia el extremo C del RG.

45 En una realización, el componente de proteasa no citotóxica forma un enlace de disulfuro con el componente RG de la proteína de fusión. A este respecto, el residuo de aminoácidos del componente de proteasa que forma el enlace de disulfuro está situado preferiblemente en los últimos 20, más preferiblemente en los últimos 10 residuos de

aminoácidos del extremo C del componente de proteasa. De forma similar, el residuo de aminoácidos en el componente RG que forma la segunda parte del enlace de disulfuro está situado preferiblemente en los últimos 20, más preferiblemente en los últimos 10 residuos de aminoácidos en el extremo C del RG.

- 5 Las disposiciones de enlaces de disulfuro anteriores tienen la ventaja de que la proteasa y los componentes de translocación están dispuestos de manera similar a la de la neurotoxina clostridial nativa. A modo de comparación, en referencia a la secuencia de aminoácidos primaria para neurotoxina clostridial nativa, los residuos de aminoácidos de cisteína respectivos están separados por entre 8 y 27 residuos de aminoácidos, tomado de Popoff, MR & Marvaud, J-C, 1999, Structural & genomic features clostridial neurotoxins, Capítulo 9, en The Comprehensive Sourcebook of Bacterial Protein Toxins. Ed. Alouf & Freer:

Serotipo ¹	Secuencia	Longitud 'nativa' entre C-C
BoNT/A1	CVRGIITSKTKS---LDKGYNKALNDLC	23
BoNT/A2	CVRGIIPFKTKS—LDEGYNKALNDLC	23
BoNT/B	CKSVKAPC -----IC	8
BoNT/C	CHKAIDGRS -----LYNKTLDC	15
BoNT/D	CLRLTK NSRDDSTC	12
BoNT/E	CKN-IVSVK -----GIRT---SIC	13
BoNT/F	CKS-VIPRK----- GTKAPP-RLC	15
BoNT/G	CKPVMYKNT -----GKSE----QC	13
TeNT	CKKIIPPTNIRENLYNRTASLTDLGGELC	27
¹ Información solo de cepas proteolíticas		

10

La proteína de fusión puede comprender una o más marcas de purificación, que están situadas en el extremo N en el componente de proteasa y/o en el extremo C en el componente de translocación.

Si bien puede emplearse cualquier marca de purificación, se prefieren las siguientes:

Marca His (p. ej., 6 x histidina), preferiblemente como una marca en el extremo C y/o en el extremo N

- 15 Marca MBP (proteína de unión a maltosa), preferiblemente como una marca en el extremo N

Marca GST (glutación-S-transferasa), preferiblemente como una marca en el extremo N

Marca His-MBP, preferiblemente como una marca en el extremo N

Marca GST-MBP, preferiblemente como una marca en el extremo N

Marca tiorredoxina, preferiblemente como una marca en el extremo N

- 20 Marca CBD (dominio de unión de quitina), preferiblemente como una marca en el extremo N.

Según una realización adicional de la presente invención, en la proteína de fusión puede incluirse una o más moléculas separadoras de péptidos. Por ejemplo, puede emplearse un separador de péptidos entre una marca de purificación y el resto de la molécula de la proteína de molécula (p. ej., entre una marca de purificación en el extremo N y un componente de proteasa de la presente invención; y/o entre una marca de purificación en el extremo C y un componente de translocación de la presente invención). También puede emplearse un separador de péptidos entre

25

Puede emplearse una variedad de diferentes moléculas separadoras en cualquiera de las proteínas de fusión de la presente invención. Los ejemplos de dichas moléculas separadoras incluyen los ilustrados en las Figuras 28 y 29. En la presente memoria se hace mención en concreto a GS15, GS20, GS25 y Hx27; véanse Figuras 28 y 29.

30

Los autores de la presente invención han descubierto inesperadamente que las proteínas de fusión (p. ej., CPNv/A) de la presente invención pueden mostrar una actividad de unión mejorada para aferentes sensoriales nociceptivos cuando el tamaño del separador se selecciona de manera que (en uso) el extremo C del RG y el extremo N del componente de translocación están separados entre sí por 40-105 angstroms, preferiblemente por 50-100 angstroms, y más preferiblemente por 50-90 angstroms. En otra realización, los separadores preferidos tienen una

secuencia de aminoácidos de 11-29 residuos de aminoácidos, preferiblemente 15-27 residuos de aminoácidos, y más preferiblemente 20-27 residuos de aminoácidos. Los separadores adecuados pueden identificarse y obtenerse de forma rutinaria según Crasto, C.J. y Feng, J.A. (2000) Mayo, 13(5), pág. 309-312; véase también <http://www.fccc.edu/research/labs/feng/limker.html>.

- 5 De acuerdo con un segundo aspecto de la presente descripción, se proporciona una secuencia de ADN que codifica el polipéptido monocatenario antes mencionado. En un aspecto preferido de la presente descripción, la secuencia de ADN se prepara como parte de un vector de ADN, en donde el vector comprende un promotor y un terminador.

En una descripción preferida, el vector tiene un promotor seleccionado de:

Promotor	Agente de inducción	Estado de inducción típico
Tac (híbrido)	IPTG	0,2 mM (0,05-2,0 mM)
AraBAD	L-arabinosa	0,2% (0,002-0,4%)
Operador T7- <i>lac</i>	IPTG	0,2 mM (0,05-2,0 mM)

- 10 La construcción de ADN de la presente descripción se diseña preferiblemente *in silico*, y después se sintetiza mediante técnicas convencionales de síntesis de ADN.

La información de la secuencia de ADN mencionada antes se modifica opcionalmente para preferencia codónica según el último sistema de expresión de células huésped (p. ej., *E. coli*) que se vaya a emplear.

- 15 La estructura principal de ADN se rastrea preferiblemente en busca de alguna secuencia de ácidos nucleicos inherente, que cuando se transcriba y se traduzca produzca una secuencia de aminoácidos correspondiente al sitio de escisión de la proteasa codificado por la segunda secuencia de codificación peptídica. Este rastreo puede realizarse manualmente o con la ayuda de programa informático (p. ej., el programa MapDraw de DNASTAR, Inc.).

Según una descripción adicional de la presente memoria descriptiva, se proporciona un método de preparación de un agente no citotóxico, que comprende:

- 20 a. la puesta en contacto de una proteína de fusión polipeptídica monocatenaria de la descripción con una proteasa capaz de dividir el sitio de escisión de la proteasa;
b. la escisión del sitio de escisión de la proteasa y la formación así de una proteína de fusión bicatenaria.

Este aspecto proporciona un polipéptido bicatenario, que en general emula la estructura de la holotoxina clostridial. En más detalle, el polipéptido bicatenario resultante tiene normalmente una estructura en donde:

- 25 a. la primera cadena comprende la proteasa no citotóxica o un fragmento de la misma, donde la proteasa o fragmento de proteasa es capaz de dividir una proteína del aparato de fusión exocitósico de un aferente sensorial nociceptivo;
b. la segunda cadena comprende el RG y el dominio de translocación que es capaz de translocar la proteasa o fragmento de proteasa desde el interior de un endosoma a través de la membrana endosómica y al citosol del
30 aferente sensorial nociceptivo; y

las cadenas primera y segunda están ligadas entre sí por enlaces disulfuro.

En uso, el polipéptido monocatenario o bicatenario de la invención trata, previene o mejora el dolor.

En uso, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un polipéptido monocatenario o bicatenario de la invención a un paciente.

- 35 La presente descripción contempla un amplio intervalo de estados dolorosos, en particular estados dolorosos crónicos. Los estados preferidos incluyen dolor canceroso y no canceroso, dolor inflamatorio y dolor neuropático. Las fusiones opioides de la presente solicitud están adaptadas especialmente a abordar el dolor inflamatorio, aunque pueden ser menos adecuadas para abordar el dolor neuropático. Las fusiones de galanina son más adecuadas para abordar el dolor neuropático.

- 40 En uso, los polipéptidos de la presente invención se emplean normalmente en forma de una composición farmacéutica en asociación con un soporte, diluyente y/o excipiente farmacéutico, aunque la forma exacta de la composición puede adaptarse al modo de administración. La administración es preferiblemente a un mamífero, más preferiblemente a un ser humano.

Los polipéptidos pueden emplearse, por ejemplo, en forma de una solución estéril para administración intraarticular o

administración intracraneal. Se prefiere la inyección raquídea (p. ej., epidural o intratecal).

Los intervalos de dosificación para la administración de los polipéptidos de la presente invención son los que producen el efecto terapéutico deseado. Se observará que el intervalo de dosificación requerido depende de la naturaleza exacta de los componentes, la vía de administración, la naturaleza de la formulación, la edad del paciente, la naturaleza, extensión o gravedad del estado del paciente, las contraindicaciones, si existen, y el criterio del médico a cargo.

Las dosis diarias adecuadas están en el intervalo de 0,0001-1 mg/kg, preferiblemente 0,0001-0,5 mg/kg, más preferiblemente 0,002-0,5 mg/kg, y preferiblemente en particular 0,004-0,5 mg/kg. La dosis unitaria puede variar de menos de 1 microgramo a 30 mg, aunque normalmente estará en la región de 0,01 a 1 mg por dosis, que puede administrarse diariamente o preferiblemente con menos frecuencia, por ejemplo cada semana o cada seis meses.

Un régimen de dosificación preferido especialmente se basa en 2,5 ng de proteína de fusión (p. ej., CPNv/A) como dosis 1X. A este respecto, las dosis preferidas están en el intervalo 1X-100X (p. ej., 2,5-250 ng). Este intervalo de dosificación es significativamente menor (p. ej., al menos 10 veces, normalmente 100 veces menor) que el que se emplearía con otros tipos de moléculas analgésicas como AINE, morfina y gabapentina. Por otra parte, la diferencia mencionada anteriormente se magnifica considerablemente cuando se realiza la misma comparación sobre una base molar; esto se debe a que las proteínas de fusión de la presente invención tienen un Pm considerablemente mayor que la terapéutica convencional de moléculas 'pequeñas'.

Sin embargo, deben esperarse amplias variaciones en la dosis requerida dependiendo de la naturaleza exacta de los componentes, y de las distintas eficacias de las diversas vías de administración.

Las variaciones en estos niveles de dosis pueden ajustarse usando rutinas empíricas estandarizadas para su optimización, tal como se entiende en la técnica.

Las composiciones adecuadas para inyección pueden estar en forma de soluciones, suspensiones o emulsiones, o polvos en seco que se disuelven o se suspenden en un vehículo adecuado antes de su uso.

La forma de dosis unitaria líquida se prepara normalmente usando un vehículo estéril sin pirógenos. Los ingredientes activos, que dependen del vehículo y la concentración usados, pueden disolverse o suspenderse en el vehículo.

En la preparación de soluciones administrables, los polipéptidos pueden disolverse en un vehículo, haciéndose la solución isotónica en caso necesario por adición de cloruro de sodio y esterilizada por filtración a través de un filtro estéril usando técnicas asépticas antes del llenado en viales o ampollas estériles adecuados y sellado. Alternativamente, si la estabilidad de la solución es adecuada, la solución en sus recipientes sellados puede esterilizarse mediante autoclave.

Ventajosamente pueden disolverse en el vehículo aditivos como agentes de tampón, solubilizantes, de estabilización, conservantes o bactericidas, de suspensión o emulsionantes.

Los polvos secos que se disuelven o se suspenden en un vehículo adecuado antes de uso pueden prepararse por llenado de sustancia farmacológica preesterilizada y otros ingredientes en un recipiente estéril usando técnica aséptica en una zona estéril.

Alternativamente los polipéptidos y otros ingredientes pueden disolverse en un vehículo acuoso, la solución se esteriliza por filtración y se distribuye en recipientes adecuados usando técnica aséptica en una zona estéril. A continuación se liofiliza el producto y se sellan los recipientes de forma aséptica.

Las suspensiones parenterales, adecuadas para inyección intramuscular, subcutánea o intradérmica, se preparan sustancialmente de la misma manera, con la salvedad de que los componentes estériles se suspenden en el vehículo estéril, en lugar de disolverse y la esterilización no puede realizarse por filtración. Los componentes pueden aislarse en estado estéril o alternativamente pueden esterilizarse después de aislamiento, por ejemplo. por irradiación gamma.

Ventajosamente, se incluye un agente de suspensión, por ejemplo polivinilpirrolidona, en la o las composiciones para facilitar una distribución uniforme de los componentes.

Sección de definiciones

Resto de guiado (RG) significa cualquier estructura química asociada con un agente que interacciona funcionalmente con un sitio de unión para provocar la asociación física entre el agente y la superficie de una célula diana. En el contexto de la presente invención, la célula diana es un aferente sensorial nociceptivo. El término RG comprende cualquier molécula (p. ej., una molécula de ocurrencia natural, o una variante modificada química/físicamente de la misma) que es capaz de unirse a un sitio de unión en la célula diana, donde ese sitio de unión es capaz de internalización (p. ej., formación de endosoma), también referida como endocitosis mediada por receptores. El RG puede poseer una función de translocación de la membrana endosómica, en cuyo caso no es necesario que el RG y los dominios de componentes de translocación estén presentes en un agente de la presente

invención.

El RG de la presente invención se une (preferiblemente se une específicamente) a un aferente sensorial nociceptivo (p. ej., un aferente nociceptivo primario). A este respecto, se une específicamente significa que el RG se une a un aferente sensorial nociceptivo (p. ej., un aferente nociceptivo primario) con mayor afinidad de la que se une a otras neuronas como aferentes no nociceptivos, y/o a neuronas motoras (p. ej., la diana natural para la neurotoxina clostridial holotoxina). La expresión "que se une específicamente" también puede significar que un RG dado se une a un receptor dado, por ejemplo el receptor ORL₁, con una afinidad de unión (K_a) de 10⁶ M⁻¹ o más, preferiblemente 10⁷ M⁻¹ o más, más preferiblemente 10⁸ M⁻¹ o más, y lo más preferiblemente, 10⁹ M⁻¹ o más.

Para los fines de la presente invención, un agonista se define como una molécula que es capaz de estimular el proceso de fusión exocitósico en una célula diana, donde ese proceso es susceptible de inhibición por una proteasa (o un fragmento de la misma) capaz de dividir una proteína del aparato de fusión exocitósico en dicha célula diana.

Por consiguiente, la definición concreta de agonista de la presente invención excluiría muchas moléculas que convencionalmente se considerarían agonistas.

Por ejemplo, el factor de crecimiento nervioso (NGF) es un agonista en lo que respecta de su capacidad para promover la diferenciación neuronal por medio de la unión a un receptor TrkA. Sin embargo, NGF no es un agonista cuando se evalúa según los criterios anteriores dado que no es un inductor principal de la fusión exocitósica. Además, el proceso que estimula NGF (p. ej., diferenciación celular) no es susceptible de inhibición por la actividad de proteasa de una molécula de toxina no citotóxica.

El término "fragmento", cuando se usa en relación con una proteína, significa un péptido que tiene al menos treinta y cinco, preferiblemente al menos veinticinco, más preferiblemente al menos veinte, y lo más preferiblemente al menos diez residuos de aminoácidos de la proteína en cuestión.

El término "variante", cuando se usa en relación con una proteína, significa un péptido o fragmento peptídico de la proteína que contiene uno o más análogos de un aminoácido (p. ej., un aminoácido no natural) o un enlace sustituido.

El término "derivado", cuando se usa en relación con una proteína, significa una proteína que comprende la proteína en cuestión y una secuencia peptídica adicional. La secuencia peptídica adicional preferiblemente no debe interferir con el plegamiento básico y así con la estructura conformacional de la proteína original. Dos o más péptidos (o fragmentos, o variantes) pueden unirse entre sí para formar un derivado. Alternativamente, un péptido (o fragmento, o variante) puede unirse con una molécula no relacionada (p. ej., un segundo péptido no relacionado). Los derivados pueden sintetizarse químicamente, pero normalmente se prepararán por métodos de ácidos nucleicos recombinantes. Pueden incluirse componentes adicionales como componentes de lípidos, y/o polisacáridos, y/o policétidos.

A lo largo de la presente memoria descriptiva, la referencia al "receptor ORL₁" comprende todos los miembros de la familia de receptores ORL₁. Los miembros de la familia de receptores ORL₁ tienen normalmente una estructura de siete dominios transmembrana y se acoplan con proteínas G de las familias G_i y G_o. En el Ejemplo 12 se ofrece un método para determinar la actividad de estimulación de la proteína G de los ligandos del receptor ORL₁. En el Ejemplo 11 se ofrece un método para medir la reducción en los niveles celulares de cAMP después de la activación de ORL₁. Una característica adicional de los miembros de la familia de receptores ORL₁ es que normalmente son capaces de unirse a la nociceptina (el ligando natural de ORL₁). A modo de ejemplo, todas las variantes alternativas de empalme del receptor ORL₁, son miembros de la familia de los receptores ORL₁.

El término no citotóxico significa que la molécula de proteasa en cuestión no destruirá la célula diana a la que ha sido redireccionada.

La proteasa de la presente descripción comprende todas las proteasas no citotóxicas de ocurrencia natural que son capaces de dividir una o más proteínas del aparato de fusión exocitósico en células eucarióticas.

La proteasa de la presente descripción es preferiblemente una proteasa bacteriana (o un fragmento de la misma). Más preferiblemente la proteasa bacteriana se selecciona de los géneros *Clostridium* o *Neisseria* (p. ej., una cadena L clostridial o una proteasa de IgA de *Neisseria* preferiblemente de *N. gonorrhoea*).

La presente invención también comprende proteasas no citotóxicas modificadas, que incluyen secuencias de aminoácidos que no existen en la naturaleza y/o residuos de aminoácidos sintéticos, siempre que las proteasas modificadas sigan mostrando la actividad de proteasa antes mencionada.

La proteasa de la presente invención muestra preferiblemente una actividad de serina o metaloproteasa (p. ej., actividad de endopeptidasa). La proteasa es preferiblemente específica para una proteína SNARE (p. ej., SNAP-25, sinaptobrevina/VAMP o syntaxina).

Se hace mención en particular a los dominios de proteasa de neurotoxinas, por ejemplo los dominios de proteasa de

neurotoxinas bacterianas. Así, la presente invención comprende el uso de dominios de neurotoxinas, que están presentes en la naturaleza, así como versiones preparadas de forma recombinante de dichas neurotoxinas de ocurrencia natural.

5 Las neurotoxinas de ejemplo son producidas por clostridia, y el término neurotoxina clostridial comprende neurotoxinas producidas por *C. tetani* (TeNT) y por *C. botulinum* (BoNT) serotipos A-G, así como las neurotoxinas de tipo BoNT estrechamente relacionadas producidas por *C. baratii* y *C. butyricum*. Las abreviaturas mencionadas anteriormente se usan a lo largo de la presente memoria descriptiva. Por ejemplo, la nomenclatura BoNT/A denota la fuente de neurotoxina como BoNT (serotipo A). Se aplica la nomenclatura correspondiente a otros serotipos de BoNT.

10 El término fragmento de cadena L significa un componente de la cadena L de una neurotoxina, fragmento que muestra una actividad de metaloproteasa y es capaz de escindir proteolíticamente una proteína asociada con vesículas y/o membranas plasmáticas implicada en la exocitosis celular.

15 Un dominio de translocación es una molécula que permite la translocación de una proteasa (o un fragmento de la misma) en una célula diana de manera que tiene lugar una expresión funcional de actividad de proteasa en el citosol de la célula diana. El hecho de si alguna molécula (p. ej., una proteína o péptido) posee la función de translocación requerida de la presente invención puede confirmarse por cualquiera de una serie de ensayos convencionales.

20 Por ejemplo, Shone C. (1987) describe un ensayo *in vitro* que emplea liposomas, que se someten a provocación con una molécula de ensayo. La presencia de la función de translocación requerida se confirma por la liberación desde los liposomas de K^+ y/o NAD marcada, que puede ser fácilmente objeto de seguimiento [véase Shone C. (1987) Eur. J. Biochem; vol. 167(1): pág. 175-180].

Se proporciona un ejemplo adicional en Blaustein R. (1987), que describe un sencillo ensayo *in vitro* que emplea membranas de bicapa de fosfolípidos plana. Las membranas se someten a provocación con una molécula de ensayo y la función de translocación requerida se confirma por un aumento en la conductancia a través de dichas membranas [véase Blaustein (1987) FEBS Letts; vol. 226, no. 1: pág. 115-120].

25 La metodología adicional para permitir la evaluación de la fusión de membrana y así la identificación de dominios de translocación adecuados para su uso en la presente invención se proporciona en Methods in Enzymology Vol 220 y 221, Membrane Fusion Techniques, Partes A y B, Academic Press 1993.

30 El dominio de translocación es capaz preferiblemente de formación de poros permeables a iones en membranas lipídicas en estados de bajo pH. Preferiblemente se ha determinado el uso de solo aquellas porciones de la molécula de proteína capaces de formación de poros en la membrana endosómica.

El dominio de translocación puede obtenerse de una fuente de proteínas microbianas, en particular de una fuente de proteínas bacterianas o víricas. Por ello, en una realización, el dominio de translocación es un dominio de translocación de una enzima, como una toxina bacteriana o una proteína vírica.

35 Está bien documentado que algunos dominios de toxina bacteriana moléculas son capaces de formar dichos poros. Se sabe también que algunos dominios de translocación de proteínas de fusión de membrana expresadas de forma vírica son capaces de formar dichos poros. Tales dominios pueden emplearse en la presente invención.

40 El dominio de translocación puede ser de origen clostridial, es decir, el dominio H_N (o un componente funcional del mismo). H_N significa una porción o fragmento de la cadena H de una neurotoxina clostridial aproximadamente equivalente a la mitad en el extremo amino de la cadena H, o el dominio correspondiente a ese fragmento en la cadena H intacta. Se prefiere que la cadena H carezca sustancialmente de la función de unión natural del componente H_C de la cadena H. A este respecto, la función H_C puede eliminarse por delección de la secuencia de aminoácidos H_C (en el nivel de síntesis de ADN o después de la síntesis por tratamiento con nucleasas o proteasas). Alternativamente, la función H_C puede inactivarse mediante tratamiento químico o biológico. Así, la cadena H es preferiblemente incapaz de unirse al sitio de unión en una célula diana a la que se une una neurotoxina clostridial nativa (p. ej., holotoxina).

45 En una realización, el dominio de translocación es un dominio H_N (o un fragmento del mismo) de una neurotoxina clostridial. Entre los ejemplos de dominios de translocación clostridiales se incluyen:

Neurotoxina botulínica tipo A - residuos de aminoácidos (449-871)

Neurotoxina botulínica tipo B - residuos de aminoácidos (441-858)

50 Neurotoxina botulínica tipo C - residuos de aminoácidos (442-866)

Neurotoxina botulínica tipo D - residuos de aminoácidos (446-862)

Neurotoxina botulínica tipo E - residuos de aminoácidos (423-845)

Neurotoxina botulínica tipo F - residuos de aminoácidos (440-864)

Neurotoxina botulínica tipo G - residuos de aminoácidos (442-863)

Neurotoxina del tétanos - residuos de aminoácidos (458-879)

5 Para detalles adicionales acerca de la base genética de producción de toxinas en *Clostridium botulinum* y *C. tetani*, se remite a Henderson et al. (1997) en *The Clostridia: Molecular Biology and Pathogenesis*, Academic press.

El término H_N comprende porciones de neurotoxina H_N de ocurrencia natural, y porciones de H_N modificadas que tienen secuencias de aminoácidos que no están presentes en la naturaleza y/o residuos de aminoácidos sintéticos, siempre que las porciones de H_N modificadas sigan demostrando la función de translocación antes mencionada.

10 Alternativamente, el dominio de translocación puede tener un origen no clostridial (véase Tabla 4). Los ejemplos de orígenes de dominios de translocación no clostridiales incluyen, pero no se limitan a, el dominio de translocación de toxina diftérica [O'Keefe et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1992) 89, 6202-6206; Silverman et al., J. Biol. Chem. (1993) 269, 22524-22532; y London, E. (1992) Biochem. Biophys. Acta., 1112, pág. 25-51], el dominio de translocación de exotoxina de *Pseudomonas* tipo A [Prior et al. Biochemistry (1992) 31, 3555-3559], los dominios de translocación de toxina del ántrax [Blanke et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1996) 93, 8437-8442], una variedad de péptidos fusógenos o hidrófobos de función de translocación [Plank et al. J. Biol. Chem. (1994) 269, 12918-12924; y Wagner et al. (1992) PNAS, 89, pág. 7934-7938] y péptidos anfífilos [Murata et al. (1992) Biochem., 31, pág. 1986-1992]. El dominio de translocación puede reflejar el dominio de translocación presente en una proteína de ocurrencia natural, o puede incluir variaciones de aminoácidos siempre que las variaciones no destruyan la capacidad de translocación del dominio de translocación.

20 Los ejemplos particulares de dominios de translocación víricos adecuados para su uso en la presente invención incluyen ciertos dominios de translocación de proteínas de fusión de membrana expresadas de forma vírica. Por ejemplo, Wagner et al. (1992) y Murata et al. (1992) describen la función de translocación (p. ej., fusión de membrana y vesiculación) de una serie de péptidos fusógenos y anfífilos derivados de la región en el extremo N de la hemaglutinina del virus de la gripe. Otras proteínas de fusión de membrana expresadas de forma vírica que, según se sabe, tienen la actividad de translocación deseada son un dominio de translocación de un péptido fusógeno del virus del bosque de Semliki (VBS), un dominio de translocación de glucoproteína G del virus de estomatitis vesicular (VEV), un dominio de translocación de proteína F del virus SER y un dominio de translocación de la glucoproteína de la envoltura de espumavirus. Las proteínas Aspíke codificadas de forma vírica tienen una aplicación especial en el contexto de la presente invención, por ejemplo, la proteína E1 de VBS y la proteína G de la proteína G de VEV.

30 El uso de los dominios de translocación enumerados en la Tabla (mostrada a continuación) incluye el uso de variantes de secuencia de los mismos. Una variante puede comprender una o más sustituciones de ácidos nucleicos y/o deleciones o inserciones de ácidos nucleicos conservadores, con la salvedad de que la variante posea la función de translocación requerida. Una variante puede comprender también una o más sustituciones de aminoácidos y/o deleciones o inserciones de aminoácidos, siempre que la variante posea la función de translocación requerida.

Fuente de dominios de translocación	Residuos de aminoácidos	Referencias
Toxina diftérica	194-380	Silverman et al., 1994, J. Biol. Chem. 269, 22524-22532 London E., 1992, Biochem. Biophys. Acta., 1113, 25-51
Exotoxina de dominio II de pseudomonas	405-613	Prior et al., 1992, Biochemistry 31, 3555-3559 Kihara & Pastan, 1994, Bioconj Chem. 5, 532-538
Hemaglutinina del virus de la gripe	GLFGAIAGFIENGWE GMIDGWYG, y variantes de la misma	Plank et al., 1994, J. Biol. Chem. 269, 12918-12924 Wagner et al., 1992, PNAS, 89, 7934-7938 Murata et al., 1992, Biochemistry 31, 1986-1992
Proteína fusógena del virus del bosque de Semliki	Dominio de translocación	Kielian et al., 1996, J Cell Biol. 134(4), 863-872

Glucoproteína G del virus de estomatitis vesicular	118-139	Yao et al., 2003, Virology 310(2), 319-332
Proteína F del virus SER	Dominio de translocación	Seth et al., 2003, J Virol 77(11) 6520-6527
Glucoproteína de envoltura de espumavirus	Dominio de translocación	Picard-Maureau et al., 2003, J Virol. 77(8), 4722-4730

Figuras

- Figura 1 Purificación de una proteína de fusión de LC/A-nociceptina-H_N/A
- Figura 2 Purificación de una proteína de fusión de nociceptina-LC/A-H_N/A
- 5 Figura 3 Purificación de una proteína de fusión de LC/C-nociceptina-H_N/C
- Figura 4 Purificación de una proteína de fusión de LC/A-met encefalina-H_N/A
- Figura 5 Comparación de la eficacia de unión de una proteína de fusión de LC/A-nociceptina-H_N/A y una proteína de fusión de nociceptina-LC/A-H_N/A
- Figura 6 Actividad catalítica *in vitro* de una proteína de fusión de LC/A-nociceptina-H_N/A
- 10 Figura 7 Purificación de una proteína de fusión de LC/A-variante de nociceptina-H_N/A
- Figura 8 Comparación de la eficacia de unión de una proteína de fusión de LC/A-nociceptina-H_N/A y una proteína de fusión de LC/A-variante de nociceptina-H_N/A
- Figura 9 Familia de proteínas de fusión de LC/A-nociceptina-H_N/A expresadas/purificadas con producto o productos de longitud de separación variable
- 15 Figura 10 Inhibición de liberación de SP y escisión de SNAP-25 por CPN-A
- Figura 11 Inhibición de liberación de SP y escisión de SNAP-25 durante periodos de tiempo extensos después de exposición de GRD a CPN-A
- Figura 12 Escisión de SNAP-25 por CPNv-A
- Figura 13 Escisión de SNAP-25 durante periodos de tiempo extensos después de exposición de GRD a CPNv-A
- 20 Figura 14 Desplazamiento mediado por fusión de CPNv-A de unión a [3H]-nociceptina
- Figura 15 Producto CPNv(Ek)-A expresado/purificado
- Figura 16 Escisión de SNAP-25 por CPNv(Ek)-A
- Figura 17 Producto CPNv-C expresado/purificado
- Figura 18 Escisión de syntaxina por CPNv-C
- 25 Figura 19 Eficacia de CPN-A en el modelo de alodinia mecánica inducida por capsaicina aguda
- Figura 20 Eficacia de CPN-A en el modelo de neuropatía diabética periférica (dolor neuropático) inducida por estreptozotocina (STZ)
- Figura 21 Eficacia de CPNv-A en el modelo de alodinia mecánica inducida por capsaicina aguda
- Figura 22 Producto LC/A-CPLE-H_N/A expresado/purificado
- 30 Figura 23 Producto LC/A-CPBE-H_N/A expresado/purificado
- Figura 24 Producto CPOP-A expresado/purificado
- Figura 25 Producto CPOPv-A expresado/purificado
- Figura 26 Escisión de SNAP-25 *in vitro* en un modelo celular de GRD
- Figura 27 CPNv-A-FXa-HT expresado/purificado (marca His eliminable)

Figura 28 Eficacia *in vitro* de proteínas de fusión de LC/A-nociceptina-H_N/A con longitud de separador variable, evaluado por ensayo de competición de ligandos

Figura 29 Eficacia *in vitro* de proteínas de fusión de LC/A-nociceptina-H_N/A con longitud de separador variable, evaluado por escisión *in vitro* de SNAP-25

5 A continuación se describen las Figuras en más detalle.

Figura 1 - Purificación de una proteína de fusión de LC/A-nociceptina-H_N/A

Usando la metodología indicada en el Ejemplo 9, se purificó una proteína de fusión de LC/A-nociceptina-H_N/A de células BL21 de *E. coli*. Brevemente, los productos solubles obtenidos después de desorganización celular se aplicaron a una columna de captura de afinidad con carga de níquel. Se eluyeron las proteínas ligadas con imidazol 100 mM, se trataron con Factor Xa para activar la proteína de fusión y eliminar la marca de proteína de unión a maltosa (MBP), a continuación se volvieron a aplicar a una segunda captura de afinidad con carga de níquel. Se evaluaron las muestras del procedimiento de purificación SDS-PAGE (Panel A) y transferencia Western (Panel B). Los antisueros de antinociceptina (obtenidos de Abcam) se usaron como anticuerpo primario para transferencia Western. El material final purificado en ausencia y presencia de agente reductor se identifica en las pistas marcadas como [-] y [+] respectivamente.

Figura 2 - Purificación de una proteína de fusión de nociceptina-LC/A-H_N/A

Usando la metodología indicada en el Ejemplo 9, se purificó una proteína de fusión de nociceptina-LC/A-H_N/A de células BL21 de *E. coli*. Brevemente, los productos solubles obtenidos después de desorganización celular se aplicaron a una columna de captura de afinidad con carga de níquel. Se eluyeron las proteínas ligadas con imidazol 100 mM, se trataron con Factor Xa para activar la proteína de fusión y eliminar la marca de proteína de unión a maltosa (MBP), a continuación se volvieron a aplicar a una segunda captura de afinidad con carga de níquel. Se evaluaron las muestras del procedimiento de purificación SDS-PAGE (Panel A) y transferencia Western (Panel B). Los antisueros de antinociceptina (obtenidos de Abcam) se usaron como anticuerpo primario para transferencia Western. El material final purificado en ausencia y presencia de agente reductor se identifica en las pistas marcadas como [-] y [+] respectivamente.

Figura 3 - Purificación de una proteína de fusión de LC/C-nociceptina-H_N/C

Usando la metodología indicada en el Ejemplo 9, se purificó una proteína de fusión de LC/C-nociceptina-H_N/C de células BL21 de *E. coli*. Brevemente, los productos solubles obtenidos después de desorganización celular se aplicaron a una columna de captura de afinidad con carga de níquel. Se eluyeron las proteínas ligadas con imidazol 100 mM, se trataron con Factor Xa para activar la proteína de fusión y eliminar la marca de proteína de unión a maltosa (MBP), a continuación se volvieron a aplicar a una segunda captura de afinidad con carga de níquel. Se evaluaron las muestras del procedimiento de purificación SDS-PAGE (Panel A) y transferencia Western (Panel B). Los antisueros de antinociceptina (obtenidos de Abcam) se usaron como anticuerpo primario para transferencia Western. El material final purificado en ausencia y presencia de agente reductor se identifica en las pistas marcadas como [-] y [+] respectivamente.

Figura 4 - Purificación de una proteína de fusión de LC/A-met encefalina-H_N/A

Usando la metodología indicada en el Ejemplo 9, se purificó una proteína de fusión de LC/A-met encefalina-H_N/A de células BL21 de *E. coli*. Brevemente, los productos solubles obtenidos después de desorganización celular se aplicaron a una columna de captura de afinidad con carga de níquel. Se eluyeron las proteínas ligadas con imidazol 100 mM, se trataron con Factor Xa para activar la proteína de fusión y eliminar la marca de proteína de unión a maltosa (MBP), a continuación se volvieron a aplicar a una segunda captura de afinidad con carga de níquel. Se evaluaron las muestras del procedimiento de purificación SDS-PAGE. El material final purificado en ausencia y presencia de agente reductor se identifica en las pistas marcadas como [-] y [+] respectivamente.

Figura 5 - Comparación de la eficacia de unión de una proteína de fusión de LC/A-nociceptina-H_N/A y una proteína de fusión de nociceptina-LC/A-H_N/A

Se evaluó la capacidad de las fusiones de nociceptina de unirse al receptor ORL₁ usando un sencillo ensayo basado en la competencia. Los cultivos primarios de ganglios de las raíces dorsales (GRD) se expusieron a concentraciones variables de material de ensayo en presencia de [3H]-nociceptina 1 nM. Se evaluó la reducción en la unión específica del ligando radiomarcado por recuento por centello, y se representó gráficamente en comparación con la eficacia de ligando no marcado (nociceptina Tocris). Está claro que la fusión de LC/A-nociceptina-H_N/A es muy superior a la fusión de nociceptina-LC/A-H_N/A en la interacción con el receptor ORL₁.

Figura 6 - Actividad catalítica *in vitro* de una proteína de fusión de LC/A-nociceptina-H_N/A

Se determinó la actividad de la endopeptidasa *in vitro* de la proteína de fusión de LC/A-nociceptina-H_N/A purificada esencialmente como se describe en Chaddock et al. 2002, Prot. Express Purif. 25, 219-228. Brevemente, se expuso

el péptido SNAP-25 inmovilizado en una placa ELISA a concentraciones variables de proteína de fusión durante 1 hora a 37°C. Después de una serie de lavados, se cuantificó la cantidad de péptido SNAP-25 escindido por reactividad con un antisuero específico.

Figura 7 - Purificación de una proteína de fusión de LC/A-variante de nociceptina-H_N/A

- 5 Usando la metodología indicada en el Ejemplo 9, se purificó una proteína de fusión de LC/A-variante de nociceptina-H_N/A de células BL21 de *E. coli*. Brevemente, los productos solubles obtenidos después de desorganización celular se aplicaron a una columna de captura de afinidad con carga de níquel. Se eluyeron las proteínas ligadas con imidazol 100 mM, se trataron con Factor Xa para activar la proteína de fusión y eliminar la marca de proteína de unión a maltosa (MBP), a continuación se volvieron a aplicar a una segunda captura de afinidad con carga de níquel.
- 10 Se evaluaron las muestras del procedimiento de purificación SDS-PAGE. El material final purificado en ausencia y presencia de agente reductor se identifica en las pistas marcadas como [-] y [+] respectivamente.

Figura 8 - Comparación de la eficacia de unión de una proteína de fusión de LC/A-nociceptina-H_N/A y una proteína de fusión de LC/A-variante de nociceptina-H_N/A

- 15 Se evaluó la capacidad de las fusiones de nociceptina de unirse al receptor ORL₁ usando un sencillo ensayo basado en la competencia. Los cultivos primarios de ganglios de las raíces dorsales (GRD) se expusieron a concentraciones variables de material de ensayo en presencia de [3H]-nociceptina 1 nM. Se evaluó la reducción en la unión específica del ligando radiomarcado por recuento por centello, y se representó gráficamente en comparación con la eficacia de ligando no marcado (nociceptina Tocris). Está claro que la fusión de LC/A-variante de nociceptina-H_N/A (CPNv-LHA) es superior a la fusión de LC/A-variante de nociceptina-H_N/A (CPN-LHA) en la interacción con el receptor ORL₁.
- 20

Figura 9 - Familia de proteínas de fusión de LC/A-nociceptina-H_N/A expresadas/purificadas con producto o productos de longitud de separación variable

- 25 Usando la metodología indicada en el Ejemplo 9, se purifican variantes de la fusión de LC/A-CPN-H_N/A que consisten en GS10, GS30 y HX27 de pasta celular de *E. coli*. Las muestras de la purificación de LC/A-CPN(GS10)-H_N/A, LC/A-CPN(GS15)-H_N/A, LC/A-CPN(GS25)-H_N/A, LC/A-CPN(GS30)-H_N/A y LC/A-CPN(HX27)-H_N/A se evaluaron por SDS-PAGE antes de tinción con azul de Coomassie. El perfil de electroforesis indica purificación de una especie bicatenaria unida por enlaces de disulfuro de la masa molecular esperada de CPBE-A. Panel superior: M = marcadores de masa molecular de referencia; S = fracción soluble de proteínas de *E. coli* total; FT = proteínas que no se unen a la columna de Sefarosa cargada con Ni²⁺; FUSIÓN = proteína de fusión eluida por la adición de imidazol.
- 30 Panel inferior: Pista 1 = marcadores de masa molecular de referencia; Pista 2 = fracción soluble de proteínas de *E. coli* total; Pista 3 = material purificado después de captura inicial en Sefarosa cargada con Ni²⁺; Pista 4 = material tratado con Factor Xa antes de la captura final en Sefarosa cargada con Ni²⁺; Pista 5 = material final purificado después de activación con Factor Xa (5 µl); Pista 6 = material final purificado después de activación con Factor Xa (10 µl); Pista 7 = material final purificado después de activación con Factor Xa (20 µl); Pista 8 = material final purificado después de activación con Factor Xa + DTT (5 µl); Pista 9 = material final purificado después de activación con Factor Xa + DTT (10 µl); Pista 10 = material final purificado después de activación con Factor Xa + DTT (20 µl).
- 35

Figura 10 - Inhibición de liberación de SP y escisión de SNAP-25 por CPN-A

- 40 Brevemente, se expusieron cultivos primarios de ganglios de las raíces dorsales (GRD) a concentraciones variables de CPN-A durante 24 horas. Las proteínas celulares se separaron por SDS-PAGE, se sometieron a transferencia Western y se sondearon con anti-SNAP-25 para facilitar una evaluación de la escisión de SNAP-25. El porcentaje de SNAP-25 escindido se calculó por análisis densitométrico y se representó gráficamente con respecto a la concentración de fusión (línea discontinua). El material se recuperó también para un análisis de contenido de sustancia P usando un kit EIA específico. La inhibición de liberación de sustancia P se ilustra por la línea continua.
- 45 La concentración de fusión requerida para alcanzar el 50% de escisión máxima de SNAP-25 se estima en 6,30 ± 2,48 nM.

Figura 11 - Inhibición de liberación de SP y escisión de SNAP-25 durante periodos de tiempo extensos después de exposición de GRD a CPN-A

- 50 Se expusieron cultivos primarios de ganglios de las raíces dorsales (GRD) a concentraciones variables de CPN-A durante 24 horas. Se usó neurotoxina botulínica (BoNT/A) como control. Después de esta exposición inicial, se eliminó el material extracelular por lavado, y se incubaron las células a 37°C durante periodos de tiempo variables. En instantes de tiempo específicos, las proteínas celulares se separaron por SDS-PAGE, se sometieron a transferencia Western y se sondearon con anti-SNAP-25 para facilitar una evaluación de la escisión de SNAP-25. El porcentaje de SNAP-25 escindido se calculó por análisis densitométrico y se ilustra por las líneas discontinuas. El material se recuperó también para un análisis de contenido de sustancia P usando un kit EIA específico. La inhibición de liberación de sustancia P se ilustra por las líneas continuas.
- 55

Figura 12 - Escisión de SNAP-25 por CPNv-A

Se expusieron cultivos primarios de ganglios de las raíces dorsales (GRD) a concentraciones variables de CPNv-A durante 24 horas. Las proteínas celulares se separaron por SDS-PAGE, se sometieron a transferencia Western y se sondearon con anti-SNAP-25 para facilitar una evaluación de la escisión de SNAP-25. El porcentaje de SNAP-25 escindido se calculó por análisis densitométrico. La concentración de fusión requerida para alcanzar el 50% de escisión máxima de SNAP-25 se estima en $1,38 \pm 0,36$ nM.

Figura 13 - Escisión de SNAP-25 durante periodos de tiempo extensos después de exposición de GRD a CPNv-A

Se expusieron cultivos primarios de ganglios de las raíces dorsales (GRD) a concentraciones variables de CPNv-A durante 24 horas. Se usó CPNv-A como control. Después de esta exposición inicial, se eliminó el material extracelular por lavado, y se incubaron las células a 37°C durante periodos de tiempo variables. En instantes de tiempo específicos, las proteínas celulares se separaron por SDS-PAGE, se sometieron a transferencia Western y se sondearon con anti-SNAP-25 para facilitar una evaluación de la escisión de SNAP-25. El porcentaje de SNAP-25 escindido se calculó por análisis densitométrico.

Figura 14 - Desplazamiento mediado por fusión de CPNv-A de unión a [3H]-nociceptina

La capacidad de las fusiones de nociceptina de unirse al receptor ORL_1 se evaluó usando un sencillo ensayo basado en la competencia. Los cultivos primarios de ganglios de las raíces dorsales (GRD) se expusieron a concentraciones variables de material de ensayo en presencia de [3H]-nociceptina 1 nM. Se evaluó la reducción en la unión específica del ligando radiomarcado por recuento por centello, y se representó gráficamente en comparación con la eficacia de ligando no marcado (nociceptina Tocris). Está claro que la fusión de LC/A-nociceptina variante- $\text{H}_\text{N}/\text{A}$ (marcada como CPNv-LHnA) es superior a la fusión de LC/A-nociceptina- $\text{H}_\text{N}/\text{A}$ (marcada como CPNLHnA) en la interacción con el receptor ORL_1 .

Figura 15 - Producto CPNv(Ek)-A expresado/purificado

Las proteínas se sometieron a SDS-PAGE antes de tinción con azul de Coomassie. El perfil de electroforesis indica purificación de una especie bicatenaria unida por enlaces de disulfuro de la masa molecular esperada de CPNv(Ek)-A. Pista 1 = marcadores de masa molecular de referencia; Pista 2 = fracción soluble de proteínas de *E. coli* total; Pista 3 = material purificado después de captura inicial en Sefarosa cargada con Ni^{2+} ; Pista 4 = material final purificado después de activación con enterocinasa (5 μl); Pista 5 = material final purificado después de activación con enterocinasa (10 μl); Pista 6 = material final purificado después de activación con enterocinasa (20 μl); Pista 7 = material final purificado después de activación con enterocinasa + DTT (5 μl); Pista 8 = material final purificado después de activación con enterocinasa + DTT (10 μl); Pista 9 = material final purificado después de activación con enterocinasa + DTT (20 μl).

Figura 16 - Escisión de SNAP-25 por CPNv(Ek)-A

Se expusieron cultivos primarios de ganglios de las raíces dorsales (GRD) a concentraciones variables de CPNv(Ek)-A durante 24 horas. Las proteínas celulares se separaron por SDS-PAGE, se sometieron a transferencia Western y se sondearon con anti-SNAP-25 para facilitar una evaluación de la escisión de SNAP-25. El porcentaje de SNAP-25 escindido se calculó por análisis densitométrico. Se usó CPNv-A preparado como en el Ejemplo 9 con fines de comparación. Se ilustra el porcentaje escisión de SNAP-25 por CPNv(Ek)-A (marcado como En activado) y CPNv-A (marcado como Xa activado).

Figura 17 - Producto CPNv-C expresado/purificado

Las proteínas se sometieron a SDS-PAGE antes de tinción con azul de Coomassie. El perfil de electroforesis indica purificación de una especie bicatenaria unida por enlaces de disulfuro de la masa molecular esperada de CPNv-C. Pista 1 = marcadores de masa molecular de referencia; Pista 2 = fracción soluble de proteínas de *E. coli* total; Pista 3 = material purificado después de captura inicial en Sefarosa cargada con Ni^{2+} ; Pista 4 = material tratado con Factor Xa antes de la captura final en Sefarosa cargada con Ni^{2+} ; Pista 5 = material purificado después de segunda captura en Sefarosa cargada con Ni^{2+} ; Pista 6 = material final purificado; Pista 7 = material final purificado + DTT; Pista 8 = marcadores de masa molecular de referencia.

Figura 18 - Escisión de syntaxina por CPNv-C

Se expusieron cultivos primarios de ganglios de las raíces dorsales (GRD) a concentraciones variables de CPNv-C durante 24 horas. Las proteínas celulares se separaron por SDS-PAGE, se sometieron a transferencia Western y se sondearon con anti-syntaxina para facilitar una evaluación de escisión de syntaxina. El porcentaje de syntaxina escindida se calculó por análisis densitométrico. La concentración de fusión requerida para alcanzar el 50% de escisión de syntaxina máxima se estima en $3,13 \pm 1,96$ nM.

Figura 19 - Eficacia de CPN-A en el modelo de alodinia mecánica inducida por capsaicina aguda

Se evaluó la capacidad de una fusión de LC/A-nociceptina-H_N/A (CPN/A) para inhibir la alodinia mecánica inducida por capsaicina después de inyección intraplantar subcutánea en la pata trasera de una rata. Se evaluó en los animales la frecuencia de retirada de la pata (%FRP) en respuesta a una serie de estímulos de filamento de Von Frey de 10 g (10 estímulos x 3 ensayos) antes de la inclusión en el estudio (Pretratamiento); después de tratamiento intraplantar subcutáneo con CPN/A pero antes de capsaicina (Pre-CAP); y posteriormente a la inyección de provocación de capsaicina de CPN/A (media de respuestas a 15' y 30'; CAP). La provocación con capsaicina se consiguió por inyección de 10 µL de una solución al 0,3%. Se prepararon diluciones de la muestra en BSA/suero salino al 0,5%.

5

10 Figura 20 - Eficacia de CPN-A en el modelo de neuropatía diabética periférica (dolor neuropático) inducida por estreptozotocina (STZ)

Se tratan ratas Sprague-Dawley macho (250-300 g) con 65 mg/kg de STZ en tampón de citrato (I.V.) y se miden la glucosa y los lípidos en sangre semanalmente para definir el buen funcionamiento del modelo. Se mide el umbral de retirada de la pata (URP) en respuesta a una serie de estímulos de filamento de Von Frey durante un periodo de tiempo. Se dice que se establece la alodinia cuando el URP en dos fechas de ensayo consecutivas (separadas por 1 semana) mide menos de 6 g en la escala. En este punto, se aleatoriza a las ratas en un grupo de suero salino (control de eficacia negativo), un grupo de gabapentina (control de eficacia positivo) o un grupo de ensayo (CPN/A). Se inyectan materiales de ensayo (20-25 µl) por vía subcutánea como una única inyección (excepto gabapentina) y se mide el URP 1 día después del tratamiento y posteriormente de forma periódica durante un periodo de 2 semanas. La gabapentina (30 mg/kg i.p. @ 3 ml/kg de volumen de inyección) se inyecta diariamente, 2 horas antes del inicio del ensayo de URP.

15

20

Figura 21 - Eficacia de CPNv-A en el modelo de alodinia mecánica inducida por capsaicina aguda

Se evaluó la capacidad de una fusión de LC/A-variante de nociceptina-H_N/A (CPNv/A) para inhibir la alodinia mecánica inducida por capsaicina después de inyección intraplantar subcutánea en la pata trasera de una rata. Se evaluó en los animales la frecuencia de retirada de la pata (%FRP) en respuesta a una serie de estímulos de filamento de Von Frey de 10 g (10 estímulos x 3 ensayos) antes de la inclusión en el estudio (Pretratamiento), después de tratamiento intraplantar subcutáneo con CPNv/A pero antes de capsaicina (Pre-CAP) y posteriormente a la inyección de provocación de capsaicina de CPNv/A (media de respuestas a 15' y 30'; CAP). La provocación con capsaicina se consiguió por inyección de 10 µL de una solución al 0,3%. Se prepararon diluciones de la muestra en BSA/suero salino al 0,5%. Estos datos se expresan como un diferencial de frecuencia de retirada de la pata normalizado, en el que la diferencia entre la respuesta máxima (post-capsaicina) y la respuesta de base (pre-capsaicina) se expresa en forma de porcentaje. Con este análisis, puede verse que CPNv/A es más potente que CPN/A dado que se requiere una dosis menor de CPNv/A para alcanzar un efecto analgésico similar al observado con CPN/A.

25

30

35 Figura 22 - Producto LC/A-CPLE-H_N/A expresado/purificado

Las proteínas se sometieron a SDS-PAGE antes de tinción con azul de Coomassie. El perfil de electroforesis indica purificación de una especie bicatenaria unida por enlaces de disulfuro de la masa molecular esperada de CPLE-A. Pista 1 = marcadores de masa molecular de referencia; Pista 2 = fracción soluble de proteínas de *E. coli* total; Pista 3 = material purificado después de captura inicial en Sefarosa cargada con Ni²⁺; Pista 4 = material tratado con Factor Xa antes de la captura final en Sefarosa cargada con Ni²⁺; Pista 5 = material purificado después de segunda captura en Sefarosa cargada con Ni²⁺; Pista 6 = material final purificado; Pista 7 = material final purificado + DTT.

40

Figura 23 - Producto LC/A-CPBE-H_N/A expresado/purificado

Las proteínas se sometieron a SDS-PAGE antes de tinción con azul de Coomassie. El perfil de electroforesis indica purificación de una especie bicatenaria unida por enlaces de disulfuro de la masa molecular esperada de CPBE-A. Pista 1 = fracción soluble de proteínas de *E. coli* total; Pista 2 = material purificado después de captura inicial en Sefarosa cargada con Ni²⁺; Pista 3 = material tratado con Factor Xa antes de la captura final en Sefarosa cargada con Ni²⁺; Pista 4 = material final purificado después de activación con Factor Xa (5 µl); Pista 5 = material final purificado después de activación con Factor Xa (10 µl); Pista 6 = material final purificado después de activación con Factor Xa (20 µl); Pista 7 = material final purificado después de activación con Factor Xa + DTT (5 µl); Pista 8 = material final purificado después de activación con Factor Xa + DTT (10 µl); Pista 9 = material final purificado después de activación con Factor Xa + DTT (20 µl); Pista 10 = marcadores de masa molecular de referencia.

45

50

Figura 24 - Producto CPOP-A expresado/purificado

Las proteínas se sometieron a SDS-PAGE antes de tinción con azul de Coomassie. El perfil de electroforesis indica purificación de una especie bicatenaria unida por enlaces de disulfuro de la masa molecular esperada de CPOP-A. Pista 1 = marcadores de masa molecular de referencia; Pista 2 = material purificado después de captura inicial en Sefarosa cargada con Ni²⁺; Pista 3 = material tratado con Factor Xa antes de la captura final en Sefarosa cargada

55

5 con Ni²⁺; Pista 4 = material purificado después de segunda captura en Sefarosa cargada con Ni²⁺; Pista 5 = material final purificado después de activación con Factor Xa (5 μl); Pista 6 = material final purificado después de activación con Factor Xa (10 μl); Pista 7 = material final purificado después de activación con Factor Xa (20 μl); Pista 8 = material final purificado después de activación con Factor Xa + DTT (5 μl); Pista 9 = material final purificado después de activación con Factor Xa + DTT (10 μl); Pista 10 = material final purificado después de activación con Factor Xa + DTT (20 μl).

Figura 25 - Producto CPOPv-A expresado/purificado

10 Las proteínas se sometieron a SDS-PAGE antes de tinción con azul de Coomassie. El perfil de electroforesis indica purificación de una especie bicatenaria unida por enlaces de disulfuro de la masa molecular esperada de CPOPv-A. Pista 1 = marcadores de masa molecular de referencia; Pista 2 = fracción soluble de proteínas de *E. coli* total; Pista 3 = material purificado después de captura inicial en Sefarosa cargada con Ni²⁺; Pista 4 = material tratado con Factor Xa antes de la captura final en Sefarosa cargada con Ni²⁺; Pista 5 = material final purificado después de activación con Factor Xa (5 μl); Pista 6 = material final purificado después de activación con Factor Xa (10 μl); Pista 7 = material final purificado después de activación con Factor Xa (20 μl); Pista 8 = material final purificado después de activación con Factor Xa + DTT (5 μl); Pista 9 = material final purificado después de activación con Factor Xa + DTT (10 μl); Pista 10 = material final purificado después de activación con Factor Xa + DTT (20 μl).

Figura 26 - Escisión *in vitro* de SNAP-25 en un modelo celular de GRD

20 Se expusieron cultivos primarios de ganglios de las raíces dorsales (GRD) a concentraciones variables de CPOPv-A durante 24 horas. Las proteínas celulares se separaron por SDS-PAGE, se sometieron a transferencia Western y se sondearon con anti-SNAP-25 para facilitar una evaluación de la escisión de SNAP-25. El porcentaje de SNAP-25 escindido se calculó por análisis densitométrico.

Figura 27 - CPNv-A-FXa-HT expresado/purificado (marca His eliminable)

25 Las proteínas se sometieron a SDS-PAGE antes de tinción con azul de Coomassie. El perfil de electroforesis indica purificación de una especie bicatenaria unida por enlaces de disulfuro de la masa molecular esperada de CPNv-A-FXa-HT. Pista 1 = marcadores de masa molecular de referencia; Pista 2 = fracción soluble de proteínas de *E. coli* total; Pista 3 = material tratado con Factor Xa antes de la captura final en Sefarosa cargada con Ni²⁺; Pista 4 = material final purificado después de activación con Factor Xa; Pista 5 = material final purificado después de activación con Factor Xa + DTT.

30 Figura 28 - Eficacia *in vitro* de proteínas de fusión de LC/A-nociceptina-H_N/A con longitud de separador variable, evaluada por ensayo de competición de ligandos

35 Se evaluó la capacidad de las fusiones de LC/A-nociceptina-H_N/A de longitud de separador variable de unirse al receptor ORL₁ usando un sencillo ensayo basado en la competencia. Los cultivos primarios de ganglios de las raíces dorsales (GRD) se expusieron a concentraciones variables de material de ensayo en presencia de [³H]-nociceptina 1 nM. Se evaluó la reducción en la unión específica del ligando radiomarcado por recuento por centello, y se representó gráficamente en comparación con la eficacia de ligando no marcado (nociceptina Tocris). El panel superior ilustra las características de desplazamiento de los separadores GS0, GS20, GS30 y Hx27, mientras que el panel inferior ilustra el desplazamiento alcanzado por las proteínas de fusión separadas GS10, GS15 y GS25. Se concluye que los separadores GS0 y GS30 son ineficaces, y el GS10 es poco eficaz, en el desplazamiento de nociceptina del receptor ORL₁.

40 Figura 29 - Eficacia *in vitro* de proteínas de fusión de LC/A-nociceptina-H_N/A con longitud de separador variable, evaluada por escisión *in vitro* de SNAP-25

45 Se expusieron cultivos primarios de ganglios de las raíces dorsales (GRD) a concentraciones variables de CPN-A (de longitud de separador variable) durante 24 horas. Las proteínas celulares se separaron por SDS-PAGE, se sometieron a transferencia Western y se sondearon con anti-SNAP-25 para facilitar una evaluación de la escisión de SNAP-25. El porcentaje de SNAP-25 escindido se calculó por análisis densitométrico. Las características de unión poco eficaces de la proteína de fusión separada GS10 (véase Figura 28) se reflejan en las mayores concentraciones de fusión requeridas para alcanzar la escisión de SNAP-25 intracelular. Las proteínas de fusión separadas GS0 y GS30 fueron completamente ineficaces (datos no mostrados). Las proteínas de fusión separadas GS15, 20 y 25 fueron eficaces de forma similar.

50 SEQ ID NO

SEQ ID1 Secuencia de ADN de LC/A

SEQ ID2 Secuencia de ADN de H_N/A

SEQ ID3 Secuencia de ADN de LC/B

- SEQ ID4 Secuencia de ADN de H_N/B
 SEQ ID5 Secuencia de ADN de LC/C
 SEQ ID6 Secuencia de ADN de H_N/C
 SEQ ID7 Secuencia de ADN del grupo enlazador CPN-A
 5 SEQ ID8 Secuencia de ADN del grupo enlazador A
 SEQ ID9 Secuencia de ADN de la inserción de nociceptina de presentación en el extremo N
 SEQ ID10 Secuencia de ADN del grupo enlazador CPN-C
 SEQ ID11 Secuencia de ADN del grupo enlazador CPBE-A
 SEQ ID12 Secuencia de ADN del grupo enlazador CPNvar-A
 10 SEQ ID13 Secuencia de ADN de fusión de LC/A-CPN-H_N/A
 SEQ ID14 Secuencia de proteínas de fusión de LC/A-CPN-H_N/A
 SEQ ID15 Secuencia de ADN de fusión de N-LC/A-H_N/A
 SEQ ID16 Secuencia de proteínas de fusión de N-LC/A-H_N/A
 SEQ ID17 Secuencia de ADN de fusión de LC/C-CPN-H_N/C
 15 SEQ ID18 Secuencia de proteínas de fusión de LC/C-CPN-H_N/C
 SEQ ID19 Secuencia de ADN de fusión de LC/C-CPN-H_N/C (grupo enlazador A)
 SEQ ID20 Secuencia de proteínas de fusión de LC/C-CPN-H_N/C (grupo enlazador A)
 SEQ ID21 Secuencia de ADN de fusión de LC/A-CPME-H_N/A
 SEQ ID22 Secuencia de proteínas de fusión de LC/A-CPME-H_N/A
 20 SEQ ID23 Secuencia de ADN de fusión de LC/A-CPBE-H_N/A
 SEQ ID24 Secuencia de proteínas de fusión de LC/A-CPBE-H_N/A
 SEQ ID25 Secuencia de ADN de fusión de LC/A-CPNv-H_N/A
 SEQ ID26 Secuencia de proteínas de fusión de LC/A-CPNv-H_N/A
 SEQ ID27 Secuencia de ADN de fusión de LC/A-CPN[1-11]-H_N/A
 25 SEQ ID28 Secuencia de proteínas de fusión de LC/A-CPN[1-11]-H_N/A
 SEQ ID29 Secuencia de ADN de fusión de LC/A-CPN[[Y10]1-11]-H_N/A
 SEQ ID30 Secuencia de proteínas de fusión de LC/A-CPN[[Y10]1-11]-H_N/A
 SEQ ID31 Secuencia de ADN de fusión de LC/A-CPN[[Y11]1-11]-H_N/A
 SEQ ID32 Secuencia de proteínas de fusión de LC/A-CPN[[Y11]1-11]-H_N/A
 30 SEQ ID33 Secuencia de ADN de fusión de LC/A-CPN[[Y14]1-17]-H_N/A
 SEQ ID34 Secuencia de proteínas de fusión de LC/A-CPN[[Y14]1-17]-H_N/A
 SEQ ID35 Secuencia de ADN de fusión de LC/A-CPN[1-13]-H_N/A
 SEQ ID36 Secuencia de proteínas de fusión de LC/A-CPN[1-13]-H_N/A
 SEQ ID37 Secuencia de ADN de CPN[1-17]
 35 SEQ ID38 Secuencia de proteínas de CPN[1-17]
 SEQ ID39 Secuencia de ADN de CPN[1-11]
 SEQ ID40 Secuencia de proteínas de CPN[1-11]

- SEQ ID41 Secuencia de ADN de CPN[[Y10]1-11]
 SEQ ID42 Secuencia de proteínas de CPN[[Y10]1-11]
 SEQ ID43 Secuencia de ADN de CPN[[Y11]1-11]
 SEQ ID44 Secuencia de proteínas de CPN[[Y11]1-11]
 5 SEQ ID45 Secuencia de ADN de CPN[[Y14]1-17]
 SEQ ID46 Secuencia de proteínas de CPN[[Y14]1-17]
 SEQ ID47 Secuencia de ADN de CPN[1-13]
 SEQ ID48 Secuencia de proteínas de CPN[1-13]
 SEQ ID49 Secuencia de ADN de CPNv (también conocida como N[[R14K15]1-17])
 10 SEQ ID50 Secuencia de proteínas de CPNv (también conocida como N[[R14K15]1-17])
 SEQ ID51 Secuencia de ADN de fusión de nociceptina-separador-LC/A-H_N/A
 SEQ ID52 Secuencia de proteínas de fusión de nociceptina-separador-LC/A-H_N/A
 SEQ ID53 Secuencia de ADN de grupo enlazador CPN-A GS10
 SEQ ID54 Secuencia de ADN de grupo enlazador CPN-A GS15
 15 SEQ ID55 Secuencia de ADN de grupo enlazador CPN-A GS25
 SEQ ID56 Secuencia de ADN de grupo enlazador CPN-A GS30
 SEQ ID57 Secuencia de ADN de grupo enlazador CPN-A HX27
 SEQ ID58 Secuencia de ADN de fusión de LC/A-CPN(GS15)-H_N/A
 SEQ ID59 Secuencia de proteínas de fusión de LC/A-CPN(GS15)-H_N/A
 20 SEQ ID60 Secuencia de ADN de fusión de LC/A-CPN(GS25)-H_N/A
 SEQ ID61 Secuencia de proteínas de fusión de LC/A-CPN(GS25)-H_N/A
 SEQ ID62 Secuencia de ADN del grupo enlazador activable de CPNvar-A Enterocinasa
 SEQ ID63 Secuencia de ADN de fusión de LC/A-CPNv(Ek)-H_N/A
 SEQ ID64 Secuencia de proteínas de fusión de LC/A-CPNv(Ek)-H_N/A
 25 SEQ ID65 Secuencia de ADN del grupo enlazador CPNvar-A
 SEQ ID66 Secuencia de ADN de fusión de LC/C-CPNv-H_N/C (acc. A)
 SEQ ID67 Secuencia de proteínas de fusión de LC/C-CPNv-H_N/C (acc. A)
 SEQ ID68 Secuencia de ADN de fusión de LC/A-CPLE-H_N/A
 SEQ ID69 Secuencia de proteínas de fusión de LC/A-CPLE-H_N/A
 30 SEQ ID70 Secuencia de ADN de fusión de LC/A-CPOP-H_N/A
 SEQ ID71 Secuencia de proteínas de fusión de LC/A-CPOP-H_N/A
 SEQ ID72 Secuencia de ADN de fusión de LC/A-CPOPv-H_N/A
 SEQ ID73 Secuencia de proteínas de fusión de LC/A-CPOPv-H_N/A
 SEQ ID74 Secuencia de ADN de la proteasa de IgA
 35 SEQ ID75 Secuencia de ADN de fusión de IgA-CPNv-H_N/A
 SEQ ID76 Secuencia de proteínas de fusión de IgA-CPNv-H_N/A
 SEQ ID77 Secuencia de ADN de FXa-HT

SEQ ID78 Secuencia de ADN de CPNv-A-FXa-HT

SEQ ID79 Secuencia de proteínas de fusión de CPNv-A-FXa-HT

SEQ ID80 Secuencia de ADN del dominio de translocación DR

SEQ ID81 Secuencia de ADN de CPLE-DT-A

5 SEQ ID82 Secuencia de proteínas de fusión de CPLE-DT-A

SEQ ID83 Secuencia de ADN de TeNT LC

SEQ ID84 Secuencia de ADN de CPNv-TENT LC

SEQ ID85 Secuencia de proteínas de fusión de CPNV-TeNT LC

SEQ ID86 Secuencia de ADN de grupo enlazador CPNvar-C

10 SEQ ID87 Secuencia de ADN de fusión de LC/C-CPNv-H_N/C (acc. C)

SEQ ID88 Secuencia de proteínas de fusión de LC/C-CPNv-H_N/C (acc. C)

Ejemplos

Ejemplo 1 - Preparación de clones de la estructura principal de LC/A y H_N/A

15 El siguiente procedimiento crea los fragmentos LC y H_N para su uso como estructura principal de componentes para expresión de fusión multidominio. Este ejemplo se basa en la preparación de un clon basado en serotipo A (SEQ ID1 y SEQ ID2), aunque los procedimientos y métodos son igualmente aplicables a los otros serotipos ilustrados por el listado de secuencias para el serotipo B (SEQ ID3 y SEQ ID4) y el serotipo C (SEQ ID5 y SEQ ID6)].

Preparación de vectores de clonación y de expresión

20 pCR 4 (Invitrogen) es el vector de clonación estándar escogido, seleccionado debido a la ausencia de secuencias de restricción en el vector y los sitios de cebadores de secuenciación adyacentes para una fácil confirmación de la construcción. El vector de expresión se basa en el vector de expresión de pMAL (NEB), que tiene las secuencias de restricción deseadas en el sitio de clonación múltiple en la orientación correcta para la inserción de la construcción (*Bam*HI-*Sal*I-*Pst*I-*Hin*dIII). Se ha eliminado un fragmento del vector de expresión para crear un plásmido no movilizable y se ha introducido una variedad de diferentes marcas de fusión para aumentar las opciones de purificación.

25

Preparación de la inserción de proteasa (p. ej., LC/A)

La LC/A (SEQ ID1) se crea mediante una de dos formas:

30 La secuencia de ADN se diseña por traducción inversa de secuencias de aminoácidos de LC/A [obtenidos de fuentes de bases de datos de disposición libre como GenBank (nº de entrada P10845) o Swissprot (lugar de entrada BX1_CLOBO) usando una de entre una variedad de herramientas de programa de traducción inversa (por ejemplo, traducción inversa de *E. coli* EditSeq best (DNASTAR Inc.) o herramienta Backtranslation v2.0 (Entelechon)]. Las secuencias de reconocimiento *Bam*HI/*Sal*I se incorporan en los extremos 5' y 3' respectivamente de la secuencia, que mantiene el marco de lectura correcto. La secuencia de ADN es rastreada (usando un programa como MapDraw, DNASTAR Inc.) para secuencias de escisión de enzimas de restricción incorporadas durante la traducción inversa. Cualquier secuencia de escisión que se encuentre en común con las requeridas por el sistema de clonación se elimina manualmente de la secuencia de codificación propuesta que asegura que el uso de codones de *E. coli* común se mantiene. El uso de codones de *E. coli* se evalúa por referencia a programas de software como Graphical Codon Usage Analyser (Geneart), y el contenido de %GC y la proporción del uso de codones se evalúan por referencia a tablas de uso de codones publicadas (por ejemplo, GenBank Release 143, 13 de septiembre de 2004).

40 Esta secuencia de ADN optimizada que contiene el marco de lectura abierta (ORF) de LC/A es sintetizada entonces comercialmente (por ejemplo, por Entelechon, Geneart o Sigma-Genosys) y se proporciona en el vector pCR 4.

35

40

El método alternativo consiste en usar amplificación de PCR a partir de una secuencia de ADN existente con las secuencias de enzimas de restricción *Bam*HI y *Sal*I incorporadas en los cebadores de PCR 5' y 3' respectivamente. Los cebadores de oligonucleótidos complementarios son sintetizados químicamente por un proveedor (por ejemplo, MWG o Sigma-Genosys), de manera que cada par tiene la capacidad de hibridarse con las cadenas opuestas (extremos 3' que apuntan cada uno "hacia" el otro) flanqueando la extensión de ADN diana de *Clostridium*, un oligonucleótido para cada una de las dos cadenas de ADN. Para generar un producto de PCR se mezcla el par de cebadores de oligonucleótidos cortos específicos para la secuencia de ADN de *Clostridium* con el molde de ADN de *Clostridium* y otros componentes de reacción y se colocó en una máquina (la 'máquina de PCR') que puede cambiar la temperatura de incubación del tubo de reacción automáticamente, con un ciclo entre aproximadamente 94°C (para

50

desnaturalización), 55°C (para reasociación de oligonucleótidos), y 72°C (para síntesis). Otros reactivos requeridos para la amplificación de un producto de PCR incluyen una ADN polimerasa (como *Taq* o *Pfu* polimerasa), construyendo cada uno de los cuatro bloques dNTP de nucleótido de ADN en cantidades equimolares (50-200 µM) y un tampón apropiado para la enzima optimizada para concentración de Mg²⁺ (0,5-5 mM).

- 5 El producto de amplificación se clona en pCR 4 usando clonación TOPO TA para productos de PCR *Taq* o clonación Zero Blunt TOPO para productos de PCR *Pfu* (los dos kits disponibles comercialmente en Invitrogen). El clon resultante es comprobado por secuenciación. A continuación se elimina cualquier secuencia de restricción adicional que no es compatible con el sistema de clonación usando mutagénesis dirigida al sitio [por ejemplo, usando Quickchange (Stratagene Inc.)].

- 10 Preparación de la inserción de translocación (p. ej., H_N)

El H_N/A (SEQ ID2) se crea mediante una de dos formas posibles:

- 15 La secuencia de ADN se diseña por traducción inversa de las secuencias de aminoácidos de H_N/A [obtenidas de fuentes de bases de datos de disposición libre como GenBank (nº de entrada P10845) o Swissprot (lugar de entrada BXA1_CLOBO)] usando una de entre una variedad de herramientas de programa de traducción inversa [por ejemplo traducción inversa de *E. coli* EditSeq best (DNASTAR Inc.), o herramienta Backtranslation v2.0 (Entelechon)]. Una secuencia de restricción de *Pst*I añadida al extremo N y *Xba*I-codón de detención-*Hind*III al extremo C asegura que el marco de lectura correcto se mantiene. La secuencia de ADN se rastrea (usando un programa como MapDraw, DNASTAR Inc.) para secuencias de escisión de enzimas de restricción incorporadas durante la traducción inversa. Cualquier secuencia que se encuentre común a las requeridas por el sistema de clonación es eliminada manualmente de la secuencia de codificación propuesta que asegura que el uso de codones de *E. coli* común se mantiene. El uso de codones de *E. coli* se evalúa por referencia a programas de software como Graphical Codon Usage Analyser (Geneart), y el contenido de %GC y la proporción del uso de codones se evalúa por referencia a tablas de uso de codones publicadas (por ejemplo, GenBank Release 143, 13 de septiembre de 2004). Esta secuencia de ADN optimizada es sintetizada entonces comercialmente (por ejemplo, por Entelechon, Geneart o Sigma-Genosys) y se proporciona en el vector pCR 4.

- 20 El método alternativo consiste en usar amplificación de PCR de una secuencia de ADN existente con las secuencias de enzimas de restricción *Pst*I y *Xba*I-codón de detención-*Hind*III incorporadas en los cebadores de PCR 5' y 3' respectivamente. La amplificación de PCR se realiza como se describe antes. El producto de PCR se inserta en el vector pCR 4 y se verifica por secuenciación. A continuación se elimina cualquier secuencia de restricción adicional que no es compatible con el sistema de clonación usando mutagénesis dirigida al sitio [por ejemplo usando Quickchange (Stratagene Inc.)].

- 30 Ejemplo 2 - Preparación de una proteína de fusión de LC/A-nociceptina-H_N/A (la nociceptina está en el extremo N de la cadena H_N)

Preparación de la inserción grupo enlazador-nociceptina-separador

- 35 El grupo enlazador de LC-H_N puede diseñarse desde el principio, usando la información de secuencias existente para el grupo enlazador como molde. Por ejemplo, el grupo enlazador del serotipo A (en este caso definido como región polipeptídica interdominio que existe entre las cisteínas del puente de disulfuro entre LC y H_N) tiene una longitud de 23 aminoácidos y tiene la secuencia VRGIITSKTKSLDKGYNKALNDL. Dentro de esta secuencia, se entiende que la activación proteolítica en la naturaleza conduce a un dominio H_N que tiene un extremo N de la secuencia ALNDL. Esta información de secuencia está disponible libremente en fuentes de bases de datos disponibles como GenBank (nº de entrada P10845) o Swissprot (lugar de entrada BXA1_CLOBO). En este grupo enlazador se incorpora un sitio de Factor Xa, nociceptina y separador; y usando una de entre una variedad de herramientas de programa de traducción inversa [por ejemplo traducción inversa de *E. coli* EditSeq best (DNASTAR Inc.), o herramienta Backtranslation v2.0 (Entelechon)], se determina la secuencia de ADN que codifica la región grupo enlazador-ligando-separador. A continuación se incorporan los sitios de restricción en la secuencia de ADN y puede disponerse como *Bam*HI-*Sal*I-grupo enlazador-sitio de proteasa-nociceptina-*Nhe*I-separador-*Spe*I-*Pst*I-*Xba*I-codón de detención-*Hind*III (SEQ ID7). Es importante asegurar que el marco de lectura correcto se mantiene para el separador, la nociceptina y las secuencias de restricción y que la secuencia *Xba*I no está precedida por las bases, TC, lo que daría como resultado la metilación DAM. La secuencia de ADN se rastrea en busca de incorporación de secuencias de restricción, y cualquier secuencia adicional se elimina manualmente de la secuencia restante que asegura que el uso de codones de *E. coli* común se mantiene. El uso de codones de *E. coli* se evalúa por referencia a programas de software como Graphical Codon Usage Analyser (Geneart), y el contenido de %GC y la proporción del uso de codones se evalúan por referencia a tablas de uso de codones publicadas (por ejemplo, GenBank Release 143, 13 de septiembre de 2004). Esta secuencia de ADN optimizada es sintetizada entonces comercialmente (por ejemplo, por Entelechon, Geneart o Sigma-Genosys) y se proporciona en el vector pCR 4.

- 55 Preparación de fusión de LC/A-nociceptina-H_N/A

Con el fin de crear la construcción LC-grupo enlazador-nociceptina-separador-H_N (SEQ ID13), el vector pCR 4 que codifica el grupo enlazador (SEQ ID7) se escinde con enzimas de restricción *Bam*HI + *Sal*I. Este vector escindido

sirve a continuación como el vector receptor para inserción y ligación de ADN LC/A (SEQ ID1) escindido con *Bam*HI + *Sa*II. A continuación se escinde el ADN del plásmido resultante con enzimas de restricción *Pst*I + *Xba*I y sirve como el vector receptor para la inserción y ligación del ADN de H_N/A (SEQ ID2) escindido con *Pst*I + *Xba*I. La construcción final contiene el ORF de LC-grupo enlazador-nociceptina-separador-H_N (SEQ ID13) para transferencia en vectores de expresión para que la expresión dé como resultado una proteína de fusión de la secuencia ilustrada en SEQ ID14.

Ejemplo 3 - Preparación de una proteína de fusión de nociceptina-LC/A-H_N/A (la nociceptina está en el extremo N de LC-cadena)

La estructura principal de LC/A-H_N/A se construye como se describe en el Ejemplo 2 usando el grupo enlazador de serotipo A sintetizado con la adición de un sitio del Factor Xa para la activación, dispuesto como *Bam*HI-*Sa*II-grupo enlazador-sitio de proteasa-grupo enlazador-*Pst*I-*Xba*I-codón de detención-*Hind*III (SEQ ID8). La estructura principal de LC/A-H_N/A y la inserción de nociceptina de presentación en el extremo N sintetizada (SEQ ID9) se escinden con enzimas de restricción *Bam*HI + *Hind*III, se purifican con gel y se ligan entre sí para crear una nociceptina-separador-LC-grupo enlazador-H_N. A continuación se corta el ORF (SEQ ID15) usando enzimas de restricción *Ava*I + *Xba*I para su transferencia en vectores de expresión para que la expresión dé como resultado una proteína de fusión de la secuencia ilustrada en SEQ ID16.

Ejemplo 4 - Preparación de una proteína de fusión de LC/C-nociceptina-H_N/C

Siguiendo los métodos usados en los Ejemplos 1 y 2, LC/C (SEQ ID5) y H_N/C (SEQ ID6) se crean y se insertan en el grupo enlazador del serotipo C dispuesto como *Bam*HI-*Sa*II-grupo enlazador-sitio de proteasa-nociceptina-*Nhe*I-separador-*Spe*I-*Pst*I-*Xba*I-codón de detención-*Hind*III (SEQ ID10). La construcción final contiene el ORF de LC-grupo enlazador-nociceptina-separador-HN (SEQ ID17) para la expresión como una proteína de la secuencia ilustrada en SEQ ID18.

Ejemplo 5 - Preparación de una proteína de fusión de LC/C-nociceptina-H_N/C con una secuencia de activación de serotipo A

Siguiendo los métodos usados en los Ejemplos 1 y 2, LC/C (SEQ ID5) y H_N/C (SEQ ID6) se crean y se insertan en el grupo enlazador de serotipo A dispuesto como *Bam*HI-*Sa*II-grupo enlazador-sitio de proteasa-nociceptina-*Nhe*I-separador-*Spe*I-*Pst*I-*Xba*I-codón de detención-*Hind*III (SEQ ID7). La construcción final contiene el ORF de LC-grupo enlazador-nociceptina-separador-HN (SEQ ID19) para la expresión como una proteína de la secuencia ilustrada en SEQ ID20.

Ejemplo 6 - Preparación de una proteína de fusión de LC/A-met encefalina-H_N/A

Debido al pequeño tamaño, de cinco aminoácidos, del ligando de met-encefalina LC/A-met encefalina-H_N/A fusión se crea por mutagénesis dirigida al sitio [por ejemplo usando Quickchange (Stratagene Inc.)] usando la fusión de LC/A-nociceptina-H_N/A (SEQ ID13) como molde. Se diseñan oligonucleótidos que codifican el péptido YGGFM met-encefalina, que asegura que el uso estándar de codones de *E. coli* se mantiene y no se incorporan sitios de restricción adicionales, flanqueados por secuencias complementarias a la región del grupo enlazador de la fusión de LC/A-nociceptina-H_N/A (SEQ ID13) a cualquier lado de la sección de nociceptina. El producto de SDM se verifica por secuenciación y la construcción final que contiene el ORF de LC-grupo enlazador-met encefalina-separador-H_N (SEQ ID21) para la expresión como una proteína de la secuencia ilustrada en SEQ ID22.

Ejemplo 7 - Preparación de una proteína de fusión de LC/A-β endorfina-H_N/A

Siguiendo los métodos usados en los Ejemplos 1 y 2, LC/A (SEQ ID1) y H_N/A (SEQ ID2) se crean y se insertan en el grupo enlazador de β endorfina del serotipo A dispuesto como *Bam*HI-*Sa*II-grupo enlazador-sitio de proteasa-β endorfina-*Nhe*I-separador-*Spe*I-*Pst*I-*Xba*I-codón de detención-*Hind*III (SEQ ID11). La construcción final contiene el ORF de LC-grupo enlazador-β endorfina-separador-H_N (SEQ ID23) para la expresión como una proteína de la secuencia ilustrada en SEQ ID24.

Ejemplo 8 - Preparación de una proteína de fusión de LC/A-variante de nociceptina-H_N/A

Siguiendo los métodos usados en los Ejemplos 1 y 2, LC/A (SEQ ID1) y H_N/A (SEQ ID2) se crean y se insertan en el grupo enlazador de variante de nociceptina del serotipo A dispuesto como *Bam*HI-*Sa*II-grupo enlazador-sitio de proteasa-variante de nociceptina-*Nhe*I-separador-*Spe*I-*Pst*I-*Xba*I-codón de detención-*Hind*III (SEQ ID12). La construcción final contiene el ORF de LC-grupo enlazador-variante de nociceptina-separador-H_N (SEQ ID25) para la expresión como una proteína de la secuencia ilustrada en SEQ ID26.

Ejemplo 9 - Método de purificación para la proteína de fusión de LC/A-nociceptina-H_N/A

Tubo Defrost falcon que contiene 25 ml de HEPES 50 mM pH 7,2, NaCl 200 mM y aproximadamente 10 g de pasta de células BL21 de *E. coli*. Se lleva la pasta celular descongelada hasta 80 ml con HEPES 50 mM pH 7,2, NaCl 200 mM y se somete a sonicación en hielo 30 segundos sí, 30 segundos no durante 10 ciclos a una potencia de 22

micrómetros que asegura que la muestra se mantiene fría. Se centrifugan las células lisadas a 18 000 rpm y 4°C durante 30 minutos. Se carga el sobrenadante en una carga de NiSO₄ 0,1 M Columna de quelación (es suficiente una columna de 20-30 ml) equilibrada con HEPES 50 mM pH 7,2, NaCl 200 mM. Usando un gradiente escalonado de imidazol 10 y 40 mM, se lava la proteína ligada inespecífica y se eluye la proteína de fusión con imidazol 100 mM. Se dializa la proteína de fusión eluida frente a 5 L de HEPES 50 mM pH 7,2, NaCl 200 mM a 4°C durante toda la noche y se mide la DO de la proteína de fusión dializada. Se añade 1 unidad de factor Xa por 100 µg de proteína de fusión se incuba a 25°C en estático durante toda la noche. Se carga en una carga de NiSO₄ 0,1 M. Columna de quelación (es suficiente una columna de 20-30 ml) equilibrada con HEPES 50 mM pH 7,2, NaCl 200 mM. Se lava la columna a la línea de referencia con HEPES 50 mM pH 7,2, NaCl 200 mM. Usando un gradiente escalonado de imidazol 10 y 40 mM, se lava la proteína ligada inespecífica y se eluye la proteína de fusión con imidazol 100 mM. Se dializa la proteína de fusión eluida frente a 5 L de HEPES 50 mM pH 7,2, NaCl 200 mM a 4°C durante toda la noche y se concentra la fusión a aproximadamente 2 mg/ml, se divide la muestra en partes alícuotas y se congela a -20°C. Se somete a ensayo la proteína purificada usando DO, BCA, análisis de pureza y evaluaciones SNAP-25.

Ejemplo 10 - Confirmación de actividad agonista de RG por medida de la liberación de sustancia P a partir de cultivos neuronales celulares

Materiales

El valor EIA de la sustancia P se obtiene de R&D Systems, RU.

Métodos

Los cultivos neuronales primarios de GRDe se establecen como se describe anteriormente (Duggan et al., 2002). La liberación de sustancia P desde los cultivos se evalúa por EIA, esencialmente como se describe anteriormente (Duggan et al., 2002). El RG de interés se añade a los cultivos neuronales (establecidos durante al menos 2 semanas antes del tratamiento); los cultivos de control se realizan en paralelo por adición de vehículo en lugar de RG. La liberación estimulada (KCl 100 mM) y basal, junto con contenido de lisado celular total, de sustancia P se obtienen para los cultivos de control y tratados con RG. La inmunorreactividad de la sustancia P se mide usando Kits de Inmunoensayo de Enzimas de la Sustancia P (Cayman Chemical Company, USA o R&D Systems, RU) según las instrucciones del fabricante.

La cantidad de Sustancia P liberada por las células neuronales en presencia del RG de interés se compara con la liberación obtenida en presencia y ausencia de KCl 100 mM. La estimulación de liberación de Sustancia P por el RG de interés por encima de la liberación basal establece que el RG de interés es un "ligando de agonista" como se define en la presente memoria descriptiva. Si se desea la estimulación de la liberación de Sustancia P por el RG de interés puede compararse con la curva de liberación de Sustancia P estándar producida usando ligando del receptor de ORL-1 natural, la nociceptina (Tocris).

Ejemplo 11 - Confirmación de activación de receptor ORL₁ mediante medida de la producción de cAMP estimulada por forskolina

La confirmación de que un RG dado está actuando por medio del receptor ORL₁ se proporciona mediante el ensayo siguiente, en la que se evalúa la capacidad de RG para inhibir la producción de cAMP estimulada por forskolina.

Materiales

[³H]adenina y [¹⁴C]cAMP se obtienen de GE Healthcare

Métodos

El ensayo se realiza esencialmente como han descrito anteriormente Meunier et al. [Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like receptor ORL₁. Nature 377: 532-535, 1995] en células de CHO transfectadas intactas sembradas en placas de plástico de 24 pocillos.

Se añade a las células [3H]adenina (1,0 uni) en 0,4 ml de medio de cultivo. Las células se mantienen a 37°C durante 2 h para permitir que la adenina se incorpore en la reserva de ATP intracelular. Después de 2 h, las células se lavan una vez con tampón de incubación que contiene: NaCl 130 mM, KCl 4,8 mM, KH₂PO₄ 1,2 mM, CaCl₂ 1,3 mM, MgSO₄ 1,2 mM, glucosa 10 mM, 1 mg/ml de suero de albúmina bovino y HEPES 25 µM pH 7,4, y se sustituyen por tampón que contiene forskolina (10 mM) e isobutilmetilxantina (50 mM) con o sin el RG de interés. Después de 10 min, se aspira el medio y se sustituye por 0,5 ml de HCl 0,2 M. Aproximadamente 1.000 cpm de [¹⁴C]cAMP se añade a cada pocillo y se usa como un patrón interno. A continuación se transfiere el contenido de los pocillos a columnas de 0,65 g de polvo de alúmina seco. Las columnas se eluyen con 4 ml de HCl 5 mM, 0,5 ml de acetato de amonio 0,1 M, después dos mililitros adicionales de acetato de amonio. El eluato final se recoge en viales de centelleo y se cuentan los valores de ¹⁴C y tritio. Se corrigen las cantidades recogidas para recuperación de [¹⁴C]cAMP. Los RG que son agonistas en el receptor ORL₁ provocan una reducción en el nivel de cAMP producido en respuesta a forskolina.

Ejemplo 12 - Confirmación de la activación del receptor ORL₁ usando un ensayo funcional de unión a GTP γ S

La confirmación que un RG dado actúa por medio del receptor ORL₁ se proporciona también mediante el ensayo siguiente, un ensayo funcional de unión a GTP γ S.

Materiales

5 [³⁵S]GTP γ S se obtiene de GE Healthcare

Las perlas recubiertas por aglutinina de germen de trigo (SPA) se obtienen de GE Healthcare

Métodos

10 Este ensayo se realiza esencialmente como se describe en Traynor y Nahorski [Modulation by m-opioid agonists of guanosine-5-O-(3-[³⁵S]thio)triphosphate binding to membranes from human neuroblastoma SH-SY5Y cells. Mol. Pharmacol. 47: 848-854, 1995].

Se raspan las células de las placas de cultivo de tejidos en HEPES 20 mM, ácido etilendiaminotetraacético 1 nM, y después se centrifuga a 500 x g durante 10 min. Las células se vuelven a suspender en este tampón y se homogeneiza con un homogeneizador Polytron.

15 Se centrifuga el producto de homogeneización a 27.000 x g durante 15 min, y se vuelve a suspender el sedimento en tampón A, que contiene: HEPES 20 mM, MgCl₂ 10 mM, NaCl 100 mM, pH 7,4. Se vuelve a centrifugar la suspensión a 20,000 x g y se suspende una vez más en tampón A. Para el ensayo de unión, se incuban membranas (8-15 μ g de proteína) con [³⁵S]GTP S (50 pM), GDP (10 μ M), con y sin el RG de interés, en un volumen total de 1,0 ml, durante 60 min a 25°C. Las muestras se filtran en filtros de fibra de vidrio y se cuentan como se describe para los ensayos de unión.

20 Ejemplo 13 - Preparación de una proteína de fusión de LC/A-nociceptina-H_N/A (la nociceptina está en el extremo N de la cadena H_N)

La inserción del grupo enlazador-nociceptina-separador se prepara como se describe en el Ejemplo 2.

Preparación de fusión de LC/A-nociceptina-H_N/A

25 Con el fin de crear la construcción LC-grupo enlazador-nociceptina-separador-H_N (SEQ ID13), el vector pCR 4 que codifica el grupo enlazador (SEQ ID7) se escinde con las enzimas de restricción *Bam*HI + *Sal*I. Este vector escindido sirve a continuación como receptor de inserción y ligación de ADN de LC/A (SEQ ID1) también escindido con *Bam*HI + *Sal*I. El ADN del plásmido resultante se escinde a continuación con enzimas de restricción *Bam*HI + *Hind*III y el fragmento de LC/grupo enlazador A insertado en el vector escindido de forma similar que contiene un único sitio de clonación múltiple para *Bam*HI, *Sal*I, *Pst*I e *Hind*III como el vector pMAL (NEB). A continuación se escinde el ADN de H_N/A (SEQ ID2) con enzimas de restricción *Pst*I + *Hind*III y se inserta en la construcción escindida de forma similar pMALLC/grupo enlazador A. La construcción final contiene el ORF de LC-grupo enlazador-nociceptina-separador-H_N (SEQ ID13) para la expresión como una proteína de la secuencia ilustrada en SEQ ID14.

30 Ejemplo 14 - Preparación de una proteína de fusión de nociceptina-LC/A-H_N/A (nociceptina está en el extremo N de la cadena LC)

35 Con el fin de crear la construcción nociceptina-separador-LC/A-H_N/A, un grupo enlazador de serotipo A con la adición de un sitio de Factor Xa para su activación, dispuesto como *Bam*HI-*Sal*I-grupo enlazador-sitio de proteasa-grupo enlazador-*Pst*I-*Xba*I-codón de detención-*Hind*III (SEQ ID8) se sintetiza como se describe en el Ejemplo 13. El vector pCR 4 que codifica el grupo enlazador se escinde con enzimas de restricción *Bam*HI + *Sal*I. Este vector escindido sirve entonces como receptor para inserción y ligación de ADN de LC/A (SEQ ID1) también escindido con *Bam*HI + *Sal*I. El ADN de plásmido resultante se escinde a continuación con enzimas de restricción *Bam*HI + *Hind*III y el fragmento de LC/grupo enlazador A insertado en un vector escindido de forma similar que contiene la inserción de nociceptina de presentación en el extremo N sintetizada (SEQ ID9). Esta construcción se escinde a continuación con *Ava*I + *Hind*III y se inserta en un vector de expresión como el plásmido pMAL (NEB). El ADN de H_N/A (SEQ ID2) se escinde a continuación con enzimas de restricción *Pst*I + *Hind*III y se inserta en la construcción escindida de forma similar como pMAL-nociceptina-LC/grupo enlazador A. La construcción final contiene el ORF de nociceptina-separador-LC/A-H_N/A (SEQ ID51) para la expresión como una proteína de la secuencia ilustrada en SEQ ID52.

40 Ejemplo 15 - Preparación y purificación de una proteína de fusión de la familia LC/A-nociceptina-H_N/A con longitud de separador variable

50 Usando la misma estrategia que se emplea en el Ejemplo 2, se preparó un intervalo de grupos enlazadores de ADN que codificaban nociceptina y contenido de separación variable. Usando una de entre una variedad de herramientas de programa de traducción inversa [por ejemplo traducción inversa de *E. coli* EditSeq best (DNASTAR Inc.), o herramienta Backtranslation v2.0 (Entelechon)], se determina la secuencia de ADN que codifica la región de grupo enlazador-ligando-separador.

A continuación se incorporan los sitios de restricción en la secuencia de ADN y pueden disponerse como *Bam*HI-*Sal*I-grupo enlazador-sitio de proteasa -nociceptina-*Nhe*I-separador-*Spe*I-*Pst*I-*Xba*I-codón de detención-*Hind*III (SEQ ID53 a SEQ ID57). Es importante asegurar que el marco de lectura correcto se mantiene para el separador, la nociceptina y las secuencias de restricción y que la secuencia de *Xba*I no está antecedida por las bases, RG que daría como resultado la metilación DAM. La secuencia de ADN se rastrea en cuanto a la incorporación de secuencias de restricción y se elimina cualquier secuencia adicional manualmente de la secuencia restante que asegura que el uso de codones de *E. coli* comunes se mantiene. El uso de codones de *E. coli* se evalúa por referencia a programas de software como Graphical Codon Usage Analyser (Geneart), y el contenido de %GC y la proporción del uso de codones se evalúan por referencia a tablas de uso de codones publicadas (por ejemplo, GenBank Release 143, 13 de septiembre de 2004). Esta secuencia de ADN optimizada es sintetizada entonces comercialmente (por ejemplo, por Entelechon, Geneart o Sigma-Genosys) y se proporciona en el vector pCR 4.

Los separadores que se crearon incluían:

Tabla 1

Código	Secuencia de proteínas del grupo enlazador	SEQ ID del ADN del grupo enlazador
GS10	ALAGGGGSALVLQ	53
GS15	ALAGGGSGGGGSALVLQ	54
GS25	ALAGGGSGGGSGGGSGGGGSALVLQ	55
GS30	ALAGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGSALVLQ	56
HX27	ALAAEAAAKEAAAKEAAAKAGGGGSALVLQ	57

A modo de ejemplo, con el fin de crear la construcción de fusión de LC/A-CPN(GS15)-H_N/A (SEQ ID58), el vector pCR 4 que codifica el grupo enlazador (SEQ ID54) se escinde con enzimas de restricción *Bam*HI + *Sal*I. Este vector escindido actúa a continuación como vector receptor para inserción y ligación de ADN de LC/A (SEQ ID1) también escindido con *Bam*HI + *Sal*I. El ADN de plásmido resultante se escinde a continuación con enzimas de restricción *Bam*HI + *Hind*III y el fragmento LC/grupo enlazador A insertado en un vector escindido de forma similar que contiene un único sitio de clonación múltiple para *Bam*HI, *Sal*I, *Pst*I e *Hind*III como el vector pMAL (NEB). El ADN de H_N/A (SEQ ID2) se escinde a continuación con enzimas de restricción *Pst*I + *Hind*III y se inserta en la construcción de pMAL-LC/grupo enlazador A escindida de forma similar. La construcción final contiene el ORF de LC/A-CPN(GS15)-H_N/A (SEQ ID58) para la expresión como una proteína de la secuencia ilustrada en SEQ ID59.

Como ejemplo adicional, para crear la construcción de fusión de LC/A-CPN(GS25)-H_N/A (SEQ ID60), el vector pCR 4 que codifica el grupo enlazador (SEQ ID55) se escinde con enzimas de restricción *Bam*HI + *Sal*I. Este vector escindido sirve a continuación como vector receptor para la inserción y ligación de ADN de LC/A (SEQ ID1) escindido con *Bam*HI + *Sal*I. El ADN de plásmido resultante se escinde a continuación con enzimas de restricción *Bam*HI + *Hind*III y el fragmento LC/grupo enlazador A insertado en un vector escindido de forma similar que contiene un único sitio de clonación múltiple para *Bam*HI, *Sal*I, *Pst*I e *Hind*III como el vector pMAL (NEB). El ADN de H_N/A (SEQ ID2) se escinde a continuación con enzimas de restricción *Pst*I + *Hind*III y se inserta en la construcción pMAL-LC/grupo enlazador A escindida de forma similar. La construcción final contiene el ORF de LC/A-CPN(GS25)-H_N/A (SEQ ID60) para la expresión como una proteína de la secuencia ilustrada en SEQ ID61.

Las variantes de la fusión de LC/A-CPN-H_N/A que consiste en GS10, GS30 y HX27 se crean de forma similar. Usando la metodología de purificación descrita en el Ejemplo 9, la proteína de fusión se purifica a partir de pasta celular de *E. coli*. La figura 9 ilustra el producto purificado obtenido en el caso de LC/A-CPN(GS10)-H_N/A, LC/A-CPN(GS15)-H_N/A, LC/A-CPN(GS25)-H_N/A, LC/ACP(N(GS30)-H_N/A y LC/A-CPN(HX27)-H_N/A.

Ejemplo 16 - Evaluación de la eficacia *in vitro* de una fusión de LC/A-nociceptina-H_N/A

La proteína de fusión se preparó según los Ejemplos 2 y 9 se evaluó en el modelo de GRDe de células neuronales.

Los ensayos para la inhibición de la liberación de sustancia P y la escisión de SNAP-25 se ha comunicado anteriormente (Duggan et al., 2002, J. Biol. Chem., 277, 34846-34852). Brevemente, se recogen ganglios de las raíces dorsales neuronas de ratas Sprague-Dawley fetales de 15 días y células disociadas sembradas en placas de 24 pocillos recubiertas con Matrigel a una densidad de 1×10^6 células/pocillo. Un día después de la siembra se tratan las células con citosina β -D-arabinofuranósido 10 μ M durante 48 h. Las células se mantienen en medio esencial mínimo de Dulbecco suplementado con suero bovino fetal inactivado por calor al 5%, L-glutamina 5 mM, D-glucosa al 0,6%, suplemento B27 al 2% y 100 ng/ml de factor de crecimiento nervioso de factor murino 2.5S. Los cultivos se mantienen durante 2 semanas a 37°C en aire al 95%/CO₂ al 5% antes de la adición de materiales de ensayo.

La liberación de Sustancia P a partir de GRDe se evalúa por ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas. Brevemente, las células GRDe se lavan dos veces con solución salina equilibrada baja en potasio (BSS: KCl 5 mM, NaCl 137 mM, MgCl₂ 1,2 mM, glucosa 5 mM, KH₂PO₄ 0,44 mM, HEPES 20 mM, pH 7,4, CaCl₂ 2 mM). Las muestras basales se obtienen incubando cada pocillo durante 5 min con 1 ml de BSS baja en potasio. Después de la eliminación de este tampón, se estimula a las células para que liberen por incubación 1 ml de tampón rico en potasio (BSS como antes con modificación para incluir KCl 100 mM equilibrado isotómicamente con NaCl) durante 5 min. Se retiran todas las muestras en tubos en hielo antes del ensayo de sustancia P. Se preparan lisados celulares totales por adición de 250 μ l de ácido acético 2 M/ácido trifluoroacético al 0,1% para lisar las células, evaporación centrífuga y resuspensión en 500 μ l de tampón de ensayo. Se evalúan el contenido de sustancia P en las muestras diluidas. Se mide la inmunorreactividad de sustancia P usando Kits de Inmunoensayo Enzimático de Sustancia P (Cayman Chemical Company o R&D Systems) según las instrucciones del fabricante. La sustancia P se expresa en pg/ml con respecto a la curva estándar de sustancia P realizada en paralelo.

Se realizó SDS-PAGE y análisis de transferencia Western usando protocolos estándar (Novex). Se resolvieron las proteínas SNAP-25 en un gel de Tris/glicina poliacrilamida 12% (Novex) y posteriormente se transfirió a membrana de nitrocelulosa. Se sondearon las membranas con un anticuerpo monoclonal (SMI-81) que reconoce SNAP-25 escindido e intacto. La unión específica se visualizó usando anticuerpos secundarios conjugados con peroxidasa y un sistema de detección quimioluminiscente. La escisión de SNAP-25 se cuantificó mediante densitometría de barrido (Molecular Dynamics Personal SI, programa de análisis de datos ImageQuant). El porcentaje de escisión de SNAP-25 se calculó según la fórmula: (SNAP-25 escindido/(SNAP-25 escindido+intacto))x100.

Después de la exposición de las neuronas GRDe a una fusión de LC/A-nociceptina-H_N/A (denominada CPN-A), se observa la inhibición de la liberación de sustancia P y la escisión de SNAP-25 (Figura 10). Después de 24 h de exposición a la fusión, se consigue el 50% de la escisión máxima de SNAP-25 por una concentración de fusión de $6,3 \pm 2,5$ nM.

El efecto de la fusión se evalúa también en puntos temporales definidos después de una exposición de 16 h de GRDe a CPN-A. La Figura 11 ilustra la duración de acción prolongada de la proteína de fusión CPN-A, observándose todavía actividad mensurable 28 días después de la exposición.

Ejemplo 17 - Evaluación de la eficacia *in vitro* de una fusión de LC/A-variante de nociceptina H_N/A

La proteína de fusión preparada según los Ejemplos 8 y 9 se evaluó en el modo de células neuronales GRDe usando el método descrito en el Ejemplo 16.

Después de la exposición de neuronas GRDe a una fusión de LC/A-variante de nociceptina-H_N/A (denominada CPNv-A), se observa la inhibición de la liberación de sustancia P y la escisión de SNAP-25. Después de 24 h de exposición a la fusión, se consigue el 50% de escisión máxima de SNAP-25 por una concentración de fusión de $1,4 \pm 0,4$ nM (Figura 12).

El efecto de la fusión se evalúa también en puntos temporales definidos después de 16 h de exposición de GRDe a CPN-A. La Figura 13 ilustra la duración de acción prolongada de la proteína de fusión de CPN-A, observándose todavía actividad mensurable 24 días después de la exposición.

También se evalúa la capacidad de unión de la proteína de fusión de CPNv-A en comparación con la fusión de CPN-A. La Figura 14 ilustra los resultados de un experimento de competencia para determinar la eficacia de unión en el receptor ORL-1. Se demuestra que CPNv-A desplaza la [3H]-nociceptina, lo que confirma que el acceso al receptor es posible con el ligando en el formato de presentación central.

Ejemplo 18 - Preparación de una proteína de fusión de LC/A-variante de nociceptina-H_N/A que se activa por tratamiento con Enterocinasa

Siguiendo los métodos usados en los Ejemplos 1 y 2, LC/A (SEQ ID1) y H_N/A (SEQ ID2) se crean y se insertan en el grupo enlazador de variante de nociceptina de serotipo A dispuesto como *Bam*HI-*Sal*I-grupo enlazador-enterocinasa sitio de proteasa-variante de nociceptina-*Nhe*I-separador-*Spe*I-*Pst*I-*Xba*I-codón de detención-*Hind*III (SEQ ID62). La construcción final contiene las secuencias de ORF de LC-grupo enlazador-variante de nociceptina-separador-H_N (SEQ ID63) para la expresión como una proteína de la secuencia ilustrada en SEQ ID64. La proteína de fusión se denomina CPNv(Ek)-A. La Figura 15 ilustra la purificación de CPNv(Ek)-A a partir de *E. coli* siguiendo los métodos usados en el Ejemplo 9 pero usando Enterocinasa para la activación a 0,00064 μ g por 100 μ g de proteína de fusión.

Ejemplo 19 - Evaluación de la eficacia *in vitro* de una fusión de LC/A-variante de nociceptina-H_N/A que ha sido activada por tratamiento con enterocinasa

La CPNv(Ek)-A preparada en el Ejemplo 18 se obtiene en una forma purificada y se aplica al modelo celular GRDe para evaluar la escisión de SNAP-25 (usando la metodología del Ejemplo 16). La Figura 16 ilustra la escisión de SNAP-25 después de la exposición durante 24 h de GRDe a CPNv(Ek)-A. Se observa que la eficacia de la escisión es similar a la conseguida con el material escindido por Factor Xa, según se registra en el Ejemplo 17.

Ejemplo 20 - Preparación de una proteína de fusión de LC/C-variante de nociceptina-H_N/C con un grupo enlazador de activación de Factor Xa obtenido del serotipo A

5 Siguiendo los métodos usados en el Ejemplo 4, LC/C (SEQ ID5) y H_N/C (SEQ ID6) se crean y se insertan en el grupo enlazador de variante de nociceptina de serotipo A dispuesto como *Bam*HI-*Sa*II-grupo enlazador-variante de nociceptina-*Nhe*I-separador-*Spe*I-*Pst*I-*Xba*I-codón de detención-*Hind*III (SEQ ID65). La construcción final contiene las secuencias de ORF de LC-grupo enlazador-variante de nociceptina-separador-H_N (SEQ ID66) para la expresión como una proteína de la secuencia ilustrada en SEQ ID67. La proteína de fusión se denomina CPNv-C (acc. A). La Figura 17 ilustra la purificación de CPNv-C (acc. A) a partir de *E. coli* siguiendo los métodos usados en el Ejemplo 9.

Ejemplo 21 - Evaluación de la eficacia *in vitro* de una proteína de fusión de LC/C-variante de nociceptina-H_N/C

10 Siguiendo los métodos usados en el Ejemplo 9, la CPNv-C (acc. A) preparada en el Ejemplo 20 se obtiene en una forma purificada y se aplica al modelo celular GRDe para evaluar la escisión de SNAP-25 (usando la metodología del Ejemplo 16). Después de una exposición durante 24 h a la fusión, se obtiene un 50% de escisión de sintaxina máxima mediante una concentración de fusión de $3,1 \pm 2,0$ nM. La Figura 18 ilustra la escisión de sintaxina después de la exposición durante 24 h de GRDe a CPNv-C (acc. A).

15 Ejemplo 22 - Evaluación de la eficacia *in vivo* de una fusión de LC/A-nociceptina-H_N/A

20 Se evalúa la capacidad de una fusión de LC/A-nociceptina-H_N/A (CPN/A) para inhibir una alodinia mecánica aguda inducida por la capsaicina después de inyección intraplantar subcutánea en la pata trasera de una rata. En los animales de ensayo se evalúa la frecuencia de retirada de la pata (%FRP) en respuesta a una serie de estímulos de filamento de Von Frey de 10 g (10 estímulos x 3 ensayos) antes de la inclusión en el estudio, después de tratamiento subcutáneo con CPN/A pero antes de capsaicina, y tras provocación con capsaicina después de inyección de CPN/A (media de respuestas a 15' y 30'). La provocación con capsaicina se consigue por inyección de 10 µL de una solución al 0,3%. Se preparan diluciones de muestra en BSA/suero salino al 0,5%. La Figura 19 ilustra la reversión de la alodinia mecánica que se consigue por pre-tratamiento de los animales con un intervalo de concentraciones de fusión de LC/A-nociceptina-H_N/A.

25 Se evalúa la capacidad de una fusión de LC/A-nociceptina-H_N/A (CPN/A) para inhibir la alodinia mecánica (táctil) inducida por estreptozotocina (STZ) en ratas. La alodinia mecánica inducida por STZ en ratas se consigue por inyección de estreptozotocina (i.p. o i.v.) que produce la destrucción de las células β pancreáticas lo que conduce a la pérdida de producción de insulina, con estrés metabólico concomitante (hiperglucemia e hiperlipidemia). De este modo, la STZ induce diabetes tipo I. Además, el tratamiento con STZ conduce al desarrollo progresivo de neuropatía, que sirve como modelo de dolor crónico con hiperalgesia y alodinia que puede reflejar signos observados en personas diabéticas (neuropatía diabética periférica).

30 Se tratan ratas Sprague-Dawley macho (250-300 g) con 65 mg/kg de STZ en tampón de citrato (I.V.) y se mide la glucosa y los lípidos en sangre semanalmente para definir el buen funcionamiento del modelo. Se mide el umbral de retirada de la pata (URP) en respuesta a una serie de estímulos de filamento de Von Frey durante un periodo de tiempo. Se dice que se establece la alodinia cuando el URP en dos fechas de ensayo consecutivas (separadas por 1 semana) mide menos de 6 g en la escala. En este punto, se aleatoriza a las ratas en un grupo de suero salino (control de eficacia negativo), un grupo de gabapentina (control de eficacia positivo) o un grupo de ensayo (CPN/A). Se inyectan materiales de ensayo (20-25 µl) por vía subcutánea como una única inyección (excepto gabapentina) y se mide el URP 1 día después del tratamiento y después periódicamente durante un periodo de 2 semanas. Diariamente se inyecta gabapentina (30 mg/kg i.p. @ 3 ml/kg de volumen de inyección), 2 horas antes del inicio del ensayo de URP. La Figura 20 ilustra la reversión de la alodinia conseguida por pre-tratamiento de los animales con 750 ng de CPN/A. Los datos se obtuvieron durante un periodo de 2 semanas después de una única inyección de CPN/A

Ejemplo 23 - Evaluación de la eficacia *in vivo* de una fusión de LC/A-variante de nociceptina-H_N/A

45 Se evalúa la capacidad de una fusión de LC/A-variante de nociceptina-H_N/A (CPNv/A) para inhibir la alodinia mecánica inducida por capsaicina después de inyección intraplantar subcutánea en la pata trasera de una rata. En los animales de ensayo se evalúa la frecuencia de retirada de la pata (%FRP) en respuesta a una serie de estímulos de filamento de Von Frey de 10 g (10 estímulos x 3 ensayos) antes de la inclusión en el estudio (Pretratamiento); después de tratamiento intraplantar subcutáneo con CPNv/A pero antes de capsaicina (Pre-CAP); y posteriormente a la inyección de provocación de capsaicina de CPNv/A (media de respuestas a 15' y 30'; CAP). La provocación con capsaicina se consigue por inyección de 10 µL de una solución al 0,3%. Se preparan diluciones de muestra en BSA/suero salino al 0,5%.

55 La Figura 21 ilustra la reversión de alodinia que se consigue por pre-tratamiento de los animales con un intervalo de concentraciones de fusión de LC/A-variante de nociceptina-H_N/A en comparación con la reversión conseguida con la adición de fusión de LC/A-nociceptina-H_N/A. Estos datos se expresan como un diferencial de frecuencia de retirada de la pata normalizado, en el que la diferencia entre la respuesta máxima (post-capsaicina) y la respuesta de base (pre-capsaicina) se expresa en forma de porcentaje. Con este análisis, puede verse que CPNv/A es más potente

que CPN/A dado que se requiere una dosis menor de CPNv/A para alcanzar un efecto analgésico similar al observado con CPN/A.

Ejemplo 24 - Preparación de una proteína de fusión de LC/A-leu encefalina-H_N/A

Debido al pequeño tamaño de cinco aminoácidos del ligando de leu-encefalina la fusión de LC/A-leu encefalina-H_N/A se crea por mutagénesis dirigida al sitio [por ejemplo usando Quickchange (Stratagene Inc.)] usando la fusión de LC/A-nociceptina-H_N/A (SEQ ID13) como molde. Se diseñan oligonucleótidos que codifican el péptido de leu-encefalina YGGFL, que asegura que el uso estándar de codones de *E. coli* se mantiene y no se incorporan sitios de restricción adicionales, flanqueados por secuencias complementarias a la región del grupo enlazador de fusión de LC/A-nociceptina-H_N/A (SEQ ID13) a los dos lados de la sección de nociceptina. El producto SDM se verifica por secuenciación y la construcción final que contiene el ORF de LC-grupo enlazador-leu encefalina-separador-H_N (SEQ ID68) para la expresión como una proteína de la secuencia ilustrada en SEQ ID69. La proteína de fusión se denomina CPLEA. La Figura 22 ilustra la purificación de CPLE-A a partir de *E. coli* siguiendo los métodos usados en el Ejemplo 9.

Ejemplo 25 - Expresión y purificación de una proteína de fusión de LC/A-beta-endorfina-H_N/A

Siguiendo los métodos usados en el Ejemplo 9, y con la proteína de fusión de LC/A-beta-endorfina-H_N/A (denominada CPBE-A) creada en el Ejemplo 7, la CPBE-A se purifica a partir de *E. coli*. La Figura 23 ilustra la proteína purificada analizada por SDS-PAGE.

Ejemplo 26 - Preparación de una proteína de fusión de LC/A-mutante de nociceptina-H_N/A

Debido a la modificación de un único aminoácido necesaria para mutar la secuencia de nociceptina en la posición 1 de una Phe a una Tyr, se crea la fusión de LC/A-mutante de nociceptina-H_N/A por mutagénesis dirigida al sitio [por ejemplo usando Quickchange (Stratagene Inc.)] usando la fusión de LC/A-nociceptina-H_N/A (SEQ ID13) como molde. Los oligonucleótidos se diseñan codificando tirosina en la posición 1 de la secuencia de nociceptina, que asegura que el uso estándar de codones de *E. coli* se mantiene y no se incorporan sitios de restricción adicionales, flanqueados por secuencias complementarias a la región del grupo enlazador de la fusión de LC/A-nociceptina-H_N/A (SEQ ID13) a los dos lados de la sección de nociceptina. El producto SDM se verifica por secuenciación y la construcción final que contiene el ORF de la fusión de LC/A-mutante de nociceptina-separador-H_N/A (SEQ ID70) para la expresión como una proteína de la secuencia ilustrada en SEQ ID71. La proteína de fusión se denomina CPOP-A. La Figura 24 ilustra la purificación de CPOP-A a partir de *E. coli* siguiendo los métodos usados en el Ejemplo 9.

Ejemplo 27 - Preparación y evaluación de una proteína de fusión de LC/A-variante de mutante de nociceptina-H_N/A

Debido a la modificación de un único aminoácido necesaria para mutar la secuencia de nociceptina en la posición 1 de una Phe a una Tyr, se crea la fusión de LC/A-variante de mutante de nociceptina-H_N/A por mutagénesis dirigida al sitio [por ejemplo usando Quickchange (Stratagene Inc.)] usando la fusión de LC/A-variante de nociceptina-H_N/A (SEQ ID25) como molde. Los oligonucleótidos se diseñan codificando tirosina en la posición 1 de la secuencia de nociceptina, que asegura que el uso estándar de codones de *E. coli* se mantiene y no se incorporan sitios de restricción adicionales, flanqueados por secuencias complementarias a la región del grupo enlazador de la fusión de LC/A-variante de nociceptina-H_N/A (SEQ ID25) a los dos lados de la sección de nociceptina. El producto SDM se verifica por secuenciación y la construcción final que contiene el ORF de la fusión de LC/A-mutante de nociceptina-separador-H_N/A (SEQ ID72) para la expresión como una proteína de la secuencia ilustrada en SEQ ID73. La proteína de fusión se denomina CPOPv-A. La Figura 25 ilustra la purificación de CPOPv-A a partir de *E. coli* siguiendo los métodos usados en el Ejemplo 9.

Usando la metodología descrita en el Ejemplo 16, se evalúa la capacidad de CPOPv-A de escindir SNAP-25 en el modelo celular GRDe. La Figura 26 ilustra que CPOPv-A es capaz de escindir SNAP-25 en el modelo GRDe, para conseguir la escisión del 50% de SNAP-25 máxima después de la exposición de las células a fusión aproximadamente 5,9 nM durante 24 h.

Ejemplo 28 - Preparación de una proteasa de la proteína de fusión de IgA-variante de nociceptina-H_N/A

La proteasa de las secuencias de aminoácidos de IgA se obtuvo de fuentes de bases de datos de disposición libre como GenBank (nº de entrada P09790). La información relativa a la estructura de la proteasa de *N. gonorrhoeae* del gen IgA está disponible en la bibliografía (Pohlner et al., Gene structure and extracellular secretion of Neisseria gonorrhoeae Ig protease, Nature, 1987, 325(6103), 458-62). Usando la herramienta Backtranslation v2.0 (Entelechon), se determinó la secuencia de ADN que codifica la proteasa de IgA modificada para expresión de *E. coli*. Se incorporó una secuencia de reconocimiento de A *Bam*HI en el extremo 5' y se incorporó un codón que codifica un aminoácido cisteína y la secuencia de reconocimiento *Sal*I en el extremo 3' del ADN de IgA. La secuencia de ADN se rastreó usando MapDraw, (DNASTAR Inc.) para secuencias de escisión de enzimas de restricción incorporadas durante la traducción inversa. Cualquier secuencia de escisión que se encuentre y se considere común a las requeridas para clonación se eliminó manualmente de la secuencia de codificación propuesta que asegura que el uso de codones de *E. coli* común se mantiene. El uso de codones de *E. coli* se mediante evaluó

Graphical Codon Usage Analyser (Geneart), y el contenido de %GC y la proporción del uso de codones se evaluó con referencia a tablas de uso de codones publicadas. Esta secuencia de ADN optimizada (SEQ ID74) que contiene marco de lectura abierta (ORF) de IgA se sintetiza así comercialmente.

- 5 La IgA (SEQ ID74) se inserta en el ORF de LC-grupo enlazador-variante de nociceptina-separador-H_N (SEQ ID25) usando enzimas de restricción *Bam*HI y *Sal*I para sustituir la LC por el ADN de la proteasa de IgA. La construcción final contiene el ORF de IgA-grupo enlazador A-variante de nociceptina-separador-H_N (SEQ ID75) para la expresión como una proteína de la secuencia ilustrada en SEQ ID76.

Ejemplo 29 - Preparación y evaluación de una proteína de fusión de endopeptidasa dirigida a nociceptina con una marca de purificación de histidina extraíble.

- 10 Se preparó ADN que codifica una marca His extraíble de Factor Xa (his6), aunque está claro que son posibles también sitios de proteasas alternativos como Enterocinasa y marcas de purificación alternativas como marcas de histidina más largas. Usando una de entre una variedad de herramientas de programa de traducción inversa [por ejemplo traducción inversa de *E. coli* EditSeq best (DNASTAR Inc.), o herramienta Backtranslation v2.0 (Entelechon)], se determina la secuencia de ADN que codifica la región de marca His extraíble de Factor Xa. A
- 15 continuación se incorporan sitios de restricción en la secuencia de ADN y pueden disponerse como *Nhe*I-grupo enlazador-*Spe*I-*Pst*I-H_NA-*Xba*I-LEIEGRSGHHHHHH-codón de detención-*Hind*III (SEQ ID77). En la secuencia de ADN se rastrean secuencias de restricción incorporadas y se elimina cualquier secuencia adicional manualmente del resto de la secuencia para asegurar que se mantiene el uso de codones de *E. coli* común. El uso de codones de *E. coli* se evalúa por referencia a programas de software como Graphical Codon Usage Analyser (Geneart), y el
- 20 contenido de %GC y la proporción del uso de codones se evalúan por referencia a tablas de uso de codones publicadas (por ejemplo, GenBank versión 143, 13 de septiembre de 2004). Esta secuencia de ADN optimizada es sintetizada entonces comercialmente (por ejemplo, por Entelechon, Geneart o Sigma-Genosys) y se proporciona en el vector pCR 4. Con el fin de crear CPNv-A-FXa-HT (SEQ ID78, construcción de marca His extraíble) el vector pCR 4 que codifica la marca extraíble His se escinde con *Nhe*I y *Hind*III. A continuación se inserta el fragmento *Nhe*I-
- 25 *Hind*III en el vector LC/A-CPNv-H_N/A (SEQ ID25) que también se ha escindido mediante *Nhe*I y *Hind*III. La construcción final contiene las secuencias de ORF de LC/grupo enlazador A-variante de nociceptina-separador-H_N-FXa-marca His-*Hind*III (SEQ ID78) para la expresión como una proteína de la secuencia ilustrada en SEQ ID79. La Figura 27 ilustra la purificación de CPNv-A-FXa-HT a partir de *E. coli* siguiendo los métodos usados en el Ejemplo 9.

- 30 Ejemplo 30 - Preparación de una proteína de fusión de endopeptidasa dirigida a leu-encefalina que contiene un dominio de translocación derivado de toxina diftérica

- La secuencia de ADN se diseña por traducción inversa de la secuencia de aminoácidos del dominio de translocación de la toxina diftérica (obtenida de fuentes de bases de datos de disposición libre como GenBank (nº de entrada 1XDTT) usando una de entre una variedad de herramientas de programa de traducción inversa [por ejemplo, traducción inversa de *E. coli* EditSeq best (DNASTAR Inc.), o herramienta Backtranslation v2.0 (Entelechon)]. A
- 35 continuación se incorporan los sitios de restricción en la secuencia de ADN y pueden disponerse como *Nhe*I-grupo enlazador-*Spe*I-*Pst*I-dominio de translocación de difteria-*Xba*I-codón de detención-*Hind*III (SEQ ID80). Las secuencias de reconocimiento *Pst*I/*Xba*I se incorporan en los extremos 5' y 3' del dominio de translocación respectivamente de la secuencia que mantiene el marco de lectura correcto. En la secuencia de ADN se rastrean (usando un programa como MapDraw, DNASTAR Inc.) secuencias de escisión de enzimas de restricción
- 40 incorporadas durante la traducción inversa. Cualquier secuencia de escisión que se encuentre común a las requeridas por el sistema de clonación se elimina manualmente de la secuencia de codificación propuesta que asegura que el uso de codones de *E. coli* común se mantiene. El uso de codones de *E. coli* se evalúa por referencia a programas de software como Graphical Codon Usage Analyser (Geneart), y el contenido de %GC y la proporción del uso de codones se evalúa por referencia a tablas de uso de codones publicadas (por ejemplo, GenBank Release
- 45 143, 13 de septiembre de 2004). Esta secuencia de ADN optimizada que contiene el dominio de translocación de difteria es sintetizada entonces comercialmente como *Nhe*I-grupo enlazador-*Spe*I-*Pst*I-dominio de translocación de difteria-*Xba*I-codón de detención-*Hind*III (por ejemplo, por Entelechon, Geneart o Sigma-Genosys) y se proporciona en el vector pCR 4 (Invitrogen). El vector pCR 4 que codifica el dominio de translocación de difteria se escinde con *Nhe*I y *Xba*I. A continuación el fragmento *Nhe*I-*Xba*I se inserta en el vector LC/A-CPLE-H_N/A (SEQ ID68) que
- 50 también se ha escindido mediante *Nhe*I y *Xba*I. La construcción final contiene las secuencias de ORF de LC/A-leu-encefalina-separador-dominio de translocación de difteria (SEQ ID81) para la expresión como una proteína de la secuencia ilustrada en SEQ ID82.

Ejemplo 31 - Preparación de una proteína de fusión de endopeptidasa dirigida a variante de nociceptina que contiene un dominio LC derivado de toxina tetánica.

- 55 La secuencia de ADN se diseña por traducción inversa de las secuencias de aminoácidos LC de toxina tetánica (obtenidas de fuentes de bases de datos de disposición libre como GenBank (nº de entrada X04436) usando una de entre una variedad de herramientas de programa de traducción inversa [por ejemplo traducción inversa de *E. coli* EditSeq (DNASTAR Inc.), o herramienta Backtranslation v2.0 (Entelechon)]. Las secuencias de reconocimiento *Bam*HI/*Sal*I se incorporan en los extremos 5' y 3' respectivamente de la secuencia que mantiene el marco de lectura correcto (SEQ ID83). En la secuencia de ADN se rastrean (usando un programa como MapDraw, DNASTAR Inc.)
- 60

5 secuencias de escisión de enzimas de restricción incorporadas durante la traducción inversa. Cualquier secuencia de escisión que se encuentre común a las requeridas por el sistema de clonación se elimina manualmente de la secuencia de codificación propuesta que asegura que el uso de codones de *E. coli* común se mantiene. El uso de codones de *E. coli* se evalúa por referencia a programas de software como Graphical Codon Usage Analyser (Geneart), y el contenido de %GC y la proporción del uso de codones se evalúan por referencia a tablas de uso de codones publicadas (por ejemplo, GenBank Release 143, 13 de septiembre de 2004). Esta secuencia de ADN optimizada que contiene el marco de lectura abierta (ORF) de LC de la toxina tetánica es sintetizada entonces comercialmente (por ejemplo, por Entelechon, Geneart o Sigma-Genosys) y se proporciona en el vector pCR 4 (Invitrogen). El vector pCR 4 que codifica la LC TeNT se escinde con *Bam*HI y *Sal*I. A continuación se inserta el fragmento *Bam*HI-*Sal*I en el vector LC/A-CPNv-H_N/A (SEQ ID25) que también se ha escindido mediante *Bam*HI y *Sal*I. La construcción final contiene las secuencias de ORF de TeNT LC-grupo enlazador-variante de nociceptina-separador-H_N (SEQ ID84) para la expresión como una proteína de la secuencia ilustrada en SEQ ID85.

Ejemplo 32 - Preparación de una proteína de fusión de LC/C-variante de nociceptina-H_N/C con un grupo enlazador de serotipo C nativo que es susceptible de escisión por Factor Xa

15 Siguiendo los métodos usados en el Ejemplo 4, LC/C (SEQ ID5) y H_N/C (SEQ ID6) se crean y se insertan en el grupo de enlazador de la variante de nociceptina de serotipo C dispuesto como *Bam*HI-*Sal*I-grupo enlazador-variante de nociceptina-*Nhe*I-separador-*Spe*I-*Pst*I-*Xba*I-codón de detención-*Hind*III (SEQ ID86). La construcción final contiene las secuencias de ORF de LC-grupo enlazador-variante de nociceptina-separador-H_N (SEQ ID87) para la expresión como una proteína de la secuencia ilustrada en SEQ ID88. La proteína de fusión se denomina CPNv-C (acc. C).

20

Listado de secuencias

<110> Syntaxin Limited
 Allergan, Inc.
 5 Chaddock, John
 Foster, Keith
 Marks, Philip
 Stancombe, Patrick
 10 Aoki, K Roger
 Francis, Joseph
 Steward, Lance

 <120> Tratamiento del dolor

 15 <130> P29323GB/MRM

 <160> 88

 <170> PatentIn versión 3.3
 20
 <210> 1
 <211> 1302
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 25
 <220>
 <223> Sintético

 <400> 1
 30

ggatccatgg agttcgttaa caaacagttc aactataaag acccagttaa cgggtgttgac	60
attgcttaca tcaaaatccc gaacgctggc cagatgcagc cggtaaaggc attcaaaatc	120
cacaacaaaa tctgggttat cccggaacgt gataccttta ctaaccggga agaagggtgac	180
ctgaaccggc caccggaagc gaaacaggtg cgggtatctt actatgactc cacctacctg	240
tctaccgata acgaaaagga caactacctg aaagggtgta ctaaactggt cgagcgtatt	300
tactccaccg acctgggccc tatgctgctg actagcatcg ttgcggtat cccgttctgg	360
ggcggttcta ccatcgatac cgaactgaaa gtaatcgaca ctaactgcat caacgttatt	420
cagccggacg gttcctatcg ttccgaagaa ctgaacctgg tgatcatcgg cccgtctgct	480
gatatcatcc agttcgagtg taagagcttt ggtcacgaag ttctgaacct caccgtaac	540
ggctacgggt ccaactcagta catccgttcc tctccggact tcacctcgg ttttgaagaa	600
tccttgggaag tagacacgaa cccactgctg ggcgctggta aattcgcaac tgatcctgcg	660
gttacacctgg ctacgaact gattcatgca ggccaccgcc tgtacggtat cgccatcaat	720
ccgaaccgtg tottcaaagt taacaccaac gcgtattacg agatgtccgg tctggaagtt	780
agcttcgaag aactgcgtac ttttggcggg cacgacgcta aattcatcga ctctctgcaa	840
gaaaacgagt tccgtctgta ctactataac aagttcaaag atatcgcatc caccctgaac	900
aaagcgaaat ccatcgtggg taccactgct tctctccagt acatgaagaa cgttttttaa	960

ES 2 607 789 T3

gaaaaatacc tgctcagcga agacacctcc ggcaaattct ctgtagacaa gttgaaattc 1020
 gataaacttt acaaaatgct gactgaaatt tacaccgaag acaacttogt taagttcttt 1080
 aaagttctga accgaaaaac ctatctgaac ttcgacaagg cagtattcaa aatcaacatc 1140
 gtgccgaaag ttaactacac tatctacgat ggtttcaacc tgcgtaaacac caacctggct 1200
 gctaatttta acggccagaa cacggaaatc aacaacatga acttcacaaa actgaaaaac 1260
 ttcactggtc tgttcgagtt ttacaagctg ctgtgcgctg ac 1302

<210> 2
 <211> 1257
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 2

ctgcagtgta tcaaggtaa caactgggat ttattcttca gcccgagtga agacaacttc 60
 accaacgacc tgaacaaagg tgaagaaatc acctcagata ctaacatcga agcagccgaa 120
 gaaaacatct cgctggacct gatccagcag tactacctga cctttaattt cgacaacgag 180
 ccgaaaaaca tttctatcga aaacctgagc tctgatatca tcggccagct ggaactgatg 240
 ccgaacatcg aacgtttccc aaacggtaaa aagtacgagc tggacaaata taccatgttc 300
 cactacctgc gcgcgcagga atttgaacac ggcaaatccc gtatcgcaact gactaactcc 360
 gttaacgaag ctctgctcaa cccgtccogt gtatacacct tcttctctag cgactacgtg 420
 aaaaaggcca acaaagcgac tgaagctgca atgttcttgg gttgggttga acagcttgtt 480
 tatgatttta ccgacgagac gtccgaagta tctactaccg acaaaattgc ggatatcact 540
 atcatcatcc cgtacatcgg tccggtctg aacattggca acatgctgta caaagacgac 600
 ttcgttggcg cactgatctt ctccggtgcg gtgatcctgc tggagttcat cccgaaatc 660
 gccatcccgg tactgggcac ctttctctg gtttcttaca ttgcaaaaaa ggttctgact 720
 gtacaaacca tcgacaacgc gctgagcaaa cgtaacgaaa aatgggatga agtttacaaa 780
 tatatcgtga ccaactggct ggctaagggtt aatactcaga tcgacctcat ccgcaaaaaa 840
 atgaaagaag cactggaaaa ccaggcggaa gctaccaagg caatcattaa ctaccagtac 900
 aaccagtaca ccgaggaaga aaaaaaacac atcaacttca acatcgacga tctgtcctct 960
 aaactgaacg aatccatcaa caaagctatg atcaacatca acaagttcct gaaccagtgc 1020
 tctgtaagct atctgatgaa ctccatgatc ccgtacggtg ttaaactgct ggaggacttc 1080
 gatgcgtctc tgaaagacgc cctgctgaaa tacatttacg acaaccgtgg cactctgatc 1140
 ggtcagggtg atcgtctgaa ggacaagtg aacaatacct tatcgaccga catccctttt 1200
 cagctcagta aatatgtcga taaccaacgc cttttgtcca ctctagacta gaagctt 1257

<210> 3
 <211> 1323
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>

ES 2 607 789 T3

<223> Sintético

<400> 3

```

ggatccatgc cggttacat caacaacttc aactacaacg acccgatcga caacaacaac    60
atcattatga tggaaaccgcc gttcgcacgt ggtaccggac gttactacaa ggcttttaag   120
atcacccgacc gtatctggat catccccgaa cgttacacct tcggttacia acctgaggac   180
ttcaacaaga gtagcgggat tttcaatcgt gacgtctcgg agtactatga tccagattat   240
ctgaatacca acgataagaa gaacatatc cttcagacta tgattaaact cttcaaccgt   300
atcaaaagca aaccgctcgg tgaaaaactc ctcgaaatga ttatcaacgg tatcccgtac   360
ctcggtgacc gtcgtgtccc gcttgaagag ttcaacacca acatcgcaag cgtcaccgtc   420
aacaactca tcagcaaccc aggtgaagtc gaacgtaaaa aaggatctt cgcacaacct   480
atcatcttcg gtccgggtcc ggtcctcaac gaaaacgaaa ccatcgacat cggtatccag   540
aaccacttcg caagccgtga aggtttcggg ggtatcatgc agatgaatt ctgcccgaa   600
tacgtcagtg tcttcaacia cgtccaggaa acaaaagggt caagcatctt caaccgtcgt   660
ggttacttca ggcaccgggc actcactcctc atgcatgaac tcatccact cctccacggg   720
ctctacggta tcaaagttga cgacctccc atcgtcccga acgagaagaa attcttcatg   780
cagagcaccg acgcaatcca ggctgaggaa ctctacacct tcggtggcca agaccaagt   840
atcataaccc cgtccaccga caaaagcctc tacgacaaag tcctccagaa cttcaggggt   900
atcgtggaca gactcaacia agtctctcgtc tgcacagcg acccgaacat caatatcaac   960
atatacaaga acaagttcaa agacaagtac aaattcgtcg aggacagcga aggcaaatc  1020
agcatcgacg tagaaagttt cgacaagctc taaaaagcc tcatgttcgg tttcaccgaa  1080
accaacatcg ccgagaacta caagatcaag acaagggcaa gttacttcag cgacagctc  1140
ccgctgtca aatcaagaa cctcttagac aacgagattt acacaattga agagggcttc  1200
aacatcagtg acaaagacat ggagaaggaa tacagaggtc agaacaaggc tatcaaaaa  1260
caggcatacg aggagatcag caaagaacac ctcgcagtct acaagatcca gatgtcgtc  1320

```

5 gac 1323

<210> 4

<211> 1260

<212> ADN

10 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

15 <400> 4

ES 2 607 789 T3

ctgcagtgca tcgacgttga caacgaagac ctgttcttca tcgctgacaa aaacagcttc 60
 agtgacgacc tgagcaaaaa cgaacgtatc gaatacaaca cccagagcaa ctacatcgaa 120
 aacgacttcc cgatcaacga actgacacctg gacaccgacc tgataagtaa aatcgaactg 180
 cccgagcgaaa acaccgaaag tctgaccgac ttcaacgttg acgttccggt ttacgaaaaa 240
 cagccggcta tcaagaaaat cttcaccgac gaaaacacca tcttccagta cctgtacagc 300
 cagaccttcc cgctggacat ccgtgacatc agtctgacca gcagtttcga cgacgctctg 360
 ctgttcagca acaaagttta cagtttcttc agcatggact acatcaaaac cgctaacaaa 420
 gttgttgaag cagggctggt cgctgggttg gttaaacaga tcgttaacga cttogettac 480
 gaagctaaca aaagcaacac tatggacaaa atcgcctgaca tcagtctgat cgttccgtac 540
 atcggctctgg ctctgaacgt tggtaacgaa accgcataag gtaactttga aaacgctttc 600
 gagatcgctg gtgcaagcat cctgctggag ttcattcccg aactgctgat cccggttggt 660
 ggtgctttcc tgetggaaag ttacatcgac aacaaaaaca agatcatcaa aaccatcgac 720
 aacgctctga ccaaacgtaa cgaaaaatgg agtgatatgt acggtctgat cgttgctcag 780
 tggctgagca ccgtcaacac ccagttctac accatcaaag aaggtatgta caaagctctg 840
 aactaccagg ctacggctct ggaagagatc atcaaatacc gttacaacat ctacagtgag 900
 aagggaaaaga gtaacatcaa catcgacttc aacgacatca acagcaaact gaacgaaggt 960
 atcaaccagg ctatcgacaa catcaacaac ttcattcaacg gttgcagtgt tagctacctg 1020
 atgaagaaga tgatcccgtc ggctggtgaa aaactgctgg acttcgacaa caccctgaaa 1080
 aagaacctgc tgaactacat cgacgaaaac aagctgtacc tgatcggtag tgctgaatac 1140
 gaaaaaagta aagtgaacaa atacctgaag accatcatgc cgttcgacct gagtatctac 1200
 accaacgaca ccattcctgat cgaaatgttc aacaaataca actctctaga ctagaagctt 1260

<210> 5
 <211> 1329
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

10 <400> 5

ggatccgaat tcatgccgat caccatcaac aacttcaact acagcgatcc ggtggataac 60

ES 2 607 789 T3

aaaaacatcc tgtacctgga taccatctg aataccctgg cgaacgaacc ggaaaaagcg 120
 tttcgtatca ccggcaacat ttgggttatt ccggatcgtt ttagccgtaa cagcaacccg 180
 aatctgaata aaccgccgcg tgttaccagc ccgaaaagcg gttattacga tccgaactat 240
 ctgagcacog atagcgataa agataccttc ctgaaagaaa tcatcaaact gttcaaacgc 300
 atcaacagcc gtgaaattgg cgaagaactg atctatcgc tgagcacoga tattccgttt 360
 ccgggcaaca acaacacccc gatcaacacc tttgatttcg atgtggattt caacagcgtt 420
 gatgttaaaa cccgccaggg taacaattgg gtgaaaaccg gcagcattaa cccgagcgtg 480
 attattaccg gtccgcgca aaacattatt gatccgaaa ccagcacctt taaactgacc 540
 aacaacacct ttgcggcgca ggaaggtttt ggcgcgctga gcattattag cattagcccg 600
 cgttttatgc tgacctatag caacgcgacc aacgatgttg gtgaaggccg tttcagcaaa 660
 agcgaatttt gcattggacc gatcctgac ctgatgcatg aactgaacca tgcgatgcat 720
 aacctgatg gcacgcgat tccgaacgat cagaccatta gcagcgtgac cagcaacatc 780
 ttttacagcc agtacaacgt gaaactggaa tatgcccgaaa tctatgcggt tggcgggtccg 840
 accattgatc tgattccgaa aagcgcgcbc aaatacttcg aagaaaaagc gctggattac 900
 tatcgcagca ttgcgaaacg tctgaacagc attaccaccg cgaatccgag cagcttcaac 960
 aatatatcg gcgaatataa acagaaactg atccgcaaat atcgctttgt ggtggaaagc 1020
 agcggcgaag ttaccgtaa ccgcaataaa ttcgtggaac tgtacaacga actgaccag 1080
 atcttcaccg aatttaacta tgcgaaaatc tataacgtgc agaaccgtaa aatctacctg 1140
 agcaacgtgt ataccccggt gaccgcgaat attctggatg ataacgtgta cgatatccag 1200
 aacggcttta acatcccgaa aagcaacctg aacgttctgt ttatgggcca gaacctgagc 1260
 cgtaatccgg cgctcgtaa agtgaacctg gaaaacatgc tgtacctgtt caccaaattt 1320
 tgcgtcgac 1329

<210> 6
 <211> 1263
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Sintético

10

<400> 6

ctgcagtgtc gtgaaactgct ggtgaaaaac accgatctgc cgtttattgg cgatatcagc 60
 gatgtgaaaa ccgatatctt cctgcgcaaa gatatcaacg aagaaaccga agtgatctac 120
 taccgggata acgtgagcgt tgatcaggtg atcctgagca aaaacaccag cgaacatggt 180

ES 2 607 789 T3

	cagctggatc tgctgtatcc gagcattgat agcgaagcg aaattctgcc gggcgaaaac	240
	caggtgtttt acgataaccg taccagaac gtggattacc tgaacagcta ttactacctg	300
	gaaagccaga aactgagcga taacgtggaa gattttacct ttaccgcag cattgaagaa	360
	gcgctggata acagcgcgaa agtttacacc tattttccga ccctggogaa caaagttaat	420
	gcggtgttc agggcggctc gtttctgatg tgggcgaacg atgtggtgga agatttcacc	480
	accaacatcc tgcgtaaaga taccctggat aaaatcagcg atgttagcgc gattattccg	540
	tatattggtc cggcgtgaa cattagcaat agcgtgcgtc gtggcaattt taccgaagcg	600
	tttgcggtta ccggtgtgac cattctgctg gaagcgttcc cggaatttac cattccggcg	660
	ctgggtgcgt ttgtgatcta tagcaaagtg caggaacgca acgaaatcat caaaaccatc	720
	gataactgcc tggaaacagcg tattaacgc tggaaagata gctatgaatg gatgatgggc	780
	acctggctga gccgtattat caccagttc aacaacatca gctaccagat gtacgatagc	840
	ctgaactatc aggcgggtgc gattaaagcg aaaatcagtc tggaatacaa aaaatacagc	900
	ggcagcgata aagaaaacat caaaagccag gttgaaaacc tgaaaaacag cctggatgtg	960
	aaaattagcg aagcgatgaa taacatcaac aaattcatcc gcgaatgcag cgtgacctac	1020
	ctgttcaaaa acatgctgcc gaaagtgatc gatgaactga acgaatttga tcgcaacacc	1080
	aaagcgaac tgatcaacct gatcgatagc cacaacatta ttctggtggg cgaagtggat	1140
	aaactgaaag cgaaagttaa caacagcttc cagaacacca tcccgtttaa catcttcagc	1200
	tataccaaca acagcctgct gaaagatate atcaacgaat acttcaatct agactagaag	1260
	ctt	1263
	<210> 7	
	<211> 207	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Sintético	
10	<400> 7	
	ggatccacgc acgtcgacgg catcattacc tccaaaacta aatctctgat cgaaggctcg	60
	tttggcggtt tcacgggcgc acgcaaatca ggcgtaaat tagctaacca ggcgctagcg	120
	ggcgggtggcg gtagcggcgg tggcggtagc ggcgggtggcg gtagcgcact agtgctgcag	180
	acgcacggtc tagaatgata aaagctt	207
15	<210> 8	
	<211> 108	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Sintético	
	<400> 8	
	ggatccacgc acgtcgacgg catcattacc tccaaaacta aatctctgat agaaggtaga	60
25	aacaaagcgc tgaacctgca gacgcacggc ctagaatgat aaaagctt	108

ES 2 607 789 T3

<210> 9
 <211> 186
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Sintético

 10 <400> 9

 catatgaata acctcgggat tgagggtcgt tttggcgggt tcacgggagc acgcaaatca 60
 gcgcgtaaat tagctaacca gactagtggc ggtgggggta gtggcgggtg cggttcgggc 120
 gggggtgggg gccctagggg atccgtcgac ctgcagggtc tagaagcgt agcgtgataa 180
 aagctt 186

 <210> 10
 15 <211> 180
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 20 <223> Sintético

 <400> 10

 ggatccacgc acgtcgacgc gattgatggt cgttttggcg gtttcacggg cgcacgcaaa 60
 tcagcgcgta aattagctaa ccaggcgcta gcgggcggtg gcggtagcgg cggtagcggg 120
 agcggcgggtg gcggtagcgc actagtgctg cagacgcacg gtctagaatg ataaaagctt 180

 25 <210> 11
 <211> 249
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 30 <220>
 <223> Sintético

 <400> 11

 35 ggatccacgc acgtcgacgg catcattacc tccaaaacta aatctctgat cgaaggctgt 60
 tacggtggtt tcatgacctc tgaâââatct cagaccccgc tggttaccct gttcaâââac 120
 gctatcatca aaaacgctta caââââaggt gaagcgcctag cgggtggtgg tggttctggt 180
 ggtggtggtt ctggtggtgg tggttctgca ctagtgctgc agacgcacgg tctagaatga 240
 taaaagctt 249

 <210> 12
 40 <211> 207
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 45 <223> Sintético

 <400> 12

ES 2 607 789 T3

ggatccacgc acgtcgacgg catcattacc tccaaaacta aatctctgat cgaaggtcgt 60
 tttggcgggtt tcacggggcgc acgcaaatca gcgcgtaaac gtaagaacca ggcgctagcg 120
 ggcgggtggcg gtagcggcgg tggcggtagc ggcgggtggcg gtagcgcact agtgctgcag 180
 acgcacggtc tagaatgata aaagctt 207

5 <210> 13
 <211> 2709
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 13
 ggatccatgg agttcgttaa caaacagttc aactataaag acccagttaa cgggtgtgac 60
 attgcttaca tcaaaatecc gaacgctggc cagatgcagc cggtaaaggc attcaaaatc 120
 cacaacaaaa tctgggttat cccggaacgt gataccttta ctaaccgga agaaggtgac 180
 ctgaaccgc caccggaagc gaaacaggtg ceggtatctt actatgactc cacctacctg 240
 tctaccgata acgaaaagga caactacctg aaagtggtta ctaaactggt cgagcgtatt 300
 tactccaccg áccctgggccc tatgctgctg actagcatcg ttcgcggtat cccgttctgg 360
 ggcggttcta ccatcgatac cgaactgaaa gtaatcgaca ctaactgcat caacgttatt 420
 cagccggacg gttcctatcg ttccgaagaa ctgaacctgg tgatcatcgg cccgtctgct 480
 gatatcatcc agttcgagtg taagagcttt ggtcacgaag ttctgaacct caccgtaac 540
 ggctacgggt ccaactcagta catccgttcc tctccggact tcacctcgg ttttgaagaa 600
 tccctggaag tagacacgaa cccactgctg ggcgctggta aattcgcaac tgatcctgcg 660
 gttaccctgg ctacgaact gattcatgca ggcaccgcc tgtacggtat cgccatcaat 720
 ccgaaccgtg tottcaaagt taacaccaac gcgtattacg agatgtccgg tctggaagtt 780
 agcttcgaag aactgcgtac ttttggcggc cacgacgcta aattcatcga ctctctgcaa 840
 gaaaacgagt tccgtctgta ctactataac aagttcaaag atatcgcatc caccctgaac 900
 aaagcgaat ccatcgtggg taccactgct tctctccagt acatgaagaa cgtttttaa 960

ES 2 607 789 T3

gaaaaatacc tgctcagcga agacacctcc ggcaaattöt ctgtagacaa gttgaaattc 1020
 gataaacttt acaaaatgct gactgaaatt tacaccegaag acaacttcgt taagttcttt 1080
 aaagtcttga accgcaaac ctatctgaac ttcgacaagg cagtattcaa aatcaacatc 1140
 gtgccgaaag ttaactacac tatctacgat ggtttcaacc tgcgtaacac caacctggct 1200
 gctaatttta acggccagaa cacggaaatc aacaacatga acttcacaaa actgaaaaac 1260
 ttcactggtc tgttcgagtt ttacaagctg ctgtgcgtcg acggcatcat tacctccaaa 1320
 actaaatctc tgatagaagg tagatttggc ggtttcacgg gcgcacgcaa atcagcgcgt 1380
 aaattagcta accagcgcgt agcgggcggt ggcggtagcg gcggtggcgg tagcggcggt 1440
 ggcggtagcg cactagtgtc gcagtgatc aaggttaaca actgggattt attcttcagc 1500
 ccgagtgaag acaacttcac caacgacctg aacaaaggty aagaatcac ctcagatact 1560
 aacatcgaag cagccgaaga aaacatctcg ctggacctga tccagcagta ctacctgacc 1620
 ttaatttcg acaacgagcc ggaaaacatt tctatcgaac acctgagctc tgatatcacc 1680
 ggccagctgg aactgatgcc gaacatcgaac cgtttcccaa acggtaaaaa gtacgagctg 1740
 gacaaatata ccatgttcca ctacctgccc gcgcaggaat ttgaacacgg caaatcccgt 1800
 atcgactga ctaactccgt taacgaagct ctgctcaacc cgtcccgtgt atacacctc 1860
 ttctctagcg actacgtgaa aaaggtaaac aaagcgactg aagctgcaat gttcttgggt 1920
 tgggttgaa agcttggtta tgattttacc gacgagacgt ccgaagtacc tactaccgac 1980
 aaaattgccc atactactat catcatcccc tacatcggtc cggctctgaa cattggcaac 2040
 atgctgtaca aagacgactt cgttggcgca ctgatcttct cgggtgcgggt gatcctgctg 2100
 gagttcatcc cggaaatcgc catcccggta ctgggacact ttgctctgggt ttcttacatt 2160
 gcaacaagg ttctgactgt acaaacctac gacaacgccc tgagcaaacg taacgaaaaa 2220
 tgggatgaag tttacaata tatcgtgacc aactggctgg ctaagggtta tactcagatc 2280
 gacctatcc gcaaaaaaat gaaagaagca ctggaaaacc aggcggaagc taccaaggca 2340
 atcattaact accagtacaa ccagtacacc gaggaagaaa aaaacaacat caacttcaac 2400
 atcgacgacc tgtcctctaa actgaacgaa tccatcaaca aagctatgat caacatcaac 2460
 aagttcctga accagtgtc tgtaagctat ctgatgaact ccatgatccc gtacgggtgt 2520
 aaacgtctgg aggacttcca tgcgtctctg aaagacgccc tgctgaata catttacgac 2580
 aaccgtggca ctctgatcgg tcaggttgat cgtctgaagg acaaagtga caatacctta 2640
 tcgaccgaca tcccttttca gctcagtaaa tatgtcgata accaacgcct tttgtccact 2700
 ctgactag 2709

<210> 14
 <211> 902
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Sintético

10

<400> 14

ES 2 607 789 T3

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

ES 2 607 789 T3

Leu Leu Gly Ala Gly Lys Phe Ala Thr Asp Pro Ala Val Thr Leu Ala
 210 215 220

His Glu Leu Ile His Ala Gly His Arg Leu Tyr Gly Ile Ala Ile Asn
 225 230 235 240

Pro Asn Arg Val Phe Lys Val Asn Thr Asn Ala Tyr Tyr Glu Met Ser
 245 250 255

Gly Leu Glu Val Ser Phe Glu Glu Leu Arg Thr Phe Gly Gly His Asp
 260 265 270

Ala Lys Phe Ile Asp Ser Leu Gln Glu Asn Glu Phe Arg Leu Tyr Tyr
 275 280 285

Tyr Asn Lys Phe Lys Asp Ile Ala Ser Thr Leu Asn Lys Ala Lys Ser
 290 295 300

Ile Val Gly Thr Thr Ala Ser Leu Gln Tyr Met Lys Asn Val Phe Lys
 305 310 315 320

Glu Lys Tyr Leu Leu Ser Glu Asp Thr Ser Gly Lys Phe Ser Val Asp
 325 330 335

Lys Leu Lys Phe Asp Lys Leu Tyr Lys Met Leu Thr Glu Ile Tyr Thr
 340 345 350

Glu Asp Asn Phe Val Lys Phe Phe Lys Val Leu Asn Arg Lys Thr Tyr
 355 360 365

Leu Asn Phe Asp Lys Ala Val Phe Lys Ile Asn Ile Val Pro Lys Val
 370 375 380

Asn Tyr Thr Ile Tyr Asp Gly Phe Asn Leu Arg Asn Thr Asn Leu Ala
 385 390 395 400

Ala Asn Phe Asn Gly Gln Asn Thr Glu Ile Asn Asn Met Asn Phe Thr
 405 410 415

Lys Leu Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Phe Tyr Lys Leu Leu Cys
 420 425 430

Val Asp Gly Ile Ile Thr Ser Lys Thr Lys Ser Leu Ile Glu Gly Arg
 435 440 445

ES 2 607 789 T3

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Ala Arg Lys Ser Ala Arg Lys Leu Ala Asn
 450 455 460

Gln Ala Leu Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 465 470 475 480

Gly Gly Ser Ala Leu Val Leu Gln Cys Ile Lys Val Asn Asn Trp Asp
 485 490 495

Leu Phe Phe Ser Pro Ser Glu Asp Asn Phe Thr Asn Asp Leu Asn Lys
 500 505 510

Gly Glu Glu Ile Thr Ser Asp Thr Asn Ile Glu Ala Ala Glu Glu Asn
 515 520 525

Ile Ser Leu Asp Leu Ile Gln Gln Tyr Tyr Leu Thr Phe Asn Phe Asp
 530 535 540

Asn Glu Pro Glu Asn Ile Ser Ile Glu Asn Leu Ser Ser Asp Ile Ile
 545 550 555 560

Gly Gln Leu Glu Leu Met Pro Asn Ile Glu Arg Phe Pro Asn Gly Lys
 565 570 575

Lys Tyr Glu Leu Asp Lys Tyr Thr Met Phe His Tyr Leu Arg Ala Gln
 580 585 590

Glu Phe Glu His Gly Lys Ser Arg Ile Ala Leu Thr Asn Ser Val Asn
 595 600 605

Glu Ala Leu Leu Asn Pro Ser Arg Val Tyr Thr Phe Phe Ser Ser Asp
 610 615 620

Tyr Val Lys Lys Val Asn Lys Ala Thr Glu Ala Ala Met Phe Leu Gly
 625 630 635 640

Trp Val Glu Gln Leu Val Tyr Asp Phe Thr Asp Glu Thr Ser Glu Val
 645 650 655

Ser Thr Thr Asp Lys Ile Ala Asp Ile Thr Ile Ile Ile Pro Tyr Ile
 660 665 670

Gly Pro Ala Leu Asn Ile Gly Asn Met Leu Tyr Lys Asp Asp Phe Val
 675 680 685

ES 2 607 789 T3

Gly Ala Leu Ile Phe Ser Gly Ala Val Ile Leu Leu Glu Phe Ile Pro
690 695 700

Glu Ile Ala Ile Pro Val Leu Gly Thr Phe Ala Leu Val Ser Tyr Ile
705 710 715 720

Ala Asn Lys Val Leu Thr Val Gln Thr Ile Asp Asn Ala Leu Ser Lys
725 730 735

Arg Asn Glu Lys Trp Asp Glu Val Tyr Lys Tyr Ile Val Thr Asn Trp
740 745 750

Leu Ala Lys Val Asn Thr Gln Ile Asp Leu Ile Arg Lys Lys Met Lys
755 760 765

Glu Ala Leu Glu Asn Gln Ala Glu Ala Thr Lys Ala Ile Ile Asn Tyr
770 775 780

Gln Tyr Asn Gln Tyr Thr Glu Glu Glu Lys Asn Asn Ile Asn Phe Asn
785 790 795 800

Ile Asp Asp Leu Ser Ser Lys Leu Asn Glu Ser Ile Asn Lys Ala Met
805 810 815

Ile Asn Ile Asn Lys Phe Leu Asn Gln Cys Ser Val Ser Tyr Leu Met
820 825 830

Asn Ser Met Ile Pro Tyr Gly Val Lys Arg Leu Glu Asp Phe Asp Ala
835 840 845

Ser Leu Lys Asp Ala Leu Leu Lys Tyr Ile Tyr Asp Asn Arg Gly Thr
850 855 860

Leu Ile Gly Gln Val Asp Arg Leu Lys Asp Lys Val Asn Asn Thr Leu
865 870 875 880

Ser Thr Asp Ile Pro Phe Gln Leu Ser Lys Tyr Val Asp Asn Gln Arg
885 890 895

Leu Leu Ser Thr Leu Asp
900

<210> 15

<211> 2736

5 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

10

<400> 15

ES 2 607 789 T3

ctcgggattg agggtcgttt tggcggtttc acgggcgcac gcaaatcagc gcgtaaatta 60
gctaaccaga ctagtggcgg tgggggtagt ggcggtggcg gttcgggcgg gggtagggagc 120
cctaggggat ccatggagtt cgtaacaaa cagttcaact ataaagacc agttaacggt 180
gttgacattg cttacatcaa aatcccgaac gctggccaga tgcagccggt aaaggcattc 240
aaaatccaca acaaaatctg ggttatcccg gaacgtgata cctttactaa cccggaagaa 300
ggtgacctga acccgccacc ggaagcgaaa caggtgccgg tatcttacta tgactccacc 360
tacctgtcta ccgataacga aaaggacaac tacctgaaag gtgttactaa actgttcgag 420
cgtatttact ccaccgacct gggccgatg ctgctgacta gcatcgttcg cggtatcccg 480
ttctggggcg gttctacat cgataccgaa ctgaaagtaa tcgacactaa ctgcatcaac 540
gttattcagc cggacggttc ctatcgttcc gaagaactga acctggtgat catcggcccg 600
tctgctgata tcatccagtt cgagtgtaag agctttggtc acgaagttct gaacctcacc 660
cgtaacggct acggttccac tcagtacatc cgtttctctc cggacttcac ctteggtttt 720
gaagaatccc tggaaagtaga cacgaaccga ctgctgggcg ctggtaaatt cgcaactgat 780
cctgcgggta ccctggctca cgaactgatt catgcaggcc accgcctgta cggtatcgcc 840
atcaatccga accgtgtctt caaagttaac accaacgcgt attacgagat gtccggtctg 900
gaagttagct tcgaagaact gcgtactttt ggcggtcacg acgctaaatt catcgactct 960
ctgcaagaaa acgagttccg tctgtactac tataacaagt tcaaagatat cgcattccacc 1020
ctgaacaaag cgaatccat cgtgggtacc actgcttctc tccagtacat gaagaacggt 1080
tttaagaaa aatacctgct cagcgaagac acctccggca aattctctgt agacaagttg 1140
aaattcgata aactttacaa aatgctgact gaaatttaca ccgaagacaa cttecgtaag 1200
ttctttaaag ttctgaaccg caaacctat ctgaacttcg acaaggcagt attcaaaatc 1260
aacatcgtgc cgaaggttaa ctacactatc tacgatggtt tcaacctgcg taacaccaac 1320
ctggctgcta attttaacgg ccagaacacg gaaatcaaca acatgaactt cacaaaactg 1380
aaaaacttca ctggtctggt cgagttttac aagctgctgt gcgtcgacgg catcattacc 1440
tccaaaacta aatctctgat agaaggtaga aacaaagcgc tgaacgacct ctgtatcaag 1500
gtaacaact gggatttatt cttcagcccc agtgaagaca acttcaccaa cgacctgaac 1560
aaagggtgaag aatcacctc agatactaac atcgaagcag ccgaagaaaa catctcgctg 1620
gacctgatcc agcagtacta cctgaccttt aatttcgaca acgagccgga aaacatttct 1680
atcgaaaacc tgagctctga tatcatcggc cagctggaac tgatgccgaa catcgaacgt 1740

ES 2 607 789 T3

ttcccaaacg gtaaaaagta cgagctggac aaatatacca tgttcacta cctgcgcgcg 1800
 caggaaattg aacacggcaa atcccgtatc gcactgacta actccgttaa cgaagctctg 1860
 ctcaaccogt cccgtgtata caccttcttc tctagcgact acgtgaaaaa ggtcaacaaa 1920
 gcgactgaag ctgcaatggt cttgggttgg gttgaacagc ttgtttatga ttttaccgac 1980
 gagacgtccg aagtatctac taccgacaaa attgcgata tcactatcat catcccgtac 2040
 atcggtccgg ctctgaacat tggcaacatg ctgtacaaag acgacttcgt tggcgactg 2100
 atcttctccg gtgcggtgat cctgctggag ttcatcccgg aaatcgccat cccggtactg 2160
 ggcacctttg ctctggtttc ttacattgca aacaaggttc tgactgtaca aaccatcgac 2220
 aacgcgtga gcaaacgtaa cgaaaaatgg gatgaagttt acaaatatat cgtgaccaac 2280
 tggctggcta aggttaatac tcagatcgac ctcatccgca aaaaaatgaa agaagcactg 2340
 gaaaaccagg cggaagctac caaggcaatc attaactacc agtacaacca gtacaccgag 2400
 gaagaaaaaa acaacatcaa ctccaacatc gacgatctgt cctctaaact gaacgaatcc 2460
 atcaacaaag ctatgatcaa catcaacaag ttcctgaacc agtgctctgt aagctatctg 2520
 atgaactcca tgatccogta cgggtgtaaa cgtctggagg acttcgatgc gtctctgaaa 2580
 gacgccctgc tgaatacat ttacgacaac cgtggcactc tgatcggtea ggttgatcgt 2640
 ctgaaggaca aagtgaacaa taccttatcg accgacatcc cttttcagct cagtaaatat 2700
 gtcgataacc aacgcctttt gtccactcta gactag 2736

<210> 16
 <211> 911
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

10 <400> 16

Leu Gly Ile Glu Gly Arg Phe Gly Gly Phe Thr Gly Ala Arg Lys Ser
 1 5 10 15

Ala Arg Lys Leu Ala Asn Gln Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Arg Gly Ser Met Glu Phe Val
 35 40 45

Asn Lys Gln Phe Asn Tyr Lys Asp Pro Val Asn Gly Val Asp Ile Ala
 50 55 60

ES 2 607 789 T3

Tyr Ile Lys Ile Pro Asn Ala Gly Gln Met Gln Pro Val Lys Ala Phe
 65 70 75 80

Lys Ile His Asn Lys Ile Trp Val Ile Pro Glu Arg Asp Thr Phe Thr
 85 90 95

Asn Pro Glu Glu Gly Asp Leu Asn Pro Pro Glu Ala Lys Gln Val
 100 105 110

Pro Val Ser Tyr Tyr Asp Ser Thr Tyr Leu Ser Thr Asp Asn Glu Lys
 115 120 125

Asp Asn Tyr Leu Lys Gly Val Thr Lys Leu Phe Glu Arg Ile Tyr Ser
 130 135 140

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

Phe Trp Gly Gly Ser Thr Ile Asp Thr Glu Leu Lys Val Ile Asp Thr
 165 170 175

Asn Cys Ile Asn Val Ile Gln Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Glu Glu
 180 185 190

Leu Asn Leu Val Ile Ile Gly Pro Ser Ala Asp Ile Ile Gln Phe Glu
 195 200 205

Cys Lys Ser Phe Gly His Glu Val Leu Asn Leu Thr Arg Asn Gly Tyr
 210 215 220

Gly Ser Thr Gln Tyr Ile Arg Phe Ser Pro Asp Phe Thr Phe Gly Phe
 225 230 235 240

Glu Glu Ser Leu Glu Val Asp Thr Asn Pro Leu Leu Gly Ala Gly Lys
 245 250 255

Phe Ala Thr Asp Pro Ala Val Thr Leu Ala His Glu Leu Ile His Ala
 260 265 270

Gly His Arg Leu Tyr Gly Ile Ala Ile Asn Pro Asn Arg Val Phe Lys
 275 280 285

Val Asn Thr Asn Ala Tyr Tyr Glu Met Ser Gly Leu Glu Val Ser Phe
 290 295 300

ES 2 607 789 T3

Glu Glu Leu Arg Thr Phe Gly Gly His Asp Ala Lys Phe Ile Asp Ser
 305 310 315 320

Leu Gln Glu Asn Glu Phe Arg Leu Tyr Tyr Tyr Asn Lys Phe Lys Asp
 325 330 335

Ile Ala Ser Thr Leu Asn Lys Ala Lys Ser Ile Val Gly Thr Thr Ala
 340 345 350

Ser Leu Gln Tyr Met Lys Asn Val Phe Lys Glu Lys Tyr Leu Leu Ser
 355 360 365

Glu Asp Thr Ser Gly Lys Phe Ser Val Asp Lys Leu Lys Phe Asp Lys
 370 375 380

Leu Tyr Lys Met Leu Thr Glu Ile Tyr Thr Glu Asp Asn Phe Val Lys
 385 390 395 400

Phe Phe Lys Val Leu Asn Arg Lys Thr Tyr Leu Asn Phe Asp Lys Ala
 405 410 415

Val Phe Lys Ile Asn Ile Val Pro Lys Val Asn Tyr Thr Ile Tyr Asp
 420 425 430

Gly Phe Asn Leu Arg Asn Thr Asn Leu Ala Ala Asn Phe Asn Gly Gln
 435 440 445

Asn Thr Glu Ile Asn Asn Met Asn Phe Thr Lys Leu Lys Asn Phe Thr
 450 455 460

Gly Leu Phe Glu Phe Tyr Lys Leu Leu Cys Val Asp Gly Ile Ile Thr
 465 470 475 480

Ser Lys Thr Lys Ser Leu Ile Glu Gly Arg Asn Lys Ala Leu Asn Asp
 485 490 495

Leu Cys Ile Lys Val Asn Asn Trp Asp Leu Phe Phe Ser Pro Ser Glu
 500 505 510

Asp Asn Phe Thr Asn Asp Leu Asn Lys Gly Glu Glu Ile Thr Ser Asp
 515 520 525

Thr Asn Ile Glu Ala Ala Glu Glu Asn Ile Ser Leu Asp Leu Ile Gln
 530 535 540

Gln Tyr Tyr Leu Thr Phe Asn Phe Asp Asn Glu Pro Glu Asn Ile Ser

ES 2 607 789 T3

```

545              550              555              560

Ile Glu Asn Leu Ser Ser Asp Ile Ile Gly Gln Leu Glu Leu Met Pro
             565                    570                    575

Asn Ile Glu Arg Phe Pro Asn Gly Lys Lys Tyr Glu Leu Asp Lys Tyr
             580                    585                    590

Thr Met Phe His Tyr Leu Arg Ala Gln Glu Phe Glu His Gly Lys Ser
             595                    600                    605

Arg Ile Ala Leu Thr Asn Ser Val Asn Glu Ala Leu Leu Asn Pro Ser
             610                    615                    620

Arg Val Tyr Thr Phe Phe Ser Ser Asp Tyr Val Lys Lys Val Asn Lys
             625                    630                    635                    640

Ala Thr Glu Ala Ala Met Phe Leu Gly Trp Val Glu Gln Leu Val Tyr
             645                    650                    655

Asp Phe Thr Asp Glu Thr Ser Glu Val Ser Thr Thr Asp Lys Ile Ala
             660                    665                    670

Asp Ile Thr Ile Ile Ile Pro Tyr Ile Gly Pro Ala Leu Asn Ile Gly
             675                    680                    685

Asn Met Leu Tyr Lys Asp Asp Phe Val Gly Ala Leu Ile Phe Ser Gly
             690                    695                    700

Ala Val Ile Leu Leu Glu Phe Ile Pro Glu Ile Ala Ile Pro Val Leu
             705                    710                    715                    720

Gly Thr Phe Ala Leu Val Ser Tyr Ile Ala Asn Lys Val Leu Thr Val
             725                    730                    735

Gln Thr Ile Asp Asn Ala Leu Ser Lys Arg Asn Glu Lys Trp Asp Glu
             740                    745                    750

Val Tyr Lys Tyr Ile Val Thr Asn Trp Leu Ala Lys Val Asn Thr Gln
             755                    760                    765

Ile Asp Leu Ile Arg Lys Lys Met Lys Glu Ala Leu Glu Asn Gln Ala
             770                    775                    780

Glu Ala Thr Lys Ala Ile Ile Asn Tyr Gln Tyr Asn Gln Tyr Thr Glu
             785                    790                    795                    800
    
```

ES 2 607 789 T3

Glu Glu Lys Asn Asn Ile Asn Phe Asn Ile Asp Asp Leu Ser Ser Lys
 805 810 815

Leu Asn Glu Ser Ile Asn Lys Ala Met Ile Asn Ile Asn Lys Phe Leu
 820 825 830

Asn Gln Cys Ser Val Ser Tyr Leu Met Asn Ser Met Ile Pro Tyr Gly
 835 840 845

Val Lys Arg Leu Glu Asp Phe Asp Ala Ser Leu Lys Asp Ala Leu Leu
 850 855 860

Lys Tyr Ile Tyr Asp Asn Arg Gly Thr Leu Ile Gly Gln Val Asp Arg
 865 870 875 880

Leu Lys Asp Lys Val Asn Asn Thr Leu Ser Thr Asp Ile Pro Phe Gln
 885 890 895

Leu Ser Lys Tyr Val Asp Asn Gln Arg Leu Leu Ser Thr Leu Asp
 900 905 910

<210> 17

<211> 2715

5 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

10

<400> 17

```

ggatccgaat tcatgccgat caccatcaac aacttcaact acagcgatcc ggtggataac      60
aaaaacatcc tgtacctgga taccatctg aataccctgg cgaacgaacc ggaaaaagcg      120
tttcgatca ccggcaacat ttgggttatt ccggatcgtt ttagccgtaa cagcaaccgg      180
aatctgaata aaccgcccgg tgttaccagc ccgaaaagcg gttattacga tccgaactat      240
ctgagcaccg atagcgataa agataccttc ctgaaagaaa tcatcaaact gttcaaacgc      300
atcaacagcc gtgaaattgg cgaagaactg atctatcgcc tgagcaccga tattccgttt      360
ccgggcaaca acaacacccc gatcaacacc tttgatttcg atgtggattt caacagcggt      420
gatgttaaaa cccgccaggg taacaattgg gtgaaaaccg gcagcattaa cccgagcgtg      480
attattaccg gtccgcgcca aaacattatt gatccggaaa ccagcacctt taaactgacc      540
aacaacacct ttgcggcgca ggaaggtttt ggcgcgctga gcattattag cattagcccc      600
cgctttatgc tgacctatag caacgcgacc aacgatgttg gtgaaggccg tttcagcaaa      660
    
```

ES 2 607 789 T3

agcgaatttt gcatggaccc gatcctgata ctgatgcatg aactgaacca tgcgatgcat 720
 aacctgtatg gcatcgcgat tccgaacgat cagaccatta gcagcgtgac cagcaacatc 780
 ttttacagcc agtacaacgt gaaactggaa tatgcggaat tctatgctt tggcgggccg 840
 accattgatc tgattccgaa aagcgcgcgc aaataacttcg aagaaaaagc gctggattac 900
 tatcgcagca ttgcgaaacg tctgaacagc attaccacgc cgaatccgag cagcttcaac 960
 aaatatatcg gcgaatataa acagaaactg atccgcaaat atcgctttgt ggtggaagc 1020
 agcggcgaag ttaccgtaa cgcgaataaa ttctgtggaac tgtacaacga actgaccag 1080
 atcttcacgc aatttaacta tgcgaaaatc tataacgtgc agaaccgtaa aatctacctg 1140
 agcaacgtgt ataccccggt gaccgcgaat attctggatg ataacgtgta cgatatccag 1200
 aacggcttta acatcccgaa aagcaacctg aacgttctgt ttatgggcca gaacctgagc 1260
 cgtaatccgg cgctgcgtaa agtgaacctg gaaaacatgc tgtacctgtt caccaaattt 1320
 tgcgtcagcg cgatagatgg tagatttggc ggtttcacgg gcgcacgcaa atcagcgcgt 1380
 aaattagcta accaggcgcct agcgggcggt ggcggtagcg gcggtggcgg tagcggcggt 1440
 ggcggtagcg cactagtgtc gcagtgtcgt gaactgctgg tgaaaaacac cgatctgccg 1500
 tttattggcg atatcagcga tgtgaaaacc gatatcttcc tgcgcaaaga tatcaacgaa 1560
 gaaaccgaag tgatctacta cccggataac gtgagcgttg atcaggtgat cctgagcaaa 1620
 aacaccagcg aacatggtca gctggatctg ctgtatccga gcattgatag cgaaagcga 1680
 attctgccgg gcgaaaacca ggtgttttac gataaccgta cccagaacgt ggattacctg 1740
 aacagctatt actacctgga aagccagaaa ctgagcgata acgtggaaga ttttacctt 1800
 acccgcagca ttgaagaagc gctggataac agcgcgaaaag tttacaccta ttttccgacc 1860
 ctggcgaaca aagttaatgc ggggtttcag ggcggctctgt ttctgatgtg ggccaacgat 1920
 gtggtggaag atttcaccac caacatcctg cgtaaagata ccctggataa aatcagcgat 1980
 gttagcgcga ttattccgta tattggtccg gcgctgaaca ttagcaatag cgtgcgtcgt 2040
 ggcaatttta ccgaagcgtt tgcggttacc ggtgtgacca ttctgctgga agcgtttccg 2100
 gaattacca ttccggcgcct ggggtgcgtt gtgatctata gcaaagtgca ggaacgcaac 2160
 gaaatcatca aaaccatcga taactgcctg gaacagcgtg ttaaacgctg gaaagatagc 2220
 tatgaatgga tgatgggac ctggctgagc cgtattatca cccagttcaa caacatcagc 2280
 taccagatgt acgatagcct gaactatcag gcgggtgcca ttaaagcga aatcgatctg 2340
 gaatacaaaa aatacagcgg cagcgataaa gaaaacatca aaagccaggt tgaaaacctg 2400
 aaaaacagcc tggatgtgaa aattagcga gcgatgaata acatcaaaa attcatccgc 2460
 gaatgcagcg tgacctacct gttcaaaaac atgctgccga aagtgatcga tgaactgaac 2520
 gaatttgatc gcaacaccaa agcgaactg atcaacctga tcgatagcca caacattatt 2580
 ctggtgggcg aagtggataa actgaaagcg aaagttaaca acagcttcca gaacaccatc 2640
 ccgtttaaca tcttcagcta taccaacaac agcctgctga aagatatcat caacgaatac 2700
 ttcaatctag actag 2715

5 <210> 18
<211> 904

ES 2 607 789 T3

<212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

5

<400> 18

Gly Ser Glu Phe Met Pro Ile Thr Ile Asn Asn Phe Asn Tyr Ser Asp
 1 5 10 15

Pro Val Asp Asn Lys Asn Ile Leu Tyr Leu Asp Thr His Leu Asn Thr
 20 25 30

Leu Ala Asn Glu Pro Glu Lys Ala Phe Arg Ile Thr Gly Asn Ile Trp
 35 40 45

Val Ile Pro Asp Arg Phe Ser Arg Asn Ser Asn Pro Asn Leu Asn Lys
 50 55 60

Pro Pro Arg Val Thr Ser Pro Lys Ser Gly Tyr Tyr Asp Pro Asn Tyr
 65 70 75 80

Leu Ser Thr Asp Ser Asp Lys Asp Thr Phe Leu Lys Glu Ile Ile Lys
 85 90 95

Leu Phe Lys Arg Ile Asn Ser Arg Glu Ile Gly Glu Glu Leu Ile Tyr
 100 105 110

Arg Leu Ser Thr Asp Ile Pro Phe Pro Gly Asn Asn Asn Thr Pro Ile
 115 120 125

Asn Thr Phe Asp Phe Asp Val Asp Phe Asn Ser Val Asp Val Lys Thr
 130 135 140

Arg Gln Gly Asn Asn Trp Val Lys Thr Gly Ser Ile Asn Pro Ser Val
 145 150 155 160

Ile Ile Thr Gly Pro Arg Glu Asn Ile Ile Asp Pro Glu Thr Ser Thr

10

ES 2 607 789 T3

		165				170				175					
Phe	Lys	Leu	Thr	Asn	Asn	Thr	Phe	Ala	Ala	Gln	Glu	Gly	Phe	Gly	Ala
			180					185					190		
Leu	Ser	Ile	Ile	Ser	Ile	Ser	Pro	Arg	Phe	Met	Leu	Thr	Tyr	Ser	Asn
		195					200					205			
Ala	Thr	Asn	Asp	Val	Gly	Glu	Gly	Arg	Phe	Ser	Lys	Ser	Glu	Phe	Cys
	210					215					220				
Met	Asp	Pro	Ile	Leu	Ile	Leu	Met	His	Glu	Leu	Asn	His	Ala	Met	His
225				230						235					240
Asn	Leu	Tyr	Gly	Ile	Ala	Ile	Pro	Asn	Asp	Gln	Thr	Ile	Ser	Ser	Val
				245					250					255	
Thr	Ser	Asn	Ile	Phe	Tyr	Ser	Gln	Tyr	Asn	Val	Lys	Leu	Glu	Tyr	Ala
			260					265					270		
Glu	Ile	Tyr	Ala	Phe	Gly	Gly	Pro	Thr	Ile	Asp	Leu	Ile	Pro	Lys	Ser
		275					280					285			
Ala	Arg	Lys	Tyr	Phe	Glu	Glu	Lys	Ala	Leu	Asp	Tyr	Tyr	Arg	Ser	Ile
	290					295					300				
Ala	Lys	Arg	Leu	Asn	Ser	Ile	Thr	Thr	Ala	Asn	Pro	Ser	Ser	Phe	Asn
305					310					315					320
Lys	Tyr	Ile	Gly	Glu	Tyr	Lys	Gln	Lys	Leu	Ile	Arg	Lys	Tyr	Arg	Phe
				325					330					335	
Val	Val	Glu	Ser	Ser	Gly	Glu	Val	Thr	Val	Asn	Arg	Asn	Lys	Phe	Val
			340					345					350		
Glu	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Thr	Gln	Ile	Phe	Thr	Glu	Phe	Asn	Tyr	Ala
		355					360					365			
Lys	Ile	Tyr	Asn	Val	Gln	Asn	Arg	Lys	Ile	Tyr	Leu	Ser	Asn	Val	Tyr
	370					375					380				
Thr	Pro	Val	Thr	Ala	Asn	Ile	Leu	Asp	Asp	Asn	Val	Tyr	Asp	Ile	Gln
385					390					395					400
Asn	Gly	Phe	Asn	Ile	Pro	Lys	Ser	Asn	Leu	Asn	Val	Leu	Phe	Met	Gly
				405					410					415	

ES 2 607 789 T3

Gln Asn Leu Ser Arg Asn Pro Ala Leu Arg Lys Val Asn Pro Glu Asn
 420 425 430

Met Leu Tyr Leu Phe Thr Lys Phe Cys Val Asp Ala Ile Asp Gly Arg
 435 440 445

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Ala Arg Lys Ser Ala Arg Lys Leu Ala Asn
 450 455 460

Gln Ala Leu Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 465 470 475 480

Gly Gly Ser Ala Leu Val Leu Gln Cys Arg Glu Leu Leu Val Lys Asn
 485 490 495

Thr Asp Leu Pro Phe Ile Gly Asp Ile Ser Asp Val Lys Thr Asp Ile
 500 505 510

Phe Leu Arg Lys Asp Ile Asn Glu Glu Thr Glu Val Ile Tyr Tyr Pro
 515 520 525

Asp Asn Val Ser Val Asp Gln Val Ile Leu Ser Lys Asn Thr Ser Glu
 530 535 540

His Gly Gln Leu Asp Leu Leu Tyr Pro Ser Ile Asp Ser Glu Ser Glu
 545 550 555 560

Ile Leu Pro Gly Glu Asn Gln Val Phe Tyr Asp Asn Arg Thr Gln Asn
 565 570 575

Val Asp Tyr Leu Asn Ser Tyr Tyr Tyr Leu Glu Ser Gln Lys Leu Ser
 580 585 590

Asp Asn Val Glu Asp Phe Thr Phe Thr Arg Ser Ile Glu Glu Ala Leu
 595 600 605

Asp Asn Ser Ala Lys Val Tyr Thr Tyr Phe Pro Thr Leu Ala Asn Lys
 610 615 620

Val Asn Ala Gly Val Gln Gly Gly Leu Phe Leu Met Trp Ala Asn Asp
 625 630 635 640

Val Val Glu Asp Phe Thr Thr Asn Ile Leu Arg Lys Asp Thr Leu Asp
 645 650 655

ES 2 607 789 T3

Lys Ile Ser Asp Val Ser Ala Ile Ile Pro Tyr Ile Gly Pro Ala Leu
660 665 670

Asn Ile Ser Asn Ser Val Arg Arg Gly Asn Phe Thr Glu Ala Phe Ala
675 680 685

Val Thr Gly Val Thr Ile Leu Leu Glu Ala Phe Pro Glu Phe Thr Ile
690 695 700

Pro Ala Leu Gly Ala Phe Val Ile Tyr Ser Lys Val Gln Glu Arg Asn
705 710 715 720

Glu Ile Ile Lys Thr Ile Asp Asn Cys Leu Glu Gln Arg Ile Lys Arg
725 730 735

Trp Lys Asp Ser Tyr Glu Trp Met Met Gly Thr Trp Leu Ser Arg Ile
740 745 750

Ile Thr Gln Phe Asn Asn Ile Ser Tyr Gln Met Tyr Asp Ser Leu Asn
755 760 765

Tyr Gln Ala Gly Ala Ile Lys Ala Lys Ile Asp Leu Glu Tyr Lys Lys
770 775 780

Tyr Ser Gly Ser Asp Lys Glu Asn Ile Lys Ser Gln Val Glu Asn Leu
785 790 795 800

Lys Asn Ser Leu Asp Val Lys Ile Ser Glu Ala Met Asn Asn Ile Asn
805 810 815

Lys Phe Ile Arg Glu Cys Ser Val Thr Tyr Leu Phe Lys Asn Met Leu
820 825 830

Pro Lys Val Ile Asp Glu Leu Asn Glu Phe Asp Arg Asn Thr Lys Ala
835 840 845

Lys Leu Ile Asn Leu Ile Asp Ser His Asn Ile Ile Leu Val Gly Glu
850 855 860

Val Asp Lys Leu Lys Ala Lys Val Asn Asn Ser Phe Gln Asn Thr Ile
865 870 875 880

Pro Phe Asn Ile Phe Ser Tyr Thr Asn Asn Ser Leu Leu Lys Asp Ile
885 890 895
Ile Asn Glu Tyr Phe Asn Leu Asp
900

- <210> 19
- 5 <211> 2742
- <212> ADN
- <213> Secuencia Artificial
- <220>
- 10 <223> Sintético
- <400> 19

ES 2 607 789 T3

ggatccgaat tcatgccgat caccatcaac aacttcaact acagcgatcc ggtggataac 60
 aaaaacatcc tgtacctgga tacccatctg aataccctgg cgaacgaacc ggaaaaagcg 120
 tttcgtatca cgggcaacat ttgggttatt ccggatcggt ttagccgtaa cagcaaccgg 180
 aatctgaata aaccgccgcg tgttaccagc ccgaaaagcg gttattacga tccgaactat 240
 ctgagcaccg atagcgataa agataccttc ctgaaagaaa tcatcaaact gttcaaacgc 300
 atcaacagcc gtgaaattgg cgaagaactg atctatcgcc tgagcaccga tattccgttt 360
 ccgggcaaca acaacacccc gatcaacacc tttgatttcg atgtggattt caacagcggt 420
 gatgttaaaa cccgccaggg taacaattgg gtgaaaaccg gcagcattaa cccgagcgtg 480
 attattaccg gtccgcgga aacattatt gatccggaaa ccagcacctt taaactgacc 540
 aacaacacct ttgcccgcga ggaaggtttt ggcgcgctga gcattattag cattagcccg 600
 cgctttatgc tgacctatag caacgcgacc aacgatgttg gtgaaggccg tttcagcaaa 660
 agcgaatfff gcatggaccg gatcctgata ctgatgcatg aactgaacca tgcgatgcat 720
 aacgtgatg gcatcgcgat tccgaacgat cagaccatta gcagcgtgac cagcaacatc 780
 ttttacagcc agtacaacgt gaaactggaa tatgcccgaaa tctatgcgtt tggcggtcgg 840
 accattgatc tgattccgaa aagcgcgcgc aaatacttcg aagaaaaagc gctggattac 900
 tatcgcagca ttgcgaaacg tctgaacagc attaccaccg cgaatccgag cagcttcaac 960
 aaatatatcg gcgaatataa acagaaactg atccgcaaat atcgctttgt ggtggaaagc 1020
 agcggcgaag ttaccgttaa ccgcaataaa ttcgtggaac tgtacaacga actgaccag 1080
 atcttcaccg aatttaacta tgcgaaaatc tataactgac agaaccgtaa aatctacctg 1140
 agcaacgtgt ataccccggt gaccgcgaat attctggatg ataacgtgta cgatatccag 1200
 aacggcttta acatcccga aagcaacctg aacgttctgt ttatgggcca gaacctgagc 1260
 cgtaatccgg cgctgcgtaa agtgaacccg gaaaacatgc tgtacctgtt caccaaattt 1320
 tgcgtcgacg gcatcattac ctccaaaact aaatctctga tagaaggtag atttggcgggt 1380
 ttcacgggcg cacgcaaatc agcgcgtaaa ttagctaacc aggcgctagc gggcgggtggc 1440

ES 2 607 789 T3

ggtagcggcg gtggcggtag cggcgggtggc ggtagegcac tagtgctgca gtgtcgtgaa 1500
 ctgctggtga aaaacaccga tctgccgttt attggcgata tcagcgatgt gaaaaccgat 1560
 atcttcctgc gcaaagatat caacgaagaa accgaagtga tctactacc ggataacgtg 1620
 agcgttgatc aggtgatcct gagcaaaaac accagcgaac atggtcagct ggatctgctg 1680
 tatccgagca ttgatagcga aagcgaaatt ctgccgggcg aaaaccaggt gttttacgat 1740
 aaccgtacc agaacgtgga ttacctgaac agctattact acctggaaag ccagaaactg 1800
 agcgataacg tggaagatth tacctttacc cgcagcattg aagaagcgt ggataacagc 1860
 gcgaaagttt acacctatth tccgaccctg gcgaacaaag ttaatgcggg tgttcagggc 1920
 ggtctgtttc tgatgtgggc gaacgatgtg gtggaagatt tcaccaccaa catcctgctg 1980
 aaagataccc tggataaaat cagcgatgth agcgcgatta ttccgtatat tggtcggcg 2040
 ctgaacatta gcaatagcgt gcgtcgtggc aatthtaccg aagcgtttgc gtttaccggt 2100
 gtgaccatth tgctggaagc gtttccggaa thtaccatth cggcgtggg tgcgtttgtg 2160
 atctatagca aagtgaggga acgcaacgaa atcatcaaaa ccatcgataa ctgcctggaa 2220
 cagcgtatta aacgtggaa agatagctat gaatggatga tgggcacctg gctgagccgt 2280
 attatcacc agttcaacaa catcagctac cagatgtacg atagcctgaa ctatcaggcg 2340
 ggtgcgatta aagcgaaaat cgatctggaa tacaacaaat acagcggcag cgataaagaa 2400
 aacatcaaaa gccaggttga aaacctgaaa aacagcctgg atgtgaaaat tagcgaagcg 2460
 atgaataaca tcaacaaatt catccgcgaa tgcagcgtga cctacctgt caaaaacatg 2520
 ctgccgaaag tgatcgatga actgaacgaa thtgatcgca acaccaagc gaaactgatc 2580
 aacctgatcg atagccacaa cattatthctg gtgggcgaag tggataaact gaaagcgaaa 2640
 gttaacaaca gttccagaa caccatccc thtaacatct tcagctatac caacaacagc 2700
 ctgctgaaag atatcatcaa cgaatactth aatctagact ag 2742

<210> 20
 <211> 913
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 20

Gly Ser Glu Phe Met Pro Ile Thr Ile Asn Asn Phe Asn Tyr Ser Asp
 1 5 10 15

Pro Val Asp Asn Lys Asn Ile Leu Tyr Leu Asp Thr His Leu Asn Thr
 20 25 30

ES 2 607 789 T3

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

ES 2 607 789 T3

Glu Ile Tyr Ala Phe Gly Gly Pro Thr Ile Asp Leu Ile Pro Lys Ser
 275 280 285

Ala Arg Lys Tyr Phe Glu Glu Lys Ala Leu Asp Tyr Tyr Arg Ser Ile
 290 295 300

Ala Lys Arg Leu Asn Ser Ile Thr Thr Ala Asn Pro Ser Ser Phe Asn
 305 310 315 320

Lys Tyr Ile Gly Glu Tyr Lys Gln Lys Leu Ile Arg Lys Tyr Arg Phe
 325 330 335

Val Val Glu Ser Ser Gly Glu Val Thr Val Asn Arg Asn Lys Phe Val
 340 345 350

Glu Leu Tyr Asn Glu Leu Thr Gln Ile Phe Thr Glu Phe Asn Tyr Ala
 355 360 365

Lys Ile Tyr Asn Val Gln Asn Arg Lys Ile Tyr Leu Ser Asn Val Tyr
 370 375 380

Thr Pro Val Thr Ala Asn Ile Leu Asp Asp Asn Val Tyr Asp Ile Gln
 385 390 395 400

Asn Gly Phe Asn Ile Pro Lys Ser Asn Leu Asn Val Leu Phe Met Gly
 405 410 415

Gln Asn Leu Ser Arg Asn Pro Ala Leu Arg Lys Val Asn Pro Glu Asn
 420 425 430

Met Leu Tyr Leu Phe Thr Lys Phe Cys Val Asp Gly Ile Ile Thr Ser
 435 440 445

Lys Thr Lys Ser Leu Ile Glu Gly Arg Phe Gly Gly Phe Thr Gly Ala
 450 455 460

Arg Lys Ser Ala Arg Lys Leu Ala Asn Gln Ala Leu Ala Gly Gly Gly
 465 470 475 480

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Leu Val Leu
 485 490 495

Gln Cys Arg Glu Leu Leu Val Lys Asn Thr Asp Leu Pro Phe Ile Gly
 500 505 510

ES 2 607 789 T3

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

ES 2 607 789 T3

755	760	765	
Ser Tyr Gln Met Tyr Asp	Ser Leu Asn Tyr Gln	Ala Gly Ala Ile Lys	
770	775	780	
Ala Lys Ile Asp Leu Glu Tyr Lys Lys Tyr Ser Gly Ser Asp Lys Glu			
785	790	795	800
Asn Ile Lys Ser Gln Val Glu Asn Leu Lys Asn Ser Leu Asp Val Lys			
	805	810	815
Ile Ser Glu Ala Met Asn Asn Ile Asn Lys Phe Ile Arg Glu Cys Ser			
	820	825	830
Val Thr Tyr Leu Phe Lys Asn Met Leu Pro Lys Val Ile Asp Glu Leu			
	835	840	845
Asn Glu Phe Asp Arg Asn Thr Lys Ala Lys Leu Ile Asn Leu Ile Asp			
	850	855	860
Ser His Asn Ile Ile Leu Val Gly Glu Val Asp Lys Leu Lys Ala Lys			
	870	875	880
Val Asn Asn Ser Phe Gln Asn Thr Ile Pro Phe Asn Ile Phe Ser Tyr			
	885	890	895
Thr Asn Asn Ser Leu Leu Lys Asp Ile Ile Asn Glu Tyr Phe Asn Leu			
	900	905	910

Àsp

<210> 21

<211> 2673

5 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

10

<400> 21

ggatccatgg agttcgttaa caaacagttc aactataaag acccagttaa cggtggtgac	60
attgcttaca tcaaaatccc gaacgctggc cagatgcagc cggtaaaggc attcaaaatc	120
cacaacaaaa tctggggttat cccggaacgt gataccttta ctaaccgga agaagggtgac	180
ctgaaccggc caccggaagc gaaacaggtg cgggtatctt actatgactc cacctacctg	240
tctaccgata acgaaaagga caactacctg aaaggtgtta ctaaactggt cgagcgtatt	300

ES 2 607 789 T3

tactccaccg acctgggccc tatgctgctg actagcatcg ttcgcggtat cccgttctgg 360
ggcggttcta ccatogatac cgaactgaaa gtaatcgaca ctaactgcat caacgttatt 420
cagccggacg gttcctatcg ttccgaagaa ctgaacctgg tgatcatcgg cccgtctgct 480
gatatcatcc agttcgagtg taagagcttt ggtcacgaag ttctgaacct cacccgtaac 540
ggctacgggt ccaactcagta catccgttcc tctccggact tcacctcgg ttttgaagaa 600
tccttgggag tagacacgaa ccactgctg ggcgctggta aattcgcaac tgatcctgcg 660
gttaccctgg ctcaacgaact gattcatgca ggccaccgcc tgtacgggat cgccatcaat 720
ccgaaccgtg tcttcaaagt taacaccaac gcgtattacg agatgtccgg tctggaagtt 780
agcttcaag aactgcgtac ttttggcggc cagcagccta aattcatcga ctctctgcaa 840
gaaaacgagt tccgtctgta ctactataac aagttcaaag atatcgcatc caccctgaac 900
aaagcgaat ccatcgtggg taccactgct tctctccagt acatgaagaa cgtttttaa 960
gaaaaatacc tgctcagcga agacacctcc ggcaaattct ctgtagacaa gttgaaattc 1020
gataaacttt acaaaatgct gactgaaatt tacaccgaag acaacttcgt taagttcttt 1080
aaagttctga accgcaaac ctatctgaac ttcgacaagg cagtattcaa aatcaacatc 1140
gtgccgaaag ttaactacac tatctacgat ggtttcaacc tgcgtaacac caacctggct 1200
gctaatttta acggccagaa caccgaaatc aacaacatga acttcacaaa actgaaaaac 1260
ttcactggtc tgttcgagtt ttacaagctg ctgtgcgtcg acggcatcat tacctcaaa 1320
actaaatctc tgatagaagg tagatacggg ggtttcatgg cgctagcggg cgggtggcgg 1380
agcggcggtg gcggtagcgg cgggtggcgg agcgcactag tgctgcagtg tatcaagggt 1440
aacaactggg atttattctt cagcccgagt gaagacaact tcaccaacga cctgaacaaa 1500
ggtgaagaaa tcacctcaga tactaacatc gaagcagccg aagaaaacat ctcgctggac 1560
ctgatccagc agtactacct gacctttaat ttcgacaacg agccggaaaa catttctatc 1620
gaaaacctga gctctgatat catcggccag ctggaactga tgccgaacat cgaacgtttc 1680
ccaaacggta aaaagtacga gctggacaaa tataccatgt tccactacct gcgcgcgcag 1740
gaatttgaac acggcaaatc ccgtatcga ctgactaact ccgttaacga agctctgctc 1800
aacccgtccc gtgtatacac cttcttctct agcgactacg tgaaaaaggc caacaaagcg 1860
actgaagctg caatgttctt gggttgggtt gaacagcttg tttatgattt taccgacgag 1920
acgtccgaag tatctactac cgacaaaatt ggggatatca ctatcatcat cccgtacatc 1980
ggtcggctc tgaacattgg caacatgctg tacaagacg acttcggttg cgcactgatc 2040
ttctccggtg cgggtatcct gctggagttc atcccggaaa tcgccatccc ggtactgggc 2100

ES 2 607 789 T3

acctttgctc tggtttctta cattgcaaac aaggttctga ctgtacaaac catcgacaac 2160
 gcgctgagca aacgtaacga aaaatgggat gaagtttaca aatataatcgt gaccaactgg 2220
 ctggctaagg ttaataactca gatcgacctc atccgcaaaa aatgaaga agcactggaa 2280
 aaccaggcgg aagctaccaa ggcaatcatt aactaccagt acaaccagta caccgaggaa 2340
 gaaaaaaaca acatcaactt caacatcgac gatctgtcct ctaaactgaa cgaatccatc 2400
 aacaaagcta tgatcaacat caacaagttc ctgaaccagt gctctgtaag ctatctgatg 2460
 aactccatga tcccgtagcg tgtaaactc ctggaggact tcgatgcgctc tctgaaagac 2520
 gccctgctga aatacattta cgacaaccgt ggcactctga tcggtcaggt tgatogtctg 2580
 aaggacaaag tgaacaatac cttatcgacc gacatccctt ttcagctcag taaatatgtc 2640
 gataaccaac gccttttctc cactctagac tag 2673

<210> 22
 <211> 890
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Sintético

10

<400> 22

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

ES 2 607 789 T3

Leu Lys Val Ile Asp Thr Asn Cys Ile Asn Val Ile Gln Pro Asp Gly
 130 135 140

Ser Tyr Arg Ser Glu Glu Leu Asn Leu Val Ile Ile Gly Pro Ser Ala
 145 150 155 160

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

Leu Thr Arg Asn Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Tyr Ile Arg Phe Ser Pro
 180 185 190

Asp Phe Thr Phe Gly Phe Glu Glu Ser Leu Glu Val Asp Thr Asn Pro
 195 200 205

Leu Leu Gly Ala Gly Lys Phe Ala Thr Asp Pro Ala Val Thr Leu Ala
 210 215 220

His Glu Leu Ile His Ala Gly His Arg Leu Tyr Gly Ile Ala Ile Asn
 225 230 235 240

Pro Asn Arg Val Phe Lys Val Asn Thr Asn Ala Tyr Tyr Glu Met Ser
 245 250 255

Gly Leu Glu Val Ser Phe Glu Glu Leu Arg Thr Phe Gly Gly His Asp
 260 265 270

Ala Lys Phe Ile Asp Ser Leu Gln Glu Asn Glu Phe Arg Leu Tyr Tyr
 275 280 285

Tyr Asn Lys Phe Lys Asp Ile Ala Ser Thr Leu Asn Lys Ala Lys Ser
 290 295 300

Ile Val Gly Thr Thr Ala Ser Leu Gln Tyr Met Lys Asn Val Phe Lys
 305 310 315 320

Glu Lys Tyr Leu Leu Ser Glu Asp Thr Ser Gly Lys Phe Ser Val Asp
 325 330 335

Lys Leu Lys Phe Asp Lys Leu Tyr Lys Met Leu Thr Glu Ile Tyr Thr
 340 345 350

Glu Asp Asn Phe Val Lys Phe Phe Lys Val Leu Asn Arg Lys Thr Tyr
 355 360 365

ES 2 607 789 T3

Leu Asn Phe Asp Lys Ala Val Phe Lys Ile Asn Ile Val Pro Lys Val
 370 375 380

Asn Tyr Thr Ile Tyr Asp Gly Phe Asn Leu Arg Asn Thr Asn Leu Ala
 385 390 395 400

Ala Asn Phe Asn Gly Gln Asn Thr Glu Ile Asn Asn Met Asn Phe Thr
 405 410 415

Lys Leu Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Phe Tyr Lys Leu Leu Cys
 420 425 430

Val Asp Gly Ile Ile Thr Ser Lys Thr Lys Ser Leu Ile Glu Gly Arg
 435 440 445

Tyr Gly Gly Phe Met Ala Leu Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 450 455 460

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

Asn Asn Trp Asp Leu Phe Phe Ser Pro Ser Glu Asp Asn Phe Thr Asn
 485 490 495

Asp Leu Asn Lys Gly Glu Glu Ile Thr Ser Asp Thr Asn Ile Glu Ala
 500 505 510

Ala Glu Glu Asn Ile Ser Leu Asp Leu Ile Gln Gln Tyr Tyr Leu Thr
 515 520 525

Phe Asn Phe Asp Asn Glu Pro Glu Asn Ile Ser Ile Glu Asn Leu Ser
 530 535 540

Ser Asp Ile Ile Gly Gln Leu Glu Leu Met Pro Asn Ile Glu Arg Phe
 545 550 555 560

Pro Asn Gly Lys Lys Tyr Glu Leu Asp Lys Tyr Thr Met Phe His Tyr
 565 570 575

Leu Arg Ala Gln Glu Phe Glu His Gly Lys Ser Arg Ile Ala Leu Thr
 580 585 590

Asn Ser Val Asn Glu Ala Leu Leu Asn Pro Ser Arg Val Tyr Thr Phe
 595 600 605

ES 2 607 789 T3

Phe Ser Ser Asp Tyr Val Lys Lys Val Asn Lys Ala Thr Glu Ala Ala
 610 615 620
 Met Phe Leu Gly Trp Val Glu Gln Leu Val Tyr Asp Phe Thr Asp Glu
 625 630 635 640
 Thr Ser Glu Val Ser Thr Thr Asp Lys Ile Ala Asp Ile Thr Ile Ile
 645 650 655
 Ile Pro Tyr Ile Gly Pro Ala Leu Asn Ile Gly Asn Met Leu Tyr Lys
 660 665 670
 Asp Asp Phe Val Gly Ala Leu Ile Phe Ser Gly Ala Val Ile Leu Leu
 675 680 685
 Glu Phe Ile Pro Glu Ile Ala Ile Pro Val Leu Gly Thr Phe Ala Leu
 690 695 700
 Val Ser Tyr Ile Ala Asn Lys Val Leu Thr Val Gln Thr Ile Asp Asn
 705 710 715 720
 Ala Leu Ser Lys Arg Asn Glu Lys Trp Asp Glu Val Tyr Lys Tyr Ile
 725 730 735
 Val Thr Asn Trp Leu Ala Lys Val Asn Thr Gln Ile Asp Leu Ile Arg
 740 745 750
 Lys Lys Met Lys Glu Ala Leu Glu Asn Gln Ala Glu Ala Thr Lys Ala
 755 760 765
 Ile Ile Asn Tyr Gln Tyr Asn Gln Tyr Thr Glu Glu Glu Lys Asn Asn
 770 775 780
 Ile Asn Phe Asn Ile Asp Asp Leu Ser Ser Lys Leu Asn Glu Ser Ile
 785 790 795 800
 Asn Lys Ala Met Ile Asn Ile Asn Lys Phe Leu Asn Gln Cys Ser Val
 805 810 815
 Ser Tyr Leu Met Asn Ser Met Ile Pro Tyr Gly Val Lys Arg Leu Glu
 820 825 830
 Asp Phe Asp Ala Ser Leu Lys Asp Ala Leu Leu Lys Tyr Ile Tyr Asp
 835 840 845
 Asn Arg Gly Thr Leu Ile Gly Gln Val Asp Arg Leu Lys Asp Lys Val
 850 855 860
 Asn Asn Thr Leu Ser Thr Asp Ile Pro Phe Gln Leu Ser Lys Tyr Val
 865 870 875 880
 Asp Asn Gln Arg Leu Leu Ser Thr Leu Asp
 885 890

<210> 23
<211> 2751

5

<212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

5

<400> 23

```

ggatccatgg agttcgtaa caaacagttc aactataaag acccagttaa cggtggtgac      60
attgcttaca tcaaaatccc gaacgctggc cagatgcagc cggtaaaggc attcaaaatc     120
cacaacaaaa tctgggttat cccggaacgt gataccttta ctaaccogga agaaggtgac     180
ctgaacccgc caccggaagc gaaacaggtg cgggtatctt actatgactc cacctacctg     240
tctaccgata acgaaaagga caactacctg aaaggtgta ctaaactggt cgagcgtatt     300
tactccaccg acctggggcg tatgctgctg actagcatcg ttcgcggtat cccgttctgg     360
ggcggttcta ccatcgatac cgaactgaaa gtaatcgaca ctaactgcat caacgttatt     420
cagccggacg gttcetacg ttcggaagaa ctgaacctgg tgatcatcgg cccgtctgct     480
gatatcatcc agttcgagtg taagagcttt ggtcacgaag ttctgaacct caccgtaac     540
ggctacgggt ccaactcagta catcogtttc tctccggact tcacctcggg ttttgaagaa     600
tccttgggaag tagacacgaa cccactgctg ggcgctggta aattcgcaac tgatcctgcg     660
gttaccttgg ctacgaaact gattcatgca ggccaccgcc tgtacggtat cgccatcaat     720
ccgaaccgtg tcttcaaagt taacaccaac gcgtattacg agatgtccgg tctggaagtt     780
agcttcgaag aactgcgtac ttttggcggg cacgacgcta aattcatcga ctctctgcaa     840
gaaaacgagt tccgtctgta ctactataac aagttcaaag atatcgcatc caccctgaac     900
aaagcgaat ccatcgtggg taccactgct tctctccagt acatgaagaa cgtttttaaa     960
gaaaaatacc tgctcagcga agacacctcc ggcaaattct ctgtagacaa gttgaaattc    1020
gataaacttt acaaaatgct gactgaaatt tacaccgaag acaacttcgt taagttcttt    1080
aaagttctga accgcaaac ctatctgaac ttogacaagg cagtattcaa aatcaacatc    1140
gtgccgaaag ttaactacac tatctacgat ggtttcaacc tgcgtaacac caacctggct    1200
gctaatttta acggccagaa cacggaatc aacaacatga acttcacaaa actgaaaaac    1260
    
```

10

ES 2 607 789 T3

ttcactggtc tgttcgagtt ttacaagctg ctgtgcgtcg acggcatcat tacctccaaa 1320
actaaatctc tgatcgaagg tcgttacggt ggtttcatga cctctgaaaa atctcagacc 1380
ccgctgggta cctgtttcaa aaacgctatc atcaaaaaag cttacaaaaa aggtgaagcg 1440
ctagcgggtg gtgggtggtc tgggtgggtg ggttctgggtg gtgggtggttc tgcactagtg 1500
ctgcagtgta tcaagggttaa caactgggat ttattcttca gcccgagtga agacaacttc 1560
accaacgacc tgaacaaagg tgaagaaatc acctcagata ctaacatcga agcagccgaa 1620
gaaaaacatct cgctggacct gatccagcag tactacctga cctttaattt cgacaacgag 1680
ccgaaaaaca tttctatcga aaacctgagc tctgatatca tcggccagct ggaactgatg 1740
ccgaacatcg aagtttccc aaacggtaaa aagtacgagc tggacaata taccatgttc 1800
cactacctgc gcgcgagga atttgaacac ggcaaatccc gtatcgact gactaactcc 1860
gttaacgaag ctctgctcaa cccgtcccgt gtatacact tcttctctag cgactacgtg 1920
aaaaaggcca acaaagcgac tgaagctgca atgttcttgg gttgggttga acagcttgtt 1980
tatgatthta ccgacgagac gtccgaagta tctactaccg acaaaattgc ggatatcact 2040
atcatcatcc cgtacatcgg tccggtctg aacattggca acatgctgta caaagacgac 2100
ttcgttggcg cactgatctt ctccggtgcg gtgatcctgc tggagttcat cccggaaatc 2160
gccatcccgg tactgggac ctttgctctg gtttcttaca ttgcaacaa ggttctgact 2220
gtacaaacca tcgacaacgc gctgagcaaa cgtaacgaaa aatgggatga agtttcaaaa 2280
tatatcgtga ccaactggct ggctaagggt aatactcaga tcgacctcat ccgcaaaaaa 2340
atgaaagaag cactggaaaa ccaggcggaa gctaccaagg caatcattaa ctaccagtac 2400
aaccagtaca ccgaggaaga aaaaaaac atcaacttca acatcgacga tctgtcctct 2460
aaactgaacg aatccatcaa caaagctatg atcaacatca acaagttcct gaaccagtgc 2520
tctgtaagct atctgatgaa ctccatgatc ccgtacgggtg ttaaactctt ggaggacttc 2580
gatgctctc tgaagacgc cctgctgaaa tacatttacg acaaccgtgg cactctgatc 2640
ggtcaggttg atcgtctgaa ggacaaagtg aacaatacct tatcgaccga catccctttt 2700
cagctcagta aatatgtcga taaccaacgc cttttgtcca ctctagacta g 2751

<210> 24
<211> 916
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético

10 <400> 24

ES 2 607 789 T3

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

ES 2 607 789 T3

Pro Asn Arg Val Phe Lys Val Asn Thr Asn Ala Tyr Tyr Glu Met Ser
 245 250- 255
 Gly Leu Glu Val Ser Phe Glu Glu Leu Arg Thr Phe Gly Gly His Asp
 260 265 270
 Ala Lys Phe Ile Asp Ser Leu Gln Glu Asn Glu Phe Arg Leu Tyr Tyr
 275 280 285
 Tyr Asn Lys Phe Lys Asp Ile Ala Ser Thr Leu Asn Lys Ala Lys Ser
 290 295 300
 Ile Val Gly Thr Thr Ala Ser Leu Gln Tyr Met Lys Asn Val Phe Lys
 305 310 315 320
 Glu Lys Tyr Leu Leu Ser Glu Asp Thr Ser Gly Lys Phe Ser Val Asp
 325 330 335
 Lys Leu Lys Phe Asp Lys Leu Tyr Lys Met Leu Thr Glu Ile Tyr Thr
 340 345 350
 Glu Asp Asn Phe Val Lys Phe Phe Lys Val Leu Asn Arg Lys Thr Tyr
 355 360 365
 Leu Asn Phe Asp Lys Ala Val Phe Lys Ile Asn Ile Val Pro Lys Val
 370 375 380
 Asn Tyr Thr Ile Tyr Asp Gly Phe Asn Leu Arg Asn Thr Asn Leu Ala
 385 390 395 400
 Ala Asn Phe Asn Gly Gln Asn Thr Glu Ile Asn Asn Met Asn Phe Thr
 405 410 415
 Lys Leu Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Phe Tyr Lys Leu Leu Cys
 420 425 430
 Val Asp Gly Ile Ile Thr Ser Lys Thr Lys Ser Leu Ile Glu Gly Arg
 435 440 445
 Tyr Gly Gly Phe Met Thr Ser Glu Lys Ser Gln Thr Pro Leu Val Thr
 450 455 460
 Leu Phe Lys Asn Ala Ile Ile Lys Asn Ala Tyr Lys Lys Gly Glu Ala
 465 470 475 480
 Leu Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

ES 2 607 789 T3

			485						490						495
Ser	Ala	Leu	Val	Leu	Gln	Cys	Ile	Lys	Val	Asn	Asn	Trp	Asp	Leu	Phe
			500					505					510		
Phe	Ser	Pro	Ser	Glu	Asp	Asn	Phe	Thr	Asn	Asp	Leu	Asn	Lys	Gly	Glu
		515					520					525			
Glu	Ile	Thr	Ser	Asp	Thr	Asn	Ile	Glu	Ala	Ala	Glu	Glu	Asn	Ile	Ser
	530					535					540				
Leu	Asp	Leu	Ile	Gln	Gln	Tyr	Tyr	Leu	Thr	Phe	Asn	Phe	Asp	Asn	Glu
545				550						555					560
Pro	Glu	Asn	Ile	Ser	Ile	Glu	Asn	Leu	Ser	Ser	Asp	Ile	Ile	Gly	Gln
			565						570					575	
Leu	Glu	Leu	Met	Pro	Asn	Ile	Glu	Arg	Phe	Pro	Asn	Gly	Lys	Lys	Tyr
			580					585					590		
Glu	Leu	Asp	Lys	Tyr	Thr	Met	Phe	His	Tyr	Leu	Arg	Ala	Gln	Glu	Phe
		595					600					605			
Glu	His	Gly	Lys	Ser	Arg	Ile	Ala	Leu	Thr	Asn	Ser	Val	Asn	Glu	Ala
	610					615					620				
Leu	Leu	Asn	Pro	Ser	Arg	Val	Tyr	Thr	Phe	Phe	Ser	Ser	Asp	Tyr	Val
625					630					635					640
Lys	Lys	Val	Asn	Lys	Ala	Thr	Glu	Ala	Ala	Met	Phe	Leu	Gly	Trp	Val
				645					650					655	
Glu	Gln	Leu	Val	Tyr	Asp	Phe	Thr	Asp	Glu	Thr	Ser	Glu	Val	Ser	Thr
			660					665					670		
Thr	Asp	Lys	Ile	Ala	Asp	Ile	Thr	Ile	Ile	Ile	Pro	Tyr	Ile	Gly	Pro
		675					680					685			
Ala	Leu	Asn	Ile	Gly	Asn	Met	Leu	Tyr	Lys	Asp	Asp	Phe	Val	Gly	Ala
	690				695						700				
Leu	Ile	Phe	Ser	Gly	Ala	Val	Ile	Leu	Leu	Glu	Phe	Ile	Pro	Glu	Ile
705					710					715					720
Ala	Ile	Pro	Val	Leu	Gly	Thr	Phe	Ala	Leu	Val	Ser	Tyr	Ile	Ala	Asn
				725					730					735	

ES 2 607 789 T3

Lys Val Leu Thr Val Gln Thr Ile Asp Asn Ala Leu Ser Lys Arg Asn
740 745 750

Glu Lys Trp Asp Glu Val Tyr Lys Tyr Ile Val Thr Asn Trp Leu Ala
755 760 765

Lys Val Asn Thr Gln Ile Asp Leu Ile Arg Lys Lys Met Lys Glu Ala
770 775 780

Leu Glu Asn Gln Ala Glu Ala Thr Lys Ala Ile Ile Asn Tyr Gln Tyr
785 790 795 800

Asn Gln Tyr Thr Glu Glu Glu Lys Asn Asn Ile Asn Phe Asn Ile Asp
805 810 815

Asp Leu Ser Ser Lys Leu Asn Glu Ser Ile Asn Lys Ala Met Ile Asn
820 825 830

Ile Asn Lys Phe Leu Asn Gln Cys Ser Val Ser Tyr Leu Met Asn Ser
835 840 845

Met Ile Pro Tyr Gly Val Lys Arg Leu Glu Asp Phe Asp Ala Ser Leu
850 855 860

Lys Asp Ala Leu Leu Lys Tyr Ile Tyr Asp Asn Arg Gly Thr Leu Ile
865 870 875 880

Gly Gln Val Asp Arg Leu Lys Asp Lys Val Asn Asn Thr Leu Ser Thr
885 890 895

Asp Ile Pro Phe Gln Leu Ser Lys Tyr Val Asp Asn Gln Arg Leu Leu
900 905 910

Ser Thr Leu Asp
915

<210> 25

<211> 2709

5 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

10

<400> 25

ggatccatgg agttcggttaa caaacagttc aactataaag acccagttaa cgggtgttgac 60

ES 2 607 789 T3

attgcttaca tcaaaatccc gaacgctggc cagatgcagc cggtaaaggc attcaaaatc 120
 cacaacaaaa tctgggttat cccggaacgt gataccttta ctaaccggga agaaggtgac 180
 ctgaaccgcg caccggaagc gaaacaggtg ccggtatctt actatgactc cacctacctg 240
 tctaccgata acgaaaagga caactacctg aaaggtggtta ctaaactggt cgagcgtatt 300
 tactccaccg acctgggccc tatgctgctg actagcateg ttcgcggtat cccgttctgg 360
 ggcggttcta ccactgatac cgaactgaaa gtaatcgaca ctaactgcat caacgttatt 420
 cagccggacg gttcctatcg ttccgaagaa ctgaacctgg tgatcategg cccgtctgct 480
 gatatcatcc agttcagatg taagagcttt ggtaacgaag ttctgaacct caccgtaac 540
 ggctacggtt ccaactcagta catccgttcc tctccggact tcaccttcgg ttttgaagaa 600
 tccctggaag tagacacgaa ccaactgctg ggcgctggta aattcgcaac tgatcctgag 660
 gttaccctgg ctacacgaact gattcatgca ggcaccgcc tgtacggtat ccccatcaat 720
 ccgaaccgct tcttcaaagt taacaccaac gcgtattacg agatgtccgg tctggaagtt 780
 agcttcgaag aactgcgtac ttttggcggc cacgacgcta aattcatoga ctctctgcaa 840
 gaaaacgagt tccgtctgta ctactataac aagttaaag atatcgatc cacctgaac 900
 aaagcgaat ccactcgtgg taccactgct tctctccagt acatgaagaa cgtttttaa 960
 gaaaaatacc tgctcagcga agacacctcc ggcaaattct ctgtagacaa gttgaaatc 1020
 gataaacttt acaaaatgct gactgaaatt tacaccgaag acaacttcgt taagttcttt 1080
 aaagttctga accgcaaac ctatctgaac ttcgacaagg cagtattcaa aatcaacatc 1140
 gtgccgaag ttaactacac tatctacgat ggtttcaacc tgcgtaaac caacctggct 1200
 gctaatttta acggccagaa cacggaaatc aacaacatga acttcacaaa actgaaaaac 1260
 ttcactggct tgttcagatg ttacaagctg ctgtgcgctg acggcatcat tacctccaaa 1320
 actaaatctc tgatagaagg tagatttggc ggtttcacgg gcgcacgcaa atcagcggct 1380
 aaacgtaaga accaggcgtc agcgggaggc ggcggtagcg gcgggtggcg tagcggcggt 1440
 ggcggtagcg cactagtgct gcagtgatc aaggttaaca actgggattt attcttcagc 1500
 ccgagtgaag acaacttcac caacgacctg aacaagggtg aagaaatcac ctcagatact 1560
 aacatcgaag cagccgaaga aaacatctcg ctggacctga tccagcagta ctacctgacc 1620
 ttaatttcg acaacgagcc ggaaaacatt tctatcgaaa acctgagctc tgatatcatc 1680
 ggccagctgg aactgatgcc gaacatcgaa cgtttcccaa acggtaaaaa gtacgagctg 1740
 gacaaatata ccatgttcca ctacctgcgc gcgcaggaat ttgaacacgg caaatcccg 1800
 atcgcactga ctaactccgt taacgaagct ctgctcaacc cgtcccgctg atacacctc 1860
 ttctctagcg actacgtgaa aaaggtaaac aaagcgactg aagctgcaat gttcttgggt 1920

ES 2 607 789 T3

tgggttgaac agcttgttta tgattttacc gacgagacgt ccgaagtatc tactaccgac 1980
 aaaattgctg atactactat catcatcccg tacatcggtc cggctctgaa cattggcaac 2040
 atgctgtaca aagacgactt cgttggcgca ctgatcttct cgggtgcggt gatcctgctg 2100
 gagttcatcc cggaaatcgc catcccgta ctggggcacct ttgctctggt ttcttacatt 2160
 gcaaacaagg ttctgactgt acaaaccatc gacaacgcgc tgagcaaacg taacgaaaaa 2220
 tgggatgaag tttaaaaata tatcgtgacc aactggctgg ctaaggtaa tactcagate 2280
 gacctcatcc gcaaaaaaat gaaagaagca ctggaaaacc aggcggaagc taccaaggca 2340
 atcattaact accagtacaa ccagtacacc gaggaagaaa aaaacaacat caacttcaac 2400
 atcgacgatc tgtctctaa actgaacgaa tccatcaaca aagctatgat caacatcaac 2460
 aagttcctga accagtgcgc tgtaagctat ctgatgaact ccatgatccc gtacgggtgtt 2520
 aaacgtctgg aggacttcca tgcgtctctg aaagacgccc tgctgaaata catttacgac 2580
 aaccgtggca ctctgatcgg tcagggtgat cgtctgaagg acaaagtgaa caatacctta 2640
 tcgaccgaca tcccttttca gctcagtaaa tatgctgata accaacgcct tttgtccact 2700
 ctgactag 2709

<210> 26
 <211> 902
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

10 <400> 26

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

ES 2 607 789 T3

				85						90					95
Phe	Glu	Arg	Ile	Tyr	Ser	Thr	Asp	Leu	Gly	Arg	Met	Leu	Leu	Thr	Ser
			100					105					110		
Ile	Val	Arg	Gly	Ile	Pro	Phe	Trp	Gly	Gly	Ser	Thr	Ile	Asp	Thr	Glu
			115				120					125			
Leu	Lys	Val	Ile	Asp	Thr	Asn	Cys	Ile	Asn	Val	Ile	Gln	Pro	Asp	Gly
	130					135					140				
Ser	Tyr	Arg	Ser	Glu	Glu	Leu	Asn	Leu	Val	Ile	Ile	Gly	Pro	Ser	Ala
145					150					155					160
Asp	Ile	Ile	Gln	Phe	Glu	Cys	Lys	Ser	Phe	Gly	His	Glu	Val	Leu	Asn
				165					170					175	
Leu	Thr	Arg	Asn	Gly	Tyr	Gly	Ser	Thr	Gln	Tyr	Ile	Arg	Phe	Ser	Pro
			180					185					190		
Asp	Phe	Thr	Phe	Gly	Phe	Glu	Glu	Ser	Leu	Glu	Val	Asp	Thr	Asn	Pro
		195					200					205			
Leu	Leu	Gly	Ala	Gly	Lys	Phe	Ala	Thr	Asp	Pro	Ala	Val	Thr	Leu	Ala
	210					215					220				
His	Glu	Leu	Ile	His	Ala	Gly	His	Arg	Leu	Tyr	Gly	Ile	Ala	Ile	Asn
225					230					235					240
Pro	Asn	Arg	Val	Phe	Lys	Val	Asn	Thr	Asn	Ala	Tyr	Tyr	Glu	Met	Ser
				245					250					255	
Gly	Leu	Glu	Val	Ser	Phe	Glu	Glu	Leu	Arg	Thr	Phe	Gly	Gly	His	Asp
			260					265					270		
Ala	Lys	Phe	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Glu	Asn	Glu	Phe	Arg	Leu	Tyr	Tyr
		275					280					285			
Tyr	Asn	Lys	Phe	Lys	Asp	Ile	Ala	Ser	Thr	Leu	Asn	Lys	Ala	Lys	Ser
	290					295					300				
Ile	Val	Gly	Thr	Thr	Ala	Ser	Leu	Gln	Tyr	Met	Lys	Asn	Val	Phe	Lys
305					310					315					320
Glu	Lys	Tyr	Leu	Leu	Ser	Glu	Asp	Thr	Ser	Gly	Lys	Phe	Ser	Val	Asp
				325					330					335	

ES 2 607 789 T3

Lys Leu Lys Phe Asp Lys Leu Tyr Lys Met Leu Thr Glu Ile Tyr Thr
 340 345 350

Glu Asp Asn Phe Val Lys Phe Phe Lys Val Leu Asn Arg Lys Thr Tyr
 355 360 365

Leu Asn Phe Asp Lys Ala Val Phe Lys Ile Asn Ile Val Pro Lys Val
 370 375 380

Asn Tyr Thr Ile Tyr Asp Gly Phe Asn Leu Arg Asn Thr Asn Leu Ala
 385 390 395 400

Ala Asn Phe Asn Gly Gln Asn Thr Glu Ile Asn Asn Met Asn Phe Thr
 405 410 415

Lys Leu Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Phe Tyr Lys Leu Leu Cys
 420 425 430

Val Asp Gly Ile Ile Thr Ser Lys Thr Lys Ser Leu Ile Glu Gly Arg
 435 440 445

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Ala Arg Lys Ser Ala Arg Lys Arg Lys Asn
 450 455 460

Gln Ala Leu Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 465 470 475 480

Gly Gly Ser Ala Leu Val Leu Gln Cys Ile Lys Val Asn Asn Trp Asp
 485 490 495

Leu Phe Phe Ser Pro Ser Glu Asp Asn Phe Thr Asn Asp Leu Asn Lys
 500 505 510

Gly Glu Glu Ile Thr Ser Asp Thr Asn Ile Glu Ala Ala Glu Glu Asn
 515 520 525

Ile Ser Leu Asp Leu Ile Gln Gln Tyr Tyr Leu Thr Phe Asn Phe Asp
 530 535 540

Asn Glu Pro Glu Asn Ile Ser Ile Glu Asn Leu Ser Ser Asp Ile Ile
 545 550 555 560

Gly Gln Leu Glu Leu Met Pro Asn Ile Glu Arg Phe Pro Asn Gly Lys
 565 570 575

ES 2 607 789 T3

Lys Tyr Glu Leu Asp Lys Tyr Thr Met Phe His Tyr Leu Arg Ala Gln
580 585 590

Glu Phe Glu His Gly Lys Ser Arg Ile Ala Leu Thr Asn Ser Val Asn
595 600 605

Glu Ala Leu Leu Asn Pro Ser Arg Val Tyr Thr Phe Phe Ser Ser Asp
610 615 620

Tyr Val Lys Lys Val Asn Lys Ala Thr Glu Ala Ala Met Phe Leu Gly
625 630 635 640

Trp Val Glu Gln Leu Val Tyr Asp Phe Thr Asp Glu Thr Ser Glu Val
645 650 655

Ser Thr Thr Asp Lys Ile Ala Asp Ile Thr Ile Ile Ile Pro Tyr Ile
660 665 670

Gly Pro Ala Leu Asn Ile Gly Asn Met Leu Tyr Lys Asp Asp Phe Val
675 680 685

Gly Ala Leu Ile Phe Ser Gly Ala Val Ile Leu Leu Glu Phe Ile Pro
690 695 700

Glu Ile Ala Ile Pro Val Leu Gly Thr Phe Ala Leu Val Ser Tyr Ile
705 710 715 720

Ala Asn Lys Val Leu Thr Val Gln Thr Ile Asp Asn Ala Leu Ser Lys
725 730 735

Arg Asn Glu Lys Trp Asp Glu Val Tyr Lys Tyr Ile Val Thr Asn Trp
740 745 750

Leu Ala Lys Val Asn Thr Gln Ile Asp Leu Ile Arg Lys Lys Met Lys
755 760 765

Glu Ala Leu Glu Asn Gln Ala Glu Ala Thr Lys Ala Ile Ile Asn Tyr
770 775 780

Gln Tyr Asn Gln Tyr Thr Glu Glu Glu Lys Asn Asn Ile Asn Phe Asn
785 790 795 800

Ile Asp Asp Leu Ser Ser Lys Leu Asn Glu Ser Ile Asn Lys Ala Met
805 810 815

ES 2 607 789 T3

Ile Asn Ile Asn Lys Phe Leu Asn Gln Cys Ser Val Ser Tyr Leu Met
 820 825 830

Asn Ser Met Ile Pro Tyr Gly Val Lys Arg Leu Glu Asp Phe Asp Ala
 835 840 845

Ser Leu Lys Asp Ala Leu Leu Lys Tyr Ile Tyr Asp Asn Arg Gly Thr
 850 855 860

Leu Ile Gly Gln Val Asp Arg Leu Lys Asp Lys Val Asn Asn Thr Leu
 865 870 875 880

Ser Thr Asp Ile Pro Phe Gln Leu Ser Lys Tyr Val Asp Asn Gln Arg
 885 890 895

Leu Leu Ser Thr Leu Asp
 900

<210> 27
 <211> 2691
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

10 <400> 27

ggatccatgg agttcgttaa caaacagttc aactataaag acccagttaa cgggtgttgac 60
 attgcttaca tcaaaatccc gaacgctggc cagatgcagc cggtaaaggc attcaaaatc 120
 cacaacaaaa tctgggttat cccggaacgt gataccttta ctaaccggga agaaggtgac 180
 ctgaaccgcg caccggaagc gaaacaggtg ccggtatctt actatgactc cacctacctg 240
 tctaccgata acgaaaagga caactacctg aaaggtgta ctaaactggt cgagcgtatt 300
 tactccaccg acctgggccc tatgctgctg actagcatcg ttcgcggtat cccgttctgg 360
 ggcggttcta ccatcgatac cgaactgaaa gtaatcgaca ctaactgcat caacggttatt 420
 cagccggacg gttcctatcg ttccgaagaa ctgaacctgg tgateatcgg cccgtctgct 480
 gatatcatcc agttcgagtg taagagcttt ggtaacgaag ttctgaacct caccgtaac 540
 ggctacgggt ccaactcagta catccgtttc tctccggact tcaccttcgg ttttgaagaa 600
 tccttgggaag tagacacgaa cccactgctg ggcgctggta aattcgcaac tgatcctgcg 660
 gttaccctgg ctcaacgaact gattcatgca ggccaccgcc tgtacggtat cgccatcaat 720
 ccgaaccgtg tcttcaaagt taacaccaac gcgtattacg agatgtccgg tctggaagtt 780
 agcttcgaag aactgcgtac ttttggcggc caccgacgcta aattcatcga ctctctgcaa 840

ES 2 607 789 T3

gaaaaagagt tccgtctgta ctactataac aagttcaaag atatcgcatc caccctgaac 900
aaagcgaat coacgtggg taccactgct tctctccagt acatgaagaa cgtttttaa 960
gaaaaatacc tgctcagcga agacacctcc ggcaaatct ctgtagacia gttgaaatc 1020
gataaacttt acaaatgct gactgaaatt tacaccgaag acaacttcgt taagttcttt 1080
aaagttctga accgcaaac ctatctgaac ttcgacaagg cagtattcaa aatcaacatc 1140
gtgccgaaag ttaactacac tatctacgat ggtttcaacc tgcgtaacac caacctggct 1200
gctaatttta acggccagaa cacggaaatc aacaacatga acttcacaaa actgaaaaac 1260
ttcactggte tgttcagatt ttacaagctg ctgtgctgac acggcatcat tacctccaaa 1320
actaaatctc tgatagaagg tagatttggc ggtttcacgg gcgcacgcaa atcagcggcg 1380
ctagcgggag gtggcggtag cggcgggtgg ggtagcggcg gtggcggtag cgcactagtg 1440
ctgcagtgta tcaaggttaa caactgggat ttattcttca gcccgagtga agacaacttc 1500
accaacgacc tgaacaaagg tgaagaaatc acctcagata ctaacatcga agcagccgaa 1560
gaaaacatct cgtcggacct gatccagcag tactacctga cctttaattt cgacaacgag 1620
ccgaaaaaca tttctatcga aaacctgagc tctgatatca tcggccagct ggaactgatg 1680
ccgaacatcg aacgtttccc aaacggtaaa aagtacgagc tggacaaata taccatgttc 1740
cactacctgc gcgcgcagga atttgaacac ggcaaatccc gtatcgcact gactaactcc 1800
gttaacgaag ctctgctcaa cccgtcccggt gtatacacct tcttctctag cgactacgtg 1860
aaaaaggta acaagcgac tgaagctgca atgttcttgg gttgggtga acagcttgtt 1920
tatgatttta ccgacgagac gtccgaagta tctactaccg acaaaattgc ggatatact 1980
atcatcatcc cgtacatcgg tccggtctg aacattggca acatgctgta caaagacgac 2040
ttcgttggcg cactgatctt ctccggtgag gtgatcctgc tggagttcat cccggaatc 2100
gccatcccg tactgggcac ctttgcctg gtttcttaca ttgcaaaaaa ggttctgact 2160
gtacaaacca tcgacaacgc gctgagcaaa cgtaacgaaa aatgggatga agtttaca 2220
tatatcgtga ccaactggct ggctaagggt aatactcaga tcgacctcat ccgcaaaaaa 2280
atgaaagaag cactggaaaa ccaggcggaa gctaccaagg caatcattaa ctaccagtac 2340
aaccagtaca ccgaggaaga aaaaaacaac atcaacttca acatcgacga tctgtcctct 2400
aaactgaacg aatccatcaa caaagctatg atcaacatca acaagttcct gaaccagtgc 2460
tctgtaagct atctgatgaa ctccatgatc ccgtacgggtg ttaaactgtc ggaggacttc 2520
gatgcgtctc tgaagacgc cctgctgaaa tacatttacg acaacctgg cactctgate 2580
ggtcagggtg atcgtctgaa ggacaaagtg aacaatacct tatcgaccga catccctttt 2640
cagctcagta aatatgctga taaccaacgc cttttgtcca ctctagaacta g 2691

<210> 28
<211> 896
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético

10 <400> 28

ES 2 607 789 T3

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

ES 2 607 789 T3

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

ES 2 607 789 T3

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Ala Arg Lys Ser Ala Ala Leu Ala Gly Gly
 450 455 460

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Val
 465 470 475 480

Leu Gln Cys Ile Lys Val Asn Asn Trp Asp Leu Phe Phe Ser Pro Ser
 485 490 495

Glu Asp Asn Phe Thr Asn Asp Leu Asn Lys Gly Glu Glu Ile Thr Ser
 500 505 510

Asp Thr Asn Ile Glu Ala Ala Glu Glu Asn Ile Ser Leu Asp Leu Ile
 515 520 525

Gln Gln Tyr Tyr Leu Thr Phe Asn Phe Asp Asn Glu Pro Glu Asn Ile
 530 535 540

Ser Ile Glu Asn Leu Ser Ser Asp Ile Ile Gly Gln Leu Glu Leu Met
 545 550 555 560

Pro Asn Ile Glu Arg Phe Pro Asn Gly Lys Lys Tyr Glu Leu Asp Lys
 565 570 575

Tyr Thr Met Phe His Tyr Leu Arg Ala Gln Glu Phe Glu His Gly Lys
 580 585 590

Ser Arg Ile Ala Leu Thr Asn Ser Val Asn Glu Ala Leu Leu Asn Pro
 595 600 605

Ser Arg Val Tyr Thr Phe Phe Ser Ser Asp Tyr Val Lys Lys Val Asn
 610 615 620

Lys Ala Thr Glu Ala Ala Met Phe Leu Gly Trp Val Glu Gln Leu Val
 625 630 635 640

Tyr Asp Phe Thr Asp Glu Thr Ser Glu Val Ser Thr Thr Asp Lys Ile
 645 650 655

Ala Asp Ile Thr Ile Ile Ile Pro Tyr Ile Gly Pro Ala Leu Asn Ile
 660 665 670

Gly Asn Met Leu Tyr Lys Asp Asp Phe Val Gly Ala Leu Ile Phe Ser
 675 680 685

ES 2 607 789 T3

Gly Ala Val Ile Leu Leu Glu Phe Ile Pro Glu Ile Ala Ile Pro Val
690 695 700

Leu Gly Thr Phe Ala Leu Val Ser Tyr Ile Ala Asn Lys Val Leu Thr
705 710 715 720

Val Gln Thr Ile Asp Asn Ala Leu Ser Lys Arg Asn Glu Lys Trp Asp
725 730 735

Glu Val Tyr Lys Tyr Ile Val Thr Asn Trp Leu Ala Lys Val Asn Thr
740 745 750

Gln Ile Asp Leu Ile Arg Lys Lys Met Lys Glu Ala Leu Glu Asn Gln
755 760 765

Ala Glu Ala Thr Lys Ala Ile Ile Asn Tyr Gln Tyr Asn Gln Tyr Thr
770 775 780

Glu Glu Glu Lys Asn Asn Ile Asn Phe Asn Ile Asp Asp Leu Ser Ser
785 790 795 800

Lys Leu Asn Glu Ser Ile Asn Lys Ala Met Ile Asn Ile Asn Lys Phe
805 810 815

Leu Asn Gln Cys Ser Val Ser Tyr Leu Met Asn Ser Met Ile Pro Tyr
820 825 830

Gly Val Lys Arg Leu Glu Asp Phe Asp Ala Ser Leu Lys Asp Ala Leu
835 840 845

Leu Lys Tyr Ile Tyr Asp Asn Arg Gly Thr Leu Ile Gly Gln Val Asp
850 855 860

Arg Leu Lys Asp Lys Val Asn Asn Thr Leu Ser Thr Asp Ile Pro Phe
865 870 875 880

Gln Leu Ser Lys Tyr Val Asp Asn Gln Arg Leu Leu Ser Thr Leu Asp
885 890 895

<210> 29
<211> 2691
5 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético

10 <400> 29

ES 2 607 789 T3

ggatccatgg agttcgtaa caaacagttc aactataaag acccagttaa cgggtgtgac 60
 attgcttaca tcaaaatccc gaacgctggc cagatgcagc cggtaaaggc attcaaaatc 120
 cacaacaaaa tctgggttat cccggaacgt gataccttta ctaaccggga agaagggtgac 180
 ctgaaccgc caccggaagc gaaacaggtg cgggtatctt actatgactc cacctacctg 240
 tctaccgata acgaaaagga caactacctg aaagggtgta ctaaactggt cgagcgtatt 300
 tactccaccg acctgggccc tatgctgctg actagcatcg ttgcgggtat cccgttctgg 360
 ggcggttcta ccatcgatac cgaactgaaa gtaatcgaca ctaactgcat caacgttatt 420
 cagccggacg gttcctatcg ttccgaagaa ctgaacctgg tgatcatcgg cccgtctgct 480
 gatatcatcc agttcgagtg taagagcttt ggtcaogaag ttctgaacct caccgtaac 540
 ggctacgggt ccaactcagta catccgtttc tctccggact tcacctcgg ttttgaagaa 600
 tccttggaag tagacacgaa cccactgctg ggcgctggta aattcgcaac tgatcctgcg 660
 gttaccctgg ctcacgaact gattcatgca ggccaccgcc tgtacgggtat cgccatcaat 720
 ccgaaccgtg tcttcaaagt taacaccaac gcgtattacg agatgtccgg tctggaagtt 780
 agcttcgaag aactgcgtac ttttggcggc cacgacgcta aattcatcga ctctctgcaa 840
 gaaaacgagt tccgtctgta ctactataac aagttcaaag atatcgcatc caccctgaac 900
 aaagcgaat ccatcgtagg taccactgct tctctccagt acatgaagaa cgtttttaaa 960
 gaaaaatacc tgctcagcga agacacctcc ggcaaattct ctgtagacaa gttgaaatc 1020
 gataaacttt acaaaatgct gactgaaatt tacaccgaag acaacttcgt taagttcttt 1080
 aaagttctga accgcaaac ctatctgaac ttcgacaagg cagtattcaa aatcaacatc 1140
 gtgccgaaag ttaactacac tatctacgat ggtttcaacc tgcgtaacac caacctggct 1200
 gctaatttta acggccagaa cacggaatc aacaacatga acttcacaaa actgaaaaac 1260
 ttcactggtc tgttcgagtt ttacaagctg ctgtgcgctg acggcatcat tacctcaaa 1320
 actaaatctc tgatagaagg tagatttggc ggtttcaagg gcgcacgcaa atatgcggcg 1380
 ctacggggcg gtggcggtag cggcgggtggc ggtagcggcg gtggcggtag cgcactagtg 1440
 ctgcagtgta tcaaggtaa caactgggat ttattcttca gcccgagtga agacaacttc 1500
 accaacgacc tgaacaaagg tgaagaaatc acctcagata ctaacatcga agcagccgaa 1560
 gaaaacatct cgctggacct gatccagcag tactacctga cctttaaatt cgacaacgag 1620
 ccggaaca tttctatcga aaacctgagc tctgatatca tcggccagct ggaactgatg 1680
 ccgaacatcg aacgtttccc aaacggtaaa aagtacgagc tggacaaata taccatgttc 1740
 cactacctgc gcgcgcagga atttgaacac ggcaaatccc gtatcgact gactaactcc 1800

ES 2 607 789 T3

gttaacgaag ctctgetcaa ccggtcccgt gtatacacct tcttctctag cgactacgtg 1860
 aaaaagggtca acaaagcgac tgaagctgca atgttcttgg gttgggttga acagcttgtt 1920
 tatgatttta ccgacgagac gtccgaagta tctactaccg acaaaattgc ggatatacct 1980
 atcatcatcc cgtacatcgg tccggctctg aacattggca acatgctgta caaagacgac 2040
 ttcgttggcg cactgatctt ctccgggtgcg gtgatcctgc tggagtcat cccggaaatc 2100
 gccatcccgg tactggggcac ctttgctctg gtttcttaca ttgcaaaciaa ggttctgact 2160
 gtacaaacca tcgacaacgc gctgagcaaa cgtaacgaaa aatgggatga agtttacaiaa 2220
 tatatcgtga ccaactggct ggctaagggt aatactcaga tcgacctcat ccgcaaaaaa 2280
 atgaaagaag cactggaaaa ccaggcggaa gctaccaagg caatcattaa ctaccagtac 2340
 aaccagtaca ccgaggaaga aaaaaacaac atcaacttca acatcgacga tctgtcctct 2400
 aaactgaacg aatccatcaa caaagctatg atcaacatca acaagttcct gaaccagtgc 2460
 tctgtaagct atctgatgaa ctccatgatc ccgtacgggtg ttaaactctt ggaggacttc 2520
 gatgctctc tgaagacgc cctgctgaaa tacatttacg acaaccgtgg cactctgatc 2580
 ggtcaggttg atcgtotgaa ggacaaagtg aacaatacct tatcgaccga catccctttt 2640
 cagctcagta aatatgtcga taaccaacgc cttttgtcca ctctagacta g 2691

<210> 30
 <211> 896
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

10 <400> 30

Gly Ser Met Glu Phe Val Asn Lys Gln Phe Asn Tyr Lys Asp Pro Val
 1 5 10 15

Asn Gly Val Asp Ile Ala Tyr Ile Lys Ile Pro Asn Ala Gly Gln Met
 20 25 30

Gln Pro Val Lys Ala Phe Lys Ile His Asn Lys Ile Trp Val Ile Pro
 35 40 45

Glu Arg Asp Thr Phe Thr Asn Pro Glu Glu Gly Asp Leu Asn Pro Pro
 50 55 60

Pro Glu Ala Lys Gln Val Pro Val Ser Tyr Tyr Asp Ser Thr Tyr Leu
 65 70 75 80

ES 2 607 789 T3

Ser Thr Asp Asn Glu Lys Asp Asn Tyr Leu Lys Gly Val Thr Lys Leu
85 90 95

Phe Glu Arg Ile Tyr Ser Thr Asp Leu Gly Arg Met Leu Leu Thr Ser
100 105 110

Ile Val Arg Gly Ile Pro Phe Trp Gly Gly Ser Thr Ile Asp Thr Glu
115 120 125

Leu Lys Val Ile Asp Thr Asn Cys Ile Asn Val Ile Gln Pro Asp Gly
130 135 140

Ser Tyr Arg Ser Glu Glu Leu Asn Leu Val Ile Ile Gly Pro Ser Ala
145 150 155 160

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

Leu Thr Arg Asn Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Tyr Ile Arg Phe Ser Pro
180 185 190

Asp Phe Thr Phe Gly Phe Glu Glu Ser Leu Glu Val Asp Thr Asn Pro
195 200 205

Leu Leu Gly Ala Gly Lys Phe Ala Thr Asp Pro Ala Val Thr Leu Ala
210 215 220

His Glu Leu Ile His Ala Gly His Arg Leu Tyr Gly Ile Ala Ile Asn
225 230 235 240

Pro Asn Arg Val Phe Lys Val Asn Thr Asn Ala Tyr Tyr Glu Met Ser
245 250 255

Gly Leu Glu Val Ser Phe Glu Glu Leu Arg Thr Phe Gly Gly His Asp
260 265 270

Ala Lys Phe Ile Asp Ser Leu Gln Glu Asn Glu Phe Arg Leu Tyr Tyr
275 280 285

Tyr Asn Lys Phe Lys Asp Ile Ala Ser Thr Leu Asn Lys Ala Lys Ser
290 295 300

Ile Val Gly Thr Thr Ala Ser Leu Gln Tyr Met Lys Asn Val Phe Lys
305 310 315 320

Glu Lys Tyr Leu Leu Ser Glu Asp Thr Ser Gly Lys Phe Ser Val Asp

ES 2 607 789 T3

			325						330						335	
Lys	Leu	Lys	Phe	Asp	Lys	Leu	Tyr	Lys	Met	Leu	Thr	Glu	Ile	Tyr	Thr	
			340					345					350			
Glu	Asp	Asn	Phe	Val	Lys	Phe	Phe	Lys	Val	Leu	Asn	Arg	Lys	Thr	Tyr	
		355					360					365				
Leu	Asn	Phe	Asp	Lys	Ala	Val	Phe	Lys	Ile	Asn	Ile	Val	Pro	Lys	Val	
	370					375					380					
Asn	Tyr	Thr	Ile	Tyr	Asp	Gly	Phe	Asn	Leu	Arg	Asn	Thr	Asn	Leu	Ala	
385					390					395					400	
Ala	Asn	Phe	Asn	Gly	Gln	Asn	Thr	Glu	Ile	Asn	Asn	Met	Asn	Phe	Thr	
				405					410					415		
Lys	Leu	Lys	Asn	Phe	Thr	Gly	Leu	Phe	Glu	Phe	Tyr	Lys	Leu	Leu	Cys	
			420					425					430			
Val	Asp	Gly	Ile	Ile	Thr	Ser	Lys	Thr	Lys	Ser	Leu	Ile	Glu	Gly	Arg	
		435					440					445				
Phe	Gly	Gly	Phe	Thr	Gly	Ala	Arg	Lys	Tyr	Ala	Ala	Leu	Ala	Gly	Gly	
	450					455					460					
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala	Leu	Val	
465					470					475					480	
Leu	Gln	Cys	Ile	Lys	Val	Asn	Asn	Trp	Asp	Leu	Phe	Phe	Ser	Pro	Ser	
				485					490					495		
Glu	Asp	Asn	Phe	Thr	Asn	Asp	Leu	Asn	Lys	Gly	Glu	Glu	Ile	Thr	Ser	
			500					505					510			
Asp	Thr	Asn	Ile	Glu	Ala	Ala	Glu	Glu	Asn	Ile	Ser	Leu	Asp	Leu	Ile	
		515					520					525				
Gln	Gln	Tyr	Tyr	Leu	Thr	Phe	Asn	Phe	Asp	Asn	Glu	Pro	Glu	Asn	Ile	
	530					535					540					
Ser	Ile	Glu	Asn	Leu	Ser	Ser	Asp	Ile	Ile	Gly	Gln	Leu	Glu	Leu	Met	
545				550						555					560	
Pro	Asn	Ile	Glu	Arg	Phe	Pro	Asn	Gly	Lys	Lys	Tyr	Glu	Leu	Asp	Lys	
				565					570					575		

ES 2 607 789 T3

Tyr Thr Met Phe His Tyr Leu Arg Ala Gln Glu Phe Glu His Gly Lys
 580 585 590

Ser Arg Ile Ala Leu Thr Asn Ser Val Asn Glu Ala Leu Leu Asn Pro
 595 600 605

Ser Arg Val Tyr Thr Phe Phe Ser Ser Asp Tyr Val Lys Lys Val Asn
 610 615 620

Lys Ala Thr Glu Ala Ala Met Phe Leu Gly Trp Val Glu Gln Leu Val
 625 630 635 640

Tyr Asp Phe Thr Asp Glu Thr Ser Glu Val Ser Thr Thr Asp Lys Ile
 645 650 655

Ala Asp Ile Thr Ile Ile Ile Pro Tyr Ile Gly Pro Ala Leu Asn Ile
 660 665 670

Gly Asn Met Leu Tyr Lys Asp Asp Phe Val Gly Ala Leu Ile Phe Ser
 675 680 685

Gly Ala Val Ile Leu Leu Glu Phe Ile Pro Glu Ile Ala Ile Pro Val
 690 695 700

Leu Gly Thr Phe Ala Leu Val Ser Tyr Ile Ala Asn Lys Val Leu Thr
 705 710 715 720

Val Gln Thr Ile Asp Asn Ala Leu Ser Lys Arg Asn Glu Lys Trp Asp
 725 730 735

Glu Val Tyr Lys Tyr Ile Val Thr Asn Trp Leu Ala Lys Val Asn Thr
 740 745 750

Gln Ile Asp Leu Ile Arg Lys Lys Met Lys Glu Ala Leu Glu Asn Gln
 755 760 765

Ala Glu Ala Thr Lys Ala Ile Ile Asn Tyr Gln Tyr Asn Gln Tyr Thr
 770 775 780

Glu Glu Glu Lys Asn Asn Ile Asn Phe Asn Ile Asp Asp Leu Ser Ser
 785 790 795 800

Lys Leu Asn Glu Ser Ile Asn Lys Ala Met Ile Asn Ile Asn Lys Phe
 805 810 815

ES 2 607 789 T3

Leu Asn Gln Cys Ser Val Ser Tyr Leu Met Asn Ser Met Ile Pro Tyr
 820 825 830

Gly Val Lys Arg Leu Glu Asp Phe Asp Ala Ser Leu Lys Asp Ala Leu
 835 840 845

Leu Lys Tyr Ile Tyr Asp Asn Arg Gly Thr Leu Ile Gly Gln Val Asp
 850 855 860

Arg Leu Lys Asp Lys Val Asn Asn Thr Leu Ser Thr Asp Ile Pro Phe
 865 870 875 880

Gln Leu Ser Lys Tyr Val Asp Asn Gln Arg Leu Leu Ser Thr Leu Asp
 885 890 895

<210> 31
 <211> 2691
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

10 <400> 31

```

ggatccatgg agttcgtaa caaacagttc aactataaag acccagtaa cgggtgtgac    60
attgcttaca tcaaaatccc gaacgctggc cagatgcagc cggtaaaggc attcaaaatc   120
cacaacaaaa tctgggttat cccggaacgt gataccttta ctaaccgga agaagggtgac   180
ctgaacccgc caccggaagc gaaacaggtg ccggtatctt actatgactc cacctacctg   240
tctaccgata acgaaaagga caactacctg aaaggtgta ctaaactggt cgagcgtatt   300
tactccaccg acctgggccc tatgctgctg actagcatcg ttcgcggtat cccgttctgg   360
ggcggttcta ccatcgatac cgaactgaaa gtaatcgaca ctaactgcat caacgttatt   420
cagccggacg gttcctatcg ttccgaagaa ctgaacctgg tgatcatcgg cccgtctgct   480
gatateatcc agttcgagtg taagagcttt ggtcacgaag ttctgaacct caccgtaac   540
ggctacgggt ccaactcagta catccgtttc tctccggact tcaccttcgg ttttgaagaa   600
tccctggaag tagacacgaa cccactgctg ggcgctggta aattcgcaac tgatcctgcg   660
gttaccctgg ctcaogaact gattcatgca ggcaccgcc tgtacggtat cgccatcaat   720
ccgaaccgtg tcttcaaagt taacaccaac gcgtattacg agatgtccgg tctggaagtt   780
agcttccaag aactgcgtac ttttggcggc cagcagceta aattcatcga ctctctgcaa   840
gaaaacgagt tccgtctgta ctactataac aagttcaaag atatcgcatc caccctgaac   900
aaagcgaat  ccacgtggg  taccactgct tctctccagt acatgaagaa cgtttttaa   960
    
```

ES 2 607 789 T3

gaaaaatacc tgctcagcga agacacctcc ggcaaattct ctgtagacaa gttgaaattc 1020
gataaacttt acaaaatgct gactgaaatt tacaccgaag acaacttcgt taagttcttt 1080
aaagttctga accgcaaac ctatctgaac ttcgacaagg cagtattcaa aatcaacatc 1140
gtgccgaaag ttaactacac tatctacgat ggtttcaacc tgcgtaacac caacctggct 1200
gctaatttta acggccagaa cacggaaatc aacaacatga acttcacaaa actgaaaaac 1260
ttcactggtc tgttcgagtt ttacaagctg ctgtgcgtcg acggcatcat tacctccaaa 1320
actaaatctc tgatagaagg tagatttggc ggtttcacgg gcgcacgcaa atcatatgcy 1380
ctagcgggcy gtggcggtag cggcgggtgc ggtagcggcy gtggcggtag cgcactagtg 1440
ctgcagtgta tcaaggttaa caactgggat ttattcttca gcccagtgta agacaacttc 1500
accaacgacc tgaacaaagg tgaagaaatc acctcagata ctaacatcga agcagccgaa 1560
gaaaacatct cgtcggacct gatccagcag tactacctga cctttaattt cgacaacgag 1620
ccgaaaaaca tttctatcga aaacctgagc tctgatatca tcggccagct ggaactgatg 1680
ccgaacatcy aacgtttccc aaacggtaaa aagtaacgagc tggacaaata taccatgttc 1740
cactacctgc gcgcgcagga atttgaacac ggcaaatccc gtatcgcact gactaactcc 1800
gttaacgaag ctctgctcaa ccogtcccgt gtatacacct tcttctctag cgactacgtg 1860
aaaaaggtca acaaacgcac tgaagctgca atgttcttgg gttgggttga acagcttgtt 1920
tatgatttta ccgacgagac gtccgaagta tctactaccg acaaaattgc ggatatcact 1980
atcatcatcc cgtacatcgg tccggctctg aacattggca acatgctgta caaagacgac 2040
ttcgttggcy cactgatctt ctccggtgcy gtgatcctgc tggagtcat cccggaaatc 2100
gccatccggy tactgggcac ctttgctctg gtttcttaca ttgcaaaaa ggttctgact 2160
gtacaaacca tcgacaacgc gctgagcaaa cgtaacgaaa aatgggatga agtttcaaaa 2220
tatatcgtga ccaactggct ggctaaggtt aatactcaga tcgacctcat ccgcaaaaaa 2280
atgaaagaag cactggaaaa ccaggcggaa gctaccaagg caatcattaa ctaccagtac 2340
aaccagtaca ccgaggaaga aaaaaacaac atcaacttca acatcgacga tctgtcctct 2400
aaactgaacg aatccatcaa caaagctatg atcaacatca acaagttcct gaaccagtgc 2460
tctgtaagct atctgatgaa ctccatgatc ccgtacggty ttaaactctt ggaggacttc 2520
gatgcgtctc tgaagacgc cctgctgaaa tacatttacg acaaccgtgg cactctgatc 2580
ggtcaggttg atcgtctgaa ggacaaagty aacaatacct tatcgaccga catccctttt 2640
cagctcagta aatatgtcga taaccaacgc cttttgtcca ctctagacta g 2691

<210> 32

<211> 896

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

10 <400> 32

ES 2 607 789 T3

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

ES 2 607 789 T3

Leu Leu Gly Ala Gly Lys Phe Ala Thr Asp Pro Ala Val Thr Leu Ala
 210 215 220

His Glu Leu Ile His Ala Gly His Arg Leu Tyr Gly Ile Ala Ile Asn
 225 230 235 240

Pro Asn Arg Val Phe Lys Val Asn Thr Asn Ala Tyr Tyr Glu Met Ser
 245 250 255

Gly Leu Glu Val Ser Phe Glu Glu Leu Arg Thr Phe Gly Gly His Asp
 260 265 270

Ala Lys Phe Ile Asp Ser Leu Gln Glu Asn Glu Phe Arg Leu Tyr Tyr
 275 280 285

Tyr Asn Lys Phe Lys Asp Ile Ala Ser Thr Leu Asn Lys Ala Lys Ser
 290 295 300

Ile Val Gly Thr Thr Ala Ser Leu Gln Tyr Met Lys Asn Val Phe Lys
 305 310 315 320

Glu Lys Tyr Leu Leu Ser Glu Asp Thr Ser Gly Lys Phe Ser Val Asp
 325 330 335

Lys Leu Lys Phe Asp Lys Leu Tyr Lys Met Leu Thr Glu Ile Tyr Thr
 340 345 350

Glu Asp Asn Phe Val Lys Phe Phe Lys Val Leu Asn Arg Lys Thr Tyr
 355 360 365

Leu Asn Phe Asp Lys Ala Val Phe Lys Ile Asn Ile Val Pro Lys Val
 370 375 380

Asn Tyr Thr Ile Tyr Asp Gly Phe Asn Leu Arg Asn Thr Asn Leu Ala
 385 390 395 400

Ala Asn Phe Asn Gly Gln Asn Thr Glu Ile Asn Asn Met Asn Phe Thr
 405 410 415

Lys Leu Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Phe Tyr Lys Leu Leu Cys
 420 425 430

Val Asp Gly Ile Ile Thr Ser Lys Thr Lys Ser Leu Ile Glu Gly Arg
 435 440 445

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Ala Arg Lys Ser Tyr Ala Leu Ala Gly Gly

ES 2 607 789 T3

450		455		460															
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala	Leu	Val				
465					470				475						480				
Leu	Gln	Cys	Ile	Lys	Val	Asn	Asn	Trp	Asp	Leu	Phe	Phe	Ser	Pro	Ser				
				485					490					495					
Glu	Asp	Asn	Phe	Thr	Asn	Asp	Leu	Asn	Lys	Gly	Glu	Glu	Ile	Thr	Ser				
			500					505					510						
Asp	Thr	Asn	Ile	Glu	Ala	Ala	Glu	Glu	Asn	Ile	Ser	Leu	Asp	Leu	Ile				
		515					520					525							
Gln	Gln	Tyr	Tyr	Leu	Thr	Phe	Asn	Phe	Asp	Asn	Glu	Pro	Glu	Asn	Ile				
	530					535					540								
Ser	Ile	Glu	Asn	Leu	Ser	Ser	Asp	Ile	Ile	Gly	Gln	Leu	Glu	Leu	Met				
545					550					555					560				
Pro	Asn	Ile	Glu	Arg	Phe	Pro	Asn	Gly	Lys	Lys	Tyr	Glu	Leu	Asp	Lys				
				565					570					575					
Tyr	Thr	Met	Phe	His	Tyr	Leu	Arg	Ala	Gln	Glu	Phe	Glu	His	Gly	Lys				
			580					585					590						
Ser	Arg	Ile	Ala	Leu	Thr	Asn	Ser	Val	Asn	Glu	Ala	Leu	Leu	Asn	Pro				
		595					600					605							
Ser	Arg	Val	Tyr	Thr	Phe	Phe	Ser	Ser	Asp	Tyr	Val	Lys	Lys	Val	Asn				
610						615					620								
Lys	Ala	Thr	Glu	Ala	Ala	Met	Phe	Leu	Gly	Trp	Val	Glu	Gln	Leu	Val				
625					630					635					640				
Tyr	Asp	Phe	Thr	Asp	Glu	Thr	Ser	Glu	Val	Ser	Thr	Thr	Asp	Lys	Ile				
				645					650					655					
Ala	Asp	Ile	Thr	Ile	Ile	Ile	Pro	Tyr	Ile	Gly	Pro	Ala	Leu	Asn	Ile				
		660						665					670						
Gly	Asn	Met	Leu	Tyr	Lys	Asp	Asp	Phe	Val	Gly	Ala	Leu	Ile	Phe	Ser				
		675					680						685						
Gly	Ala	Val	Ile	Leu	Leu	Glu	Phe	Ile	Pro	Glu	Ile	Ala	Ile	Pro	Val				
690						695					700								

ES 2 607 789 T3

Leu Gly Thr Phe Ala Leu Val Ser Tyr Ile Ala Asn Lys Val Leu Thr
705 710 715 720

Val Gln Thr Ile Asp Asn Ala Leu Ser Lys Arg Asn Glu Lys Trp Asp
725 730 735

Glu Val Tyr Lys Tyr Ile Val Thr Asn Trp Leu Ala Lys Val Asn Thr
740 745 750

Gln Ile Asp Leu Ile Arg Lys Lys Met Lys Glu Ala Leu Glu Asn Gln
755 760 765

Ala Glu Ala Thr Lys Ala Ile Ile Asn Tyr Gln Tyr Asn Gln Tyr Thr
770 775 780

Glu Glu Glu Lys Asn Asn Ile Asn Phe Asn Ile Asp Asp Leu Ser Ser
785 790 795 800

Lys Leu Asn Glu Ser Ile Asn Lys Ala Met Ile Asn Ile Asn Lys Phe
805 810 815

Leu Asn Gln Cys Ser Val Ser Tyr Leu Met Asn Ser Met Ile Pro Tyr
820 825 830

Gly Val Lys Arg Leu Glu Asp Phe Asp Ala Ser Leu Lys Asp Ala Leu
835 840 845

Leu Lys Tyr Ile Tyr Asp Asn Arg Gly Thr Leu Ile Gly Gln Val Asp
850 855 860

Arg Leu Lys Asp Lys Val Asn Asn Thr Leu Ser Thr Asp Ile Pro Phe
865 870 875 880

Gln Leu Ser Lys Tyr Val Asp Asn Gln Arg Leu Leu Ser Thr Leu Asp
885 890 895

<210> 33

<211> 2709

5 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

10

<400> 33

ggatccatgg agttcgttaa caaacagttc aactataaag acccagttaa cgggtgttgac 60

ES 2 607 789 T3

attgcttaca tcaaaatccc gaacgctggc cagatgcagc eggtaaagge attcaaaatc 120
 cacaacaaaa tctgggttat cccggaacgt gataccttta ctaaccggga agaagggtgac 180
 ctgaaccggc caccggaagc gaaacaggtg cgggtatctt actatgactc cacctacctg 240
 tctaccgata acgaaaagga caactacctg aaagggtgta ctaaactggt cgagcgtatt 300
 tactccaccg acctgggccc tatgctgctg actagcatcg ttcgcggtat cccgttctgg 360
 ggcggttcta ccatcgatac cgaactgaaa gtaatcgaca ctaactgcat caacggtatt 420
 cagccggacg gttcctatcg ttccgaagaa ctgaacctgg tgatcatcgg cccgtctgct 480
 gatatcatcc agttcgagtg taagagcttt ggtaacgaag ttctgaaact caccgtaac 540
 ggctacgggt ccaactcagta catcggtttc tctcgggact tcacctcgg ttttgaagaa 600
 tccctggaag tagacacgaa cccactgctg ggcgctggta aattcgcaac tgatcctgcg 660
 gttaccctgg ctacgaact gattcatgca ggcaccggc tgtacgggat cgccatcaat 720
 ccgaaccgtg tcttcaaagt taacaccaac gcgtattacg agatgtccgg tctggaagtt 780
 agcttogaag aactgcgtac ttttggcggg cagcagccta aattcatcga ctctctgcaa 840
 gaaaacgagt tccgtctgta ctactataac aagttaaag atatcgcatc caccctgaac 900
 aaagcgaat ccatcgtggg taccactgct tctctccagt acatgaagaa cgtttttaa 960
 gaaaaatacc tgctcagcga agacacctcc ggcaaattct ctgtagacaa gttgaaattc 1020
 gataaacttt acaaaatgct gactgaaatt tacaccgaag acaacttcgt taagttcttt 1080
 aaagttctga accgcaaac ctatctgaac ttcgacaagg cagtattcaa aatcaacatc 1140
 gtgcccgaag ttaactacac tatctacgat ggtttcaacc tgcgtaacac caacctggct 1200
 gctaatttta acggccagaa cacggaaatc aacaacatga acttcacaaa actgaaaaac 1260
 ttcactggtc tgttcgagtt ttacaagctg ctgtgcgctc acggcatcat tacctccaaa 1320
 actaaatctc tgatagaagg tagatttggc ggtttcacgg gcgcacgcaa atcagcgcgt 1380
 aaatatgcta accaggcgtc agcggggcgt ggcggtagcg gcggtggcgg tagcggcggg 1440
 ggcggtagcg cactagtgtc gcagtgtatc aaggtaaca actgggattt attcttcagc 1500
 ccgagtgaag acaacttcac caacgacctg acaaaagggtg aagaaatcac ctacagatac 1560
 aacatogaag cagccgaaga aaacatctcg ctggacctga tccagcagta ctacctgacc 1620
 ttaaatctcg acaacgagcc ggaaaacatt tctatcgaaa acctgagctc tgatatcacc 1680
 ggcagctgg aactgatgcc gaacatcgaa cgtttcccaa acggtaaaaa gtacgagctg 1740
 gacaaatata ccatgttcca ctacctgcgc ggcgaggaat ttgaacacgg caaatccgt 1800
 atcgactga ctaactccgt taacgaagct ctgctcaacc cgtcccgtgt atacacctc 1860
 ttctctagcg actacgtgaa aaaggtaaac aaagcgactg aagctgcaat gttcttgggt 1920

ES 2 607 789 T3

tgggttgaac agcttgttta tgattttacc gacgagacgt ccgaagtatc tactaccgac 1980
 aaaattgctg atactactat catcatcccg tacatcggtc cggctctgaa cattggcaac 2040
 atgctgtaca aagacgactt cgttggcgca ctgatcttct ccggtgctgt gatcctgctg 2100
 gagttcatcc cggaaatcgc catcccggta ctggggcacct ttgctctggt ttcttacatt 2160
 gcaaacaagg ttctgactgt acaaaccatc gacaacgcgc tgagcaaacg taacgaaaaa 2220
 tgggatgaag tttaaaaata tatcgtgacc aactggctgg ctaaggtaa tactcagatc 2280
 gacctcatcc gcaaaaaaat gaaagaagca ctggaaaacc aggcggaagc taccaaggca 2340
 atcattaact accagtacaa ccagtacacc gaggaagaaa aaaacaacat caacttcaac 2400
 atcgacgac tgctctctaa actgaacgaa tccatcaaca aagctatgat caacatcaac 2460
 aagttcctga accagtgctc tgtaagctat ctgatgaact ccatgatccc gtacgggtgtt 2520
 aaagctctgg aggacttcca tgcgtctctg aaagacgccc tgctgaaata catttacgac 2580
 aaccgtggca ctctgatcgg tcaggttgat cgtctgaagg acaaagtga caatacctta 2640
 tcgaccgaca tcccttttca gctcagtaaa tatgtcgata accaagcct tttgtccact 2700
 ctgactag 2709

<210> 34
 <211> 902
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

10 <400> 34

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

ES 2 607 789 T3

85					90					95																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Phe	Glu	Arg	Ile	Tyr	Ser	Thr	Asp	Leu	Gly	Arg	Met	Leu	Leu	Thr	Ser				100					105					110			Ile	Val	Arg	Gly	Ile	Pro	Phe	Trp	Gly	Gly	Ser	Thr	Ile	Asp	Thr	Glu			115					120					125				Leu	Lys	Val	Ile	Asp	Thr	Asn	Cys	Ile	Asn	Val	Ile	Gln	Pro	Asp	Gly		130					135					140					Ser	Tyr	Arg	Ser	Glu	Glu	Leu	Asn	Leu	Val	Ile	Ile	Gly	Pro	Ser	Ala	145					150					155					160	Asp	Ile	Ile	Gln	Phe	Glu	Cys	Lys	Ser	Phe	Gly	His	Glu	Val	Leu	Asn					165					170						175	Leu	Thr	Arg	Asn	Gly	Tyr	Gly	Ser	Thr	Gln	Tyr	Ile	Arg	Phe	Ser	Pro				180					185						190		Asp	Phe	Thr	Phe	Gly	Phe	Glu	Glu	Ser	Leu	Glu	Val	Asp	Thr	Asn	Pro			195					200					205				Leu	Leu	Gly	Ala	Gly	Lys	Phe	Ala	Thr	Asp	Pro	Ala	Val	Thr	Leu	Ala		210					215					220					His	Glu	Leu	Ile	His	Ala	Gly	His	Arg	Leu	Tyr	Gly	Ile	Ala	Ile	Asn	225					230					235					240	Pro	Asn	Arg	Val	Phe	Lys	Val	Asn	Thr	Asn	Ala	Tyr	Tyr	Glu	Met	Ser					245					250					255		Gly	Leu	Glu	Val	Ser	Phe	Glu	Glu	Leu	Arg	Thr	Phe	Gly	Gly	His	Asp				260					265					270			Ala	Lys	Phe	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Glu	Asn	Glu	Phe	Arg	Leu	Tyr	Tyr			275					280					285				Tyr	Asn	Lys	Phe	Lys	Asp	Ile	Ala	Ser	Thr	Leu	Asn	Lys	Ala	Lys	Ser		290					295					300					Ile	Val	Gly	Thr	Thr	Ala	Ser	Leu	Gln	Tyr	Met	Lys	Asn	Val	Phe	Lys	305					310					315					320	Glu	Lys	Tyr	Leu	Leu	Ser	Glu	Asp	Thr	Ser	Gly	Lys	Phe	Ser	Val	Asp					325					330					335	
			100					105					110			Ile	Val	Arg	Gly	Ile	Pro	Phe	Trp	Gly	Gly	Ser	Thr	Ile	Asp	Thr	Glu			115					120					125				Leu	Lys	Val	Ile	Asp	Thr	Asn	Cys	Ile	Asn	Val	Ile	Gln	Pro	Asp	Gly		130					135					140					Ser	Tyr	Arg	Ser	Glu	Glu	Leu	Asn	Leu	Val	Ile	Ile	Gly	Pro	Ser	Ala	145					150					155					160	Asp	Ile	Ile	Gln	Phe	Glu	Cys	Lys	Ser	Phe	Gly	His	Glu	Val	Leu	Asn					165					170						175	Leu	Thr	Arg	Asn	Gly	Tyr	Gly	Ser	Thr	Gln	Tyr	Ile	Arg	Phe	Ser	Pro				180					185						190		Asp	Phe	Thr	Phe	Gly	Phe	Glu	Glu	Ser	Leu	Glu	Val	Asp	Thr	Asn	Pro			195					200					205				Leu	Leu	Gly	Ala	Gly	Lys	Phe	Ala	Thr	Asp	Pro	Ala	Val	Thr	Leu	Ala		210					215					220					His	Glu	Leu	Ile	His	Ala	Gly	His	Arg	Leu	Tyr	Gly	Ile	Ala	Ile	Asn	225					230					235					240	Pro	Asn	Arg	Val	Phe	Lys	Val	Asn	Thr	Asn	Ala	Tyr	Tyr	Glu	Met	Ser					245					250					255		Gly	Leu	Glu	Val	Ser	Phe	Glu	Glu	Leu	Arg	Thr	Phe	Gly	Gly	His	Asp				260					265					270			Ala	Lys	Phe	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Glu	Asn	Glu	Phe	Arg	Leu	Tyr	Tyr			275					280					285				Tyr	Asn	Lys	Phe	Lys	Asp	Ile	Ala	Ser	Thr	Leu	Asn	Lys	Ala	Lys	Ser		290					295					300					Ile	Val	Gly	Thr	Thr	Ala	Ser	Leu	Gln	Tyr	Met	Lys	Asn	Val	Phe	Lys	305					310					315					320	Glu	Lys	Tyr	Leu	Leu	Ser	Glu	Asp	Thr	Ser	Gly	Lys	Phe	Ser	Val	Asp					325					330					335																	
Ile	Val	Arg	Gly	Ile	Pro	Phe	Trp	Gly	Gly	Ser	Thr	Ile	Asp	Thr	Glu			115					120					125				Leu	Lys	Val	Ile	Asp	Thr	Asn	Cys	Ile	Asn	Val	Ile	Gln	Pro	Asp	Gly		130					135					140					Ser	Tyr	Arg	Ser	Glu	Glu	Leu	Asn	Leu	Val	Ile	Ile	Gly	Pro	Ser	Ala	145					150					155					160	Asp	Ile	Ile	Gln	Phe	Glu	Cys	Lys	Ser	Phe	Gly	His	Glu	Val	Leu	Asn					165					170						175	Leu	Thr	Arg	Asn	Gly	Tyr	Gly	Ser	Thr	Gln	Tyr	Ile	Arg	Phe	Ser	Pro				180					185						190		Asp	Phe	Thr	Phe	Gly	Phe	Glu	Glu	Ser	Leu	Glu	Val	Asp	Thr	Asn	Pro			195					200					205				Leu	Leu	Gly	Ala	Gly	Lys	Phe	Ala	Thr	Asp	Pro	Ala	Val	Thr	Leu	Ala		210					215					220					His	Glu	Leu	Ile	His	Ala	Gly	His	Arg	Leu	Tyr	Gly	Ile	Ala	Ile	Asn	225					230					235					240	Pro	Asn	Arg	Val	Phe	Lys	Val	Asn	Thr	Asn	Ala	Tyr	Tyr	Glu	Met	Ser					245					250					255		Gly	Leu	Glu	Val	Ser	Phe	Glu	Glu	Leu	Arg	Thr	Phe	Gly	Gly	His	Asp				260					265					270			Ala	Lys	Phe	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Glu	Asn	Glu	Phe	Arg	Leu	Tyr	Tyr			275					280					285				Tyr	Asn	Lys	Phe	Lys	Asp	Ile	Ala	Ser	Thr	Leu	Asn	Lys	Ala	Lys	Ser		290					295					300					Ile	Val	Gly	Thr	Thr	Ala	Ser	Leu	Gln	Tyr	Met	Lys	Asn	Val	Phe	Lys	305					310					315					320	Glu	Lys	Tyr	Leu	Leu	Ser	Glu	Asp	Thr	Ser	Gly	Lys	Phe	Ser	Val	Asp					325					330					335																																	
		115					120					125				Leu	Lys	Val	Ile	Asp	Thr	Asn	Cys	Ile	Asn	Val	Ile	Gln	Pro	Asp	Gly		130					135					140					Ser	Tyr	Arg	Ser	Glu	Glu	Leu	Asn	Leu	Val	Ile	Ile	Gly	Pro	Ser	Ala	145					150					155					160	Asp	Ile	Ile	Gln	Phe	Glu	Cys	Lys	Ser	Phe	Gly	His	Glu	Val	Leu	Asn					165					170						175	Leu	Thr	Arg	Asn	Gly	Tyr	Gly	Ser	Thr	Gln	Tyr	Ile	Arg	Phe	Ser	Pro				180					185						190		Asp	Phe	Thr	Phe	Gly	Phe	Glu	Glu	Ser	Leu	Glu	Val	Asp	Thr	Asn	Pro			195					200					205				Leu	Leu	Gly	Ala	Gly	Lys	Phe	Ala	Thr	Asp	Pro	Ala	Val	Thr	Leu	Ala		210					215					220					His	Glu	Leu	Ile	His	Ala	Gly	His	Arg	Leu	Tyr	Gly	Ile	Ala	Ile	Asn	225					230					235					240	Pro	Asn	Arg	Val	Phe	Lys	Val	Asn	Thr	Asn	Ala	Tyr	Tyr	Glu	Met	Ser					245					250					255		Gly	Leu	Glu	Val	Ser	Phe	Glu	Glu	Leu	Arg	Thr	Phe	Gly	Gly	His	Asp				260					265					270			Ala	Lys	Phe	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Glu	Asn	Glu	Phe	Arg	Leu	Tyr	Tyr			275					280					285				Tyr	Asn	Lys	Phe	Lys	Asp	Ile	Ala	Ser	Thr	Leu	Asn	Lys	Ala	Lys	Ser		290					295					300					Ile	Val	Gly	Thr	Thr	Ala	Ser	Leu	Gln	Tyr	Met	Lys	Asn	Val	Phe	Lys	305					310					315					320	Glu	Lys	Tyr	Leu	Leu	Ser	Glu	Asp	Thr	Ser	Gly	Lys	Phe	Ser	Val	Asp					325					330					335																																																	
Leu	Lys	Val	Ile	Asp	Thr	Asn	Cys	Ile	Asn	Val	Ile	Gln	Pro	Asp	Gly		130					135					140					Ser	Tyr	Arg	Ser	Glu	Glu	Leu	Asn	Leu	Val	Ile	Ile	Gly	Pro	Ser	Ala	145					150					155					160	Asp	Ile	Ile	Gln	Phe	Glu	Cys	Lys	Ser	Phe	Gly	His	Glu	Val	Leu	Asn					165					170						175	Leu	Thr	Arg	Asn	Gly	Tyr	Gly	Ser	Thr	Gln	Tyr	Ile	Arg	Phe	Ser	Pro				180					185						190		Asp	Phe	Thr	Phe	Gly	Phe	Glu	Glu	Ser	Leu	Glu	Val	Asp	Thr	Asn	Pro			195					200					205				Leu	Leu	Gly	Ala	Gly	Lys	Phe	Ala	Thr	Asp	Pro	Ala	Val	Thr	Leu	Ala		210					215					220					His	Glu	Leu	Ile	His	Ala	Gly	His	Arg	Leu	Tyr	Gly	Ile	Ala	Ile	Asn	225					230					235					240	Pro	Asn	Arg	Val	Phe	Lys	Val	Asn	Thr	Asn	Ala	Tyr	Tyr	Glu	Met	Ser					245					250					255		Gly	Leu	Glu	Val	Ser	Phe	Glu	Glu	Leu	Arg	Thr	Phe	Gly	Gly	His	Asp				260					265					270			Ala	Lys	Phe	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Glu	Asn	Glu	Phe	Arg	Leu	Tyr	Tyr			275					280					285				Tyr	Asn	Lys	Phe	Lys	Asp	Ile	Ala	Ser	Thr	Leu	Asn	Lys	Ala	Lys	Ser		290					295					300					Ile	Val	Gly	Thr	Thr	Ala	Ser	Leu	Gln	Tyr	Met	Lys	Asn	Val	Phe	Lys	305					310					315					320	Glu	Lys	Tyr	Leu	Leu	Ser	Glu	Asp	Thr	Ser	Gly	Lys	Phe	Ser	Val	Asp					325					330					335																																																																	
	130					135					140					Ser	Tyr	Arg	Ser	Glu	Glu	Leu	Asn	Leu	Val	Ile	Ile	Gly	Pro	Ser	Ala	145					150					155					160	Asp	Ile	Ile	Gln	Phe	Glu	Cys	Lys	Ser	Phe	Gly	His	Glu	Val	Leu	Asn					165					170						175	Leu	Thr	Arg	Asn	Gly	Tyr	Gly	Ser	Thr	Gln	Tyr	Ile	Arg	Phe	Ser	Pro				180					185						190		Asp	Phe	Thr	Phe	Gly	Phe	Glu	Glu	Ser	Leu	Glu	Val	Asp	Thr	Asn	Pro			195					200					205				Leu	Leu	Gly	Ala	Gly	Lys	Phe	Ala	Thr	Asp	Pro	Ala	Val	Thr	Leu	Ala		210					215					220					His	Glu	Leu	Ile	His	Ala	Gly	His	Arg	Leu	Tyr	Gly	Ile	Ala	Ile	Asn	225					230					235					240	Pro	Asn	Arg	Val	Phe	Lys	Val	Asn	Thr	Asn	Ala	Tyr	Tyr	Glu	Met	Ser					245					250					255		Gly	Leu	Glu	Val	Ser	Phe	Glu	Glu	Leu	Arg	Thr	Phe	Gly	Gly	His	Asp				260					265					270			Ala	Lys	Phe	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Glu	Asn	Glu	Phe	Arg	Leu	Tyr	Tyr			275					280					285				Tyr	Asn	Lys	Phe	Lys	Asp	Ile	Ala	Ser	Thr	Leu	Asn	Lys	Ala	Lys	Ser		290					295					300					Ile	Val	Gly	Thr	Thr	Ala	Ser	Leu	Gln	Tyr	Met	Lys	Asn	Val	Phe	Lys	305					310					315					320	Glu	Lys	Tyr	Leu	Leu	Ser	Glu	Asp	Thr	Ser	Gly	Lys	Phe	Ser	Val	Asp					325					330					335																																																																																	
Ser	Tyr	Arg	Ser	Glu	Glu	Leu	Asn	Leu	Val	Ile	Ile	Gly	Pro	Ser	Ala	145					150					155					160	Asp	Ile	Ile	Gln	Phe	Glu	Cys	Lys	Ser	Phe	Gly	His	Glu	Val	Leu	Asn					165					170						175	Leu	Thr	Arg	Asn	Gly	Tyr	Gly	Ser	Thr	Gln	Tyr	Ile	Arg	Phe	Ser	Pro				180					185						190		Asp	Phe	Thr	Phe	Gly	Phe	Glu	Glu	Ser	Leu	Glu	Val	Asp	Thr	Asn	Pro			195					200					205				Leu	Leu	Gly	Ala	Gly	Lys	Phe	Ala	Thr	Asp	Pro	Ala	Val	Thr	Leu	Ala		210					215					220					His	Glu	Leu	Ile	His	Ala	Gly	His	Arg	Leu	Tyr	Gly	Ile	Ala	Ile	Asn	225					230					235					240	Pro	Asn	Arg	Val	Phe	Lys	Val	Asn	Thr	Asn	Ala	Tyr	Tyr	Glu	Met	Ser					245					250					255		Gly	Leu	Glu	Val	Ser	Phe	Glu	Glu	Leu	Arg	Thr	Phe	Gly	Gly	His	Asp				260					265					270			Ala	Lys	Phe	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Glu	Asn	Glu	Phe	Arg	Leu	Tyr	Tyr			275					280					285				Tyr	Asn	Lys	Phe	Lys	Asp	Ile	Ala	Ser	Thr	Leu	Asn	Lys	Ala	Lys	Ser		290					295					300					Ile	Val	Gly	Thr	Thr	Ala	Ser	Leu	Gln	Tyr	Met	Lys	Asn	Val	Phe	Lys	305					310					315					320	Glu	Lys	Tyr	Leu	Leu	Ser	Glu	Asp	Thr	Ser	Gly	Lys	Phe	Ser	Val	Asp					325					330					335																																																																																																	
145					150					155					160	Asp	Ile	Ile	Gln	Phe	Glu	Cys	Lys	Ser	Phe	Gly	His	Glu	Val	Leu	Asn					165					170						175	Leu	Thr	Arg	Asn	Gly	Tyr	Gly	Ser	Thr	Gln	Tyr	Ile	Arg	Phe	Ser	Pro				180					185						190		Asp	Phe	Thr	Phe	Gly	Phe	Glu	Glu	Ser	Leu	Glu	Val	Asp	Thr	Asn	Pro			195					200					205				Leu	Leu	Gly	Ala	Gly	Lys	Phe	Ala	Thr	Asp	Pro	Ala	Val	Thr	Leu	Ala		210					215					220					His	Glu	Leu	Ile	His	Ala	Gly	His	Arg	Leu	Tyr	Gly	Ile	Ala	Ile	Asn	225					230					235					240	Pro	Asn	Arg	Val	Phe	Lys	Val	Asn	Thr	Asn	Ala	Tyr	Tyr	Glu	Met	Ser					245					250					255		Gly	Leu	Glu	Val	Ser	Phe	Glu	Glu	Leu	Arg	Thr	Phe	Gly	Gly	His	Asp				260					265					270			Ala	Lys	Phe	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Glu	Asn	Glu	Phe	Arg	Leu	Tyr	Tyr			275					280					285				Tyr	Asn	Lys	Phe	Lys	Asp	Ile	Ala	Ser	Thr	Leu	Asn	Lys	Ala	Lys	Ser		290					295					300					Ile	Val	Gly	Thr	Thr	Ala	Ser	Leu	Gln	Tyr	Met	Lys	Asn	Val	Phe	Lys	305					310					315					320	Glu	Lys	Tyr	Leu	Leu	Ser	Glu	Asp	Thr	Ser	Gly	Lys	Phe	Ser	Val	Asp					325					330					335																																																																																																																	
Asp	Ile	Ile	Gln	Phe	Glu	Cys	Lys	Ser	Phe	Gly	His	Glu	Val	Leu	Asn					165					170						175	Leu	Thr	Arg	Asn	Gly	Tyr	Gly	Ser	Thr	Gln	Tyr	Ile	Arg	Phe	Ser	Pro				180					185						190		Asp	Phe	Thr	Phe	Gly	Phe	Glu	Glu	Ser	Leu	Glu	Val	Asp	Thr	Asn	Pro			195					200					205				Leu	Leu	Gly	Ala	Gly	Lys	Phe	Ala	Thr	Asp	Pro	Ala	Val	Thr	Leu	Ala		210					215					220					His	Glu	Leu	Ile	His	Ala	Gly	His	Arg	Leu	Tyr	Gly	Ile	Ala	Ile	Asn	225					230					235					240	Pro	Asn	Arg	Val	Phe	Lys	Val	Asn	Thr	Asn	Ala	Tyr	Tyr	Glu	Met	Ser					245					250					255		Gly	Leu	Glu	Val	Ser	Phe	Glu	Glu	Leu	Arg	Thr	Phe	Gly	Gly	His	Asp				260					265					270			Ala	Lys	Phe	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Glu	Asn	Glu	Phe	Arg	Leu	Tyr	Tyr			275					280					285				Tyr	Asn	Lys	Phe	Lys	Asp	Ile	Ala	Ser	Thr	Leu	Asn	Lys	Ala	Lys	Ser		290					295					300					Ile	Val	Gly	Thr	Thr	Ala	Ser	Leu	Gln	Tyr	Met	Lys	Asn	Val	Phe	Lys	305					310					315					320	Glu	Lys	Tyr	Leu	Leu	Ser	Glu	Asp	Thr	Ser	Gly	Lys	Phe	Ser	Val	Asp					325					330					335																																																																																																																																	
				165					170						175	Leu	Thr	Arg	Asn	Gly	Tyr	Gly	Ser	Thr	Gln	Tyr	Ile	Arg	Phe	Ser	Pro				180					185						190		Asp	Phe	Thr	Phe	Gly	Phe	Glu	Glu	Ser	Leu	Glu	Val	Asp	Thr	Asn	Pro			195					200					205				Leu	Leu	Gly	Ala	Gly	Lys	Phe	Ala	Thr	Asp	Pro	Ala	Val	Thr	Leu	Ala		210					215					220					His	Glu	Leu	Ile	His	Ala	Gly	His	Arg	Leu	Tyr	Gly	Ile	Ala	Ile	Asn	225					230					235					240	Pro	Asn	Arg	Val	Phe	Lys	Val	Asn	Thr	Asn	Ala	Tyr	Tyr	Glu	Met	Ser					245					250					255		Gly	Leu	Glu	Val	Ser	Phe	Glu	Glu	Leu	Arg	Thr	Phe	Gly	Gly	His	Asp				260					265					270			Ala	Lys	Phe	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Glu	Asn	Glu	Phe	Arg	Leu	Tyr	Tyr			275					280					285				Tyr	Asn	Lys	Phe	Lys	Asp	Ile	Ala	Ser	Thr	Leu	Asn	Lys	Ala	Lys	Ser		290					295					300					Ile	Val	Gly	Thr	Thr	Ala	Ser	Leu	Gln	Tyr	Met	Lys	Asn	Val	Phe	Lys	305					310					315					320	Glu	Lys	Tyr	Leu	Leu	Ser	Glu	Asp	Thr	Ser	Gly	Lys	Phe	Ser	Val	Asp					325					330					335																																																																																																																																																	
Leu	Thr	Arg	Asn	Gly	Tyr	Gly	Ser	Thr	Gln	Tyr	Ile	Arg	Phe	Ser	Pro				180					185						190		Asp	Phe	Thr	Phe	Gly	Phe	Glu	Glu	Ser	Leu	Glu	Val	Asp	Thr	Asn	Pro			195					200					205				Leu	Leu	Gly	Ala	Gly	Lys	Phe	Ala	Thr	Asp	Pro	Ala	Val	Thr	Leu	Ala		210					215					220					His	Glu	Leu	Ile	His	Ala	Gly	His	Arg	Leu	Tyr	Gly	Ile	Ala	Ile	Asn	225					230					235					240	Pro	Asn	Arg	Val	Phe	Lys	Val	Asn	Thr	Asn	Ala	Tyr	Tyr	Glu	Met	Ser					245					250					255		Gly	Leu	Glu	Val	Ser	Phe	Glu	Glu	Leu	Arg	Thr	Phe	Gly	Gly	His	Asp				260					265					270			Ala	Lys	Phe	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Glu	Asn	Glu	Phe	Arg	Leu	Tyr	Tyr			275					280					285				Tyr	Asn	Lys	Phe	Lys	Asp	Ile	Ala	Ser	Thr	Leu	Asn	Lys	Ala	Lys	Ser		290					295					300					Ile	Val	Gly	Thr	Thr	Ala	Ser	Leu	Gln	Tyr	Met	Lys	Asn	Val	Phe	Lys	305					310					315					320	Glu	Lys	Tyr	Leu	Leu	Ser	Glu	Asp	Thr	Ser	Gly	Lys	Phe	Ser	Val	Asp					325					330					335																																																																																																																																																																	
			180					185						190		Asp	Phe	Thr	Phe	Gly	Phe	Glu	Glu	Ser	Leu	Glu	Val	Asp	Thr	Asn	Pro			195					200					205				Leu	Leu	Gly	Ala	Gly	Lys	Phe	Ala	Thr	Asp	Pro	Ala	Val	Thr	Leu	Ala		210					215					220					His	Glu	Leu	Ile	His	Ala	Gly	His	Arg	Leu	Tyr	Gly	Ile	Ala	Ile	Asn	225					230					235					240	Pro	Asn	Arg	Val	Phe	Lys	Val	Asn	Thr	Asn	Ala	Tyr	Tyr	Glu	Met	Ser					245					250					255		Gly	Leu	Glu	Val	Ser	Phe	Glu	Glu	Leu	Arg	Thr	Phe	Gly	Gly	His	Asp				260					265					270			Ala	Lys	Phe	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Glu	Asn	Glu	Phe	Arg	Leu	Tyr	Tyr			275					280					285				Tyr	Asn	Lys	Phe	Lys	Asp	Ile	Ala	Ser	Thr	Leu	Asn	Lys	Ala	Lys	Ser		290					295					300					Ile	Val	Gly	Thr	Thr	Ala	Ser	Leu	Gln	Tyr	Met	Lys	Asn	Val	Phe	Lys	305					310					315					320	Glu	Lys	Tyr	Leu	Leu	Ser	Glu	Asp	Thr	Ser	Gly	Lys	Phe	Ser	Val	Asp					325					330					335																																																																																																																																																																																	
Asp	Phe	Thr	Phe	Gly	Phe	Glu	Glu	Ser	Leu	Glu	Val	Asp	Thr	Asn	Pro			195					200					205				Leu	Leu	Gly	Ala	Gly	Lys	Phe	Ala	Thr	Asp	Pro	Ala	Val	Thr	Leu	Ala		210					215					220					His	Glu	Leu	Ile	His	Ala	Gly	His	Arg	Leu	Tyr	Gly	Ile	Ala	Ile	Asn	225					230					235					240	Pro	Asn	Arg	Val	Phe	Lys	Val	Asn	Thr	Asn	Ala	Tyr	Tyr	Glu	Met	Ser					245					250					255		Gly	Leu	Glu	Val	Ser	Phe	Glu	Glu	Leu	Arg	Thr	Phe	Gly	Gly	His	Asp				260					265					270			Ala	Lys	Phe	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Glu	Asn	Glu	Phe	Arg	Leu	Tyr	Tyr			275					280					285				Tyr	Asn	Lys	Phe	Lys	Asp	Ile	Ala	Ser	Thr	Leu	Asn	Lys	Ala	Lys	Ser		290					295					300					Ile	Val	Gly	Thr	Thr	Ala	Ser	Leu	Gln	Tyr	Met	Lys	Asn	Val	Phe	Lys	305					310					315					320	Glu	Lys	Tyr	Leu	Leu	Ser	Glu	Asp	Thr	Ser	Gly	Lys	Phe	Ser	Val	Asp					325					330					335																																																																																																																																																																																																	
		195					200					205				Leu	Leu	Gly	Ala	Gly	Lys	Phe	Ala	Thr	Asp	Pro	Ala	Val	Thr	Leu	Ala		210					215					220					His	Glu	Leu	Ile	His	Ala	Gly	His	Arg	Leu	Tyr	Gly	Ile	Ala	Ile	Asn	225					230					235					240	Pro	Asn	Arg	Val	Phe	Lys	Val	Asn	Thr	Asn	Ala	Tyr	Tyr	Glu	Met	Ser					245					250					255		Gly	Leu	Glu	Val	Ser	Phe	Glu	Glu	Leu	Arg	Thr	Phe	Gly	Gly	His	Asp				260					265					270			Ala	Lys	Phe	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Glu	Asn	Glu	Phe	Arg	Leu	Tyr	Tyr			275					280					285				Tyr	Asn	Lys	Phe	Lys	Asp	Ile	Ala	Ser	Thr	Leu	Asn	Lys	Ala	Lys	Ser		290					295					300					Ile	Val	Gly	Thr	Thr	Ala	Ser	Leu	Gln	Tyr	Met	Lys	Asn	Val	Phe	Lys	305					310					315					320	Glu	Lys	Tyr	Leu	Leu	Ser	Glu	Asp	Thr	Ser	Gly	Lys	Phe	Ser	Val	Asp					325					330					335																																																																																																																																																																																																																	
Leu	Leu	Gly	Ala	Gly	Lys	Phe	Ala	Thr	Asp	Pro	Ala	Val	Thr	Leu	Ala		210					215					220					His	Glu	Leu	Ile	His	Ala	Gly	His	Arg	Leu	Tyr	Gly	Ile	Ala	Ile	Asn	225					230					235					240	Pro	Asn	Arg	Val	Phe	Lys	Val	Asn	Thr	Asn	Ala	Tyr	Tyr	Glu	Met	Ser					245					250					255		Gly	Leu	Glu	Val	Ser	Phe	Glu	Glu	Leu	Arg	Thr	Phe	Gly	Gly	His	Asp				260					265					270			Ala	Lys	Phe	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Glu	Asn	Glu	Phe	Arg	Leu	Tyr	Tyr			275					280					285				Tyr	Asn	Lys	Phe	Lys	Asp	Ile	Ala	Ser	Thr	Leu	Asn	Lys	Ala	Lys	Ser		290					295					300					Ile	Val	Gly	Thr	Thr	Ala	Ser	Leu	Gln	Tyr	Met	Lys	Asn	Val	Phe	Lys	305					310					315					320	Glu	Lys	Tyr	Leu	Leu	Ser	Glu	Asp	Thr	Ser	Gly	Lys	Phe	Ser	Val	Asp					325					330					335																																																																																																																																																																																																																																	
	210					215					220					His	Glu	Leu	Ile	His	Ala	Gly	His	Arg	Leu	Tyr	Gly	Ile	Ala	Ile	Asn	225					230					235					240	Pro	Asn	Arg	Val	Phe	Lys	Val	Asn	Thr	Asn	Ala	Tyr	Tyr	Glu	Met	Ser					245					250					255		Gly	Leu	Glu	Val	Ser	Phe	Glu	Glu	Leu	Arg	Thr	Phe	Gly	Gly	His	Asp				260					265					270			Ala	Lys	Phe	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Glu	Asn	Glu	Phe	Arg	Leu	Tyr	Tyr			275					280					285				Tyr	Asn	Lys	Phe	Lys	Asp	Ile	Ala	Ser	Thr	Leu	Asn	Lys	Ala	Lys	Ser		290					295					300					Ile	Val	Gly	Thr	Thr	Ala	Ser	Leu	Gln	Tyr	Met	Lys	Asn	Val	Phe	Lys	305					310					315					320	Glu	Lys	Tyr	Leu	Leu	Ser	Glu	Asp	Thr	Ser	Gly	Lys	Phe	Ser	Val	Asp					325					330					335																																																																																																																																																																																																																																																	
His	Glu	Leu	Ile	His	Ala	Gly	His	Arg	Leu	Tyr	Gly	Ile	Ala	Ile	Asn	225					230					235					240	Pro	Asn	Arg	Val	Phe	Lys	Val	Asn	Thr	Asn	Ala	Tyr	Tyr	Glu	Met	Ser					245					250					255		Gly	Leu	Glu	Val	Ser	Phe	Glu	Glu	Leu	Arg	Thr	Phe	Gly	Gly	His	Asp				260					265					270			Ala	Lys	Phe	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Glu	Asn	Glu	Phe	Arg	Leu	Tyr	Tyr			275					280					285				Tyr	Asn	Lys	Phe	Lys	Asp	Ile	Ala	Ser	Thr	Leu	Asn	Lys	Ala	Lys	Ser		290					295					300					Ile	Val	Gly	Thr	Thr	Ala	Ser	Leu	Gln	Tyr	Met	Lys	Asn	Val	Phe	Lys	305					310					315					320	Glu	Lys	Tyr	Leu	Leu	Ser	Glu	Asp	Thr	Ser	Gly	Lys	Phe	Ser	Val	Asp					325					330					335																																																																																																																																																																																																																																																																	
225					230					235					240	Pro	Asn	Arg	Val	Phe	Lys	Val	Asn	Thr	Asn	Ala	Tyr	Tyr	Glu	Met	Ser					245					250					255		Gly	Leu	Glu	Val	Ser	Phe	Glu	Glu	Leu	Arg	Thr	Phe	Gly	Gly	His	Asp				260					265					270			Ala	Lys	Phe	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Glu	Asn	Glu	Phe	Arg	Leu	Tyr	Tyr			275					280					285				Tyr	Asn	Lys	Phe	Lys	Asp	Ile	Ala	Ser	Thr	Leu	Asn	Lys	Ala	Lys	Ser		290					295					300					Ile	Val	Gly	Thr	Thr	Ala	Ser	Leu	Gln	Tyr	Met	Lys	Asn	Val	Phe	Lys	305					310					315					320	Glu	Lys	Tyr	Leu	Leu	Ser	Glu	Asp	Thr	Ser	Gly	Lys	Phe	Ser	Val	Asp					325					330					335																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Pro	Asn	Arg	Val	Phe	Lys	Val	Asn	Thr	Asn	Ala	Tyr	Tyr	Glu	Met	Ser					245					250					255		Gly	Leu	Glu	Val	Ser	Phe	Glu	Glu	Leu	Arg	Thr	Phe	Gly	Gly	His	Asp				260					265					270			Ala	Lys	Phe	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Glu	Asn	Glu	Phe	Arg	Leu	Tyr	Tyr			275					280					285				Tyr	Asn	Lys	Phe	Lys	Asp	Ile	Ala	Ser	Thr	Leu	Asn	Lys	Ala	Lys	Ser		290					295					300					Ile	Val	Gly	Thr	Thr	Ala	Ser	Leu	Gln	Tyr	Met	Lys	Asn	Val	Phe	Lys	305					310					315					320	Glu	Lys	Tyr	Leu	Leu	Ser	Glu	Asp	Thr	Ser	Gly	Lys	Phe	Ser	Val	Asp					325					330					335																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
				245					250					255		Gly	Leu	Glu	Val	Ser	Phe	Glu	Glu	Leu	Arg	Thr	Phe	Gly	Gly	His	Asp				260					265					270			Ala	Lys	Phe	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Glu	Asn	Glu	Phe	Arg	Leu	Tyr	Tyr			275					280					285				Tyr	Asn	Lys	Phe	Lys	Asp	Ile	Ala	Ser	Thr	Leu	Asn	Lys	Ala	Lys	Ser		290					295					300					Ile	Val	Gly	Thr	Thr	Ala	Ser	Leu	Gln	Tyr	Met	Lys	Asn	Val	Phe	Lys	305					310					315					320	Glu	Lys	Tyr	Leu	Leu	Ser	Glu	Asp	Thr	Ser	Gly	Lys	Phe	Ser	Val	Asp					325					330					335																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Gly	Leu	Glu	Val	Ser	Phe	Glu	Glu	Leu	Arg	Thr	Phe	Gly	Gly	His	Asp				260					265					270			Ala	Lys	Phe	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Glu	Asn	Glu	Phe	Arg	Leu	Tyr	Tyr			275					280					285				Tyr	Asn	Lys	Phe	Lys	Asp	Ile	Ala	Ser	Thr	Leu	Asn	Lys	Ala	Lys	Ser		290					295					300					Ile	Val	Gly	Thr	Thr	Ala	Ser	Leu	Gln	Tyr	Met	Lys	Asn	Val	Phe	Lys	305					310					315					320	Glu	Lys	Tyr	Leu	Leu	Ser	Glu	Asp	Thr	Ser	Gly	Lys	Phe	Ser	Val	Asp					325					330					335																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
			260					265					270			Ala	Lys	Phe	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Glu	Asn	Glu	Phe	Arg	Leu	Tyr	Tyr			275					280					285				Tyr	Asn	Lys	Phe	Lys	Asp	Ile	Ala	Ser	Thr	Leu	Asn	Lys	Ala	Lys	Ser		290					295					300					Ile	Val	Gly	Thr	Thr	Ala	Ser	Leu	Gln	Tyr	Met	Lys	Asn	Val	Phe	Lys	305					310					315					320	Glu	Lys	Tyr	Leu	Leu	Ser	Glu	Asp	Thr	Ser	Gly	Lys	Phe	Ser	Val	Asp					325					330					335																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Ala	Lys	Phe	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Glu	Asn	Glu	Phe	Arg	Leu	Tyr	Tyr			275					280					285				Tyr	Asn	Lys	Phe	Lys	Asp	Ile	Ala	Ser	Thr	Leu	Asn	Lys	Ala	Lys	Ser		290					295					300					Ile	Val	Gly	Thr	Thr	Ala	Ser	Leu	Gln	Tyr	Met	Lys	Asn	Val	Phe	Lys	305					310					315					320	Glu	Lys	Tyr	Leu	Leu	Ser	Glu	Asp	Thr	Ser	Gly	Lys	Phe	Ser	Val	Asp					325					330					335																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
		275					280					285				Tyr	Asn	Lys	Phe	Lys	Asp	Ile	Ala	Ser	Thr	Leu	Asn	Lys	Ala	Lys	Ser		290					295					300					Ile	Val	Gly	Thr	Thr	Ala	Ser	Leu	Gln	Tyr	Met	Lys	Asn	Val	Phe	Lys	305					310					315					320	Glu	Lys	Tyr	Leu	Leu	Ser	Glu	Asp	Thr	Ser	Gly	Lys	Phe	Ser	Val	Asp					325					330					335																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Tyr	Asn	Lys	Phe	Lys	Asp	Ile	Ala	Ser	Thr	Leu	Asn	Lys	Ala	Lys	Ser		290					295					300					Ile	Val	Gly	Thr	Thr	Ala	Ser	Leu	Gln	Tyr	Met	Lys	Asn	Val	Phe	Lys	305					310					315					320	Glu	Lys	Tyr	Leu	Leu	Ser	Glu	Asp	Thr	Ser	Gly	Lys	Phe	Ser	Val	Asp					325					330					335																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
	290					295					300					Ile	Val	Gly	Thr	Thr	Ala	Ser	Leu	Gln	Tyr	Met	Lys	Asn	Val	Phe	Lys	305					310					315					320	Glu	Lys	Tyr	Leu	Leu	Ser	Glu	Asp	Thr	Ser	Gly	Lys	Phe	Ser	Val	Asp					325					330					335																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Ile	Val	Gly	Thr	Thr	Ala	Ser	Leu	Gln	Tyr	Met	Lys	Asn	Val	Phe	Lys	305					310					315					320	Glu	Lys	Tyr	Leu	Leu	Ser	Glu	Asp	Thr	Ser	Gly	Lys	Phe	Ser	Val	Asp					325					330					335																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
305					310					315					320	Glu	Lys	Tyr	Leu	Leu	Ser	Glu	Asp	Thr	Ser	Gly	Lys	Phe	Ser	Val	Asp					325					330					335																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Glu	Lys	Tyr	Leu	Leu	Ser	Glu	Asp	Thr	Ser	Gly	Lys	Phe	Ser	Val	Asp					325					330					335																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
				325					330					335																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	

ES 2 607 789 T3

Lys Leu Lys Phe Asp Lys Leu Tyr Lys Met Leu Thr Glu Ile Tyr Thr
 340 345 350

Glu Asp Asn Phe Val Lys Phe Phe Lys Val Leu Asn Arg Lys Thr Tyr
 355 360 365

Leu Asn Phe Asp Lys Ala Val Phe Lys Ile Asn Ile Val Pro Lys Val
 370 375 380

Asn Tyr Thr Ile Tyr Asp Gly Phe Asn Leu Arg Asn Thr Asn Leu Ala
 385 390 395 400

Ala Asn Phe Asn Gly Gln Asn Thr Glu Ile Asn Asn Met Asn Phe Thr
 405 410 415

Lys Leu Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Phe Tyr Lys Leu Leu Cys
 420 425 430

Val Asp Gly Ile Ile Thr Ser Lys Thr Lys Ser Leu Ile Glu Gly Arg
 435 440 445

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Ala Arg Lys Ser Ala Arg Lys Tyr Ala Asn
 450 455 460

Gln Ala Leu Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 465 470 475 480

Gly Gly Ser Ala Leu Val Leu Gln Cys Ile Lys Val Asn Asn Trp Asp
 485 490 495

Leu Phe Phe Ser Pro Ser Glu Asp Asn Phe Thr Asn Asp Leu Asn Lys
 500 505 510

Gly Glu Glu Ile Thr Ser Asp Thr Asn Ile Glu Ala Ala Glu Glu Asn
 515 520 525

Ile Ser Leu Asp Leu Ile Gln Gln Tyr Tyr Leu Thr Phe Asn Phe Asp
 530 535 540

Asn Glu Pro Glu Asn Ile Ser Ile Glu Asn Leu Ser Ser Asp Ile Ile
 545 550 555 560

Gly Gln Leu Glu Leu Met Pro Asn Ile Glu Arg Phe Pro Asn Gly Lys
 565 570 575

ES 2 607 789 T3

Lys Tyr Glu Leu Asp Lys Tyr Thr Met Phe His Tyr Leu Arg Ala Gln
 580 585 590

Glu Phe Glu His Gly Lys Ser Arg Ile Ala Leu Thr Asn Ser Val Asn
 595 600 605

Glu Ala Leu Leu Asn Pro Ser Arg Val Tyr Thr Phe Phe Ser Ser Asp
 610 615 620

Tyr Val Lys Lys Val Asn Lys Ala Thr Glu Ala Ala Met Phe Leu Gly
 625 630 635 640

Trp Val Glu Gln Leu Val Tyr Asp Phe Thr Asp Glu Thr Ser Glu Val
 645 650 655

Ser Thr Thr Asp Lys Ile Ala Asp Ile Thr Ile Ile Ile Pro Tyr Ile
 660 665 670

Gly Pro Ala Leu Asn Ile Gly Asn Met Leu Tyr Lys Asp Asp Phe Val
 675 680 685

Gly Ala Leu Ile Phe Ser Gly Ala Val Ile Leu Leu Glu Phe Ile Pro
 690 695 700

Glu Ile Ala Ile Pro Val Leu Gly Thr Phe Ala Leu Val Ser Tyr Ile
 705 710 715 720

Ala Asn Lys Val Leu Thr Val Gln Thr Ile Asp Asn Ala Leu Ser Lys
 725 730 735

Arg Asn Glu Lys Trp Asp Glu Val Tyr Lys Tyr Ile Val Thr Asn Trp
 740 745 750

Leu Ala Lys Val Asn Thr Gln Ile Asp Leu Ile Arg Lys Lys Met Lys
 755 760 765

Glu Ala Leu Glu Asn Gln Ala Glu Ala Thr Lys Ala Ile Ile Asn Tyr
 770 775 780

Gln Tyr Asn Gln Tyr Thr Glu Glu Glu Lys Asn Asn Ile Asn Phe Asn
 785 790 795 800

Ile Asp Asp Leu Ser Ser Lys Leu Asn Glu Ser Ile Asn Lys Ala Met
 805 810 815

ES 2 607 789 T3

Ile Asn Ile Asn Lys Phe Leu Asn Gln Cys Ser Val Ser Tyr Leu Met
 820 825 830

Asn Ser Met Ile Pro Tyr Gly Val Lys Arg Leu Glu Asp Phe Asp Ala
 835 840 845

Ser Leu Lys Asp Ala Leu Leu Lys Tyr Ile Tyr Asp Asn Arg Gly Thr
 850 855 860

Leu Ile Gly Gln Val Asp Arg Leu Lys Asp Lys Val Asn Asn Thr Leu
 865 870 875 880

Ser Thr Asp Ile Pro Phe Gln Leu Ser Lys Tyr Val Asp Asn Gln Arg
 885 890 895

Leu Leu Ser Thr Leu Asp
 900

<210> 35
 <211> 2697
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 35

ggatccatgg agttcgtaa caaacagttc aactataaag acccagtaa cgggtgtgac 60
 attgcttaca tcaaaatccc gaacgctggc cagatgcagc cggtaaaggc attcaaaatc 120
 cacaacaaaa tctgggttat cccggaacgt gataccttta ctaaccgga agaagggtgac 180
 ctgaaccgc caccggaagc gaaacaggtg ccggtatctt actatgactc cacctacctg 240
 tctaccgata acgaaaagga caactacctg aaaggtgta ctaaactggt cgagcgtatt 300
 tactccaccg acctgggccc tatgctgctg actagcatcg ttcgcggtat cccgttctgg 360
 ggcggttcta ccatcgatac cgaactgaaa gtaatcgaca ctaactgcat caacgttatt 420
 cagcgcgacg gttcctatcg ttccgaagaa ctgaacctgg tgatcatcgg cccgtctgct 480
 gatatcatcc agttcgagtg taagagcttt ggtcacgaag ttctgaacct caccogtaac 540
 ggctacgggt ccaactcagta catccgttcc tctccggact tcacctcgg ttttgaagaa 600
 tcctggaag tagacacgaa cccactgctg ggcgctggta aattcgcaac tgatcctgctg 660
 gttaccctgg ctcaacgaact gattcatgca ggccaccgcc tgtacgggat cgccatcaat 720
 ccgaaccgtg tcttcaaagt taacaccaac gcgtattacg agatgtccgg tctggaagtt 780
 agcttcgaag aactgcgtac ttttgccggt caccagccta aattcatcga ctctctgcaa 840

ES 2 607 789 T3

gaaaacgagt tccgtctgta ctactataac aagttcaaag atategcac caccctgaac 900
aaagcgaat ccatcgtggg taccactgct tctctccagt acatgaagaa cgtttttaa 960
gaaaaatacc tgctcagcga agacacctcc ggcaaattct ctgtagacaa gttgaaatc 1020
gataaacttt acaaaatgct gactgaaatt tacaccgaag acaacttcgt taagttcttt 1080
aaagttctga accgcaaac ctatctgaac ttcgacaagg cagtattcaa aatcaacac 1140
gtgccgaaag ttaactacac tatctacgat ggtttcaacc tgcgtaacac caacctggct 1200
gctaatttta acggccagaa cacggaaatc aacaacatga acttcacaaa actgaaaaac 1260
ttcactggtc tgttcgagtt ttacaagctg ctgtgcgctg acggcatcat tacctccaaa 1320
actaaatctc tgatagaagg tagatttggc ggtttcacgg gcgcacgcaa atcagcgcgt 1380
aaagcgttag cggggcgtg cggtagcggc ggtggcggta gcggcgggtg cggtagcgc 1440
ctagtctgct agtgtatcaa ggttaacaac tgggatttat tcttcagccc gagtgaagac 1500
aacttcacca acgacctgaa caaaggtgaa gaaatcacct cagatactaa catcgaagca 1560
gccgaagaaa acatctcgtt ggacctgatc cagcagctact acctgacctt taatttcgac 1620
aacgagccgg aaaacatttc tatcgaaaac ctgagctctg atatcatcgg ccagctggaa 1680
ctgatgccga acatcgaacg tttcccaaac ggtaaaaagt acgagctgga caaatatacc 1740
atgttccact acctgcgcgc gcaggaattt gaacacggca aatcccgtat cgcactgact 1800
aactccgtta acgaagctct gctcaacccg tcccgtgtat acaccttctt ctctagcgc 1860
tacgtgaaaa aggtcaacaa agcagctgaa gctgcaatgt tcttgggttg ggtgaacag 1920
cttgtttatg attttaccga cgagacgtcc gaagtatcta ctaccgacaa aattgcccgt 1980
atcaactatca tcatcccgtt catcggctcc gctctgaaca ttggcaacat gctgtacaaa 2040
gacgacttcg ttggcgcact gatcttctcc ggtgcggtga tctgctgga gttcatccc 2100
gaaatcgcca tcccggtaet gggcaccttt gctctgggtt cttacattgc aaacaagggt 2160
ctgactgtac aaaccatcga caacgcctg agcaaacgta acgaaaaatg ggatgaagtt 2220
tacaatata tcgtgaccaa ctggctggct aaggttaata ctacagatcga cctcatccgc 2280
aaaaaatga aagaagcact ggaaaaccag gcggaagcta ccaaggcaat cattaactac 2340
cagtacaacc agtacaccga ggaagaaaaa aacaacatca acttcaacat cgacgatctg 2400
tcctctaac tgaacgaatc catcaacaaa gctatgatca acatcaacaa gttcctgaac 2460
cagtgctctg taagctatct gatgaactcc atgatccgt acggtgttaa acgtctggag 2520
gacttcgatg cgtctctgaa agacgcctg ctgaataca ttacgacaa ccgtggcact 2580
ctgatcggtc aggttgatcg tctgaaggac aaagtgaaca atacctatc gaccgacac 2640
ccttttcagc tcagtaaata tgtcgataac caacgccttt tgtccactct agactag 2697

<210> 36
<211> 898
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético

10 <400> 36

ES 2 607 789 T3

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

ES 2 607 789 T3

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

ES 2 607 789 T3

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Ala Arg Lys Ser Ala Arg Lys Ala Leu Ala
 450 455 460

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala
 465 470 475 480

Leu Val Leu Gln Cys Ile Lys Val Asn Asn Trp Asp Leu Phe Phe Ser
 485 490 495

Pro Ser Glu Asp Asn Phe Thr Asn Asp Leu Asn Lys Gly Glu Glu Ile
 500 505 510

Thr Ser Asp Thr Asn Ile Glu Ala Ala Glu Glu Asn Ile Ser Leu Asp
 515 520 525

Leu Ile Gln Gln Tyr Tyr Leu Thr Phe Asn Phe Asp Asn Glu Pro Glu
 530 535 540

Asn Ile Ser Ile Glu Asn Leu Ser Ser Asp Ile Ile Gly Gln Leu Glu
 545 550 555 560

Leu Met Pro Asn Ile Glu Arg Phe Pro Asn Gly Lys Lys Tyr Glu Leu
 565 570 575

Asp Lys Tyr Thr Met Phe His Tyr Leu Arg Ala Gln Glu Phe Glu His
 580 585 590

Gly Lys Ser Arg Ile Ala Leu Thr Asn Ser Val Asn Glu Ala Leu Leu
 595 600 605

Asn Pro Ser Arg Val Tyr Thr Phe Phe Ser Ser Asp Tyr Val Lys Lys
 610 615 620

Val Asn Lys Ala Thr Glu Ala Ala Met Phe Leu Gly Trp Val Glu Gln
 625 630 635 640

Leu Val Tyr Asp Phe Thr Asp Glu Thr Ser Glu Val Ser Thr Thr Asp
 645 650 655

Lys Ile Ala Asp Ile Thr Ile Ile Ile Pro Tyr Ile Gly Pro Ala Leu
 660 665 670

Asn Ile Gly Asn Met Leu Tyr Lys Asp Asp Phe Val Gly Ala Leu Ile
 675 680 685

ES 2 607 789 T3

Phe Ser Gly Ala Val Ile Leu Leu Glu Phe Ile Pro Glu Ile Ala Ile
690 695 700

Pro Val Leu Gly Thr Phe Ala Leu Val Ser Tyr Ile Ala Asn Lys Val
705 710 715 720

Leu Thr Val Gln Thr Ile Asp Asn Ala Leu Ser Lys Arg Asn Glu Lys
725 730 735

Trp Asp Glu Val Tyr Lys Tyr Ile Val Thr Asn Trp Leu Ala Lys Val
740 745 750

Asn Thr Gln Ile Asp Leu Ile Arg Lys Lys Met Lys Glu Ala Leu Glu
755 760 765

Asn Gln Ala Glu Ala Thr Lys Ala Ile Ile Asn Tyr Gln Tyr Asn Gln
770 775 780

Tyr Thr Glu Glu Glu Lys Asn Asn Ile Asn Phe Asn Ile Asp Asp Leu
785 790 795 800

Ser Ser Lys Leu Asn Glu Ser Ile Asn Lys Ala Met Ile Asn Ile Asn
805 810 815

Lys Phe Leu Asn Gln Cys Ser Val Ser Tyr Leu Met Asn Ser Met Ile
820 825 830

Pro Tyr Gly Val Lys Arg Leu Glu Asp Phe Asp Ala Ser Leu Lys Asp
835 840 845

Ala Leu Leu Lys Tyr Ile Tyr Asp Asn Arg Gly Thr Leu Ile Gly Gln
850 855 860

Val Asp Arg Leu Lys Asp Lys Val Asn Asn Thr Leu Ser Thr Asp Ile
865 870 875 880

Pro Phe Gln Leu Ser Lys Tyr Val Asp Asn Gln Arg Leu Leu Ser Thr
885 890 895

Leu Asp

<210> 37

<211> 51

5 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

10

<400> 37

tttggcggtt tcacggggcgc acgcaaatca gcgcgtaaat tagctaacca g 51

15 <210> 38

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

5 <400> 38

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Ala Arg Lys Ser Ala Arg Lys Leu Ala Asn
1 5 10 15

Gln

10 <210> 39
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>
 <223> Sintético

<400> 39

20 tttggcgggtt tcacggg'gc acgcaaatca gcg 33

<210> 40
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

25 <220>
 <223> Sintético

<400> 40

30 **Phe Gly Gly Phe Thr Gly Ala Arg Lys Ser Ala**
1 5 10

<210> 41
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

35 <220>
 <223> Sintético

40 <400> 41

tttggcgggtt tcacggg'gc acgcaaatat gcg

45 <210> 42
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

50 <220>
 <223> Sintético

<400> 42

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Ala Arg Lys Tyr Ala
1 5 10

55 <210> 43
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

60

<220>
 <223> Sintético

5 <400> 43

ttggcggtt tcacggg'gc acgcaaatca tat 33

<210> 44
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>
 <223> Sintético

<400> 44

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Ala Arg Lys Ser Tyr
1 5 10

20 <210> 45
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

25 <220>
 <223> Sintético

<400> 45

30 ttggcggtt tcacggg'gc acgcaaatca ggcgtaa atgctaacca g 51

<210> 46
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

35 <220>
 <223> Sintético

40 <400> 46

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Ala Arg Lys Ser Ala Arg Lys Tyr Ala Asn
1 5 10 15

Gln

45 <210> 47
 <211> 39
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

50 <220>
 <223> Sintético

<400> 47

55 ttggcggtt tcacggg'gc acgcaaatca pgcgtaaa 39

<210> 48
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

60

<220>
 <223> Sintético

 <400> 48
 5 **Phe Gly Gly Phe Thr Gly Ala Arg Lys Ser Ala Arg Lys**
 1 5 10 .

<210> 49
 <211> 51
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético
 15
 <400> 49

 ttggcggtt tcacggg'gc acgcaaatca gcgcgtaaac gcaaaaacca g 51

20 <210> 50
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

25 <220>
 <223> Sintético

 <400> 50

30 **Phe Gly Gly Phe Thr Gly Ala Arg Lys Ser Ala Arg Lys Arg Lys Asn**
 1 5 10 15

Gln

35 <210> 51
 <211> 2736
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

40 <220>
 <223> Sintético

 <400> 51

ES 2 607 789 T3

ctcgggattg agggtcgttt tggcggtttc acgggcgcac gcaaatcagc gcgtaaatta 60
 gctaaccaga ctagtggcgg tgggggtagt ggcggtgggc gttcggggcgg ggggtgggagc 120
 cctaggggat ccatggagt tcttaacaaa cagttcaact ataaagaccc agttaacggt 180
 gttgacattg cttacatcaa aatcccgaac gctggccaga tgcagccggt aaaggcattc 240
 aaaatccaca acaaaatctg ggttatcccg gaacgtgata cctttactaa cccggaagaa 300
 ggtgacctga acccgccacc ggaagcgaaa cagggtgccg tatcttacta tgaactcacc 360
 tacctgtcta ccgataacga aaaggacaac tacctgaaag gtgttactaa actgttcgag 420
 cgtatttact ccaccgacct gggccgtatg ctgctgacta gcacgttcg cggtatcccg 480
 ttctggggcg gttctaccat cgataccgaa ctgaaagtaa tcgacactaa ctgcatcaac 540
 gttattcagc cggacggttc ctatcgttcc gaagaactga acctggtgat catcgcccg 600
 tctgctgata tcatccagtt cgagtgtaag agctttggtc acgaagttct gaacctcacc 660
 cgtaacggct acggttcac tcagtacatc cgtttctctc cggacttcac cttcggtttt 720
 gaagaatccc tggaaagtag cacgaacca ctgctggcg ctggtaaatt cgcaactgat 780
 cctgcggtta cctggctca cgaactgatt catgcaggcc accgcctgta cggtatcgcc 840
 atcaatccga accgtgtctt caaagttaac accaacgctg attacgagat gtccgggtctg 900
 gaagttagct tcgaagaact gcgtactttt ggcggtcacg acgctaaatt catcgactct 960
 ctgcaagaaa acgagttccg tctgtactac tataacaagt tcaaagatat cgcattcacc 1020
 ctgaacaaag cgaaatccat cgtgggtacc actgcttctc tccagtacat gaagaacggt 1080
 tttaaagaaa aatacctgct cagcgaagac acctccggca aattctctgt agacaagttg 1140
 aaattcgata aactttacaa aatgctgact gaaatttaca ccgaagacaa cttcgtaag 1200
 ttctttaag ttctgaaccg caaacctat ctgaacttcg acaaggcagt attcaaaatc 1260
 aacatcgtgc cgaaagttaa ctacactatc tacgatggtt tcaacctgcg taacaccaac 1320
 ctggctgcta attttaacgg ccagaacacg gaaatcaaca acatgaactt cacaaaactg 1380

ES 2 607 789 T3

aaaaacttca ctggtctggt cgagttttac aagctgctgt gcgtcgacgg catcattacc 1440
 tccaaaaacta aatctctgat agaaggtaga aacaaagcgc tgaacctgca gtgtatcaag 1500
 gttaacaact gggatatttatt cttcagcccg agtgaagaca acttcaccaa cgacctgaac 1560
 aaaggtgaag aaatcacctc agatactaac atcgaagcag ccgaagaaaa catctcgctg 1620
 gacctgatcc agcagtacta cctgaccttt aatttcgaca acgagccgga aaacatttct 1680
 atcghaaaacc tgagctctga tatcatcggc cagctggaac tgatgccgaa catcgaacgt 1740
 ttcccaaacg gtaaaaagta cgagctggac aaatatacca tgttccacta cctgcgcgcg 1800
 caggaatttg aacacggcaa atcccgtatc gcaactgact actccgttaa cgaagctctg 1860
 ctcaaccgt cccgtgtata caccttcttc tctagcgact acgtgaaaaa ggtaacaaa 1920
 gcgactgaag ctgcaatggt cttgggttggt gttgaacagc ttgtttatga ttttaccgac 1980
 gagacgtccg aagtatctac taccgacaaa attgcccgata tcaactatcat catcccgtac 2040
 atcgggtccgg ctctgaacat tggcaacatg ctgtacaaag acgacttctg tggcgcaactg 2100
 atcttctccg gtgcggtgat cctgctggag ttcaccccgg aaatcgccat cccggtactg 2160
 ggcaccttg ctctggtttc ttacattgca aacaaggttc tgactgtaca aaccatcgac 2220
 aacgcgctga gcaaacgtaa cgaaaaatgg gatgaagttt acaaatatat cgtgaccaac 2280
 tggctggcta aggttaatac tcagatcgac ctcatccgca aaaaaatgaa agaagcactg 2340
 gaaaaccagg cggaaagctac caaggcaatc attaactacc agtacaacca gtacaccgag 2400
 gaagaaaaaa acaacatcaa cttcaacatc gacgatctgt cctctaaact gaacgaatcc 2460
 atcaacaaag ctatgatcaa catcaacaag ttcctgaacc agtgctctgt aagctatctg 2520
 atgaactcca tgatcccgta cgggtgtaaa cgtctggagg acttcgatgc gtctctgaaa 2580
 gacgcctctg tgaaatacat ttacgacaac cgtggcactc tgatcgggca ggttgatcgt 2640
 ctgaaggaca aagtgaacaa taccttatcg accgacatcc cttttcagct cagtaaatat 2700
 gtcgataacc aacgcctttt gtccacteta gactag 2736

<210> 52
 <211> 911
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

10 <400> 52

Leu Gly Ile Glu Gly Arg Phe Gly Gly Phe Thr Gly Ala Arg Lys Ser
 1 5 10 15

ES 2 607 789 T3

Ala Arg Lys Leu Ala Asn Gln Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Arg Gly Ser Met Glu Phe Val
 35 40 45

Asn Lys Gln Phe Asn Tyr Lys Asp Pro Val Asn Gly Val Asp Ile Ala
 50 55 60

Tyr Ile Lys Ile Pro Asn Ala Gly Gln Met Gln Pro Val Lys Ala Phe
 65 70 75 80

Lys Ile His Asn Lys Ile Trp Val Ile Pro Glu Arg Asp Thr Phe Thr
 85 90 95

Asn Pro Glu Glu Gly Asp Leu Asn Pro Pro Pro Glu Ala Lys Gln Val
 100 105 110

Pro Val Ser Tyr Tyr Asp Ser Thr Tyr Leu Ser Thr Asp Asn Glu Lys
 115 120 125

Asp Asn Tyr Leu Lys Gly Val Thr Lys Leu Phe Glu Arg Ile Tyr Ser
 130 135 140

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

Phe Trp Gly Gly Ser Thr Ile Asp Thr Glu Leu Lys Val Ile Asp Thr
 165 170 175

Asn Cys Ile Asn Val Ile Gln Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Glu Glu
 180 185 190

Leu Asn Leu Val Ile Ile Gly Pro Ser Ala Asp Ile Ile Gln Phe Glu
 195 200 205

Cys Lys Ser Phe Gly His Glu Val Leu Asn Leu Thr Arg Asn Gly Tyr
 210 215 220

Gly Ser Thr Gln Tyr Ile Arg Phe Ser Pro Asp Phe Thr Phe Gly Phe
 225 230 235 240

Glu Glu Ser Leu Glu Val Asp Thr Asn Pro Leu Leu Gly Ala Gly Lys
 245 250 255

ES 2 607 789 T3

Phe Ala Thr Asp Pro Ala Val Thr Leu Ala His Glu Leu Ile His Ala
 260 265 270

Gly His Arg Leu Tyr Gly Ile Ala Ile Asn Pro Asn Arg Val Phe Lys
 275 280 285

Val Asn Thr Asn Ala Tyr Tyr Glu Met Ser Gly Leu Glu Val Ser Phe
 290 295 300

Glu Glu Leu Arg Thr Phe Gly Gly His Asp Ala Lys Phe Ile Asp Ser
 305 310 315 320

Leu Gln Glu Asn Glu Phe Arg Leu Tyr Tyr Tyr Asn Lys Phe Lys Asp
 325 330 335

Ile Ala Ser Thr Leu Asn Lys Ala Lys Ser Ile Val Gly Thr Thr Ala
 340 345 350

Ser Leu Gln Tyr Met Lys Asn Val Phe Lys Glu Lys Tyr Leu Leu Ser
 355 360 365

Glu Asp Thr Ser Gly Lys Phe Ser Val Asp Lys Leu Lys Phe Asp Lys
 370 375 380

Leu Tyr Lys Met Leu Thr Glu Ile Tyr Thr Glu Asp Asn Phe Val Lys
 385 390 395 400

Phe Phe Lys Val Leu Asn Arg Lys Thr Tyr Leu Asn Phe Asp Lys Ala
 405 410 415

Val Phe Lys Ile Asn Ile Val Pro Lys Val Asn Tyr Thr Ile Tyr Asp
 420 425 430

Gly Phe Asn Leu Arg Asn Thr Asn Leu Ala Ala Asn Phe Asn Gly Gln
 435 440 445

Asn Thr Glu Ile Asn Asn Met Asn Phe Thr Lys Leu Lys Asn Phe Thr
 450 455 460

Gly Leu Phe Glu Phe Tyr Lys Leu Leu Cys Val Asp Gly Ile Ile Thr
 465 470 475 480

Ser Lys Thr Lys Ser Leu Ile Glu Gly Arg Asn Lys Ala Leu Asn Leu
 485 490 495

Gln Cys Ile Lys Val Asn Asn Trp Asp Leu Phe Phe Ser Pro Ser Glu

ES 2 607 789 T3

	500							505							510
Asp	Asn	Phe	Thr	Asn	Asp	Leu	Asn	Lys	Gly	Glu	Glu	Ile	Thr	Ser	Asp
	515						520					525			
Thr	Asn	Ile	Glu	Ala	Ala	Glu	Glu	Asn	Ile	Ser	Leu	Asp	Leu	Ile	Gln
	530					535					540				
Gln	Tyr	Tyr	Leu	Thr	Phe	Asn	Phe	Asp	Asn	Glu	Pro	Glu	Asn	Ile	Ser
545					550					555					560
Ile	Glu	Asn	Leu	Ser	Ser	Asp	Ile	Ile	Gly	Gln	Leu	Glu	Leu	Met	Pro
				565					570					575	
Asn	Ile	Glu	Arg	Phe	Pro	Asn	Gly	Lys	Lys	Tyr	Glu	Leu	Asp	Lys	Tyr
			580					585					590		
Thr	Met	Phe	His	Tyr	Leu	Arg	Ala	Gln	Glu	Phe	Glu	His	Gly	Lys	Ser
		595					600					605			
Arg	Ile	Ala	Leu	Thr	Asn	Ser	Val	Asn	Glu	Ala	Leu	Leu	Asn	Pro	Ser
	610					615						620			
Arg	Val	Tyr	Thr	Phe	Phe	Ser	Ser	Asp	Tyr	Val	Lys	Lys	Val	Asn	Lys
625					630					635					640
Ala	Thr	Glu	Ala	Ala	Met	Phe	Leu	Gly	Trp	Val	Glu	Gln	Leu	Val	Tyr
				645				650						655	
Asp	Phe	Thr	Asp	Glu	Thr	Ser	Glu	Val	Ser	Thr	Thr	Asp	Lys	Ile	Ala
			660					665					670		
Asp	Ile	Thr	Ile	Ile	Ile	Pro	Tyr	Ile	Gly	Pro	Ala	Leu	Asn	Ile	Gly
		675					680					685			
Asn	Met	Leu	Tyr	Lys	Asp	Asp	Phe	Val	Gly	Ala	Leu	Ile	Phe	Ser	Gly
	690					695					700				
Ala	Val	Ile	Leu	Leu	Glu	Phe	Ile	Pro	Glu	Ile	Ala	Ile	Pro	Val	Leu
705					710					715					720
Gly	Thr	Phe	Ala	Leu	Val	Ser	Tyr	Ile	Ala	Asn	Lys	Val	Leu	Thr	Val
				725					730					735	
Gln	Thr	Ile	Asp	Asn	Ala	Leu	Ser	Lys	Arg	Asn	Glu	Lys	Trp	Asp	Glu
			740					745					750		

ES 2 607 789 T3

Val Tyr Lys Tyr Ile Val Thr Asn Trp Leu Ala Lys Val Asn Thr Gln
 755 760 765

Ile Asp Leu Ile Arg Lys Lys Met Lys Glu Ala Leu Glu Asn Gln Ala
 770 775 780

Glu Ala Thr Lys Ala Ile Ile Asn Tyr Gln Tyr Asn Gln Tyr Thr Glu
 785 790 795 800

Glu Glu Lys Asn Asn Ile Asn Phe Asn Ile Asp Asp Leu Ser Ser Lys
 805 810 815

Leu Asn Glu Ser Ile Asn Lys Ala Met Ile Asn Ile Asn Lys Phe Leu
 820 825 830

Asn Gln Cys Ser Val Ser Tyr Leu Met Asn Ser Met Ile Pro Tyr Gly
 835 840 845

Val Lys Arg Leu Glu Asp Phe Asp Ala Ser Leu Lys Asp Ala Leu Leu
 850 855 860

Lys Tyr Ile Tyr Asp Asn Arg Gly Thr Leu Ile Gly Gln Val Asp Arg
 865 870 875 880

Leu Lys Asp Lys Val Asn Asn Thr Leu Ser Thr Asp Ile Pro Phe Gln
 885 890 895

Leu Ser Lys Tyr Val Asp Asn Gln Arg Leu Leu Ser Thr Leu Asp
 900 905 910

- 5 <210> 53
- <211> 177
- <212> ADN
- <213> Secuencia Artificial

- 10 <220>
- <223> Sintético

- <400> 53

- ggatccacgc acgtcgacgg catcattacc tccaaaacta aatctctgat agaaggtaga 60
- tttgcggtt tcacggggcgc acgcaaatca ggcggtaaat tagctaacca ggcgctagcg 120
- ggtggtggtg gttctgcact agtgctgcag acgcacggtc tagaatgata aaagctt 177

- 15 <210> 54
- <211> 192
- <212> ADN
- <213> Secuencia Artificial

- 20 <220>
- <223> Sintético

- <400> 54

ES 2 607 789 T3

	ggatccacgc acgtcgacgg catcattacc tccaaaacta aatctctgat agaaggtaga	60
	tttggcgggtt tcacggggcgc acgcaaatca gcgcgtaaat tagctaacca ggcgctagcg	120
	ggtggtggtg gttctggtgg tgggtggttct gcactagtgc tgcagacgca cggctctagaa	180
	tgataaaaagc tt	192
	<210> 55	
	<211> 222	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Sintético	
10	<400> 55	
	ggatccacgc acgtcgacgg catcattacc tccaaaacta aatctctgat agaaggtaga	60
	tttggcgggtt tcacggggcgc acgcaaatca gcgcgtaaat tagctaacca ggcgctagcg	120
	ggtggtggtg gttctggtgg tgggtggttct ggtggtggtg gttctggtgg tgggtggttct	180
	gcactagtgc tgcagacgca cggctctagaa tgataaaaagc tt	222
15	<210> 56	
	<211> 237	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
20	<220>	
	<223> Sintético	
	<400> 56	
	ggatccacgc acgtcgacgg catcattacc tccaaaacta aatctctgat agaaggtaga	60
	tttggcgggtt tcacggggcgc acgcaaatca gcgcgtaaat tagctaacca ggcgctagcg	120
	ggtggtggtg gttctggtgg tgggtggttct ggtggtggtg gttctggtgg tgggtggttct	180
25	ggtggtggtg gttctgcact agtgctgcag acgcacggtc tagaatgata aaagctt	237
	<210> 57	
	<211> 228	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Sintético	
35	<400> 57	
	ggatccacgc acgtcgacgg catcattacc tccaaaacta aatctctgat agaaggtaga	60
	tttggcgggtt tcacggggcgc acgcaaatca gcgcgtaaat tagctaacca ggcgctagcg	120
	gctgaagctg ctgctaaaga agctgctgct aaagaagctg ctgctaaagc tgggtggcgg	180
	ggttccgcac tagtgctgca gacgcacggt ctagaatgat aaaagctt	228
40	<210> 58	
	<211> 2694	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
45		

ES 2 607 789 T3

<220>

<223> Sintético

<400> 58

5

```

ggatccatgg agttcgttaa caaacagttc aactataaag acccagttaa cgggtgttgac    60
attgcttaca tcaaaatccc gaacgctggc cagatgcagc cggtaaaggc attcaaaatc    120
cacaacaaaa tctgggttat cccggaacgt gataccttta ctaaccggga agaaggtgac    180
ctgaaccggc caccggaagc gaacaggtg cgggtatctt actatgactc cacctacctg    240
tctaccgata acgaaaagga caactacctg aaaggtgtta ctaaactggt cgagcgtatt    300
tactccaccg acctgggocg tatgctgctg actagcatcg ttcgcggtat cccgttctgg    360
ggcggttcta ccatcgatac cgaactgaaa gtaatcgaca ctaactgcat caacgttatt    420
cagccggacg gttcctatcg ttcgaagaa ctgaacctgg tgatcatcgg cccgtctgct    480
gatatcatcc agttcagtg taagagcttt ggtcacgaag ttctgaacct caccgtaac    540
ggctacggtt ccactcagta catccgtttc tctccggact tcacctcgg ttttgaagaa    600
tccctggaag tagacacgaa cccactgctg ggcgctggta aattegcaac tgatcctgcg    660
gttaccctgg ctcacgaact gattcatgca ggccaccgcc tgtacggtat cgccatcaat    720
ccgaaccgtg tcttcaaagt taacaccaac gcgtattacg agatgtccgg tctggaagtt    780
agcttcgaag aactgcgtac ttttggcggc cagcagceta aattcatcga ctctctgcaa    840
gaaaacgagt tccgtctgta ctaactataac aagttcaaag atatcgcatc caccctgaac    900
aaagcgaaat ccatcgtggg taccactgct tctctccagt acatgaagaa cgtttttaa    960
gaaaaatacc tgctcagcga agacacctcc ggcaaattct ctgtagacaa gttgaaattc   1020
gataaacttt acaaaatgct gactgaaatt tacaccgaag acaacttcgt taagttcttt   1080
aaagttctga accgcaaac ctatctgaac ttcgacaagg cagtattcaa aatcaacatc   1140
gtgccgaaag ttaactacac tatctacgat ggtttcaacc tgggtaacac caacctggct   1200
gctaatttta acggccagaa cacggaaatc aacaacatga acttcacaaa actgaaaaac   1260
ttcactggtc tgttcgagtt ttacaagctg ctgtgcgctg acggcatcat tacctccaaa   1320

```

ES 2 607 789 T3

actaaatctc tgatagaagg tagatttggc ggtttcacgg ggcacgcaa atcagcgcgt 1380
aaattagcta accaggcgct agcgggtggt ggtggttctg gtgggtggtgg ttctgacta 1440
gtgctgcagt gtatcaaggt taacaactgg gatttattct tcagcccag tgaagacaac 1500
ttaccaacg acctgaacaa aggtgaagaa atcacctcag atactaacat cgaagcagcc 1560
gaagaaaaca tctcgtgga cctgatccag cagtactacc tgaccttaa ttctgacaac 1620
gagccggaaa acatttctat cgaaaacctg agctctgata tcatcggcca gctggaactg 1680
atgccgaaca tcgaacgttt cccaaacggt aaaaagtacg agctggacaa atataccatg 1740
ttcactacc tgcgcgcgca ggaatttgaa cacggcaaat cccgtatcgc actgactaac 1800
tccgttaacg aagctctgct caaccctgct cgtgtataca ccttcttctc tagcgactac 1860
gtgaaaaagg tcaacaaagc gactgaagct gcaatgttct tgggttgggt tgaacagctt 1920
gtttatgatt ttaccgacga gacgtccgaa gtatctacta ccgacaaaat tgccgatatc 1980
actatcatca tcccgtagat cggtcggct ctgaacattg gcaacatgct gtacaaagac 2040
gacttcgttg ggcactgat ctctccggt gcggtgatcc tgctggagtt catcccggaa 2100
atgccatcc cggtagctgg caccttctct ctggttctct acattgcaa caagttctg 2160
actgtacaaa ccatcgacaa cgcgctgagc aaacgtaacg aaaaatggga tgaagtttac 2220
aaatatacgt tgaccaactg gctggctaag gttaatactc agatcgacct catccgcaa 2280
aaaatgaaag aagcactgga aaaccaggcg gaagctacca aggcaatcat taactaccag 2340
tacaaccagt acaccgagga agaaaaaac aacatcaact tcaacatcga cgatctgtcc 2400
tctaaactga acgaatccat caacaaagct atgatcaaca tcaacaagtt cctgaaccag 2460
tgctctgtaa gctatctgat gaactccatg atcccgtacg gtgttaaacg tctggaggac 2520
ttcgatcgt ctctgaaaga cgcctgctg aaatacattt acgacaaccg tggcactctg 2580
atcggtcagg ttgatcgtct gaaggacaaa gtgaacaata ccttatcgac cgacatccct 2640
tttcagctca gtaaataatgt cgataaccaa cgccttttct cactctaga ctag 2694

<210> 59
<211> 897
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético

10 <400> 59

Gly Ser Met Glu Phe Val Asn Lys Gln Phe Asn Tyr Lys Asp Pro Val
1 5 10 15

ES 2 607 789 T3

Asn Gly Val Asp Ile Ala Tyr Ile Lys Ile Pro Asn Ala Gly Gln Met
 20 25 30

Gln Pro Val Lys Ala Phe Lys Ile His Asn Lys Ile Trp Val Ile Pro
 35 40 45

Glu Arg Asp Thr Phe Thr Asn Pro Glu Glu Gly Asp Leu Asn Pro Pro
 50 55 60

Pro Glu Ala Lys Gln Val Pro Val Ser Tyr Tyr Asp Ser Thr Tyr Leu
 65 70 75 80

Ser Thr Asp Asn Glu Lys Asp Asn Tyr Leu Lys Gly Val Thr Lys Leu
 85 90 95

Phe Glu Arg Ile Tyr Ser Thr Asp Leu Gly Arg Met Leu Leu Thr Ser
 100 105 110

Ile Val Arg Gly Ile Pro Phe Trp Gly Gly Ser Thr Ile Asp Thr Glu
 115 120 125

Leu Lys Val Ile Asp Thr Asn Cys Ile Asn Val Ile Gln Pro Asp Gly
 130 135 140

Ser Tyr Arg Ser Glu Glu Leu Asn Leu Val Ile Ile Gly Pro Ser Ala
 145 150 155 160

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

Leu Thr Arg Asn Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Tyr Ile Arg Phe Ser Pro
 180 185 190

Asp Phe Thr Phe Gly Phe Glu Glu Ser Leu Glu Val Asp Thr Asn Pro
 195 200 205

Leu Leu Gly Ala Gly Lys Phe Ala Thr Asp Pro Ala Val Thr Leu Ala
 210 215 220

His Glu Leu Ile His Ala Gly His Arg Leu Tyr Gly Ile Ala Ile Asn
 225 230 235 240

Pro Asn Arg Val Phe Lys Val Asn Thr Asn Ala Tyr Tyr Glu Met Ser
 245 250 255

Gly Leu Glu Val Ser Phe Glu Glu Leu Arg Thr Phe Gly Gly His Asp

ES 2 607 789 T3

	260		265		270														
Ala	Lys	Phe	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Glu	Asn	Glu	Phe	Arg	Leu	Tyr	Tyr				
	275						280					285							
Tyr	Asn	Lys	Phe	Lys	Asp	Ile	Ala	Ser	Thr	Leu	Asn	Lys	Ala	Lys	Ser				
	290					295					300								
Ile	Val	Gly	Thr	Thr	Ala	Ser	Leu	Gln	Tyr	Met	Lys	Asn	Val	Phe	Lys				
305					310					315					320				
Glu	Lys	Tyr	Leu	Leu	Ser	Glu	Asp	Thr	Ser	Gly	Lys	Phe	Ser	Val	Asp				
				325					330					335					
Lys	Leu	Lys	Phe	Asp	Lys	Leu	Tyr	Lys	Met	Leu	Thr	Glu	Ile	Tyr	Thr				
			340					345					350						
Glu	Asp	Asn	Phe	Val	Lys	Phe	Phe	Lys	Val	Leu	Asn	Arg	Lys	Thr	Tyr				
	355						360					365							
Leu	Asn	Phe	Asp	Lys	Ala	Val	Phe	Lys	Ile	Asn	Ile	Val	Pro	Lys	Val				
	370					375					380								
Asn	Tyr	Thr	Ile	Tyr	Asp	Gly	Phe	Asn	Leu	Arg	Asn	Thr	Asn	Leu	Ala				
385					390					395					400				
Ala	Asn	Phe	Asn	Gly	Gln	Asn	Thr	Glu	Ile	Asn	Asn	Met	Asn	Phe	Thr				
				405					410					415					
Lys	Leu	Lys	Asn	Phe	Thr	Gly	Leu	Phe	Glu	Phe	Tyr	Lys	Leu	Leu	Cys				
			420					425					430						
Val	Asp	Gly	Ile	Ile	Thr	Ser	Lys	Thr	Lys	Ser	Leu	Ile	Glu	Gly	Arg				
	435						440					445							
Phe	Gly	Gly	Phe	Thr	Gly	Ala	Arg	Lys	Ser	Ala	Arg	Lys	Leu	Ala	Asn				
	450					455					460								
Gln	Ala	Leu	Ala	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala	Leu				
465					470					475					480				
Val	Leu	Gln	Cys	Ile	Lys	Val	Asn	Asn	Trp	Asp	Leu	Phe	Phe	Ser	Pro				
				485					490					495					
Ser	Glu	Asp	Asn	Phe	Thr	Asn	Asp	Leu	Asn	Lys	Gly	Glu	Glu	Ile	Thr				
		500						505						510					

ES 2 607 789 T3

Ser Asp Thr Asn Ile Glu Ala Ala Glu Glu Asn Ile Ser Leu Asp Leu
515 520 525

Ile Gln Gln Tyr Tyr Leu Thr Phe Asn Phe Asp Asn Glu Pro Glu Asn
530 535 540

Ile Ser Ile Glu Asn Leu Ser Ser Asp Ile Ile Gly Gln Leu Glu Leu
545 550 555 560

Met Pro Asn Ile Glu Arg Phe Pro Asn Gly Lys Lys Tyr Glu Leu Asp
565 570 575

Lys Tyr Thr Met Phe His Tyr Leu Arg Ala Gln Glu Phe Glu His Gly
580 585 590

Lys Ser Arg Ile Ala Leu Thr Asn Ser Val Asn Glu Ala Leu Leu Asn
595 600 605

Pro Ser Arg Val Tyr Thr Phe Phe Ser Ser Asp Tyr Val Lys Lys Val
610 615 620

Asn Lys Ala Thr Glu Ala Ala Met Phe Leu Gly Trp Val Glu Gln Leu
625 630 635 640

Val Tyr Asp Phe Thr Asp Glu Thr Ser Glu Val Ser Thr Thr Asp Lys
645 650 655

Ile Ala Asp Ile Thr Ile Ile Ile Pro Tyr Ile Gly Pro Ala Leu Asn
660 665 670

Ile Gly Asn Met Leu Tyr Lys Asp Asp Phe Val Gly Ala Leu Ile Phe
675 680 685

Ser Gly Ala Val Ile Leu Leu Glu Phe Ile Pro Glu Ile Ala Ile Pro
690 695 700

Val Leu Gly Thr Phe Ala Leu Val Ser Tyr Ile Ala Asn Lys Val Leu
705 710 715 720

Thr Val Gln Thr Ile Asp Asn Ala Leu Ser Lys Arg Asn Glu Lys Trp
725 730 735

Asp Glu Val Tyr Lys Tyr Ile Val Thr Asn Trp Leu Ala Lys Val Asn
740 745 750

ES 2 607 789 T3

Thr Gln Ile Asp Leu Ile Arg Lys Lys Met Lys Glu Ala Leu Glu Asn
 755 760 765

Gln Ala Glu Ala Thr Lys Ala Ile Ile Asn Tyr Gln Tyr Asn Gln Tyr
 770 775 780

Thr Glu Glu Glu Lys Asn Asn Ile Asn Phe Asn Ile Asp Asp Leu Ser
 785 790 795 800

Ser Lys Leu Asn Glu Ser Ile Asn Lys Ala Met Ile Asn Ile Asn Lys
 805 810 815

Phe Leu Asn Gln Cys Ser Val Ser Tyr Leu Met Asn Ser Met Ile Pro
 820 825 830

Tyr Gly Val Lys Arg Leu Glu Asp Phe Asp Ala Ser Leu Lys Asp Ala
 835 840 845

Leu Leu Lys Tyr Ile Tyr Asp Asn Arg Gly Thr Leu Ile Gly Gln Val
 850 855 860

Asp Arg Leu Lys Asp Lys Val Asn Asn Thr Leu Ser Thr Asp Ile Pro
 865 870 875 880

Phe Gln Leu Ser Lys Tyr Val Asp Asn Gln Arg Leu Leu Ser Thr Leu
 885 890 895

Asp

- <210> 60
- <211> 2724
- 5 <212> ADN
- <213> Secuencia Artificial

- <220>
- <223> Sintético

10

<400> 60

```

ggatccatgg agttcgttaa caaacagttc aactataaag acccagttaa cggtggtgac      60
attggettaca tcaaaatccc gaacgctggc cagatgcagc cggtaaaggc attcaaaatc      120
cacaacaaaa tctgggttat cccggaacgt gataccttta ctaaccggga agaaggtgac      180
ctgaaccgcg caccggaagc gaaacaggtg cgggtatctt actatgactc cacctacctg      240
tctaccgata acgaaaagga caactacctg aaaggtgta ctaaactggt cgagcgtatt      300
tactccaccg acctggggccg tatgctgctg actagcatcg ttcgcggtat cccgttctgg      360
    
```

ES 2 607 789 T3

ggcggttota ccatcgatac cgaactgaaa gtaatcgaca ctaactgcat caacgttatt 420
 cagccggacg gttcctatcg ttccgaagaa ctgaacctgg tgatcatcgg cccgtctgct 480
 gatatcatcc agttcagagtg taagagcttt ggtcacgaag ttctgaacct caccogtaac 540
 ggctacgggt ccaactcagta catccgtttc tctccggact tcaccttcgg ttttgaagaa 600
 tccttgggaag tagacacgaa cccactgctg ggcgctggta aattcgcaac tgatcctgcg 660
 gttaccctgg ctcaacgaact gattcatgca ggcaccgcc tgtacgggat cgccatcaat 720
 ccgaaccgtg tcttcaaagt taacaccaac gcgattacg agatgtccgg tctggaagtt 780
 agcttcgaag aactgcgtac ttttggcggc cacgacgcta aattcatcga ctctctgcaa 840
 gaaaacgagt tccgtctgta ctactataac aagttcaaag atatcgcatc caccctgaac 900
 aaagcgaat ccatcgtggg taccactgct tctctccagt acatgaagaa cgtttttaa 960
 gaaaaatacc tgctcagcga agacacctcc ggcaattct ctgtagacaa gttgaaatc 1020
 gataaacttt acaaaatgct gactgaaatt tacaccgaag acaacttcgt taagttcttt 1080
 aaagttctga accgcaaac ctatctgaac ttcgacaagg cagtattcaa aatcaacatc 1140
 gtgcccgaag ttaactacac tatctacgat ggtttcaacc tgcgtaaac caacctggct 1200
 gctaatttta acggccagaa cacggaaatc aacaacatga acttcacaaa actgaaaaac 1260
 ttcactggtc tgttcagagtt ttacaagctg ctgtgcgctg acggcatcat tacctocaaa 1320
 actaaatctc tgatagaagg tagatttggc ggtttcacgg gcgcacgcaa atcagcgcgt 1380
 aaattagcta accagggcgt agcgggtggg ggtggttctg gtggtggtgg ttctgggtgg 1440
 ggtggttctg gtggtggtgg ttctgcacta gtgctgcagt gtatcaagg taacaactgg 1500
 gatttattct tcagcccag tgaagacaac ttcaccaacg acctgaacaa aggtgaagaa 1560
 atcactcag atactaacat cgaagcagcc gaagaaaaa tctcgtgga cctgatccag 1620
 cagtactacc tgaccttaa tttcgacaac gagccgaaa acatttctat cgaaaacctg 1680
 agctctgata tcatcggcca gctggaactg atgccgaaca tcgaacgttt cccaaacggt 1740
 aaaaagtacg agctggacaa atataccatg ttccactacc tgcgcgcgca ggaatttgaa 1800
 cacggcaaat cccgtatcgc actgactaac tccgttaacg aagctctgct caaccgctc 1860
 cgtgtataca ccttctctc tagcgactac gtgaaaaagg tcaacaaagc gactgaagct 1920
 gcaatgttct tgggttgggt tgaacagctt gtttatgatt ttaccgacga gacgtccgaa 1980
 gtatctacta ccgacaaaat tgcggatc actatcatca tcccgtacat cggtcggct 2040
 ctgaacattg gcaacatgct gtacaaagac gacttcgttg gcgcaactgat ctctccgg 2100
 gcggtgatcc tgctggagtt catcccga atcgccatcc cggactggg caccttctgct 2160

ES 2 607 789 T3

ctggtttctt acattgcaaa caaggttctg actgtacaaa ccatcgacaa cgcgctgagc 2220
 aaacgtaacg aaaaatggga tgaagtttac aaatatatcg tgaccaactg gctggctaag 2280
 gttaatactc agatcgacct catccgcaaa aaaatgaaag aagcactgga aaaccaggcg 2340
 gaagctacca aggcaatcat taactaccag tacaaccagt acaccgagga agaaaaaac 2400
 aacatcaact tcaacatcga cgatctgtcc tctaaactga acgaatccat caacaaagct 2460
 atgatcaaca tcaacaagtt cctgaaccag tgctctgtaa gctatctgat gaactccatg 2520
 atcccgtagc gtgttaaacg tctggaggac ttcgatgcgt ctctgaaaga cgcctctgct 2580
 aaatacattt acgacaaccg tggcactctg atcggtcagg ttgatcgtct gaaggacaaa 2640
 gtgaacaata ccttatcgac cgacatccct tttcagctca gtaaataatgt cgataaccaa 2700
 cgccttttgt ccaactctaga ctag 2724

<210> 61
 <211> 907
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 61

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

ES 2 607 789 T3

Leu Lys Val Ile Asp Thr Asn Cys Ile Asn Val Ile Gln Pro Asp Gly
 130 135 140

Ser Tyr Arg Ser Glu Glu Leu Asn Leu Val Ile Ile Gly Pro Ser Ala
 145 150 155 160

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

Leu Thr Arg Asn Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Tyr Ile Arg Phe Ser Pro
 180 185 190

Asp Phe Thr Phe Gly Phe Glu Glu Ser Leu Glu Val Asp Thr Asn Pro
 195 200 205

Leu Leu Gly Ala Gly Lys Phe Ala Thr Asp Pro Ala Val Thr Leu Ala
 210 215 220

His Glu Leu Ile His Ala Gly His Arg Leu Tyr Gly Ile Ala Ile Asn
 225 230 235 240

Pro Asn Arg Val Phe Lys Val Asn Thr Asn Ala Tyr Tyr Glu Met Ser
 245 250 255

Gly Leu Glu Val Ser Phe Glu Glu Leu Arg Thr Phe Gly Gly His Asp
 260 265 270

Ala Lys Phe Ile Asp Ser Leu Gln Glu Asn Glu Phe Arg Leu Tyr Tyr
 275 280 285

Tyr Asn Lys Phe Lys Asp Ile Ala Ser Thr Leu Asn Lys Ala Lys Ser
 290 295 300

Ile Val Gly Thr Thr Ala Ser Leu Gln Tyr Met Lys Asn Val Phe Lys
 305 310 315 320

Glu Lys Tyr Leu Leu Ser Glu Asp Thr Ser Gly Lys Phe Ser Val Asp
 325 330 335

Lys Leu Lys Phe Asp Lys Leu Tyr Lys Met Leu Thr Glu Ile Tyr Thr
 340 345 350

Glu Asp Asn Phe Val Lys Phe Phe Lys Val Leu Asn Arg Lys Thr Tyr
 355 360 365

ES 2 607 789 T3

Leu Asn Phe Asp Lys Ala Val Phe Lys Ile Asn Ile Val Pro Lys Val
 370 375 380

Asn Tyr Thr Ile Tyr Asp Gly Phe Asn Leu Arg Asn Thr Asn Leu Ala
 385 390 395 400

Ala Asn Phe Asn Gly Gln Asn Thr Glu Ile Asn Asn Met Asn Phe Thr
 405 410 415

Lys Leu Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Phe Tyr Lys Leu Leu Cys
 420 425 430

Val Asp Gly Ile Ile Thr Ser Lys Thr Lys Ser Leu Ile Glu Gly Arg
 435 440 445

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Ala Arg Lys Ser Ala Arg Lys Leu Ala Asn
 450 455 460

Gln Ala Leu Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 465 470 475 480

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Val Leu Gln Cys Ile Lys
 485 490 495

Val Asn Asn Trp Asp Leu Phe Phe Ser Pro Ser Glu Asp Asn Phe Thr
 500 505 510

Asn Asp Leu Asn Lys Gly Glu Glu Ile Thr Ser Asp Thr Asn Ile Glu
 515 520 525

Ala Ala Glu Glu Asn Ile Ser Leu Asp Leu Ile Gln Gln Tyr Tyr Leu
 530 535 540

Thr Phe Asn Phe Asp Asn Glu Pro Glu Asn Ile Ser Ile Glu Asn Leu
 545 550 555 560

Ser Ser Asp Ile Ile Gly Gln Leu Glu Leu Met Pro Asn Ile Glu Arg
 565 570 575

Phe Pro Asn Gly Lys Lys Tyr Glu Leu Asp Lys Tyr Thr Met Phe His
 580 585 590

Tyr Leu Arg Ala Gln Glu Phe Glu His Gly Lys Ser Arg Ile Ala Leu
 595 600 605

ES 2 607 789 T3

Thr Asn Ser Val Asn Glu Ala Leu Leu Asn Pro Ser Arg Val Tyr Thr
610 615 620

Phe Phe Ser Ser Asp Tyr Val Lys Lys Val Asn Lys Ala Thr Glu Ala
625 630 635 640

Ala Met Phe Leu Gly Trp Val Glu Gln Leu Val Tyr Asp Phe Thr Asp
645 650 655

Glu Thr Ser Glu Val Ser Thr Thr Asp Lys Ile Ala Asp Ile Thr Ile
660 665 670

Ile Ile Pro Tyr Ile Gly Pro Ala Leu Asn Ile Gly Asn Met Leu Tyr
675 680 685

Lys Asp Asp Phe Val Gly Ala Leu Ile Phe Ser Gly Ala Val Ile Leu
690 695 700

Leu Glu Phe Ile Pro Glu Ile Ala Ile Pro Val Leu Gly Thr Phe Ala
705 710 715 720

Leu Val Ser Tyr Ile Ala Asn Lys Val Leu Thr Val Gln Thr Ile Asp
725 730 735

Asn Ala Leu Ser Lys Arg Asn Glu Lys Trp Asp Glu Val Tyr Lys Tyr
740 745 750

Ile Val Thr Asn Trp Leu Ala Lys Val Asn Thr Gln Ile Asp Leu Ile
755 760 765

Arg Lys Lys Met Lys Glu Ala Leu Glu Asn Gln Ala Glu Ala Thr Lys
770 775 780

Ala Ile Ile Asn Tyr Gln Tyr Asn Gln Tyr Thr Glu Glu Glu Lys Asn
785 790 795 800

Asn Ile Asn Phe Asn Ile Asp Asp Leu Ser Ser Lys Leu Asn Glu Ser
805 810 815

Ile Asn Lys Ala Met Ile Asn Ile Asn Lys Phe Leu Asn Gln Cys Ser
820 825 830

Val Ser Tyr Leu Met Asn Ser Met Ile Pro Tyr Gly Val Lys Arg Leu
835 840 845

Glu Asp Phe Asp Ala Ser Leu Lys Asp Ala Leu Leu Lys Tyr Ile Tyr

ES 2 607 789 T3

850

855

860

Asp Asn Arg Gly Thr Leu Ile Gly Gln Val Asp Arg Leu Lys Asp Lys
865 870 875 880

Val Asn Asn Thr Leu Ser Thr Asp Ile Pro Phe Gln Leu Ser Lys Tyr
885 890 895

Val Asp Asn Gln Arg Leu Leu Ser Thr Leu Asp
900 905

<210> 62
<211> 207
5 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético

10 <400> 62

ggatccacgc acgtogacgg catcattacc tccaaaacta aatctgacga tgacgataaa 60
tttggcgggtt tcacggggcgc acgcaaatca ggcgcgtaaac gtaagaacca ggcgctagcg 120
ggcgggtggcg gtagcggcgg tggcggtagc ggcgggtggcg gtagcgcact agtgctgcag 180
acgcacggtc tagaatgata aaagctt 207

15 <210> 63
<211> 2709
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

20 <220>
<223> Sintético

<400> 63

ggatccatgg agttcgtaa caaacagttc aactataaag acccagttaa cgggtgtgac 60
attgcttaca tcaaaatccc gaacgctggc cagatgcagc cggtaaaggc attcaaaatc 120
cacaacaaaa tctgggttat cccggaacgt gataccttta ctaaccgga agaaggtgac 180
ctgaaccgc caccggaagc gaaacaggtg cggtatctt actatgactc cacctacctg 240
tctaccgata acgaaaagga caactacctg aaaggtgta ctaaactggt cgagcgtatt 300
tactccaccg acctgggccc tatgctgctg actagcatcg ttcggggtat cccgttctgg 360
ggcggttcta ccatcgatac cgaactgaaa gtaatcgaca ctaactgcat caacgttatt 420
cagccggacg gttcctatcg ttccgaagaa ctgaacctgg tgatcatcgg cccgtctgct 480
gatatcatcc agttcgagtg taagagcttt ggtaacgaag ttctgaacct caccgtaac 540
ggctacgggt ccaactcagta catccgtttc tctccggact tcaccttcgg ttttgaagaa 600

25

ES 2 607 789 T3

tccctggaag tagacaogaa cccactgctg ggcgctggta aattcgcaac tgatcctgcg 660
 gttaccctgg ctcaogaaact gattcatgca ggcaccggcc tgtacgggat cgccatcaat 720
 ccgaaccgtg tcttcaaagt taacaccaac gcgtattacg agatgtccgg tctggaagtt 780
 agcttcgaag aactgcgtac ttttggcggg cagcagceta aattcatcga ctctctgcaa 840
 gaaaacgagt tccgtctgta ctactataac aagttcaaag atategcate caccctgaac 900
 aaagcgaat ccatcgtggg taccactgct tctctccagt acatgaagaa cgtttttaa 960
 gaaaaatacc tgctcagcga agacacctcc ggcaaattct ctgtagacaa gttgaaattc 1020
 gataaacttt acaaaatgct gactgaaatt tacaccgaag acaacttctg taagttcttt 1080
 aaagtctga accgcaaac ctatctgaac ttcgacaagg cagtattcaa aatcaacatc 1140
 gtgccgaaag ttaactacac tatctacgat ggtttcaacc tgcgtaacac caacctggct 1200
 gctaatttta acggccagaa cacggaaatc aacaacatga acttcacaaa actgaaaaac 1260
 ttcactggtc tgttcgagtt ttacaagctg ctgtgcgtcg acggcatcat tacctocaaa 1320
 actaaatctg acgatgacga taaatttggc ggtttcacgg gcgcacgcaa atcagcgcgt 1380
 aaacgtaaga accagcgcgt agcggggcgt ggcggtagcg gcggtggcgg tagcggcggg 1440
 ggcggtagcg cactagtgtc gcagtgtatc aaggttaaca actgggattt attcttcagc 1500
 ccgagtgaag acaacttcac caacgacctg aacaaagtg aagaaatcac ctacagatac 1560
 aacatcgaag cagccgaaga aacatctctg ctggacctga tccagcagta ctacctgacc 1620
 ttaatttctg acaacgagcc gaaaaacatt tctategaaa acctgagctc tgatatcacc 1680
 ggcacgtgg aactgatgcc gaacatcga cgtttcccaa acggtaaaaa gtacgagctg 1740
 gacaaatata ccattgtcca ctacctgccc gcgcaggaat ttgaacacgg caaatcccgt 1800
 atcgcactga ctaactccgt taacgaagct ctgctcaacc cgtcccgtgt atacacctc 1860
 ttctctagcg actacgtgaa aaaggtaaac aaagcgactg aagctgcaat gttcttgggt 1920
 tgggttgaac agcttgttta tgattttacc gacgagacgt ccgaagtatc tactaccgac 1980
 aaaattgogg atatcactat catcatccc tacatcggtc cggctctgaa cattggcaac 2040
 atgctgtaca aagacgactt cgttggcgca ctgatcttct ccggtgcggg gatcctgctg 2100
 gagttcatcc cggaaatcgc catcccggta ctgggcacct ttgctctggg ttcttacatt 2160
 gcaacaaggg ttctgactgt acaaacctc gacaacgcgc tgagcaaacg taacgaaaa 2220
 tgggatgaag tttacaaata tatcgtgacc aactggctgg ctaagggtta tactcagatc 2280
 gacctcatcc gcaaaaaaat gaagaagca ctggaaaacc aggcggaagc taccaaggca 2340
 atcattaact accagtacaa ccagtaacc gaggaagaaa aaaacaacat caacttcaac 2400
 atcgcagatc tgcctctaa actgaacgaa tccatcaaca aagctatgat caacatcaac 2460
 aagttcctga accagtgtc tgtaagctat ctgatgaact ccatgatccc gtacgggtgt 2520
 aaacgtctgg aggacttcca tgcgtctctg aaagacgccc tgctgaaata catttacgac 2580
 aaccgtggca ctctgatcgg tcaggttgat cgtctgaagg acaaagtga caatacctta 2640
 tcgaccgaca tcccttttca gctcagtaa tatgtcgata accaacgctt tttgtccact 2700
 ctgactag 2709

ES 2 607 789 T3

<210> 64
 <211> 902
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

10 <400> 64

Gly Ser Met Glu Phe Val Asn Lys Gln Phe Asn Tyr Lys Asp Pro Val
 1 5 10 15

Asn Gly Val Asp Ile Ala Tyr Ile Lys Ile Pro Asn Ala Gly Gln Met
 20 25 30

Gln Pro Val Lys Ala Phe Lys Ile His Asn Lys Ile Trp Val Ile Pro
 35 40 45

Glu Arg Asp Thr Phe Thr Asn Pro Glu Glu Gly Asp Leu Asn Pro Pro
 50 55 60

Pro Glu Ala Lys Gln Val Pro Val Ser Tyr Tyr Asp Ser Thr Tyr Leu
 65 70 75 80

Ser Thr Asp Asn Glu Lys Asp Asn Tyr Leu Lys Gly Val Thr Lys Leu
 85 90 95

Phe Glu Arg Ile Tyr Ser Thr Asp Leu Gly Arg Met Leu Leu Thr Ser
 100 105 110

Ile Val Arg Gly Ile Pro Phe Trp Gly Gly Ser Thr Ile Asp Thr Glu
 115 120 125

Leu Lys Val Ile Asp Thr Asn Cys Ile Asn Val Ile Gln Pro Asp Gly
 130 135 140

Ser Tyr Arg Ser Glu Glu Leu Asn Leu Val Ile Ile Gly Pro Ser Ala
 145 150 155 160

ES 2 607 789 T3

Asp Ile Ile Gln Phe Glu Cys Lys Ser Phe Gly His Glu Val Leu Asn
 165 170 175
 Leu Thr Arg Asn Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Tyr Ile Arg Phe Ser Pro
 180 185 190
 Asp Phe Thr Phe Gly Phe Glu Glu Ser Leu Glu Val Asp Thr Asn Pro
 195 200 205
 Leu Leu Gly Ala Gly Lys Phe Ala Thr Asp Pro Ala Val Thr Leu Ala
 210 215 220
 His Glu Leu Ile His Ala Gly His Arg Leu Tyr Gly Ile Ala Ile Asn
 225 230 235 240
 Pro Asn Arg Val Phe Lys Val Asn Thr Asn Ala Tyr Tyr Glu Met Ser
 245 250 255
 Gly Leu Glu Val Ser Phe Glu Glu Leu Arg Thr Phe Gly Gly His Asp
 260 265 270
 Ala Lys Phe Ile Asp Ser Leu Gln Glu Asn Glu Phe Arg Leu Tyr Tyr
 275 280 285
 Tyr Asn Lys Phe Lys Asp Ile Ala Ser Thr Leu Asn Lys Ala Lys Ser
 290 295 300
 Ile Val Gly Thr Thr Ala Ser Leu Gln Tyr Met Lys Asn Val Phe Lys
 305 310 315 320
 Glu Lys Tyr Leu Leu Ser Glu Asp Thr Ser Gly Lys Phe Ser Val Asp
 325 330 335
 Lys Leu Lys Phe Asp Lys Leu Tyr Lys Met Leu Thr Glu Ile Tyr Thr
 340 345 350
 Glu Asp Asn Phe Val Lys Phe Phe Lys Val Leu Asn Arg Lys Thr Tyr
 355 360 365
 Leu Asn Phe Asp Lys Ala Val Phe Lys Ile Asn Ile Val Pro Lys Val
 370 375 380
 Asn Tyr Thr Ile Tyr Asp Gly Phe Asn Leu Arg Asn Thr Asn Leu Ala
 385 390 395 400

ES 2 607 789 T3

Ala Asn Phe Asn Gly Gln Asn Thr Glu Ile Asn Asn Met Asn Phe Thr
 405 410 415

Lys Leu Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Phe Tyr Lys Leu Leu Cys
 420 425 430

Val Asp Gly Ile Ile Thr Ser Lys Thr Lys Ser Asp Asp Asp Lys
 435 440 445

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Ala Arg Lys Ser Ala Arg Lys Arg Lys Asn
 450 455 460

Gln Ala Leu Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 465 470 475 480

Gly Gly Ser Ala Leu Val Leu Gln Cys Ile Lys Val Asn Asn Trp Asp
 485 490 495

Leu Phe Phe Ser Pro Ser Glu Asp Asn Phe Thr Asn Asp Leu Asn Lys
 500 505 510

Gly Glu Glu Ile Thr Ser Asp Thr Asn Ile Glu Ala Ala Glu Glu Asn
 515 520 525

Ile Ser Leu Asp Leu Ile Gln Gln Tyr Tyr Leu Thr Phe Asn Phe Asp
 530 535 540

Asn Glu Pro Glu Asn Ile Ser Ile Glu Asn Leu Ser Ser Asp Ile Ile
 545 550 555 560

Gly Gln Leu Glu Leu Met Pro Asn Ile Glu Arg Phe Pro Asn Gly Lys
 565 570 575

Lys Tyr Glu Leu Asp Lys Tyr Thr Met Phe His Tyr Leu Arg Ala Gln
 580 585 590

Glu Phe Glu His Gly Lys Ser Arg Ile Ala Leu Thr Asn Ser Val Asn
 595 600 605

Glu Ala Leu Leu Asn Pro Ser Arg Val Tyr Thr Phe Phe Ser Ser Asp
 610 615 620

Tyr Val Lys Lys Val Asn Lys Ala Thr Glu Ala Ala Met Phe Leu Gly
 625 630 635 640

ES 2 607 789 T3

Trp Val Glu Gln Leu Val Tyr Asp Phe Thr Asp Glu Thr Ser Glu Val
645 650 655

Ser Thr Thr Asp Lys Ile Ala Asp Ile Thr Ile Ile Ile Pro Tyr Ile
660 665 670

Gly Pro Ala Leu Asn Ile Gly Asn Met Leu Tyr Lys Asp Asp Phe Val
675 680 685

Gly Ala Leu Ile Phe Ser Gly Ala Val Ile Leu Leu Glu Phe Ile Pro
690 695 700

Glu Ile Ala Ile Pro Val Leu Gly Thr Phe Ala Leu Val Ser Tyr Ile
705 710 715 720

Ala Asn Lys Val Leu Thr Val Gln Thr Ile Asp Asn Ala Leu Ser Lys
725 730 735

Arg Asn Glu Lys Trp Asp Glu Val Tyr Lys Tyr Ile Val Thr Asn Trp
740 745 750

Leu Ala Lys Val Asn Thr Gln Ile Asp Leu Ile Arg Lys Lys Met Lys
755 760 765

Glu Ala Leu Glu Asn Gln Ala Glu Ala Thr Lys Ala Ile Ile Asn Tyr
770 775 780

Gln Tyr Asn Gln Tyr Thr Glu Glu Glu Lys Asn Asn Ile Asn Phe Asn
785 790 795 800

Ile Asp Asp Leu Ser Ser Lys Leu Asn Glu Ser Ile Asn Lys Ala Met
805 810 815

Ile Asn Ile Asn Lys Phe Leu Asn Gln Cys Ser Val Ser Tyr Leu Met
820 825 830

Asn Ser Met Ile Pro Tyr Gly Val Lys Arg Leu Glu Asp Phe Asp Ala
835 840 845

Ser Leu Lys Asp Ala Leu Leu Lys Tyr Ile Tyr Asp Asn Arg Gly Thr
850 855 860

Leu Ile Gly Gln Val Asp Arg Leu Lys Asp Lys Val Asn Asn Thr Leu
865 870 875 880

Ser Thr Asp Ile Pro Phe Gln Leu Ser Lys Tyr Val Asp Asn Gln Arg
885 890 895

Leu Leu Ser Thr Leu Asp
900

- 5 <210> 65
- <211> 207
- <212> ADN
- <213> Secuencia Artificial

ES 2 607 789 T3

<220>
<223> Sintético

<400> 65

5
 ggatccaacg acgtcgacgg catcattacc tccaaaacta aatctctgat agaaggtaga 60
 tttggcgggt tcacggggcg acgcaaatca ggcggtaaac gtaagaacca ggcgctagcg 120
 ggcgggtggcg gtagcggcgg tggcggtagc ggcgggtggcg gtagcgcact agtgctgcag 180
 acgcacggtc tagaatgata aaagctt 207

<210> 66
<211> 2742
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

10

<220>
<223> Sintético

<400> 66

15

ggatccgaat tcatgccgat caccatcaac aacttcaact acagcgatcc ggtggataac 60
 aaaaacatcc tgtacctgga taccatctg aatacctgg cgaacgaacc ggaaaaagcg 120
 tttcgtatca ccggcaacat ttgggttatt ccggatcgtt ttagccgtaa cagcaacccg 180
 aatctgaata aaccgccgcg tgttaccagc ccgaaaagcg gttattacga tccgaactat 240
 ctgagcaccg atagcgataa agataccttc ctgaaagaaa tcatcaaact gttcaaacgc 300
 atcaacagcc gtgaaattgg cgaagaactg atctatcgcc tgagcaccga tattccgttt 360
 ccgggcaaca acaacacccc gatcaacacc tttgatttcg atgtggattt caacagcgtt 420
 gatgttaaaa cccgccaggg taacaattgg gtgaaaaccg gcagcattaa cccgagcggtg 480
 attattaccg gtccgcgcga aaacattatt gatccggaaa ccagcacctt taaactgacc 540
 aacaacacct ttgcggcgca ggaaggtttt ggcgcgctga gcattattag cattagcccc 600
 cgctttatgc tgaacctatag caacgcgacc aacgatgttg gtgaaggccg tttcagcaaa 660
 agcgaathtt gcatggacce gatcctgac ctgatgcatg aactgaacca tgcgatgcat 720
 aacctgtatg gcatcgcgat tccgaacgat cagaccatta gcagcgtgac cagcaacatc 780
 ttttacagcc agtacaacgt gaaactggaa tatgcggaaa tctatcggtt tggcgggtccg 840

ES 2 607 789 T3

accattgac tgattccgaa aagcgcgcgc aaatacttcg aagaaaaagc gctggattac 900
 tatcgcagca ttgcgaaacg tctgaacagc attaccaccg cgaatccgag cagcttcaac 960
 aaatatatcg gcgaatataa acagaaactg atccgcaaat atcgctttgt ggtggaaagc 1020
 agcggcgaag ttaccgtaa cgcgaataaa ttcgtggaac tgtacaacga actgaccag 1080
 atcttcaccg aatttaacta tgcgaaaatc tataacgtgc agaaccgtaa aatctacctg 1140
 agcaacgtgt ataccccggt gaccgcgaat attctggatg ataacgtgta cgatatecag 1200
 aacggcttta acatcccga aagcaacctg aacgttctgt ttatgggcca gaacctgagc 1260
 cgtaatccgg cgtcgcgtaa agtgaacccg gaaaacatgc tgtacctgtt caccaaattt 1320
 tgcgtcgacg gcatcattac ctccaaaact aaatctctga tagaaggtag atttggcggg 1380
 ttcacggggc cagcgaatc agcgcgtaaa cgtaagaacc aggcgctagc gggcgggtggc 1440
 ggtagcggcg gtggcggtag cggcgggtggc ggtagcgcac tagtgctgca gtgtcgtgaa 1500
 ctgctggtga aaaacaccga tctgccgttt attggcgata tcagcgatgt gaaaaccgat 1560
 atcttctctg gcaaagatat caacgaagaa accgaagtga tctactacc ggataacgtg 1620
 agcgttgatc aggtgatcct gagcaaaaac accagcgaac atggtcagct ggatctgctg 1680
 tatccgagca ttgatagcga aagcgaatc ctgccggcg aaaaccaggt gttttacgat 1740
 aaccgtacc agaacgtgga ttacctgaac agctattact acctggaaag ccagaaactg 1800
 agcgataacg tggagattt tacctttacc cgcagcattg aagaagcgt ggataacagc 1860
 gcgaaagttt acacctattt tccgacctg gcgaacaaag ttaatgcggg tgttcagggc 1920
 ggtctgtttc tgatgtgggc gaacgatgtg gtggaagatt tcaccaccaa catcctgcgt 1980
 aaagataccc tggataaaat cagcgatgtt agcgcgatta ttccgtatat tggccggcg 2040
 ctgaacatta gcaatagcgt gcgtcgtggc aattttaccg aagcgtttgc ggttaccggt 2100
 gtgaccattc tgctggaagc gtttccgaa tttaccattc cggcgtggg tgcgtttgtg 2160
 atctatagca aagtgcagga acgcaacgaa atcatcaaaa ccatcgataa ctgcctggaa 2220
 cagcgtatta aacgtggaa agatagctat gaatggatga tgggcaectg gctgagccgt 2280
 attatcacc agttcaacaa catcagctac cagatgtacg atagcctgaa ctatcaggcg 2340
 ggtgcgatta aagcgaatc cgatctggaa tacaataaat acagcggcag cgataaagaa 2400
 aacatcaaaa gccaggttga aaacctgaaa aacagcctgg atgtgaaat tagcgaagcg 2460
 atgaataaca tcaacaaatt catccgcgaa tgcagcgtga cctacctgtt caaaaacatg 2520
 ctgccgaaag tgatcgatga actgaacgaa tttgatcgca acaccaagc gaaactgatc 2580
 aacctgatcg atagccacaa cattattctg gtgggcgaag tggataaact gaaagcgaaa 2640
 gttaacaaca gttccagaa caccatccc ttaacatct tcagctatac caacaacagc 2700
 ctgctgaaag atatcatcaa cgaatacttc aatctagact ag 2742

- 5 <210> 67
- <211> 913
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial

10 <220>

ES 2 607 789 T3

<223> Sintético

<400> 67

Gly Ser Glu Phe Met Pro Ile Thr Ile Asn Asn Phe Asn Tyr Ser Asp
1 5 10 15

Pro Val Asp Asn Lys Asn Ile Leu Tyr Leu Asp Thr His Leu Asn Thr
20 25 30

Leu Ala Asn Glu Pro Glu Lys Ala Phe Arg Ile Thr Gly Asn Ile Trp
35 40 45

Val Ile Pro Asp Arg Phe Ser Arg Asn Ser Asn Pro Asn Leu Asn Lys
50 55 60

Pro Pro Arg Val Thr Ser Pro Lys Ser Gly Tyr Tyr Asp Pro Asn Tyr
65 70 75 80

Leu Ser Thr Asp Ser Asp Lys Asp Thr Phe Leu Lys Glu Ile Ile Lys
85 90 95

Leu Phe Lys Arg Ile Asn Ser Arg Glu Ile Gly Glu Glu Leu Ile Tyr
100 105 110

Arg Leu Ser Thr Asp Ile Pro Phe Pro Gly Asn Asn Asn Thr Pro Ile
115 120 125

Asn Thr Phe Asp Phe Asp Val Asp Phe Asn Ser Val Asp Val Lys Thr
130 135 140

Arg Gln Gly Asn Asn Trp Val Lys Thr Gly Ser Ile Asn Pro Ser Val
145 150 155 160

Ile Ile Thr Gly Pro Arg Glu Asn Ile Ile Asp Pro Glu Thr Ser Thr
165 170 175

Phe Lys Leu Thr Asn Asn Thr Phe Ala Ala Gln Glu Gly Phe Gly Ala
180 185 190

5

ES 2 607 789 T3

Leu Ser Ile Ile Ser Ile Ser Pro Arg Phe Met Leu Thr Tyr Ser Asn
 195 200 205

Ala Thr Asn Asp Val Gly Glu Gly Arg Phe Ser Lys Ser Glu Phe Cys
 210 215 220

Met Asp Pro Ile Leu Ile Leu Met His Glu Leu Asn His Ala Met His
 225 230 235 240

Asn Leu Tyr Gly Ile Ala Ile Pro Asn Asp Gln Thr Ile Ser Ser Val
 245 250 255

Thr Ser Asn Ile Phe Tyr Ser Gln Tyr Asn Val Lys Leu Glu Tyr Ala
 260 265 270

Glu Ile Tyr Ala Phe Gly Gly Pro Thr Ile Asp Leu Ile Pro Lys Ser
 275 280 285

Ala Arg Lys Tyr Phe Glu Glu Lys Ala Leu Asp Tyr Tyr Arg Ser Ile
 290 295 300

Ala Lys Arg Leu Asn Ser Ile Thr Thr Ala Asn Pro Ser Ser Phe Asn
 305 310 315 320

Lys Tyr Ile Gly Glu Tyr Lys Gln Lys Leu Ile Arg Lys Tyr Arg Phe
 325 330 335

Val Val Glu Ser Ser Gly Glu Val Thr Val Asn Arg Asn Lys Phe Val
 340 345 350

Glu Leu Tyr Asn Glu Leu Thr Gln Ile Phe Thr Glu Phe Asn Tyr Ala
 355 360 365

Lys Ile Tyr Asn Val Gln Asn Arg Lys Ile Tyr Leu Ser Asn Val Tyr
 370 375 380

Thr Pro Val Thr Ala Asn Ile Leu Asp Asp Asn Val Tyr Asp Ile Gln
 385 390 395 400

Asn Gly Phe Asn Ile Pro Lys Ser Asn Leu Asn Val Leu Phe Met Gly
 405 410 415

Gln Asn Leu Ser Arg Asn Pro Ala Leu Arg Lys Val Asn Pro Glu Asn
 420 425 430

ES 2 607 789 T3

Met Leu Tyr Leu Phe Thr Lys Phe Cys Val Asp Gly Ile Ile Thr Ser
 435 440 445

Lys Thr Lys Ser Leu Ile Glu Gly Arg Phe Gly Gly Phe Thr Gly Ala
 450 455 460

Arg Lys Ser Ala Arg Lys Arg Lys Asn Gln Ala Leu Ala Gly Gly Gly
 465 470 475 480

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Val Leu
 485 490 495

Gln Cys Arg Glu Leu Leu Val Lys Asn Thr Asp Leu Pro Phe Ile Gly
 500 505 510

Asp Ile Ser Asp Val Lys Thr Asp Ile Phe Leu Arg Lys Asp Ile Asn
 515 520 525

Glu Glu Thr Glu Val Ile Tyr Tyr Pro Asp Asn Val Ser Val Asp Gln
 530 535 540

Val Ile Leu Ser Lys Asn Thr Ser Glu His Gly Gln Leu Asp Leu Leu
 545 550 555 560

Tyr Pro Ser Ile Asp Ser Glu Ser Glu Ile Leu Pro Gly Glu Asn Gln
 565 570 575

Val Phe Tyr Asp Asn Arg Thr Gln Asn Val Asp Tyr Leu Asn Ser Tyr
 580 585 590

Tyr Tyr Leu Glu Ser Gln Lys Leu Ser Asp Asn Val Glu Asp Phe Thr
 595 600 605

Phe Thr Arg Ser Ile Glu Glu Ala Leu Asp Asn Ser Ala Lys Val Tyr
 610 615 620

Thr Tyr Phe Pro Thr Leu Ala Asn Lys Val Asn Ala Gly Val Gln Gly
 625 630 635 640

Gly Leu Phe Leu Met Trp Ala Asn Asp Val Val Glu Asp Phe Thr Thr
 645 650 655

Asn Ile Leu Arg Lys Asp Thr Leu Asp Lys Ile Ser Asp Val Ser Ala
 660 665 670

ES 2 607 789 T3

Ile Ile Pro Tyr Ile Gly Pro Ala Leu Asn Ile Ser Asn Ser Val Arg
675 680 685

Arg Gly Asn Phe Thr Glu Ala Phe Ala Val Thr Gly Val Thr Ile Leu
690 695 700

Leu Glu Ala Phe Pro Glu Phe Thr Ile Pro Ala Leu Gly Ala Phe Val
705 710 715 720

Ile Tyr Ser Lys Val Gln Glu Arg Asn Glu Ile Ile Lys Thr Ile Asp
725 730 735

Asn Cys Leu Glu Gln Arg Ile Lys Arg Trp Lys Asp Ser Tyr Glu Trp
740 745 750

Met Met Gly Thr Trp Leu Ser Arg Ile Ile Thr Gln Phe Asn Asn Ile
755 760 765

Ser Tyr Gln Met Tyr Asp Ser Leu Asn Tyr Gln Ala Gly Ala Ile Lys
770 775 780

Ala Lys Ile Asp Leu Glu Tyr Lys Lys Tyr Ser Gly Ser Asp Lys Glu
785 790 795 800

Asn Ile Lys Ser Gln Val Glu Asn Leu Lys Asn Ser Leu Asp Val Lys
805 810 815

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

Val Thr Tyr Leu Phe Lys Asn Met Leu Pro Lys Val Ile Asp Glu Leu
835 840 845

Asn Glu Phe Asp Arg Asn Thr Lys Ala Lys Leu Ile Asn Leu Ile Asp
850 855 860

Ser His Asn Ile Ile Leu Val Gly Glu Val Asp Lys Leu Lys Ala Lys
865 870 875 880

Val Asn Asn Ser Phe Gln Asn Thr Ile Pro Phe Asn Ile Phe Ser Tyr
885 890 895

Thr Asn Asn Ser Leu Leu Lys Asp Ile Ile Asn Glu Tyr Phe Asn Leu
900 905 910

Asp

<210> 68
<211> 2673
5 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético

10 <400> 68

ES 2 607 789 T3

ggatccatgg agttcgtaa caaacagttc aactataaag acccagtaa cgggtgtgac 60
 attgcttaca tcaaaatccc gaaogctggc cagatgcagc cggtaaaggc attcaaaatc 120
 cacaacaaaa tctgggttat cccggaacgt gataccttta ctaaccggga agaagggtgac 180
 ctgaaccgc caccggaagc gaaacaggtg cgggtatctt actatgactc cacctacctg 240
 tctaccgata acgaaaagga caactacctg aaaggtgtta ctaaactggt cgagcgtatt 300
 tactccaccg acctggggccg tatgctgctg actagcatcg ttcgcggtat cccgttctgg 360
 ggcgggttcta ccatcgatac cgaactgaaa gtaatcgaca ctaactgcat caacgttatt 420
 cagccggacg gttcctatcg ttcogaagaa ctgaacctgg tgatcatcgg cccgtctgct 480
 gatatcatcc agttcgagtg taagagcttt ggtcacgaag ttctgaacct caccocgtaac 540
 ggctacggtt cactcagta catcctttc tctccgact tcacctcgg ttttgaagaa 600
 tccttgggaag tagacacgaa cccactgctg ggcgctggta aattcgcaac tgatcctgcg 660
 gttacctgg ctcaacgaact gattcatgca ggccaccgcc tgtacgggat cgccatcaat 720
 ccgaaccgtg tcttcaaagt taacaccaac gcgtattacg agatgtccgg tctggaagtt 780
 agcttcgaag aactgcgtac ttttggcggg cagcagccta aattcatcga ctctctgcaa 840
 gaaaacgagt tccgtctgta ctactataac aagttcaaag atatcgcatc caccctgaac 900
 aaagcgaat ccatcgtggg taccactgct tctctccagt acatgaagaa cgtttttaa 960
 gaaaaatacc tgctcagcga agacacctcc ggcaaattct ctgtagacaa gttgaaatc 1020
 gataaacttt acaaaatgct gactgaaatt tacaccgaag acaacttctg taagttcttt 1080
 aaagttctga accgcaaac ctatctgaac ttcgacaagg cagtattcaa aatcaacatc 1140
 gtgcccgaag ttaactacac tatctacgat ggtttcaacc tgcgtaacac caacctggct 1200
 gctaatttta acggccagaa cagggaatc aacaacatga acttcacaaa actgaaaaac 1260
 ttcactggtc tgttcgagtt ttacaagctg ctgtgcgtcg acggcatcat tacctcaaa 1320
 actaaatctc tgatagaagg tagatacggg ggtttctctg cgctagcggg cgggtggcggg 1380
 agcggcggtg gcggtagcgg cgggtggcggg agcgcactag tgctgcagtg tatcaaggtt 1440
 aacaactggg atttattctt cagcccaggt gaagacaact tcaccaacga cctgaacaaa 1500

ES 2 607 789 T3

ggtgaagaaa tcacctcaga tactaacatc gaagcagccg aagaaaacat ctgctggac 1560
 ctgatccagc agtactacct gacctttaat ttogacaacg agccggaaaa catttctatc 1620
 gaaaacctga gctctgatat catcgccag ctggaactga tgccgaacat cgaacgttcc 1680
 ccaaacggta aaaagtagca gctggacaaa tataccatgt tccactacct gcgctgcgag 1740
 gaatttgaac acggcaaatc ccgtatcgca ctgactaact ccgttaacga agctctgctc 1800
 aaccctccc gtgtatacac cttcttctct agcgactacg tgaaaaaggt caacaaagcg 1860
 actgaagctg caatgttctt gggttgggtt gaacagcttg tttatgattt taccgacgag 1920
 acgtccgaag tatctactac cgacaaaatt gcggatatca ctatcatcat cccgtacatc 1980
 ggtccggctc tgaacattgg caacatgctg tacaagacg acttcggttg cgcactgatc 2040
 ttctccggtg cggatgacct gctggagttc atcccggaaa tcgccatccc ggtactgggc 2100
 acctttgctc tggttcttta cattgcaaac aaggttctga ctgtacaaac catcgacaac 2160
 gcgctgagca aacgtaacga aaaatgggat gaagtttaca aatatactgt gaccaactgg 2220
 ctggctaagg ttaatactca gatcgacctc atccgcaaaa aatgaaaga agcactggaa 2280
 aaccaggcgg aagctaccaa ggcaatcatt aactaccagt acaaccagta caccgaggaa 2340
 gaaaaaaaaa acatcaactt caacatcgac gatctgtcct ctaaactgaa cgaatccatc 2400
 aacaaagcta tgatcaacat caacaagttc ctgaaccagt gctctgtaag ctatctgatg 2460
 aactccatga tccctacgg tgtaaactg ctggaggact tcgatgcgct tctgaaagac 2520
 gccctgctga aatacattta cgacaaccgt ggcactctga tcggtcaggt tgatcgtctg 2580
 aaggacaaag tgaacaatac cttatcgacc gacatccctt ttcagctcag taaatatgtc 2640
 gataaccaac gccttttctc cactctagac tag 2673

<210> 69
 <211> 890
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 69

Gly Ser Met Glu Phe Val Asn Lys Gln Phe Asn Tyr Lys Asp Pro Val
 1 5 10 15

Asn Gly Val Asp Ile Ala Tyr Ile Lys Ile Pro Asn Ala Gly Gln Met
 20 25 30

Gln Pro Val Lys Ala Phe Lys Ile His Asn Lys Ile Trp Val Ile Pro

ES 2 607 789 T3

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

ES 2 607 789 T3

Tyr Asn Lys Phe Lys Asp Ile Ala Ser Thr Leu Asn Lys Ala Lys Ser
 290 295 300

Ile Val Gly Thr Thr Ala Ser Leu Gln Tyr Met Lys Asn Val Phe Lys
 305 310 315 320

Glu Lys Tyr Leu Leu Ser Glu Asp Thr Ser Gly Lys Phe Ser Val Asp
 325 330 335

Lys Leu Lys Phe Asp Lys Leu Tyr Lys Met Leu Thr Glu Ile Tyr Thr
 340 345 350

Glu Asp Asn Phe Val Lys Phe Phe Lys Val Leu Asn Arg Lys Thr Tyr
 355 360 365

Leu Asn Phe Asp Lys Ala Val Phe Lys Ile Asn Ile Val Pro Lys Val
 370 375 380

Asn Tyr Thr Ile Tyr Asp Gly Phe Asn Leu Arg Asn Thr Asn Leu Ala
 385 390 395 400

Ala Asn Phe Asn Gly Gln Asn Thr Glu Ile Asn Asn Met Asn Phe Thr
 405 410 415

Lys Leu Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Phe Tyr Lys Leu Leu Cys
 420 425 430

Val Asp Gly Ile Ile Thr Ser Lys Thr Lys Ser Leu Ile Glu Gly Arg
 435 440 445

Tyr Gly Gly Phe Leu Ala Leu Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 450 455 460

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

Asn Asn Trp Asp Leu Phe Phe Ser Pro Ser Glu Asp Asn Phe Thr Asn
 485 490 495

Asp Leu Asn Lys Gly Glu Glu Ile Thr Ser Asp Thr Asn Ile Glu Ala
 500 505 510

Ala Glu Glu Asn Ile Ser Leu Asp Leu Ile Gln Gln Tyr Tyr Leu Thr
 515 520 525

ES 2 607 789 T3

Phe Asn Phe Asp Asn Glu Pro Glu Asn Ile Ser Ile Glu Asn Leu Ser
 530 535 540

Ser Asp Ile Ile Gly Gln Leu Glu Leu Met Pro Asn Ile Glu Arg Phe
 545 550 555 560

Pro Asn Gly Lys Lys Tyr Glu Leu Asp Lys Tyr Thr Met Phe His Tyr
 565 570 575

Leu Arg Ala Gln Glu Phe Glu His Gly Lys Ser Arg Ile Ala Leu Thr
 580 585 590

Asn Ser Val Asn Glu Ala Leu Leu Asn Pro Ser Arg Val Tyr Thr Phe
 595 600 605

Phe Ser Ser Asp Tyr Val Lys Lys Val Asn Lys Ala Thr Glu Ala Ala
 610 615 620

Met Phe Leu Gly Trp Val Glu Gln Leu Val Tyr Asp Phe Thr Asp Glu
 625 630 635 640

Thr Ser Glu Val Ser Thr Thr Asp Lys Ile Ala Asp Ile Thr Ile Ile
 645 650 655

Ile Pro Tyr Ile Gly Pro Ala Leu Asn Ile Gly Asn Met Leu Tyr Lys
 660 665 670

Asp Asp Phe Val Gly Ala Leu Ile Phe Ser Gly Ala Val Ile Leu Leu
 675 680 685

Glu Phe Ile Pro Glu Ile Ala Ile Pro Val Leu Gly Thr Phe Ala Leu
 690 695 700

Val Ser Tyr Ile Ala Asn Lys Val Leu Thr Val Gln Thr Ile Asp Asn
 705 710 715 720

Ala Leu Ser Lys Arg Asn Glu Lys Trp Asp Glu Val Tyr Lys Tyr Ile
 725 730 735

Val Thr Asn Trp Leu Ala Lys Val Asn Thr Gln Ile Asp Leu Ile Arg
 740 745 750

Lys Lys Met Lys Glu Ala Leu Glu Asn Gln Ala Glu Ala Thr Lys Ala
 755 760 765

ES 2 607 789 T3

Ile Ile Asn Tyr Gln Tyr Asn Gln Tyr Thr Glu Glu Glu Lys Asn Asn
770 775 780

Ile Asn Phe Asn Ile Asp Asp Leu Ser Ser Lys Leu Asn Glu Ser Ile
785 790 795 800

Asn Lys Ala Met Ile Asn Ile Asn Lys Phe Leu Asn Gln Cys Ser Val
805 810 815

Ser Tyr Leu Met Asn Ser Met Ile Pro Tyr Gly Val Lys Arg Leu Glu
820 825 830

Asp Phe Asp Ala Ser Leu Lys Asp Ala Leu Leu Lys Tyr Ile Tyr Asp
835 840 845

Asn Arg Gly Thr Leu Ile Gly Gln Val Asp Arg Leu Lys Asp Lys Val
850 855 860

Asn Asn Thr Leu Ser Thr Asp Ile Pro Phe Gln Leu Ser Lys Tyr Val
865 870 875 880

Asp Asn Gln Arg Leu Leu Ser Thr Leu Asp
885 890

<210> 70
<211> 2709
5 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético

10 <400> 70

```

ggatccatgg agttcgtaa caaacagttc aactataaag acccagtaa cgggtgtgac      60
attgcttaca tcaaaatccc gaacgctggc cagatgcagc cggtaaaggc attcaaaatc     120
cacaacaaaa tctgggttat cccggaacgt gataccttta ctaaccgga agaaggtgac     180
ctgaacccgc caccggaagc gaaacaggtg ccggtatctt actatgactc cacctacctg     240
tctaccgata acgaaaagga caactacctg aaaggtgta ctaaactggt cgagcgtatt     300
tactccaccg acctgggccc tatgtctctg actageatcg ttcgcggtat cccgttctgg     360
ggcggttcta ccatcgatac cgaactgaaa gtaatcgaca ctaactgcat caacgttatt     420
cagccggacg gttcctatcg ttccgaagaa ctgaacctgg tgatcatcgg cccgtctgct     480
gatatcatcc agttcgagtg taagagcttt ggtcacgaag ttctgaacct caccgtaac     540
ggctacgggt ccaactcagta catccgttcc tctccggact tcacctcgg ttttgaagaa     600
    
```

ES 2 607 789 T3

tccctggaag tagacacgaa cccactgctg ggcgctggta aattcgcaac tgatcctgcg 660
 gttaccctgg ctacgaact gattcatgca ggccaccgcc tgtacggtat cgccatcaat 720
 ccgaaccgtg tcttcaaagt taacaccaac gcgtattacg agatgtccgg tctggaagtt 780
 agcttccaag aactgcgtac ttttggcggc cacgacgcta aattcatcga ctctctgcaa 840
 gaaaaacgag tccgtctgta ctactataac aagttcaaag atatcgcatc cacctgaac 900
 aaagcgaat ccacgtggg taccactgct tctctccagt acatgaagaa cgtttttaa 960
 gaaaaatacc tgctcagcga agacacctcc ggcaaattct ctgtagacaa gttgaaattc 1020
 gataaacttt acaaatgct gactgaaatt tacaccgaag acaactcgt taagttcttt 1080
 aaagttctga accgcaaac ctatctgac ttcgacaagg cagtattcaa aatcaacatc 1140
 gtgccgaaag ttaactacac tatctacgat ggtttcaacc tgcgtaacac caacctggct 1200
 gctaatttta acggccagaa cacggaatc aacaacatga acttcacaaa actgaaaaac 1260
 ttactggctc tgttcgagtt ttacaagctg ctgtgcgctg acggcatcat tacctccaaa 1320
 actaaatctc tgatagaagg tagatatggc ggtttcacgg gcgcacgcaa atcagcgcgt 1380
 aaattagcta accaggcgtc agcggcgggt ggcggtagcg gcggtggcgg tagcggcgg 1440
 ggcggtagcg cactagtgtc gcagtgtatc aaggttaaca actgggattt attcttcagc 1500
 ccgagtgaag acaacttcac caacgacctg acaaaagggt aagaaatcac ctacagatact 1560
 aacatcgaag cagccgaaga aaacatctcg ctggacctga tccagcagta ctacctgacc 1620
 ttaatttctg acaacgagcc ggaaaaacatt tctatcgaaa acctgagctc tgatatcatc 1680
 ggccagctgg aactgatgcc gaacatcgaa cgtttcccaa acggtaaaaa gtacgagctg 1740
 gacaaatata ccattgtcca ctacctgccc gcgcaggaat ttgaacacgg caaatcccgt 1800
 atcgactga ctaactccgt taacgaagct ctgctcaacc cgtcccgtgt atacacctc 1860
 ttctctagcg actacgtgaa aaaggtcaac aaagcgactg aagctgcaat gttcttgggt 1920
 tgggttgaac agcttgttta tgattttacc gacgagacgt ccgaagtatc tactaccgac 1980
 aaaattgccc atatcactat catcatcccg tacatcggtc cggctctgaa cattggcaac 2040
 atgctgtaca aagacgactt cgttggcgca ctgatcttct ccggtgcggg gatcctgctg 2100
 gagttcatcc cggaaatcgc catcccggta ctgggcacct ttgctctggt ttcttacatt 2160
 gcaacaagg ttctgactgt acaaacctc gacaacgcgc tgagcaaacg taacgaaaa 2220
 tgggatgaag ttacaaata tatcgtgacc aactggctgg ctaaggtaa tactcagatc 2280
 gacctcatcc gcaaaaaaat gaaagaagca ctggaaaacc aggcggaagc taccaaggca 2340
 atcattaact accagtacaa ccagtacacc gaggaagaaa aaaacaacat caacttcaac 2400
 atcgacgac tgctctctaa actgaacgaa tccatcaaca aagctatgat caacatcaac 2460
 aagttcctga accagtgtc tgtaagctat ctgatgaact ccatgatccc gtacgggtgt 2520
 aaagctctgg aggacttcca tgcgtctctg aaagacgccc tgctgaata catttacgac 2580
 aaccgtggca ctctgatcgg tcaggttgat cgtctgaagg acaaagtga caatacctta 2640
 tcgaccgaca tcccttttca gctcagtaaa tatgtcgata accaacgctt ttgtccact 2700
 ctgactag 2709

ES 2 607 789 T3

<210> 71
 <211> 902
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Sintético

<400> 71

10

Gly Ser Met Glu Phe Val Asn Lys Gln Phe Asn Tyr Lys Asp Pro Val
 1 5 10 15

Asn Gly Val Asp Ile Ala Tyr Ile Lys Ile Pro Asn Ala Gly Gln Met
 20 25 30

Gln Pro Val Lys Ala Phe Lys Ile His Asn Lys Ile Trp Val Ile Pro
 35 40 45

Glu Arg Asp Thr Phe Thr Asn Pro Glu Glu Gly Asp Leu Asn Pro Pro
 50 55 60

Pro Glu Ala Lys Gln Val Pro Val Ser Tyr Tyr Asp Ser Thr Tyr Leu
 65 70 75 80

Ser Thr Asp Asn Glu Lys Asp Asn Tyr Leu Lys Gly Val Thr Lys Leu
 85 90 95

Phe Glu Arg Ile Tyr Ser Thr Asp Leu Gly Arg Met Leu Leu Thr Ser
 100 105 110

Ile Val Arg Gly Ile Pro Phe Trp Gly Gly Ser Thr Ile Asp Thr Glu
 115 120 125

Leu Lys Val Ile Asp Thr Asn Cys Ile Asn Val Ile Gln Pro Asp Gly
 130 135 140

Ser Tyr Arg Ser Glu Glu Leu Asn Leu Val Ile Ile Gly Pro Ser Ala
 145 150 155 160

ES 2 607 789 T3

Asp Ile Ile Gln Phe Glu Cys Lys Ser Phe Gly His Glu Val Leu Asn
 165 170 175
 Leu Thr Arg Asn Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Tyr Ile Arg Phe Ser Pro
 180 185 190
 Asp Phe Thr Phe Gly Phe Glu Glu Ser Leu Glu Val Asp Thr Asn Pro
 195 200 205
 Leu Leu Gly Ala Gly Lys Phe Ala Thr Asp Pro Ala Val Thr Leu Ala
 210 215 220
 His Glu Leu Ile His Ala Gly His Arg Leu Tyr Gly Ile Ala Ile Asn
 225 230 235 240
 Pro Asn Arg Val Phe Lys Val Asn Thr Asn Ala Tyr Tyr Glu Met Ser
 245 250 255
 Gly Leu Glu Val Ser Phe Glu Glu Leu Arg Thr Phe Gly Gly His Asp
 260 265 270
 Ala Lys Phe Ile Asp Ser Leu Gln Glu Asn Glu Phe Arg Leu Tyr Tyr
 275 280 285
 Tyr Asn Lys Phe Lys Asp Ile Ala Ser Thr Leu Asn Lys Ala Lys Ser
 290 295 300
 Ile Val Gly Thr Thr Ala Ser Leu Gln Tyr Met Lys Asn Val Phe Lys
 305 310 315 320
 Glu Lys Tyr Leu Leu Ser Glu Asp Thr Ser Gly Lys Phe Ser Val Asp
 325 330 335
 Lys Leu Lys Phe Asp Lys Leu Tyr Lys Met Leu Thr Glu Ile Tyr Thr
 340 345 350
 Glu Asp Asn Phe Val Lys Phe Phe Lys Val Leu Asn Arg Lys Thr Tyr
 355 360 365
 Leu Asn Phe Asp Lys Ala Val Phe Lys Ile Asn Ile Val Pro Lys Val
 370 375 380
 Asn Tyr Thr Ile Tyr Asp Gly Phe Asn Leu Arg Asn Thr Asn Leu Ala
 385 390 395 400

ES 2 607 789 T3

Ala Asn Phe Asn Gly Gln Asn Thr Glu Ile Asn Asn Met Asn Phe Thr
 405 410 415

Lys Leu Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Phe Tyr Lys Leu Leu Cys
 420 425 430

Val Asp Gly Ile Ile Thr Ser Lys Thr Lys Ser Leu Ile Glu Gly Arg
 435 440 445

Tyr Gly Gly Phe Thr Gly Ala Arg Lys Ser Ala Arg Lys Leu Ala Asn
 450 455 460

Gln Ala Leu Ala Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 465 470 475 480

Gly Gly Ser Ala Leu Val Leu Gln Cys Ile Lys Val Asn Asn Trp Asp
 485 490 495

Leu Phe Phe Ser Pro Ser Glu Asp Asn Phe Thr Asn Asp Leu Asn Lys
 500 510

Gly Glu Glu Ile Thr Ser Asp Thr Asn Ile Glu Ala Ala Glu Glu Asn
 515 520 525

Ile Ser Leu Asp Leu Ile Gln Gln Tyr Tyr Leu Thr Phe Asn Phe Asp
 530 535 540

Asn Glu Pro Glu Asn Ile Ser Ile Glu Asn Leu Ser Ser Asp Ile Ile
 545 550 555 560

Gly Gln Leu Glu Leu Met Pro Asn Ile Glu Arg Phe Pro Asn Gly Lys
 565 570 575

Lys Tyr Glu Leu Asp Lys Tyr Thr Met Phe His Tyr Leu Arg Ala Gln
 580 585 590

Glu Phe Glu His Gly Lys Ser Arg Ile Ala Leu Thr Asn Ser Val Asn
 595 600 605

Glu Ala Leu Leu Asn Pro Ser Arg Val Tyr Thr Phe Phe Ser Ser Asp
 610 615 620

Tyr Val Lys Lys Val Asn Lys Ala Thr Glu Ala Ala Met Phe Leu Gly
 625 630 635 640

Trp Val Glu Gln Leu Val Tyr Asp Phe Thr Asp Glu Thr Ser Glu Val

ES 2 607 789 T3

<400> 72

ggatccatgg agttcgtaa caaacagttc aactataaag acccagttaa cgggtgttgac 60
 attgcttaca tcaaaatccc gaacgctggc cagatgcagc cggtaaaggc attcaaaatc 120
 cacaacaaaa tctgggttat cccggaacgt gataccttta ctaaccgga agaagggtgac 180
 ctgaacccgc caccggaagc gaaacaggtg ccggtatctt actatgactc cacctacctg 240
 tctaccgata acgaaaagga caactacctg aaagggtgta ctaaactggt cgagcgtatt 300
 tactccaccg acctgggccc tatgctgctg actagcatcg ttcgcggtat cccgttctgg 360
 ggcggttcta ccatcgatac cgaactgaaa gtaatcgaca ctaactgcat caacgttatt 420
 cagccggacg gttcctatcg ttcogaagaa ctgaacctgg tgatcatcgg cccgtctgct 480
 gatatcatcc agttcgagtg taagagcttt ggtcacgaag ttctgaacct caccctaac 540
 ggctacgggt ccaactcagta catcgtttc tctccggact tcacctcgg ttttgaagaa 600
 tccctggaag tagacacgaa eccactgctg ggcgctggta aattcgcaac tgatcctgct 660
 gttaccctgg ctacgaact gattcatgca ggcaccgcc tgtacggtat cgccatcaat 720
 ccgaaccgtg tcttcaaagt taacaccaac gcgtattacg agatgtccgg tctggaagtt 780
 agcttcgaag aactgcgtac ttttggcggc cagcagccta aattcatcga ctctctgcaa 840
 gaaaacgagt tccgtctgta ctactataac aagttcaaag atatcgcatc caccctgaa 900
 aaagcgaat ccatcgtggg taccactgct tctctccagt acatgaagaa cgtttttaa 960
 gaaaaatacc tgctcagcga agacacctcc ggcaaattct ctgtagacaa gttgaaattc 1020
 gataaacttt acaaaatgct gactgaaatt tacaccgaag acaactcgt taagttcttt 1080
 aaagttctga accgcaaac ctatctgaac ttcgacaagg cagtattcaa aatcaacatc 1140
 gtgccgaaag ttaactacac tatctacgat ggtttcaacc tgcgtaacac caacctggct 1200
 gctaatttta acggccagaa cacggaaatc aacaacatga acttcacaaa actgaaaaac 1260
 ttcactggtc tgttcgagtt ttacaagctg ctgtgcgtcg acggcatcat tacctccaaa 1320
 actaaatctc tgatagaagg tagatatggc ggtttcacgg gcgcacgcaa atcagcgcgt 1380

ES 2 607 789 T3

aaacgtaaga accaggcgct agcgggcggt ggcggtagcg gcggtggcgg tagcggcggt 1440
 ggcggtagcg cactagtgct gcagtgatc aaggttaaca actgggattt attcttcagc 1500
 ccgagtgaag acaacttcac caacgacctg aacaaagggtg aagaaatcac ctcagatact 1560
 aacatcgaag cagccgaaga aaacatctcg ctggacctga tccagcagta ctacctgacc 1620
 ttttaatttcg acaacgagcc ggaaaacatt tctatcgaaa acctgagctc tgatatcatc 1680
 ggccagctgg aactgatgcc gaacatcgaa cgtttcccaa acggtaaaaa gtacgagctg 1740
 gacaaatata ccatgttcca ctacctgcyg gcgcaggaat ttgaacacgg caaatcccgt 1800
 atcgactga ctaactccgt taacgaagct ctgctcaacc cgtcccgtgt atacaccttc 1860
 ttctctagcg actacgtgaa aaaggtaaac aaagcgactg aagctgcaat gttcttgggt 1920
 tgggttgaac agcttgttta tgattttacc gacgagacgt ccgaagtatc tactaccgac 1980
 aaaattgagg atatacactat catcatcccc tacatcggtc cggctctgaa cattggcaac 2040
 atgctgtaca aagacgactt cgttggcgca ctgatcttct ccggtgagggt gatcctgctg 2100
 gagttcatcc cggaaatcgc catcccggta ctgggcacct ttgctctgggt ttcttacatt 2160
 gcaacaaggg ttctgactgt acaaacatc gacaacgcgc tgagcaaacg taacgaaaaa 2220
 tgggatgaag ttacaaata tatcgtgacc aactggctgg ctaaggtaa tactcagatc 2280
 gacctcatcc gcaaaaaaat gaaagaagca ctggaaaacc aggcggaagc taccaaggca 2340
 atcattaact accagtacaa ccagtacacc gaggaagaaa aaaacaacat caacttcaac 2400
 atcgacgac tgctctctaa actgaacgaa tccatcaaca aagctatgat caacatcaac 2460
 aagttcctga accagtgctc tgtaagctat ctgatgaact ccatgatccc gtacgggtgt 2520
 aaacgtctgg aggacttcca tgcgtctctg aaagacgccc tgctgaaata catttacgac 2580
 aaccgtggca ctctgatcgg tcaggttgat cgtctgaagg acaaagtga caatacctta 2640
 tcgaccgaca tcccttttca gctcagtaaa tatgtcgata accaacgctt tttgtccact 2700
 ctgactag 2709

<210> 73
 <211> 902
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

10 <400> 73

Gly Ser Met Glu Phe Val Asn Lys Gln Phe Asn Tyr Lys Asp Pro Val
 1 5 10 15

ES 2 607 789 T3

Asn Gly Val Asp Ile Ala Tyr Ile Lys Ile Pro Asn Ala Gly Gln Met
 20 25 30

Gln Pro Val Lys Ala Phe Lys Ile His Asn Lys Ile Trp Val Ile Pro
 35 40 45

Glu Arg Asp Thr Phe Thr Asn Pro Glu Glu Gly Asp Leu Asn Pro Pro
 50 55 60

Pro Glu Ala Lys Gln Val Pro Val Ser Tyr Tyr Asp Ser Thr Tyr Leu
 65 70 75 80

Ser Thr Asp Asn Glu Lys Asp Asn Tyr Leu Lys Gly Val Thr Lys Leu
 85 90 95

Phe Glu Arg Ile Tyr Ser Thr Asp Leu Gly Arg Met Leu Leu Thr Ser
 100 105 110

Ile Val Arg Gly Ile Pro Phe Trp Gly Gly Ser Thr Ile Asp Thr Glu
 115 120 125

Leu Lys Val Ile Asp Thr Asn Cys Ile Asn Val Ile Gln Pro Asp Gly
 130 135 140

Ser Tyr Arg Ser Glu Glu Leu Asn Leu Val Ile Ile Gly Pro Ser Ala
 145 150 155 160

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

Leu Thr Arg Asn Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Tyr Ile Arg Phe Ser Pro
 180 185 190

Asp Phe Thr Phe Gly Phe Glu Glu Ser Leu Glu Val Asp Thr Asn Pro
 195 200 205

Leu Leu Gly Ala Gly Lys Phe Ala Thr Asp Pro Ala Val Thr Leu Ala
 210 215 220

His Glu Leu Ile His Ala Gly His Arg Leu Tyr Gly Ile Ala Ile Asn
 225 230 235 240

Pro Asn Arg Val Phe Lys Val Asn Thr Asn Ala Tyr Tyr Glu Met Ser
 245 250 255

Gly Leu Glu Val Ser Phe Glu Glu Leu Arg Thr Phe Gly Gly His Asp

ES 2 607 789 T3

	260		265		270														
Ala	Lys	Phe	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Glu	Asn	Glu	Phe	Arg	Leu	Tyr	Tyr				
	275						280				285								
Tyr	Asn	Lys	Phe	Lys	Asp	Ile	Ala	Ser	Thr	Leu	Asn	Lys	Ala	Lys	Ser				
	290					295					300								
Ile	Val	Gly	Thr	Thr	Ala	Ser	Leu	Gln	Tyr	Met	Lys	Asn	Val	Phe	Lys				
305					310					315					320				
Glu	Lys	Tyr	Leu	Leu	Ser	Glu	Asp	Thr	Ser	Gly	Lys	Phe	Ser	Val	Asp				
				325					330					335					
Lys	Leu	Lys	Phe	Asp	Lys	Leu	Tyr	Lys	Met	Leu	Thr	Glu	Ile	Tyr	Thr				
			340					345					350						
Glu	Asp	Asn	Phe	Val	Lys	Phe	Phe	Lys	Val	Leu	Asn	Arg	Lys	Thr	Tyr				
	355						360					365							
Leu	Asn	Phe	Asp	Lys	Ala	Val	Phe	Lys	Ile	Asn	Ile	Val	Pro	Lys	Val				
	370					375					380								
Asn	Tyr	Thr	Ile	Tyr	Asp	Gly	Phe	Asn	Leu	Arg	Asn	Thr	Asn	Leu	Ala				
385					390					395					400				
Ala	Asn	Phe	Asn	Gly	Gln	Asn	Thr	Glu	Ile	Asn	Asn	Met	Asn	Phe	Thr				
				405					410					415					
Lys	Leu	Lys	Asn	Phe	Thr	Gly	Leu	Phe	Glu	Phe	Tyr	Lys	Leu	Leu	Cys				
			420					425					430						
Val	Asp	Gly	Ile	Ile	Thr	Ser	Lys	Thr	Lys	Ser	Leu	Ile	Glu	Gly	Arg				
	435						440					445							
Tyr	Gly	Gly	Phe	Thr	Gly	Ala	Arg	Lys	Ser	Ala	Arg	Lys	Arg	Lys	Asn				
	450					455					460								
Gln	Ala	Leu	Ala	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly				
465					470				475					480					
Gly	Gly	Ser	Ala	Leu	Val	Leu	Gln	Cys	Ile	Lys	Val	Asn	Asn	Trp	Asp				
				485					490					495					
Leu	Phe	Phe	Ser	Pro	Ser	Glu	Asp	Asn	Phe	Thr	Asn	Asp	Leu	Asn	Lys				
			500					505					510						

ES 2 607 789 T3

Gly Glu Glu Ile Thr Ser Asp Thr Asn Ile Glu Ala Ala Glu Glu Asn
 515 520 525

Ile Ser Leu Asp Leu Ile Gln Gln Tyr Tyr Leu Thr Phe Asn Phe Asp
 530 535 540

Asn Glu Pro Glu Asn Ile Ser Ile Glu Asn Leu Ser Ser Asp Ile Ile
 545 550 555 560

Gly Gln Leu Glu Leu Met Pro Asn Ile Glu Arg Phe Pro Asn Gly Lys
 565 570 575

Lys Tyr Glu Leu Asp Lys Tyr Thr Met Phe His Tyr Leu Arg Ala Gln
 580 585 590

Glu Phe Glu His Gly Lys Ser Arg Ile Ala Leu Thr Asn Ser Val Asn
 595 600 605

Glu Ala Leu Leu Asn Pro Ser Arg Val Tyr Thr Phe Phe Ser Ser Asp
 610 615 620

Tyr Val Lys Lys Val Asn Lys Ala Thr Glu Ala Ala Met Phe Leu Gly
 625 630 635 640

Trp Val Glu Gln Leu Val Tyr Asp Phe Thr Asp Glu Thr Ser Glu Val
 645 650 655

Ser Thr Thr Asp Lys Ile Ala Asp Ile Thr Ile Ile Ile Pro Tyr Ile
 660 665 670

Gly Pro Ala Leu Asn Ile Gly Asn Met Leu Tyr Lys Asp Asp Phe Val
 675 680 685

Gly Ala Leu Ile Phe Ser Gly Ala Val Ile Leu Leu Glu Phe Ile Pro
 690 695 700

Glu Ile Ala Ile Pro Val Leu Gly Thr Phe Ala Leu Val Ser Tyr Ile
 705 710 715 720

Ala Asn Lys Val Leu Thr Val Gln Thr Ile Asp Asn Ala Leu Ser Lys
 725 730 735

Arg Asn Glu Lys Trp Asp Glu Val Tyr Lys Tyr Ile Val Thr Asn Trp
 740 745 750

ES 2 607 789 T3

Leu Ala Lys Val Asn Thr Gln Ile Asp Leu Ile Arg Lys Lys Met Lys
 755 760 765

Glu Ala Leu Glu Asn Gln Ala Glu Ala Thr Lys Ala Ile Ile Asn Tyr
 770 775 780

Gln Tyr Asn Gln Tyr Thr Glu Glu Glu Lys Asn Asn Ile Asn Phe Asn
 785 790 795 800

Ile Asp Asp Leu Ser Ser Lys Leu Asn Glu Ser Ile Asn Lys Ala Met
 805 810 815

Ile Asn Ile Asn Lys Phe Leu Asn Gln Cys Ser Val Ser Tyr Leu Met
 820 825 830

Asn Ser Met Ile Pro Tyr Gly Val Lys Arg Leu Glu Asp Phe Asp Ala
 835 840 845

Ser Leu Lys Asp Ala Leu Leu Lys Tyr Ile Tyr Asp Asn Arg Gly Thr
 850 855 860

Leu Ile Gly Gln Val Asp Arg Leu Lys Asp Lys Val Asn Asn Thr Leu
 865 870 875 880

Ser Thr Asp Ile Pro Phe Gln Leu Ser Lys Tyr Val Asp Asn Gln Arg
 885 890 895

Leu Leu Ser Thr Leu Asp
 900

<210> 74
 <211> 2889
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

10 <400> 74

ggatccttgg tacgagatga cgttgactat caaattttcc gcgactttgc ggaaaataaa 60
 ggtaagtttt tcgtcggcgc cacagacctg tccgtcaaaa ataagagagg ccagaacatc 120
 ggtaacgcac tgagcaacgt ccctatgatt gatttttagtg tagcggacgt taataaacgg 180
 attgcaaccg tcgttgatcc gcagtatget gtcagcgtca aacatgctaa agcgggaagtt 240
 catacgttct attacgggca atataacggc cataacgatg tggctgataa agaaaatgaa 300
 tatcgcgtgg tcgagcagaa caattacgaa ccgcacaaag cgtggggcgc gagtaattta 360

ES 2 607 789 T3

ggccgcctgg aggactataa catggcccgt ttcaataaat tcgtgaccga ggtagcaccg 420
 atcgccccc aagatgctgg tgggggectg gataacctaca aagataaaaa ccgcttctct 480
 agcttcgtgc gcattggcgc cggtcgtcag ctcgtgtacg agaaggggtgt ctatcaccag 540
 gaaghtaag aaaaggggta cgacctccgt gatttgtccc aggcgtatcg ctacgctatt 600
 gccggaaccc cgtataaaga tattaatata gatcaaacca tgaataccga aggcctaatt 660
 ggtttcggga atcataataa gcaatatagc gcagaagagc taaagcaggc cctcagccaa 720
 gatgcgttaa ccaattacgg agtggttaggc gatagcggca gtccgctggt tgccttcgat 780
 aaacagaaaa atcaatgggt gtttctgggc acttatgatt attgggcccg atatggtaaa 840
 aagagctggc aggaatggaa tatttataaa aaggaattcg cagacaaaat caagcagcat 900
 gacaacgcag gtacggtgaa ggggaacggc gaacatcact ggaagacgac cggcacgaat 960
 agtcatatcg gatcgacggc cgttcgccctg gcgaacaatg agggcgatgc aaacaatggg 1020
 caaacgtga cctttgagga caacgggtacc ctggctccta accagaacat aaatcagggc 1080
 gccgggaggt tgttctttaa aggcgactat actgttaagg gagcaaaaa tgacatcacc 1140
 tggttagggg ccggtattga cgttgcggat ggaaaaaagg tggtttgca ggttaaaaac 1200
 cctaacgggg accggctggc aaaaatcggc aaaggacat tggaaattaa tggtagcgg 1260
 gtgaatcagg gtcagctgaa agtgggagat gggaccgtga ttctgaacca gaaagcagac 1320
 gctgacaaaa aggtgcaagc ctttagccaa gtaggaattg ttagtggtcg tggcacactc 1380
 gtcttgaact caagcaacca aataaatccg gataacctgt actttggatt tcgtggcgga 1440
 cgctcgatg ctaacgggaa tgatctgacc tttgaacata tccgtaacgt tgacgaggg 1500
 gcgcgcatag ttaatcataa tactgaccat gcatcaacta tcacctgac cgggaaaagt 1560
 ctgattacaa acccaaactc tctgtcagta cattccatcc agaatgatta tgatgaagac 1620
 gattactcat actattaccg gccgcgtaga ccaattccac aaggtaaaga tctttattac 1680
 aaaaattacc gttattacgc attaaaatcc ggagggcggc tgaatgcacc tatgccggaa 1740
 aatggcgtgg ccgaaaaaa tgactggatt tttatgggtt atactcaaga agaggctcgc 1800
 aaaaatgcaa tgaaccataa aaataaccga aggatcgggtg atttcggcgg atttttcgat 1860
 gaggaaaatg gtaaagggtca caatgggtgc ctgaatctaa attttaacgg caaaagtgcc 1920
 cagaaacgtt tccttctgac tggtagcgcct aatctgaatg gtaaaatcag tgtgacgcag 1980
 ggtaacgtgc tgcttctgg ccggccaact ccgcatgcac gtgattttgt aaataaatcg 2040
 agcgcctgta aagatgcgca tttttctaaa aataacgagg tcgtgtttga agatgactgg 2100
 ataaatcgca cctttaaagc ggcagaaatc ggggttaatc agagtgcgag cttttcatcg 2160

ES 2 607 789 T3

ggtaggaatg tatctgatat tacagcaaac attacagcca ctgataatgc gaaggtcaac 2220
 ctgggttata aaaacgggtga tgaagtttgt gttcgatcgg attacacggg ctatgttacc 2280
 tgcaacactg gcaatctgtc tgataaagcg cttaactctt ttgacgccac gcgcattaac 2340
 gggaatgtga acctgaacca aaacgctgcc ttgggtacttg gtaaggccgc gttgtgggggt 2400
 aaaattcagg gccagggcaa ctcccgtgtg tctctgaacc agcactcgaa gtggcacctg 2460
 acgggggact cgcaggtgca caacttgtcc ctggccgata gccatattca ccttaacaat 2520
 gcgtccgatg cccagtcagc taataaatat catacgatca aatcaatca cctctctggc 2580
 aacggctact ttactactt aacggattta gcaaaaaact taggggataa agtcttggtg 2640
 aaagaatcag cgagcggaca ttatcagtta catgtacaga acaaacagg cgagccaaat 2700
 caggaaggcc ttgacttatt tgatgcttca tcgggtacaag atcgttccag actgttcggt 2760
 tcaactcgcga atcaactacgt tgatctgggt gcgctgcgct atactataaa gacggaaaat 2820
 ggcataaacac gcctctataa tccctatgcc ggtaacggcc gtccggtgaa acctgctccc 2880
 tgcgtcgac 2889

<210> 75
 <211> 4296
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Sintético

10

<400> 75

ggatccttgg tacgagatga cgttgactat caaattttcc gcgactttgc ggaaaataaa 60
 ggtaagtttt tcgtcggcgc cacagacctg tccgtcaaaa ataagagagg ccagaacatc 120
 ggtaacgcac tgagcaacgt ccctatgatt gatttttagtg tagcggacgt taataaacgg 180
 attgcaaccg tcgttgatcc gcagtatgct gtcagcgtca aacatgctaa agcgggaagt 240
 catacgttct attacgggca atataacggc cataacgatg tggctgataa agaaaatgaa 300
 tatcgcgtgg tcgagcagaa caattacgaa ccgcacaaag cgtggggcgc gagtaattta 360
 ggccgcctgg aggactataa catggcccgt ttcaataaat tcgtgaccga ggtagcaccg 420
 atcgccecca cagatgctgg tgggggacctg gataacctaca aagataaaaa ccgcttctct 480
 agcttcgtgc gcattggcgc cggtcgtcag ctcggtgacg agaaggggtg ctatcaccag 540
 gaaggtaatg aaaaggggta cgacctcctg gatttgtccc aggcgtatcg ctacgtatt 600
 gccggaaccc cgtataaaga tattaatate gatcaaacca tgaataccga aggcctaatt 660
 ggtttcggga atcataataa gcaatatagc gcagaagagc taaagcaggc cctcagccaa 720
 gatgcgttaa ccaattacgg agtggttaggc gatagcggca gtccgctggt tccttcgat 780

ES 2 607 789 T3

aaacagaaaa atcaatgggt gtttctgggc acttatgatt attgggccgg atatggtaaa 840
 aagagctggc aggaatggaa tatttataaa aaggaattcg cagacaaaat caagcagcat 900
 gacaacgcag gtacggtgaa ggggaacggc gaacatcact ggaagacgac cggcacgaat 960
 agtcatatcg gatcgacggc cgttcgctcg gcgaacaatg agggcgatgc aaacaatggg 1020
 caaaacgtga cctttgagga caacgggtacc ctggtcctta accagaacat aaatcagggc 1080
 gcgggaggct tgttctttaa aggcgactat actgttaagg gagcaaacia tgacatcacc 1140
 tggttagggg ccggtattga cgttgcggat ggaaaaaagg tggtttgca ggttaaaac 1200
 cctaacgggg accggtggc aaaaatcggc aaagggacat tggaaattaa tggtagcggg 1260
 gtgaatcagg gtcagctgaa agtgggagat gggaccgtga ttctgaacca gaaagcagac 1320
 gctgacaaaa aggtgcaagc ctttagccaa gtaggaattg ttagtggtcg tggcacactc 1380
 gtcttgaact caagcaacca aataaatccg gataacctgt actttggatt tcgtggcgga 1440
 cgctggatg ctaacgggaa tgatctgacc tttgaacata tccgtaacgt tgacgagggg 1500
 gcgcgatag ttaatcataa tactgaccat gcatcaacta tcacctgac cgggaaaagt 1560
 ctgattacaa acccaaactc tctgtcagta cattccatcc agaatgatta tgatgaagac 1620
 gattactcat actattaccg gccggtaga ccaattccac aaggtaaaga tctttattac 1680
 aaaaattacc gttattaccg attaaaatcc ggagggcggc tgaatgcacc tatgccgaa 1740
 aatggcgtgg ccgaaaaaa tgaactggatt tttatgggtt atactcaaga agaggctcgc 1800
 aaaaatgcaa tgaaccataa aaataaccga aggatcgggtg atttcggcgg atttttcgat 1860
 gaggaaaatg gtaaaggcca caatgggtgc ctgaatctaa attttaacgg caaaagtgcc 1920
 cagaaacgtt tccttctgac tggtagcgtt aatctgaatg gtaaaatcag tgtgacgcag 1980
 ggtaacgtgc tgcttctgag ccggccaact ccgcatgcac gtgattttgt aaataaatcg 2040
 agcgtctgta aagatgcgca tttttctaaa aataacgagg tcgtgtttga agatgactgg 2100
 ataaatcgca cctttaaagc ggcagaaatc gcggttaatc agagtgcgag cttttcatcg 2160
 ggtaggaatg tatctgatat tacagcaaac attacagcca ctgataatgc gaaggtcaac 2220
 ctgggttata aaaacgggtg tgaagtttgt gttcgatcgg attacacggg ctatgttacc 2280
 tgcaacactg gcaatctgtc tgataaagcg cttactctt ttgacgccac gcgcattaac 2340
 gggaatgtga acctgaacca aaacgctgcc ttggtacttg gtaaggccgc gttgtgggg 2400
 aaaattcagg gccagggcaa ctcccgtgtg tctctgaacc agcactcgaa gtggcacctg 2460
 acgggggact cgcaggtgca caacttgtec ctggccgata gccatattca ccttaacaat 2520
 cgtccgatg ccagtcagc taataaatat catacgatca aaatcaatca cctctctggc 2580

ES 2 607 789 T3

aacggtcact ttcactactt aacggattta gcaaaaaact taggggataa agtcctggta 2640
 aaagaatcag cgagcggaca ttatcagtta catgtacaga acaaaacagg cgagccaaat 2700
 caggaaggcc ttgacttatt tgatgcttca teggtacaag atcgttccag actggtcgtt 2760
 tcaactcgcga atcactacgt tgatctgggt gcgctgcgct atactataaa gacggaaaat 2820
 ggcataacac gcctctataa tccctatgcc ggtaacggcc gtccggtgaa acctgctccc 2880
 tgcgtcgaag gcacattac ctccaaaact aaatctctga tagaaggtag atttggcggg 2940
 ttcacgggag cacgcaaate agcgcgtaaa cgtaagaacc aggcgctagc gggcggggc 3000
 ggtagcggcg gtggcggtag cggcggggc ggtagcgcac tagtgctgca gtgtatcaag 3060
 gttaacaact gggatttatt ctccagcccg agtgaagaca acttcaccaa cgacctgaac 3120
 aaaggatgaag aaatcacctc agataactaac atcgaagcag ccgaagaaaa catctcgtctg 3180
 gacctgatcc agcagtacta cctgaccttt aatttcgaca acgagccgga aaacatttct 3240
 atcgaaaacc tgagctctga tatcatcggc cagctggaac tgatgccgaa catcgaacgt 3300
 ttcccaaacg gtaaaaagta cgagctggac aaatatacca tgttccacta cctgcgcgcg 3360
 caggaatttg aacacggcaa atcccgtatc gcactgacta actccggtta cgaagctctg 3420
 ctcaaccctg cccgtgtata caccttcttc tctagcgcact acgtgaaaaa ggtcaacaaa 3480
 gcgactgaag ctgcaatggt cttgggttgg gttgaacagc ttgtttatga ttttaccgac 3540
 gagcgtccg aagtatctac taccgacaaa attgcggata tcaactatcat catcccgtac 3600
 atcggtcagg ctctgaacat tggcaacatg ctgtacaaag acgacttcgt tggcgcactg 3660
 atcttctccg gtgcgggtgat cctgctggag ttcaccccgg aaatcgccat cccgggtactg 3720
 ggcacctttg ctctgggttc ttacattgca aacaagggtc tgactgtaca aaccatcgac 3780
 aacgcgctga gcaaacgtaa cgaaaaatgg gatgaagttt acaaatatat cgtgaccaac 3840
 tggctggcta aggttaatac tcagatcgac ctcatccgca aaaaaatgaa agaagcactg 3900
 gaaaaccagg cggaagctac caaggcaatc attaactacc agtacaacca gtacaccgag 3960
 gaagaaaaaa acaacatcaa cttcaacatc gacgatctgt cctctaaact gaacgaatcc 4020
 atcaacaaag ctatgatcaa catcaacaag ttctctgaacc agtgctctgt aagctatctg 4080
 atgaactcca tgatcccgta cgggtgttaa cgtctggagg acttcgatgc gtctctgaaa 4140
 gacgccttgc tgaatacat ttacgacaac cgtggcactc tgatcgggtca ggttgatcgt 4200
 ctgaaggaca aagtgaacaa taccttatcg accgacatcc cttttcagct cagtaaatat 4260
 gtcgataacc aacgcctttt gtccactcta gactag 4296

<210> 76
 <211> 1431
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Sintético

10

<400> 76

ES 2 607 789 T3

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

ES 2 607 789 T3

Ser Asn Gln Ile Asn Pro Asp Asn Leu Tyr Phe Gly Phe Arg Gly Gly
465 470 475 480

Arg Leu Asp Ala Asn Gly Asn Asp Leu Thr Phe Glu His Ile Arg Asn
485 490 495

Val Asp Glu Gly Ala Arg Ile Val Asn His Asn Thr Asp His Ala Ser
500 505 510

Thr Ile Thr Leu Thr Gly Lys Ser Leu Ile Thr Asn Pro Asn Ser Leu
515 520 525

Ser Val His Ser Ile Gln Asn Asp Tyr Asp Glu Asp Asp Tyr Ser Tyr
530 535 540

Tyr Tyr Arg Pro Arg Arg Pro Ile Pro Gln Gly Lys Asp Leu Tyr Tyr
545 550 555 560

Lys Asn Tyr Arg Tyr Tyr Ala Leu Lys Ser Gly Gly Arg Leu Asn Ala
565 570 575

Pro Met Pro Glu Asn Gly Val Ala Glu Asn Asn Asp Trp Ile Phe Met
580 585 590

Gly Tyr Thr Gln Glu Glu Ala Arg Lys Asn Ala Met Asn His Lys Asn
595 600 605

Asn Arg Arg Ile Gly Asp Phe Gly Gly Phe Phe Asp Glu Glu Asn Gly
610 615 620

Lys Gly His Asn Gly Ala Leu Asn Leu Asn Phe Asn Gly Lys Ser Ala
625 630 635 640

Gln Lys Arg Phe Leu Leu Thr Gly Gly Ala Asn Leu Asn Gly Lys Ile
645 650 655

Ser Val Thr Gln Gly Asn Val Leu Leu Ser Gly Arg Pro Thr Pro His
660 665 670

Ala Arg Asp Phe Val Asn Lys Ser Ser Ala Arg Lys Asp Ala His Phe
675 680 685

Ser Lys Asn Asn Glu Val Val Phe Glu Asp Asp Trp Ile Asn Arg Thr
690 695 700

ES 2 607 789 T3

Phe Lys Ala Ala Glu Ile Ala Val Asn Gln Ser Ala Ser Phe Ser Ser
 705 710 715 720
 Gly Arg Asn Val Ser Asp Ile Thr Ala Asn Ile Thr Ala Thr Asp Asn
 725 730 735
 Ala Lys Val Asn Leu Gly Tyr Lys Asn Gly Asp Glu Val Cys Val Arg
 740 745 750
 Ser Asp Tyr Thr Gly Tyr Val Thr Cys Asn Thr Gly Asn Leu Ser Asp
 755 760 765
 Lys Ala Leu Asn Ser Phe Asp Ala Thr Arg Ile Asn Gly Asn Val Asn
 770 775 780
 Leu Asn Gln Asn Ala Ala Leu Val Leu Gly Lys Ala Ala Leu Trp Gly
 785 790 795 800
 Lys Ile Gln Gly Gln Gly Asn Ser Arg Val Ser Leu Asn Gln His Ser
 805 810 815
 Lys Trp His Leu Thr Gly Asp Ser Gln Val His Asn Leu Ser Leu Ala
 820 825 830
 Asp Ser His Ile His Leu Asn Asn Ala Ser Asp Ala Gln Ser Ala Asn
 835 840 845
 Lys Tyr His Thr Ile Lys Ile Asn His Leu Ser Gly Asn Gly His Phe
 850 855 860
 His Tyr Leu Thr Asp Leu Ala Lys Asn Leu Gly Asp Lys Val Leu Val
 865 870 875 880
 Lys Glu Ser Ala Ser Gly His Tyr Gln Leu His Val Gln Asn Lys Thr
 885 890 895
 Gly Glu Pro Asn Gln Glu Gly Leu Asp Leu Phe Asp Ala Ser Ser Val
 900 905 910
 Gln Asp Arg Ser Arg Leu Phe Val Ser Leu Ala Asn His Tyr Val Asp
 915 920 925
 Leu Gly Ala Leu Arg Tyr Thr Ile Lys Thr Glu Asn Gly Ile Thr Arg
 930 935 940

ES 2 607 789 T3

Leu Tyr Asn Pro Tyr Ala Gly Asn Gly Arg Pro Val Lys Pro Ala Pro
 945 950 955 960

Cys Val Asp Gly Ile Ile Thr Ser Lys Thr Lys Ser Leu Ile Glu Gly
 965 970 975

Arg Phe Gly Gly Phe Thr Gly Ala Arg Lys Ser Ala Arg Lys Arg Lys
 980 985 990

Asn Gln Ala Leu Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
 995 1000 1005

Gly Gly Gly Ser Ala Leu Val Leu Gln Cys Ile Lys Val Asn Asn
 1010 1015 1020

Trp Asp Leu Phe Phe Ser Pro Ser Glu Asp Asn Phe Thr Asn Asp
 1025 1030 1035

Leu Asn Lys Gly Glu Glu Ile Thr Ser Asp Thr Asn Ile Glu Ala
 1040 1045 1050

Ala Glu Glu Asn Ile Ser Leu Asp Leu Ile Gln Gln Tyr Tyr Leu
 1055 1060 1065

Thr Phe Asn Phe Asp Asn Glu Pro Glu Asn Ile Ser Ile Glu Asn
 1070 1075 1080

Leu Ser Ser Asp Ile Ile Gly Gln Leu Glu Leu Met Pro Asn Ile
 1085 1090 1095

Glu Arg Phe Pro Asn Gly Lys Lys Tyr Glu Leu Asp Lys Tyr Thr
 1100 1105 1110

Met Phe His Tyr Leu Arg Ala Gln Glu Phe Glu His Gly Lys Ser
 1115 1120 1125

Arg Ile Ala Leu Thr Asn Ser Val Asn Glu Ala Leu Leu Asn Pro
 1130 1135 1140

Ser Arg Val Tyr Thr Phe Phe Ser Ser Asp Tyr Val Lys Lys Val
 1145 1150 1155

Asn Lys Ala Thr Glu Ala Ala Met Phe Leu Gly Trp Val Glu Gln
 1160 1165 1170

Leu Val Tyr Asp Phe Thr Asp Glu Thr Ser Glu Val Ser Thr Thr

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

5

<400> 77

```

gctagcgggc ggtggcggta gcggcgggtg cggtagcggc ggtggcggta gcgcactagt      60
gctgcagtgt atcaaggtta acaactggga tttattcttc agcccagtg aagacaactt      120
caccaacgac ctgaacaaag gtgaagaaat cacctcagat actaacatcg aagcagccga      180
agaaaacatc tcgctggacc tgatccagca gtactacctg acctttaatt tcgacaacga      240
gccggaaaac atttctatcg aaaacctgag ctctgatatc atcggccagc tggaaactgat      300
gccgaacatc gaacgtttcc caaacggtaa aaagtacgag ctggacaaat ataccatggt      360
ccactacctg cgcgcgcagg aatttgaaca cggcaaatcc cgtatcgac tgactaactc      420
cgttaacgaa gctctgctca acccgtcccg tgtatacacc ttcttctcta gcgactacgt      480
gaaaagggtc aacaaagcga ctgaagctgc aatgttcttg ggttgggttg aacagcttgt      540
ttatgatfff accgacgaga cgtccgaagt atctactacc gacaaaattg cggatatcac      600
tatcatcatc ccgtacatcg gtccggctct gaacattggc aacatgctgt acaagacga      660
cttcgttggc gcactgatct tctccgggtc ggtgatcctg ctggagtcca tcccggaaat      720
cgccatcccg gtactgggca cctttgctct ggtttcttac attgcaaaca aggttctgac      780
tgtacaaacc atcgacaacg cgctgagcaa acgtaacgaa aaatgggatg aagtttacia      840
atatatcgtg accaactggc tggctaaggt taatactcag atcgacctca tccgcaaaaa      900
aatgaaagaa gactggaaa accaggcggg agctaccaag gcaatcatta actaccagta      960
caaccagtac accgaggaag aaaaaaaca catcaacttc aacatcgacg atctgtcttc     1020
taaactgaac gaatccatca acaaagctat gatcaacatc aacaagtcc tgaaccagtg     1080
ctctgtaagc tatctgatga actccatgat cccgtacggg gttaaacgtc tggaggactt     1140
cgatgcgtct ctgaaagacg ccctgctgaa atacatttac gacaaccgtg gcaactctgat     1200
cggtcagggt gatcgtctga aggacaaagt gaacaatacc ttatcgaccg acatcccttt     1260

tcagctcagt aaatatgtcg ataaccaacg ccttttgtcc actctagaaa tagaaggtag     1320
aagtgggcac catcaccatc accattaatg aaagctt                                     1357

```

10

<210> 78

<211> 2745

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

15

<220>

<223> Sintético

<400> 78

20

ES 2 607 789 T3

ggatccatgg agttcgtaa caaacagttc aactataaag acccagtaa cgggttgac 60
 attgcttaca tcaaaatccc gaacgctggc cagatgcagc cggtaaaggc attcaaaatc 120
 cacaacaaaa tctgggttat cccggaacgt gataccttta ctaaccgga agaaggtgac 180
 ctgaaccgac caccggaagc gaaacaggtg cgggtatctt actatgactc cacctacctg 240
 tctaccgata acgaaaagga caactacctg aaaggtgtta ctaaactggt cgagcgtatt 300
 tactccaccg acctggggccg tatgctgctg actagcatcg ttcgcggtat cccgttctgg 360
 ggcggttcta ccatcgatac cgaactgaaa gtaatcgaca ctaactgcat caacgttatt 420
 cagccggacg gttcctatcg ttccgaagaa ctgaacctgg tgatcatcgg cccgtctgct 480
 gatatcatcc agttcgagtg taagagcttt ggtcacgaag ttctgaacct cacccgtaac 540
 ggctacgggt ccaactcagta catcggtttc tctccggact tcacctcgg ttttgaagaa 600
 tccttggag tagacacgaa cccactgctg ggcgctggta aattcgcaac tgatcctgag 660
 gttaccctgg ctacgaact gattcatgca ggccaccgcc tgtacggat cgccatcaat 720
 ccgaaccgtg tcttcaaagt taacaccaac gcgtattacg agatgtccgg tctggaagtt 780
 agcttcaag aactcgtac ttttggcggc cagcagccta aattcatoga ctctctgcaa 840
 gaaaacgagt tccgtctgta ctactataac aagttcaaag atatcgcac caccctgaac 900
 aaagcgaat ccatcgtggg taccactgct tctctccagt acatgaagaa cgtttttaa 960
 gaaaaatacc tgctcagcga agacacctcc ggcaaattct ctgtagacaa gttgaaattc 1020
 gataacttt acaaaatgct gactgaaatt tacaccgaag acaacttcgt taagttcttt 1080
 aaagttctga accgcaaac ctatctgaac ttcgacaagg cagtattcaa aatcaacatc 1140
 gtgccgaaag ttaactacac tatctacgat ggtttcaacc tgcgtaacac caacctggct 1200
 gctaatttta acggccagaa cacggaaatc aacaacatga acttcacaaa actgaaaaac 1260
 ttcactggtc tgttcgagtt ttacaagctg ctgtgcgtcg acggcatcat tacctcaaaa 1320
 actaaatctc tgatagaagg tagatttggc ggtttcacgg gcgcacgcaa atcagcgcgt 1380
 aaacgtaaga accagggcgt agcggggcgt ggcggtagcg gcggtggcgg tagcggcggt 1440

ES 2 607 789 T3

ggcggtagcg cactagtgtc gcagtgatc aaggttaaca actgggattt attcttcagc 1500
 ccgagtgaag acaacttcac caacgacctg aacaaagggtg aagaaatcac ctgagatact 1560
 aacatcgaag cagccgaaga aaacatctcg ctggacctga tccagcagta ctacctgacc 1620
 tttaatctcg acaacgagcc ggaaaacatt tctatcgaaa acctgagctc tgatatcacc 1680
 ggccagctgg aactgatgcc gaacatcgaa cgtttcccaa acggtaaaaa gtacgagctg 1740
 gacaaatata ccatgttcca ctacctgcgc gcgcaggaat ttgaacacgg caaatcccgt 1800
 atcgactga ctaactccgt taacgaagct ctgctcaacc cgtcccgtgt atacaccttc 1860
 ttctctagcg actacgtgaa aaaggccaac aaagcgactg aagctgcaat gttcttgggt 1920
 tgggttgaac agcttgttta tgattttacc gacgagacgt ccgaagtatc tactaccgac 1980
 aaaattgccc atatcactat catcatcccg tacatcggtc cggctctgaa cattggcaac 2040
 atgctgtaca aagacgactt cgttggcgca ctgatcttct ccggtgcggt gatctgctg 2100
 gagttcatcc cggaaatcgc catcccggta ctgggcacct ttgctctggt ttcttacatt 2160
 gcaaacaagg ttctgactgt acaaacatc gacaacgcgc tgagcaaacg taacgaaaaa 2220
 tgggatgaag ttacaaaata tatcgtgacc aactggctgg ctaaggtaa tactcagatc 2280
 gacctatcc gcaaaaaaat gaaagaagca ctggaaaacc aggcggaagc taccaaggca 2340
 atcattaact accagtacaa ccagtacacc gaggaagaaa aaaacaacat caacttcaac 2400
 atcgacgatc tgcctctaa actgaacgaa tccatcaaca aagctatgat caacatcaac 2460
 aagttcctga accagtgtct tgtaagctat ctgatgaact ccatgatccc gtacggtggt 2520
 aaacgtctgg aggacttcca tgcgtctctg aaagacgccc tgctgaaata catttacgac 2580
 aaccgtggca ctctgatcgg tcaggttgat cgtctgaagg acaaagtga caatacctta 2640
 tcgaccgaca tccttttca gctcagtaa tatgtcgata accaacgect tttgtccact 2700
 ctagaaatag aaggtagaag tgggcacat caccatcacc attaa 2745

<210> 79
 <211> 914
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

10 <400> 79

Gly Ser Met Glu Phe Val Asn Lys Gln Phe Asn Tyr Lys Asp Pro Val
 1 5 10 15

Asn Gly Val Asp Ile Ala Tyr Ile Lys Ile Pro Asn Ala Gly Gln Met

ES 2 607 789 T3

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

ES 2 607 789 T3

Ala Lys Phe Ile Asp Ser Leu Gln Glu Asn Glu Phe Arg Leu Tyr Tyr
 275 280 285

Tyr Asn Lys Phe Lys Asp Ile Ala Ser Thr Leu Asn Lys Ala Lys Ser
 290 295 300

Ile Val Gly Thr Thr Ala Ser Leu Gln Tyr Met Lys Asn Val Phe Lys
 305 310 315 320

Glu Lys Tyr Leu Leu Ser Glu Asp Thr Ser Gly Lys Phe Ser Val Asp
 325 330 335

Lys Leu Lys Phe Asp Lys Leu Tyr Lys Met Leu Thr Glu Ile Tyr Thr
 340 345 350

Glu Asp Asn Phe Val Lys Phe Phe Lys Val Leu Asn Arg Lys Thr Tyr
 355 360 365

Leu Asn Phe Asp Lys Ala Val Phe Lys Ile Asn Ile Val Pro Lys Val
 370 375 380

Asn Tyr Thr Ile Tyr Asp Gly Phe Asn Leu Arg Asn Thr Asn Leu Ala
 385 390 395 400

Ala Asn Phe Asn Gly Gln Asn Thr Glu Ile Asn Asn Met Asn Phe Thr
 405 410 415

Lys Leu Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Phe Tyr Lys Leu Leu Cys
 420 425 430

Val Asp Gly Ile Ile Thr Ser Lys Thr Lys Ser Leu Ile Glu Gly Arg
 435 440 445

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Ala Arg Lys Ser Ala Arg Lys Arg Lys Asn
 450 455 460

Gln Ala Leu Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 465 470 475 480

Gly Gly Ser Ala Leu Val Leu Gln Cys Ile Lys Val Asn Asn Trp Asp
 485 490 495

Leu Phe Phe Ser Pro Ser Glu Asp Asn Phe Thr Asn Asp Leu Asn Lys
 500 505 510

ES 2 607 789 T3

Gly Glu Glu Ile Thr Ser Asp Thr Asn Ile Glu Ala Ala Glu Glu Asn
 515 520 525

Ile Ser Leu Asp Leu Ile Gln Gln Tyr Tyr Leu Thr Phe Asn Phe Asp
 530 535 540

Asn Glu Pro Glu Asn Ile Ser Ile Glu Asn Leu Ser Ser Asp Ile Ile
 545 550 555 560

Gly Gln Leu Glu Leu Met Pro Asn Ile Glu Arg Phe Pro Asn Gly Lys
 565 570 575

Lys Tyr Glu Leu Asp Lys Tyr Thr Met Phe His Tyr Leu Arg Ala Gln
 580 585 590

Glu Phe Glu His Gly Lys Ser Arg Ile Ala Leu Thr Asn Ser Val Asn
 595 600 605

Glu Ala Leu Leu Asn Pro Ser Arg Val Tyr Thr Phe Phe Ser Ser Asp
 610 615 620

Tyr Val Lys Lys Val Asn Lys Ala Thr Glu Ala Ala Met Phe Leu Gly
 625 630 635 640

Trp Val Glu Gln Leu Val Tyr Asp Phe Thr Asp Glu Thr Ser Glu Val
 645 650 655

Ser Thr Thr Asp Lys Ile Ala Asp Ile Thr Ile Ile Ile Pro Tyr Ile
 660 665 670

Gly Pro Ala Leu Asn Ile Gly Asn Met Leu Tyr Lys Asp Asp Phe Val
 675 680 685

Gly Ala Leu Ile Phe Ser Gly Ala Val Ile Leu Leu Glu Phe Ile Pro
 690 695 700

Glu Ile Ala Ile Pro Val Leu Gly Thr Phe Ala Leu Val Ser Tyr Ile
 705 710 715 720

Ala Asn Lys Val Leu Thr Val Gln Thr Ile Asp Asn Ala Leu Ser Lys
 725 730 735

Arg Asn Glu Lys Trp Asp Glu Val Tyr Lys Tyr Ile Val Thr Asn Trp
 740 745 750

ES 2 607 789 T3

Leu Ala Lys Val Asn Thr Gln Ile Asp Leu Ile Arg Lys Lys Met Lys
 755 760 765

Glu Ala Leu Glu Asn Gln Ala Glu Ala Thr Lys Ala Ile Ile Asn Tyr
 770 775 780

Gln Tyr Asn Gln Tyr Thr Glu Glu Glu Lys Asn Asn Ile Asn Phe Asn
 785 790 795 800

Ile Asp Asp Leu Ser Ser Lys Leu Asn Glu Ser Ile Asn Lys Ala Met
 805 810 815

Ile Asn Ile Asn Lys Phe Leu Asn Gln Cys Ser Val Ser Tyr Leu Met
 820 825 830

Asn Ser Met Ile Pro Tyr Gly Val Lys Arg Leu Glu Asp Phe Asp Ala
 835 840 845

Ser Leu Lys Asp Ala Leu Leu Lys Tyr Ile Tyr Asp Asn Arg Gly Thr
 850 855 860

Leu Ile Gly Gln Val Asp Arg Leu Lys Asp Lys Val Asn Asn Thr Leu
 865 870 875 880

Ser Thr Asp Ile Pro Phe Gln Leu Ser Lys Tyr Val Asp Asn Gln Arg
 885 890 895

Leu Leu Ser Thr Leu Glu Ile Glu Gly Arg Ser Gly His His His His
 900 905 910

His His

<210> 80

<211> 619

5 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

10

<400> 80

gctagcgggc ggtggcggta gcggcgggtg cggtagcggc ggtggcggta ggcactagt 60
 gctgcagtgt atcaatctgg attgggacgt aatccgtgat aagaccaaaa caaaaatcga 120
 gtctttgaaa gaacacggcc cgatcaaaaa taagatgtct gaatcaccca ataaaactgt 180
 ttccggaggaa aaagcgaaac agtatttggga agagtttcat caaacgcgc ttgaacatcc 240

ES 2 607 789 T3

ggagctcagt gaactgaaaa cagtgcggg aacgaatcct gtttttgag gcgcaaacta 300
 tgcggcttgg gccgtgaatg ttgcccaagt aattgatagt gagaccgcag acaacctgga 360
 aaagacgacc gcagcgtaa gcattttacc ggggattggt tccgtgatgg gtatagcgga 420
 tggagcggtc caccataaca ctgaggaaat tgtcgcccag tcaatcgctc tgagttccct 480
 gatggttga caggctatcc cactcgtggg ggaactgggt gacatagggt tcgccgccta 540
 caacttcgta gaaagcatta ttaatctttt tcagggtggtg cataacagct acaaccgcc 600
 tctagaatga taaaagctt 619

<210> 81
 <211> 1971
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

10 <400> 81

ggatccatgg agttcgtaa caaacagttc aactataaag acccagttaa cgggtgtgac 60
 attgcttaca tcaaaatccc gaacgctggc cagatgcagc cggtaaaggc attcaaaatc 120
 cacaacaaaa tctgggttat cccggaacgt gataccttta ctaaccggga agaagggtgac 180
 ctgaacccgc caccggaagc gaaacaggtg ccggtatctt actatgactc cacctacctg 240
 tctaccgata acgaaaagga caactacctg aaagtggtta ctaaactggt cgagcgtatt 300
 tactccaccg acctgggcoo tatgctgctg actagcatcg ttcggggtat cccgttctgg 360
 ggcggttcta ccatcgatac cgaactgaaa gtaatcgaca ctaactgcat caacgttatt 420
 cagccggacg gttcctatcg ttccgaagaa ctgaacctgg tgatcatcgg cccgtctgct 480
 gatatcatcc agttcgagtg taagagcttt ggtaacgaag ttctgaacct caccgtaac 540
 ggctacgggt ccaactcagta catccgtttc tctccggact tcaccttcgg ttttgaagaa 600
 tccttgggaag tagacacgaa cccactgctg ggcgctggta aattcgcaac tgatcctgcg 660
 gttaccctgg ctcacgaact gattcatgca ggccaccgcc tgtacgggat cgccatcaat 720
 ccgaaccgtg tcttcaaagt taacaccaac gcgtattacg agatgtccgg totggaagtt 780
 agcttcgaag aactgcgtac ttttggcggc cagcagccta aattcatcga ctctctgcaa 840
 gaaaacgagt tccgtctgta ctactataac aagttcaaag atatcgcatc caccctgaac 900
 aaagcgaat ccatcgtggg taccactgct tctctccagt acatgaagaa cgtttttaa 960
 gaaaaatacc tgctcagcga agacacctcc ggcaaattct ctgtagacaa gttgaaatc 1020
 gataaacttt acaaaatgct gactgaaatt tacaccgaag acaacttcgt taagttcttt 1080
 aaagttctga accgcaaac ctatctgaac ttcgacaagg cagtattcaa aatcaacatc 1140

ES 2 607 789 T3

gtgccgaaag ttaactacac tatctacgat ggtttcaacc tgcgtaacac caacctggct 1200
gctaatttta acggccagaa cacggaaatc aacaacatga acttcacaaa actgaaaaac 1260
ttcaactggc tgttcgagtt ttacaagctg ctgtgctgac acggcatcat tacctccaaa 1320
actaaatctc tgatagaagg tagatacggg ggtttctctg cgctagcggg cggtgccggg 1380
agcggcgggt gcggtagcgg cggtgccggg agcgcactag tgctgcagtg tatcaatctg 1440
gattgggacg taatccgtga taagacaaa acaaaaatcg agtctttgaa agaacacggc 1500
ccgatcaaaa ataagatgtc tgaatcacc aataaaaactg ttccggagga aaaagcgaac 1560
cagtatttgg aagagtttca tcaaaccgcg cttgaacatc cggagctcag tgaactgaaa 1620
acagtgcagg gaacgaatcc tgtttttgcg ggcgcaaac atgcggcttg ggccgtgaat 1680
gttgcccag taattgatag tgagaccgca gacaacctgg aaaagacgac cgcagcggtta 1740
agcattttac cggggatttg ttccgtgatg ggtatagcgg atggagcggg ccaccataac 1800
actgaggaaa ttgtcgccca gtcaatcgct ctgagttccc tgatggttgc acaggctatc 1860
ccactcgtgg gggaaactgg tgacataggt ttccgccct acaacttcgt agaaagcatt 1920
attaatcttt ttcaggtggg gcataacagc tacaaccgcc ctctagaatg a 1971

<210> 82
<211> 656
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético

10 <400> 82

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

ES 2 607 789 T3

				85						90					95			
Phe	Glu	Arg	Ile	Tyr	Ser	Thr	Asp	Leu	Gly	Arg	Met	Leu	Leu	Thr	Ser			
			100					105					110					
Ile	Val	Arg	Gly	Ile	Pro	Phe	Trp	Gly	Gly	Ser	Thr	Ile	Asp	Thr	Glu			
			115				120					125						
Leu	Lys	Val	Ile	Asp	Thr	Asn	Cys	Ile	Asn	Val	Ile	Gln	Pro	Asp	Gly			
	130					135					140							
Ser	Tyr	Arg	Ser	Glu	Glu	Leu	Asn	Leu	Val	Ile	Ile	Gly	Pro	Ser	Ala			
145					150					155					160			
Asp	Ile	Ile	Gln	Phe	Glu	Cys	Lys	Ser	Phe	Gly	His	Glu	Val	Leu	Asn			
				165					170					175				
Leu	Thr	Arg	Asn	Gly	Tyr	Gly	Ser	Thr	Gln	Tyr	Ile	Arg	Phe	Ser	Pro			
			180					185					190					
Asp	Phe	Thr	Phe	Gly	Phe	Glu	Glu	Ser	Leu	Glu	Val	Asp	Thr	Asn	Pro			
		195					200					205						
Leu	Leu	Gly	Ala	Gly	Lys	Phe	Ala	Thr	Asp	Pro	Ala	Val	Thr	Leu	Ala			
	210					215					220							
His	Glu	Leu	Ile	His	Ala	Gly	His	Arg	Leu	Tyr	Gly	Ile	Ala	Ile	Asn			
225					230					235					240			
Pro	Asn	Arg	Val	Phe	Lys	Val	Asn	Thr	Asn	Ala	Tyr	Tyr	Glu	Met	Ser			
				245					250						255			
Gly	Leu	Glu	Val	Ser	Phe	Glu	Glu	Leu	Arg	Thr	Phe	Gly	Gly	His	Asp			
			260					265					270					
Ala	Lys	Phe	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Glu	Asn	Glu	Phe	Arg	Leu	Tyr	Tyr			
		275					280					285						
Tyr	Asn	Lys	Phe	Lys	Asp	Ile	Ala	Ser	Thr	Leu	Asn	Lys	Ala	Lys	Ser			
	290					295					300							
Ile	Val	Gly	Thr	Thr	Ala	Ser	Leu	Gln	Tyr	Met	Lys	Asn	Val	Phe	Lys			
305					310					315					320			
Glu	Lys	Tyr	Leu	Leu	Ser	Glu	Asp	Thr	Ser	Gly	Lys	Phe	Ser	Val	Asp			
				325					330					335				

ES 2 607 789 T3

Lys Leu Lys Phe Asp Lys Leu Tyr Lys Met Leu Thr Glu Ile Tyr Thr
 340 345 350

Glu Asp Asn Phe Val Lys Phe Phe Lys Val Leu Asn Arg Lys Thr Tyr
 355 360 365

Leu Asn Phe Asp Lys Ala Val Phe Lys Ile Asn Ile Val Pro Lys Val
 370 375 380

Asn Tyr Thr Ile Tyr Asp Gly Phe Asn Leu Arg Asn Thr Asn Leu Ala
 385 390 395 400

Ala Asn Phe Asn Gly Gln Asn Thr Glu Ile Asn Asn Met Asn Phe Thr
 405 410 415

Lys Leu Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Phe Tyr Lys Leu Leu Cys
 420 425 430

Val Asp Gly Ile Ile Thr Ser Lys Thr Lys Ser Leu Ile Glu Gly Arg
 435 440 445

Tyr Gly Gly Phe Leu Ala Leu Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 450 455 460

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

Asp Trp Asp Val Ile Arg Asp Lys Thr Lys Thr Lys Ile Glu Ser Leu
 485 490 495

Lys Glu His Gly Pro Ile Lys Asn Lys Met Ser Glu Ser Pro Asn Lys
 500 505 510

Thr Val Ser Glu Glu Lys Ala Lys Gln Tyr Leu Glu Glu Phe His Gln
 515 520 525

Thr Ala Leu Glu His Pro Glu Leu Ser Glu Leu Lys Thr Val Thr Gly
 530 535 540

Thr Asn Pro Val Phe Ala Gly Ala Asn Tyr Ala Ala Trp Ala Val Asn
 545 550 555 560

Val Ala Gln Val Ile Asp Ser Glu Thr Ala Asp Asn Leu Glu Lys Thr
 565 570 575

ES 2 607 789 T3

Thr Ala Ala Leu Ser Ile Leu Pro Gly Ile Gly Ser Val Met Gly Ile
580 585 590

Ala Asp Gly Ala Val His His Asn Thr Glu Glu Ile Val Ala Gln Ser
595 600 605

Ile Ala Leu Ser Ser Leu Met Val Ala Gln Ala Ile Pro Leu Val Gly
610 615 620

Glu Leu Val Asp Ile Gly Phe Ala Ala Tyr Asn Phe Val Glu Ser Ile
625 630 635 640

Ile Asn Leu Phe Gln Val Val His Asn Ser Tyr Asn Arg Pro Leu Glu
645 650 655

<210> 83
<211> 1329
5 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
10 <223> Sintético

<400> 83

```

ggatccatgc ctattactat taacaatttt cgttatagcg atcccgtaa caatgacacc 60
attatcatga tggaaaccgcc atattgcaaa ggactggaca ttactataa agccttcaag 120
attactgacc gcatttggat tgttccagag cgttacgagt tcgggacgaa accagaagat 180
ttaaaccggc cttcatcgct gatcgaagga gcatcagagt attacgatcc gaactatctg 240
cgtacggaca gcgataaaga ccgcttctta cagaccatgg tcaaactttt taaccgtatt 300
aagaacaatg tggccggaga agcactcttg gataagatta tcaacgggat tccatacctg 360
ggcaattctt acagcctgct ggataaattt gacacaaata gtaattcagt cagctttaac 420
ctgttagaac aagatccgag tggcgcaacc acgaagtctg ccatgctgac aaatctgac 480
atthttggtc caggtcctgt actgaataaa aatgaagtac gcggcatcgt tctccgctg 540
gacaataaga actacttccc atgccgtgac ggcttcggtt cgatcatgca gatggctttc 600
tgtccggagt acgttccgac gtttgataat gttattgaga atatcacgag ttaacaatc 660
ggtaagtcaa aatattttca agatccggcc cttctcctta tgcatagaact gattcacgtg 720
ctgcacggct tatatgggat gcaagtgtcc tcgcatgaaa tcattccgtc caaacaggaa 780
atthtatatgc agcataccta cccgatttca gctgaagagt tgtttacggt tgggtggccag 840
gacgcgaatt tgatctccat cgacatcaaa aacgatctgt atgagaaaac attaaatgac 900
tataaagcga ttgcgaacaa actgtctcag gtgactagct gcaacgatcc taacattgat 960
    
```

ES 2 607 789 T3

áttgattcct acaaacaaat ttatcaacag aaataccagt tcgataaaga cagcaatggt 1020
 cagtatatcg taaacgaaga taaatttcag atcctgtata acagcattat gtatggcttt 1080
 accgaaattg agttggggaa gaaatttaac attaaaacc gtctgtotta ttttagtatg 1140
 aacctgate cggtgaaaat cccaatctg cttgatgata ccatttataa tgataccgaa 1200
 gggttcaaca ttgaatctaa ggatctgaaa tccgaatata aaggccaaaa tatgcgtggt 1260
 aatactaacg ctttccgtaa tgttgatggt agtggactcg tctcgaaact gattggggtg 1320
 tgtgtcgac 1329

<210> 84
 <211> 2736
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

10 <400> 84

ggatccatgc ctattactat taacaatttt cgttatagcg atcccgtcaa caatgacacc 60
 attatcatga tggaaaccgcc atattgcaaa ggactggaca ttactataa agccttcaag 120
 attactgacc gcatttggat tgttccagag cgttaocagt tccggacgaa accagaagat 180
 ttttaaccgc cttcatcgct gatcgaagga gcatcagagt attacgatcc gaactatctg 240
 cgtacggaca gcgataaaga ccgcttctta cagaccatgg tcaaaccttt taaccgtatt 300
 aagaacaatg tggccggaga agcaactctg gataagatta tcaacgcgat tccatacctg 360
 ggcaattctt acagcctgct ggataaattt gacacaaata gtaattcagt cagctttaac 420
 ctgttagaac aagatccgag tggcgcaacc acgaagtctg ccatgctgac aaatctgatc 480
 atttttggtc caggctctgt actgaataaa aatgaagtac gcggcatcgt tctccgcgtg 540
 gacaataaga actactccc atgccgtgac ggcttcgggt cgatcatgca gatggctttc 600
 tgtccggagt acgttccgac gtttgataat gttattgaga atatcacgag tttacaatc 660
 ggtaagtcaa aatattttca agatccggcc cttctcctta tgcattgaact gattcacgtg 720
 ctgcacggct tatatggtat gcaagtgtcc tccatgaaa tcattccgtc caaacaggaa 780
 atttatatgc agcatacct cccgatttca gctgaagagt tgtttacgtt tgggtggccag 840
 gacggaatt tgatctccat cgacatcaaa aacgatctgt atgagaaaac attaatgac 900
 tataaagcga ttgcgaacaa actgtctcag gtgactagct gcaacgatcc taacattgat 960
 attgattcct acaaacaaat ttatcaacag aaataccagt tcgataaaga cagcaatggt 1020
 cagtatatcg taaacgaaga taaatttcag atcctgtata acagcattat gtatggcttt 1080

ES 2 607 789 T3

accgaaattg agttggggaa gaaatttaac attaaaaccc gtctgtctta ttttagtatg 1140
 aaccatgatac cggtgaaaat cccaatctg cttagatgata ccatttataa tgataccgaa 1200
 gggttcaaca ttgaatctaa ggatctgaaa tccgaataca aaggccaaaa tatgctgtgt 1260
 aatactaacg ctttcgtaa tgttgatggt agtggactcg tctcgaact gattggggtg 1320
 tgtgtcgacg gcatcattac ctccaaaact aaatctctga tagaaggtag atttggcggg 1380
 ttcacgggcy cacgcaaatac agcgcgtaaa cgtaagaacc aggcgctagc gggcgggtggc 1440
 ggtagcggcg gtggcggtag cggcgggtggc ggtagcgcac tagtgctgca gtgtatcaag 1500
 gttaacaact gggatttatt ctccagcccg agtgaagaca acttcaccaa cgacctgaac 1560
 aaaggtgaag aatcacctc agatactaac atcgaagcag ccgaagaaaa catctcgtg 1620
 gacctgatcc agcagtacta cctgacctt aatttcgaca acgagccgga aaacatttct 1680
 atcgaaaacc tgagctctga tatcatcgcc cagctggaac tgatgccgaa catcgaacgt 1740
 ttcccaaacy gtaaaaagta cgagctggac aaatatacca tgttcacta cctgcgcgcg 1800
 caggaatttg aacacggcaa atcccgtatc gcaactgacta actccgtaa cgaagctctg 1860
 ctcaaccgt cccgtgtata caccttctc tctagcgcact acgtgaaaaa ggtcaacaaa 1920
 gcgactgaag ctgcaatggt ctggggttg gttgaacagc ttgtttatga ttttaccgac 1980
 gagacgtccg aagtatctac taccgacaaa attgcccgata tcaactatcat catcccgtac 2040
 atcggtcocg ctctgaacat tggcaacatg ctgtacaaag acgacttcgt tggcgcactg 2100
 atcttctccg gtgcgggtgat cctgctggag ttcattcccg aaatcgccat cccggtactg 2160
 ggcaccttg ctctggttc ttacattgca aacaaggttc tgactgtaca aaccatcgac 2220
 aacgcgctga gcaaacytaa cgaaaaatgg gatgaagttt acaaatatat cgtgaccaac 2280
 tggctggcta aggttaatac tcagatcgac ctcatccgca aaaaaatgaa agaagcactg 2340
 gaaaaccagg cgaagctac caaggcaatc attaactacc agtacaacca gtacaccgag 2400
 gaagaaaaaa acaacatcaa cttcaacatc gacgatctgt cctctaaact gaacgaatcc 2460
 atcaacaaag ctatgatcaa catcaacaag ttctgaacc agtgctctgt aagctatctg 2520
 atgaactcca tgatcccgta cgggtgtaaa cgtctggagg acttcgatgc gtctctgaaa 2580
 gacgccctgc tgaaatacat ttacgacaac cgtggcactc tgatcgggca ggtgatcgt 2640
 ctgaaggaca aagtgaacaa taccttatcg accgacatcc ctttccagct cagtaaatat 2700
 gtcgataacc aacgcctttt gtccacteta gactag 2736

<210> 85
 <211> 911
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Sintético

10

<400> 85

ES 2 607 789 T3

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

ES 2 607 789 T3

Tyr Phe Gln Asp Pro Ala Leu Leu Leu Met His Glu Leu Ile His Val
 225 230 235 240
 Leu His Gly Leu Tyr Gly Met Gln Val Ser Ser His Glu Ile Ile Pro
 245 250 255
 Ser Lys Gln Glu Ile Tyr Met Gln His Thr Tyr Pro Ile Ser Ala Glu
 260 265 270
 Glu Leu Phe Thr Phe Gly Gly Gln Asp Ala Asn Leu Ile Ser Ile Asp
 275 280 285
 Ile Lys Asn Asp Leu Tyr Glu Lys Thr Leu Asn Asp Tyr Lys Ala Ile
 290 295 300
 Ala Asn Lys Leu Ser Gln Val Thr Ser Cys Asn Asp Pro Asn Ile Asp
 305 310 315 320
 Ile Asp Ser Tyr Lys Gln Ile Tyr Gln Gln Lys Tyr Gln Phe Asp Lys
 325 330 335
 Asp Ser Asn Gly Gln Tyr Ile Val Asn Glu Asp Lys Phe Gln Ile Leu
 340 345 350
 Tyr Asn Ser Ile Met Tyr Gly Phe Thr Glu Ile Glu Leu Gly Lys Lys
 355 360 365
 Phe Asn Ile Lys Thr Arg Leu Ser Tyr Phe Ser Met Asn His Asp Pro
 370 375 380
 Val Lys Ile Pro Asn Leu Leu Asp Asp Thr Ile Tyr Asn Asp Thr Glu
 385 390 395 400
 Gly Phe Asn Ile Glu Ser Lys Asp Leu Lys Ser Glu Tyr Lys Gly Gln
 405 410 415
 Asn Met Arg Val Asn Thr Asn Ala Phe Arg Asn Val Asp Gly Ser Gly
 420 425 430
 Leu Val Ser Lys Leu Ile Gly Leu Cys Val Asp Gly Ile Ile Thr Ser
 435 440 445
 Lys Thr Lys Ser Leu Ile Glu Gly Arg Phe Gly Gly Phe Thr Gly Ala
 450 455 460

ES 2 607 789 T3

Arg Lys Ser Ala Arg Lys Arg Lys Asn Gln Ala Leu Ala Gly Gly Gly
465 470 475 480

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Val Leu
485 490 495

Gln Cys Ile Lys Val Asn Asn Trp Asp Leu Phe Phe Ser Pro Ser Glu
500 505 510

Asp Asn Phe Thr Asn Asp Leu Asn Lys Gly Glu Glu Ile Thr Ser Asp
515 520 525

Thr Asn Ile Glu Ala Ala Glu Glu Asn Ile Ser Leu Asp Leu Ile Gln
530 535 540

Gln Tyr Tyr Leu Thr Phe Asn Phe Asp Asn Glu Pro Glu Asn Ile Ser
545 550 555 560

Ile Glu Asn Leu Ser Ser Asp Ile Ile Gly Gln Leu Glu Leu Met Pro
565 570 575

Asn Ile Glu Arg Phe Pro Asn Gly Lys Lys Tyr Glu Leu Asp Lys Tyr
580 585 590

Thr Met Phe His Tyr Leu Arg Ala Gln Glu Phe Glu His Gly Lys Ser
595 600 605

Arg Ile Ala Leu Thr Asn Ser Val Asn Glu Ala Leu Leu Asn Pro Ser
610 615 620

Arg Val Tyr Thr Phe Phe Ser Ser Asp Tyr Val Lys Lys Val Asn Lys
625 630 635 640

Ala Thr Glu Ala Ala Met Phe Leu Gly Trp Val Glu Gln Leu Val Tyr
645 650 655

Asp Phe Thr Asp Glu Thr Ser Glu Val Ser Thr Thr Asp Lys Ile Ala
660 665 670

Asp Ile Thr Ile Ile Ile Pro Tyr Ile Gly Pro Ala Leu Asn Ile Gly
675 680 685

Asn Met Leu Tyr Lys Asp Asp Phe Val Gly Ala Leu Ile Phe Ser Gly
690 695 700

Ala Val Ile Leu Leu Glu Phe Ile Pro Glu Ile Ala Ile Pro Val Leu

ES 2 607 789 T3

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

<210> 86
 <211> 180
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

10	<400> 86	
	ggatccacgc acgtcgacgc gattgatggt cgttttggcg gtttcacggg cgcacgcaaa	60
	tcagcgcgta aacgtaagaa ccaggcgcta gcgggcggtg gcggtagcgg cggtggcgg	120
15	agcggcgggtg gcggtagcgc actagtgtct cagacgcacg gtctagaatg ataaaagctt	180

<210> 87
 <211> 2715
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

5 <400> 87

ggatccgaat tcatgccgat caccatcaac aacttcaact acagcgatcc ggtggataac 60
 aaaaacatcc tgtacctgga taccatctg aataccctgg cgaacgaacc ggaaaaagcg 120
 tttcgtatca cgggcaacat ttgggttatt cgggatcgtt ttagccgtaa cagcaaccgg 180
 aatctgaata aaccgccgcy tgttaccagc ccgaaaagcg gttattacga tccgaactat 240
 ctgagcaccg atagcgataa agataccttc ctgaaagaaa tcatcaaact gttcaaacgc 300
 atcaacagcc gtgaaattgg cgaagaactg atctatcgcc tgagcaccga tattccgttt 360
 ccgggcaaca acaacacccc gatcaacacc tttgatctcg atgtggattt caacagcgtt 420
 gatgttaaaa cccgccaggg taacaattgg gtgaaaaccg gcagcattaa cccgagcgtg 480
 attattaccg gtccgcgcga aaacattatt gatccggaaa ccagcacctt taaactgacc 540
 aacaacacct ttgcggcgca ggaaggtttt ggcgcgctga gcattattag cattagcccg 600
 cgctttatgc tgacctatag caacgcgacc aacgatgttg gtgaaggccg tttcagcaaa 660
 agcgaathtt gcctggaccc gatcctgate ctgatgcatg aactgaacca tgcatgeat 720
 aacctgatg gcctcggat tccgaacgat cagaccatta gcagcgtgac cagcaacatc 780
 ttttacagcc agtacaacgt gaaactggaa tatgcccgaaa tctatgcgtt tggcggtcgg 840
 accattgac tgateccgaa aagcgcgcgc aaatacttcg aagaaaaagc gctggattac 900
 tatcgcagca ttgcgaaacg tctgaacagc attaccaccg cgaatccgag cagcttcaac 960
 aaatatatcg gcgaatataa acagaaactg atccgcaaat atcgctttgt ggtggaaagc 1020
 agcggcgaag ttaccgttaa ccgcaataaa ttogtggaac tgtacaacga actgaccag 1080
 atcttcaccg aatttaacta tgcgaaaatc tataacgtgc agaaccgtaa aatctacctg 1140
 agcaacgtgt ataccccggt gaccgcgaat attctggatg ataacgtgta cgatatccag 1200
 aacggcttta acatcccgaa aagcaacctg aacgttctgt ttatgggcca gaacctgagc 1260
 cgtaatccgg cgctgcgtaa agtgaaccgg gaaaacatgc tgtacctgtt caccaaattt 1320
 tgcgtcgaag cgattgatgg tcgttttggc ggtttcacgg gcgcacgcaa atcagcgcgt 1380

ES 2 607 789 T3

aaacgtaaga accagggcgt agcgggcggt ggcggtagcg gcggtggcgg tagcggcggt 1440
 ggcggtagcg cactagtgcct gcagtgctgt gaactgctgg tgaaaaacac cgatctgccg 1500
 tttattggcg atatcagcga tgtgaaaacc gatatcttcc tgcgcaaaga tatcaacgaa 1560
 gaaaccgaag tgatctacta cccggataac gtgagcgttg atcaggtgat cctgagcaaa 1620
 aacaccagcg aacatgggtca gctggatctg ctgtatccga gcattgatag cgaaagcgaa 1680
 attctgccgg gcgaaaacca ggtgttttac gataaccgta cccagaacgt ggattacctg 1740
 aacagctatt actacctgga aagccagaaa ctgagcgata acgtggaaga ttttaccttt 1800
 acccgcgaca ttgaagaagc gctggataac agcgcgaaag tttacaccta tttccgacc 1860
 ctggcgaaaca aagttaatgc ggggtgttcag ggcggctctgt ttctgatgtg gccgaacgat 1920
 gtggtggaag atttcaccac caacatctctg cgtaaagata ccctggataa aatcagcgat 1980
 gtttagcgga ttattccgta tattgggtccg gcgctgaaca ttagcaatag cgtgcgtcgt 2040
 ggcaatttta ccgaagcgtt tgcggttacc ggtgtgacca ttctgctgga agcgtttccg 2100
 gaatttacca ttccggcgct ggggtgcgttt gtgatctata gcaaagtgca ggaacgcaac 2160
 gaaatcatca aaaccatcga taactgcctg gaacagcgta ttaaagcctg gaagatagc 2220
 tatgaatgga tgatgggcac ctggctgagc cgtattatca cccagttcaa caacatcagc 2280
 taccagatgt acgatagcct gaactatcag gcgggtgcga ttaaagcgaa aatcgatctg 2340
 gaatacaaaa aatacagcgg cagcgataaa gaaaacatca aaagccaggt tgaaaacctg 2400
 aaaaacagcc tggatgtgaa aattagcgaa gcgatgaata acatcaacaa attcatccgc 2460
 gaatgcagcg tgacctacct gttcaaaaac atgctgccga aagtgatcga tgaactgaac 2520
 gaatttgatc gcaacaccaa agcgaaactg atcaacctga tcgatagcca caacattatt 2580
 ctggtgggcg aagtggataa actgaaagcg aaagttaaca acagcttoca gaacaccatc 2640
 ccgtttaaca tcttcagcta taccaacaac agcctgctga aagatatcat caacgaatac 2700
 ttcaatctag actag 2715

<210> 88
 <211> 904
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

10 <400> 88

Gly Ser Glu Phe Met Pro Ile Thr Ile Asn Asn Phe Asn Tyr Ser Asp
 1 5 10 15

ES 2 607 789 T3

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

ES 2 607 789 T3

260	265	270																			
Glu	Ile	Tyr	Ala	Phe	Gly	Gly	Pro	Thr	Ile	Asp	Leu	Ile	Pro	Lys	Ser						
		275					280					285									
Ala	Arg	Lys	Tyr	Phe	Glu	Glu	Lys	Ala	Leu	Asp	Tyr	Tyr	Arg	Ser	Ile						
	290					295					300										
Ala	Lys	Arg	Leu	Asn	Ser	Ile	Thr	Thr	Ala	Asn	Pro	Ser	Ser	Phe	Asn						
305					310					315					320						
Lys	Tyr	Ile	Gly	Glu	Tyr	Lys	Gln	Lys	Leu	Ile	Arg	Lys	Tyr	Arg	Phe						
			325						330					335							
Val	Val	Glu	Ser	Ser	Gly	Glu	Val	Thr	Val	Asn	Arg	Asn	Lys	Phe	Val						
			340					345					350								
Glu	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Thr	Gln	Ile	Phe	Thr	Glu	Phe	Asn	Tyr	Ala						
		355					360					365									
Lys	Ile	Tyr	Asn	Val	Gln	Asn	Arg	Lys	Ile	Tyr	Leu	Ser	Asn	Val	Tyr						
	370					375					380										
Thr	Pro	Val	Thr	Ala	Asn	Ile	Leu	Asp	Asp	Asn	Val	Tyr	Asp	Ile	Gln						
385					390					395					400						
Asn	Gly	Phe	Asn	Ile	Pro	Lys	Ser	Asn	Leu	Asn	Val	Leu	Phe	Met	Gly						
				405					410					415							
Gln	Asn	Leu	Ser	Arg	Asn	Pro	Ala	Leu	Arg	Lys	Val	Asn	Pro	Glu	Asn						
			420					425					430								
Met	Leu	Tyr	Leu	Phe	Thr	Lys	Phe	Cys	Val	Asp	Ala	Ile	Asp	Gly	Arg						
	435						440					445									
Phe	Gly	Gly	Phe	Thr	Gly	Ala	Arg	Lys	Ser	Ala	Arg	Lys	Arg	Lys	Asn						
	450					455					460										
Gln	Ala	Leu	Ala	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly						
465					470					475					480						
Gly	Gly	Ser	Ala	Leu	Val	Leu	Gln	Cys	Arg	Glu	Leu	Leu	Val	Lys	Asn						
				485					490					495							
Thr	Asp	Leu	Pro	Phe	Ile	Gly	Asp	Ile	Ser	Asp	Val	Lys	Thr	Asp	Ile						
		500						505					510								

ES 2 607 789 T3

Phe Leu Arg Lys Asp Ile Asn Glu Glu Thr Glu Val Ile Tyr Tyr Pro
 515 520 525

Asp Asn Val Ser Val Asp Gln Val Ile Leu Ser Lys Asn Thr Ser Glu
 530 535 540

His Gly Gln Leu Asp Leu Leu Tyr Pro Ser Ile Asp Ser Glu Ser Glu
 545 550 555 560

Ile Leu Pro Gly Glu Asn Gln Val Phe Tyr Asp Asn Arg Thr Gln Asn
 565 570 575

Val Asp Tyr Leu Asn Ser Tyr Tyr Tyr Leu Glu Ser Gln Lys Leu Ser
 580 585 590

Asp Asn Val Glu Asp Phe Thr Phe Thr Arg Ser Ile Glu Glu Ala Leu
 595 600 605

Asp Asn Ser Ala Lys Val Tyr Thr Tyr Phe Pro Thr Leu Ala Asn Lys
 610 615 620

Val Asn Ala Gly Val Gln Gly Gly Leu Phe Leu Met Trp Ala Asn Asp
 625 630 635 640

Val Val Glu Asp Phe Thr Thr Asn Ile Leu Arg Lys Asp Thr Leu Asp
 645 650 655

Lys Ile Ser Asp Val Ser Ala Ile Ile Pro Tyr Ile Gly Pro Ala Leu
 660 665 670

Asn Ile Ser Asn Ser Val Arg Arg Gly Asn Phe Thr Glu Ala Phe Ala
 675 680 685

Val Thr Gly Val Thr Ile Leu Leu Glu Ala Phe Pro Glu Phe Thr Ile
 690 695 700

Pro Ala Leu Gly Ala Phe Val Ile Tyr Ser Lys Val Gln Glu Arg Asn
 705 710 715 720

Glu Ile Ile Lys Thr Ile Asp Asn Cys Leu Glu Gln Arg Ile Lys Arg
 725 730 735

Trp Lys Asp Ser Tyr Glu Trp Met Met Gly Thr Trp Leu Ser Arg Ile
 740 745 750

ES 2 607 789 T3

Ile Thr Gln Phe Asn Asn Ile Ser Tyr Gln Met Tyr Asp Ser Leu Asn
755 760 765

Tyr Gln Ala Gly Ala Ile Lys Ala Lys Ile Asp Leu Glu Tyr Lys Lys
770 775 780

Tyr Ser Gly Ser Asp Lys Glu Asn Ile Lys Ser Gln Val Glu Asn Leu
785 790 795 800

Lys Asn Ser Leu Asp Val Lys Ile Ser Glu Ala Met Asn Asn Ile Asn
805 810 815

Lys Phe Ile Arg Glu Cys Ser Val Thr Tyr Leu Phe Lys Asn Met Leu
820 825 830

Pro Lys Val Ile Asp Glu Leu Asn Glu Phe Asp Arg Asn Thr Lys Ala
835 840 845

Lys Leu Ile Asn Leu Ile Asp Ser His Asn Ile Ile Leu Val Gly Glu
850 855 860

Val Asp Lys Leu Lys Ala Lys Val Asn Asn Ser Phe Gln Asn Thr Ile
865 870 875 880

Pro Phe Asn Ile Phe Ser Tyr Thr Asn Asn Ser Leu Leu Lys Asp Ile
885 890 895

Ile Asn Glu Tyr Phe Asn Leu Asp
900

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una proteína de fusión polipeptídica para su uso en la prevención o supresión de un estado doloroso específico en un individuo, en donde dicho estado doloroso se selecciona del grupo que consiste en: dolor neuropático, dolor inflamatorio, cefalalgia, dolor somático, dolor visceral y dolor referido, y en donde dicha proteína de fusión polipeptídica comprende:
- a. una proteasa no citotóxica, o un fragmento de la misma, proteasa o fragmento de proteasa que es capaz de dividir una proteína del aparato de fusión exocitótico de un aferente sensorial nociceptivo; en donde la proteasa no citotóxica comprende una cadena L de neurotoxina clostridial o una proteasa de IgA;
- 10 b. un resto de guiado que es capaz de unirse a un sitio de unión en el aferente sensorial nociceptivo, sitio de unión que es capaz de experimentar endocitosis para incorporarse en un endosoma en el aferente sensorial nociceptivo en donde el resto de guiado se selecciona del grupo que consiste en: un opioide, nociceptina; β -endorfina, endomorfina-1, endomorfina-2, dinorfina, metencefalina, leu-encefalina, galanina y péptido PAR-2;
- 15 c. un sitio de escisión de la proteasa en el que la proteína de fusión puede ser escindida por una proteasa, en donde el sitio de escisión de la proteasa está situado entre la proteasa no citotóxica o fragmento de la misma y el resto de guiado; y
- d. un dominio de translocación peptídico que es capaz de translocar la proteasa o fragmento de proteasa desde el interior de un endosoma, a través de la membrana endosómica y al citosol del aferente sensorial nociceptivo;
- en donde el resto de guiado está situado entre el sitio de escisión de la proteasa y el dominio de translocación, y en donde el resto de guiado y el sitio de escisión de la proteasa están separados por cero residuos de aminoácidos.
- 20 2. Una proteína de fusión polipeptídica para su uso según la reivindicación 1, en donde el dominio de translocación comprende una cadena H de neurotoxina clostridial o un fragmento de la misma.
3. Una proteína de fusión polipeptídica para su uso según cualquier reivindicación precedente, en donde el resto de guiado se une a un receptor ORL₁.
- 25 4. Una proteína de fusión polipeptídica para su uso según cualquier reivindicación precedente, en donde el resto de guiado tiene al menos el 80% de homología con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID No. 38 o un fragmento de la misma; SEQ ID No. 40 o un fragmento de la misma; SEQ ID No. 42 o un fragmento de la misma; SEQ ID No. 44 o un fragmento de la misma; SEQ ID No. 46 o un fragmento de la misma; SEQ ID No. 48 o un fragmento de la misma o SEQ ID No. 50 o un fragmento de la misma.
- 30 5. Una proteína de fusión polipeptídica para su uso según cualquier reivindicación precedente, en donde la proteína de fusión polipeptídica comprende una secuencia polipeptídica según una SEQ ID NO seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 52, 59, 61, 64, 67, 69, 71, 73, 76, 79, 82, 85 u 88.
6. Una proteína de fusión polipeptídica para su uso según cualquier reivindicación precedente, en donde la proteína de fusión polipeptídica está en la forma de un polipéptido bicatenario en donde:
- 35 a. la primera cadena comprende la proteasa no citotóxica, o un fragmento constitutivo de la misma;
- b. la segunda cadena comprende el RG y los componentes de translocación; y
- las cadenas primera y segunda están ligadas entre sí por enlaces disulfuro.
- 40 7. Una proteína de fusión polipeptídica para su uso según cualquier reivindicación precedente, en donde el dolor neuropático se selecciona del grupo que consiste en: neuralgia; desaferenciación; un síndrome de dolor regional complejo; y neuropatía.
8. Una proteína de fusión polipeptídica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el dolor inflamatorio se selecciona de un dolor asociado con un estado inflamatorio seleccionado del grupo que consiste en: trastorno artrítico; enfermedad autoinmunitaria; trastorno de los tejidos conjuntivos; lesión; infección; neuritis; o inflamación articular.
- 45 9. Una proteína de fusión polipeptídica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la cefalalgia se selecciona del grupo que consiste en: cefalea muscular/miogénica; cefalea vascular; cefalea por alta presión arterial; cefalea de tracción e inflamatoria; cefalea hormonal; cefalea de rebote; cefalea por sinusitis crónica; cefalea orgánica; o cefalea ictal.
- 50 10. Una proteína de fusión polipeptídica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el dolor somático se selecciona del grupo que consiste en: tensión muscular excesiva; trastorno por movimientos repetitivos; trastorno muscular; mialgia; infección; o fármacos.

11. Una proteína de fusión polipeptídica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el dolor visceral se selecciona del grupo que consiste en: dolor visceral funcional; inflamación gastrointestinal crónica; dolor autoinmunitario; dolor visceral orgánico; o dolor visceral inducido por el tratamiento.
- 5 12. Una proteína de fusión polipeptídica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el dolor referido se selecciona del grupo que consiste en: hernia de disco intervertebral; o isquemia miocárdica.

Figura 1

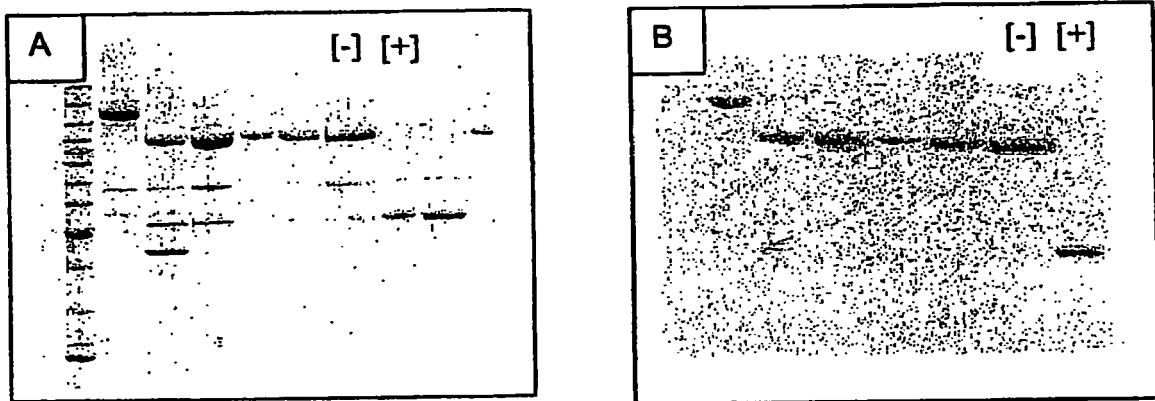


Figura 2

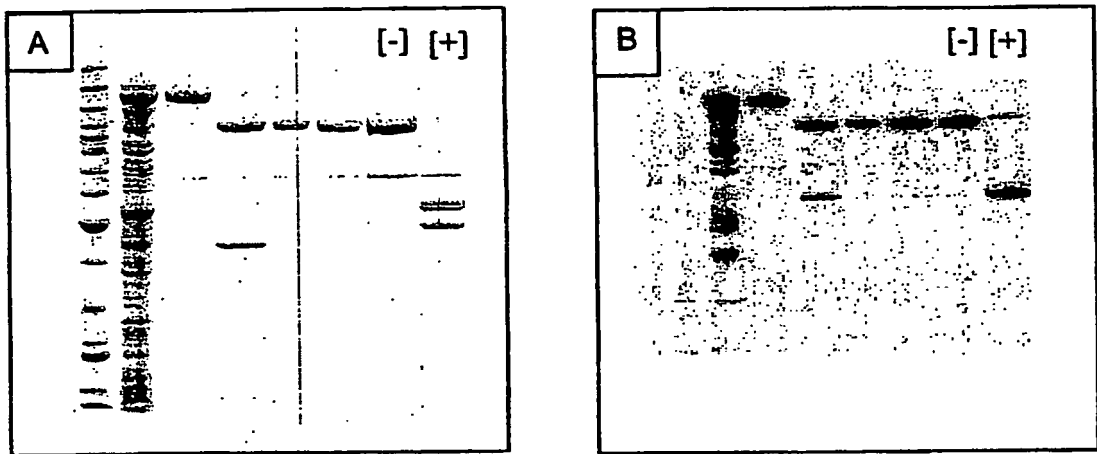


Figura 3

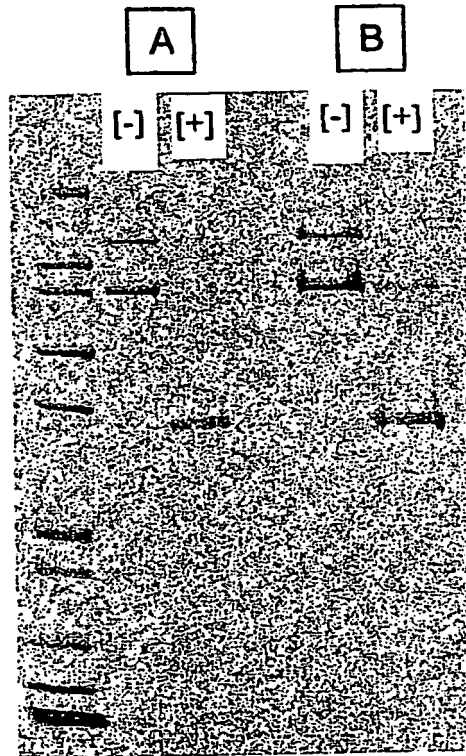


Figura 4

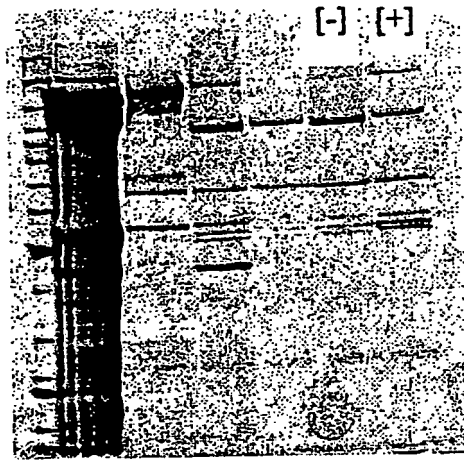


Figura 5

Ensayo de competencia: fusiones de nociceptina-LHN/A con respecto a [3H]-nociceptina 1 nM en GRDe (4°C)

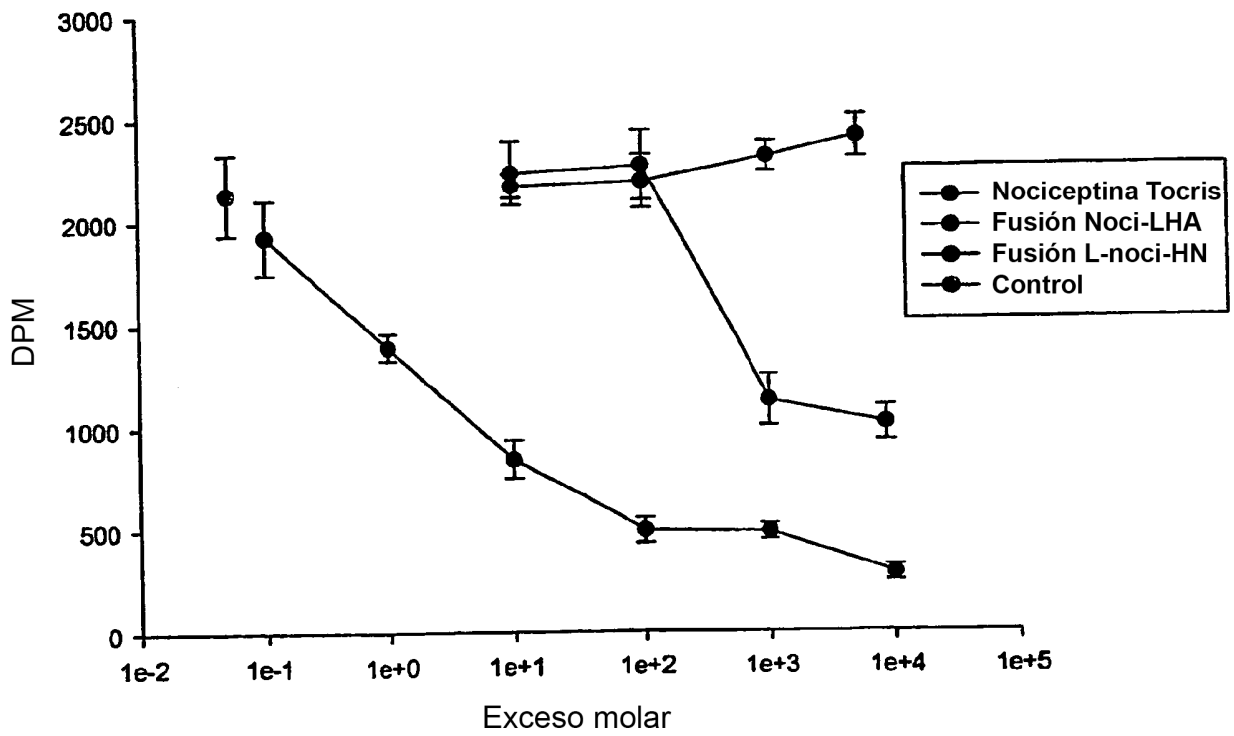


Figura 6

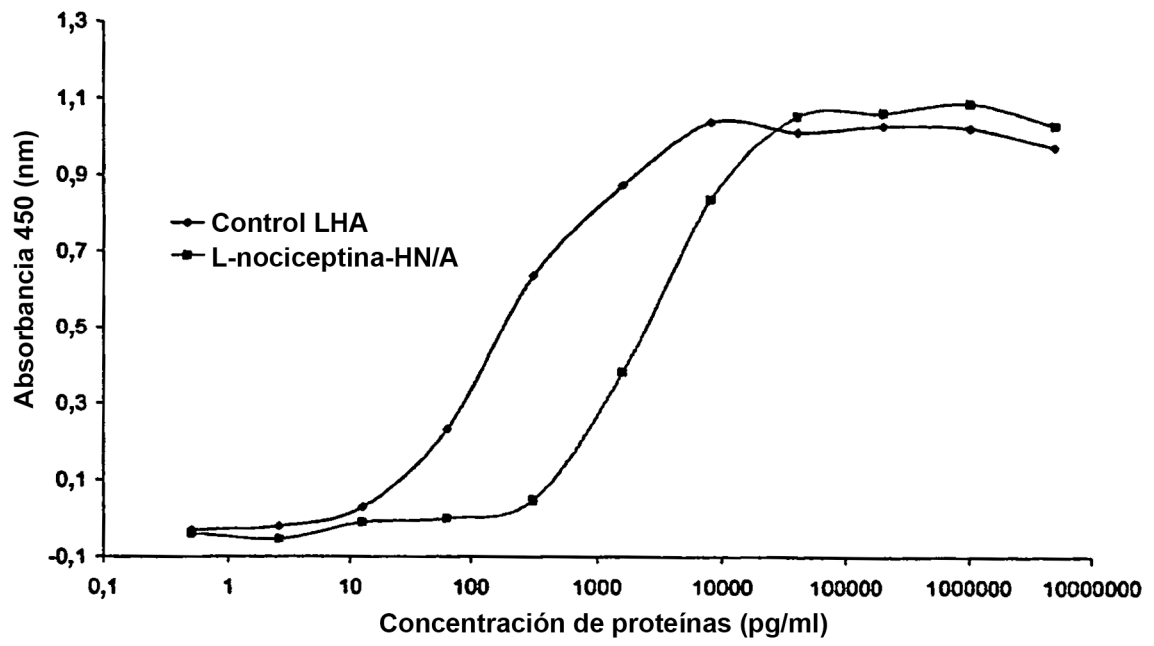


Figura 7

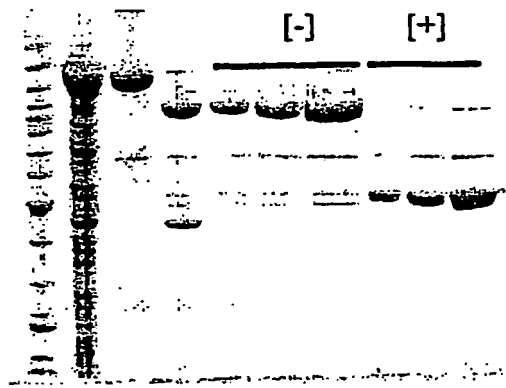


Figura 8

Ensayo de competencia: fusiones de CPN con respecto a [3H]-nociceptina 1 nM en GRDe durante 1 hora a 4°C

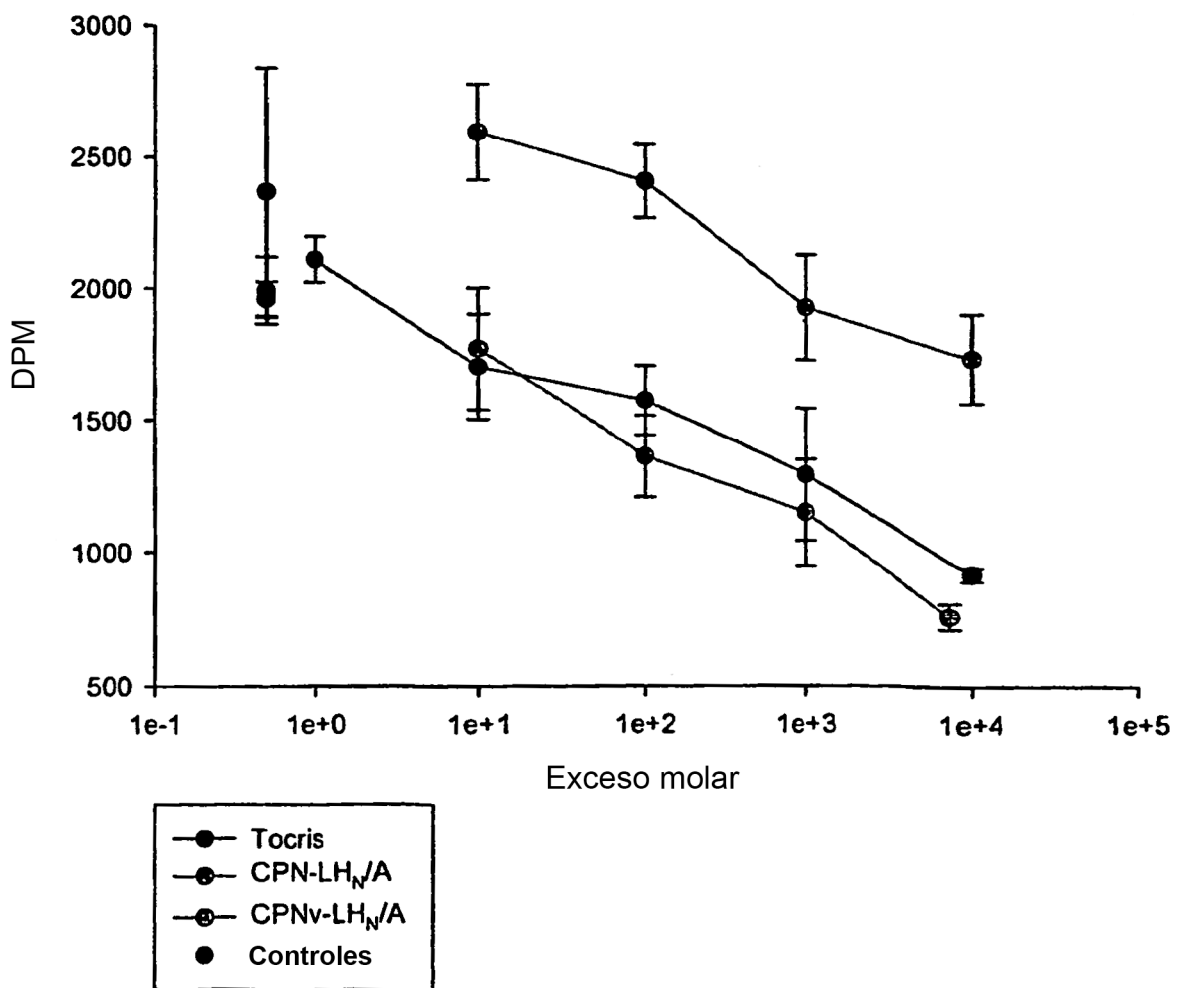


Figura 9

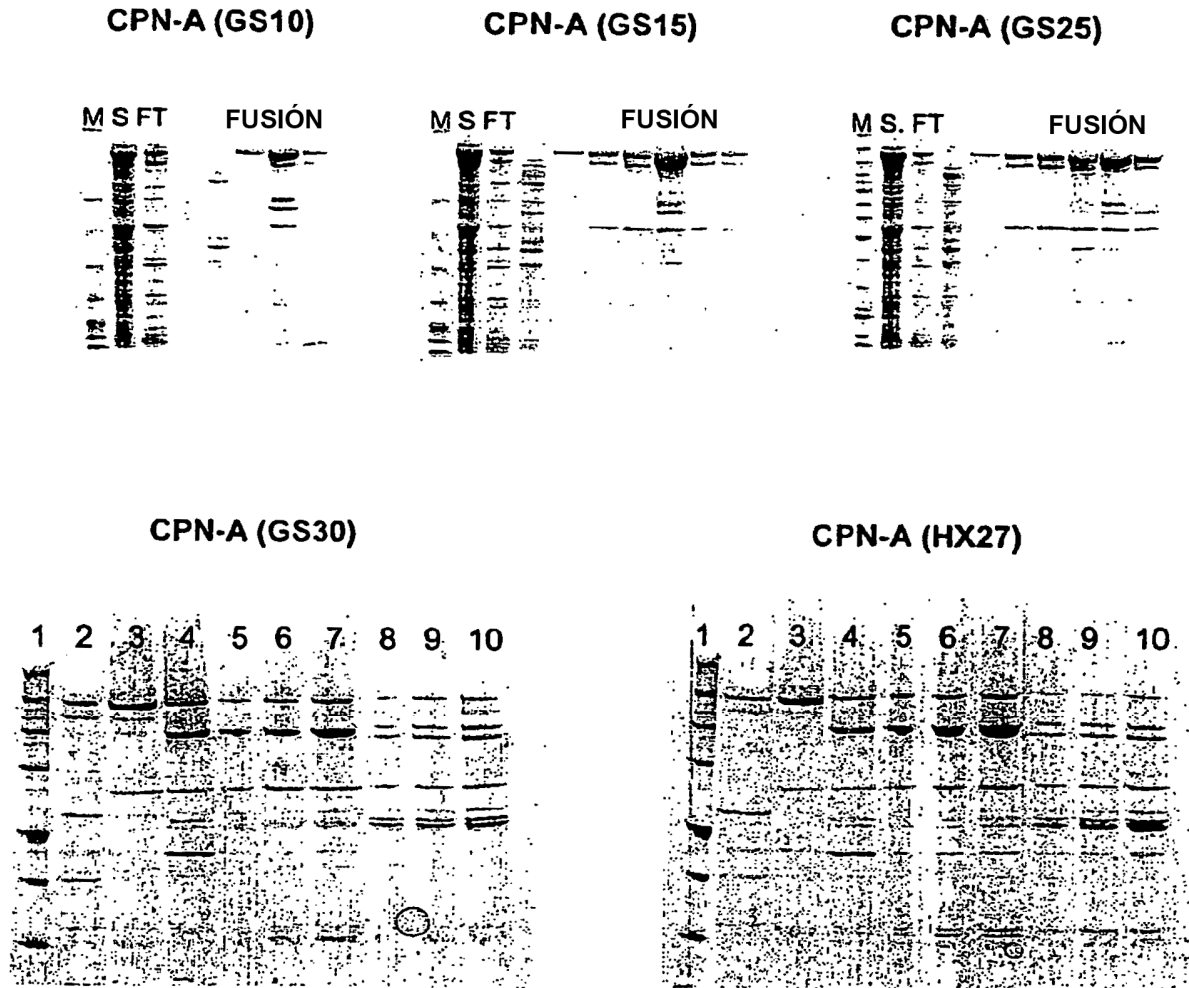


Figura 10

CPN-A en GRDe durante 1 día

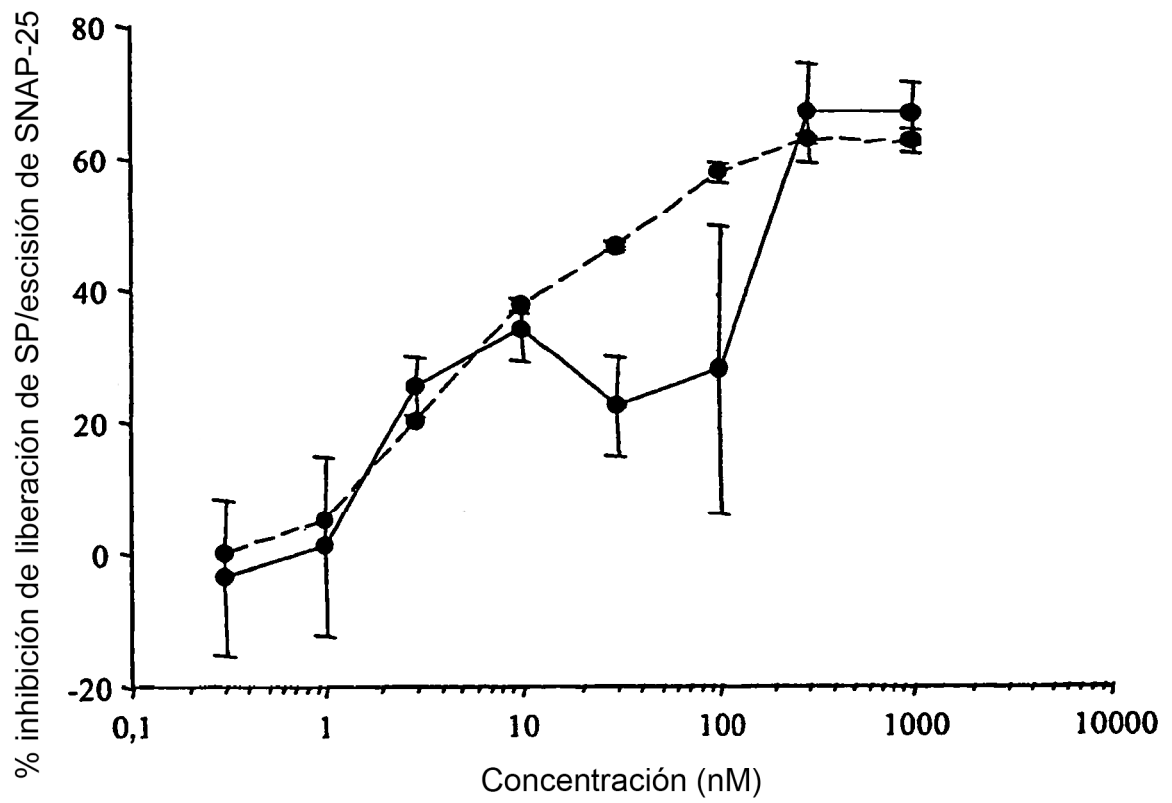


Figura 11

Duración de acción después de exposición a GRDe durante 1 día

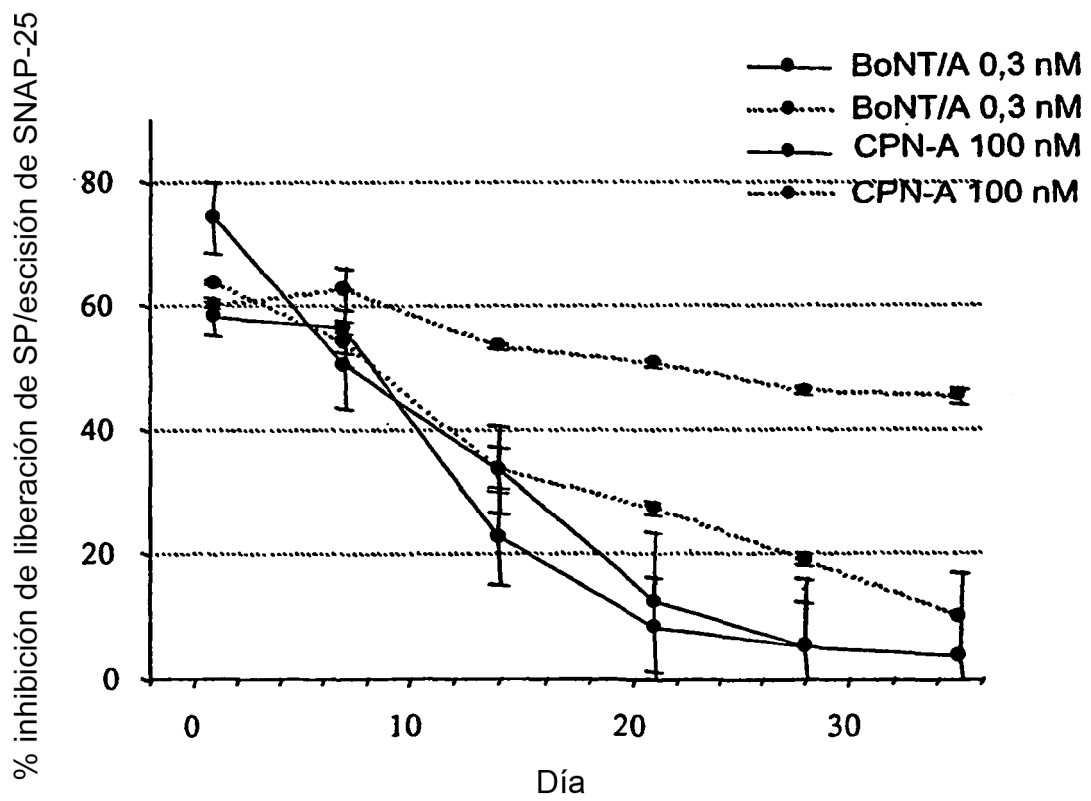


Figura 12

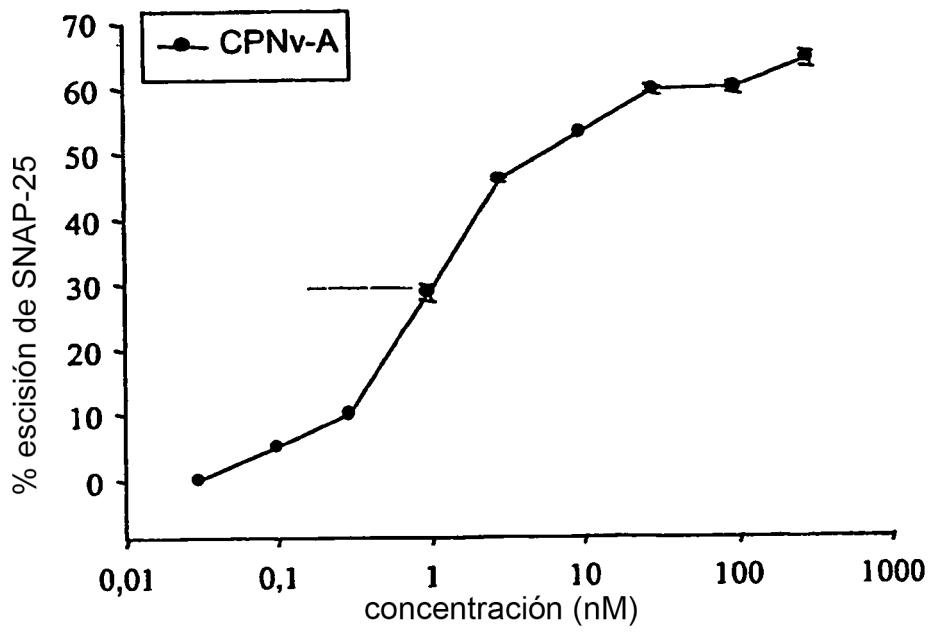


Figura 13

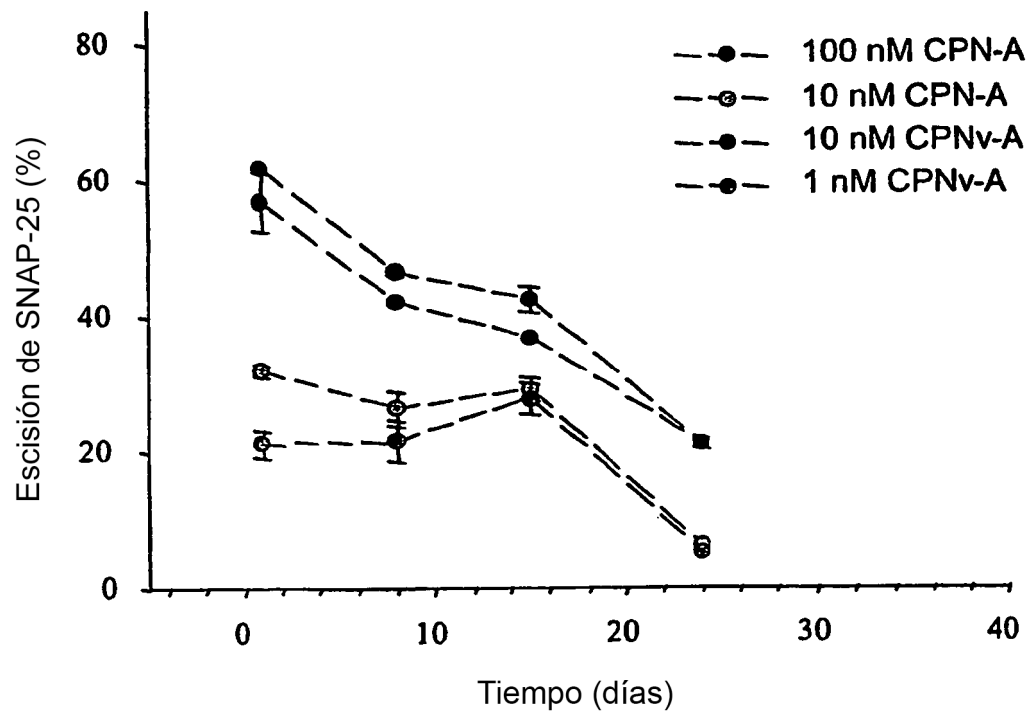


Figura 14

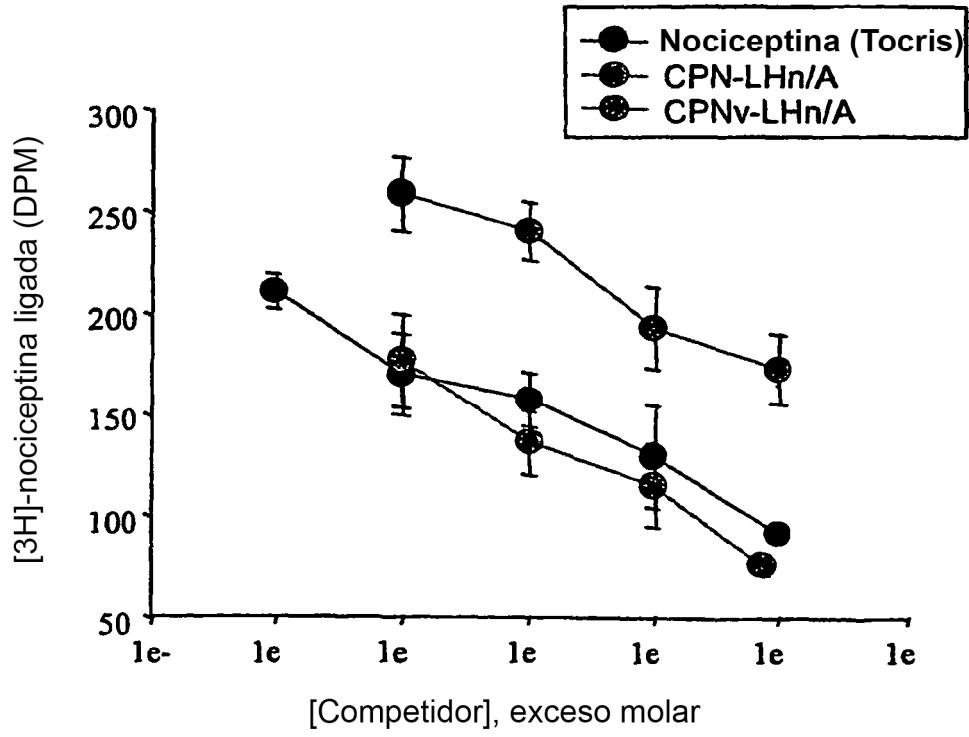


Figura 15

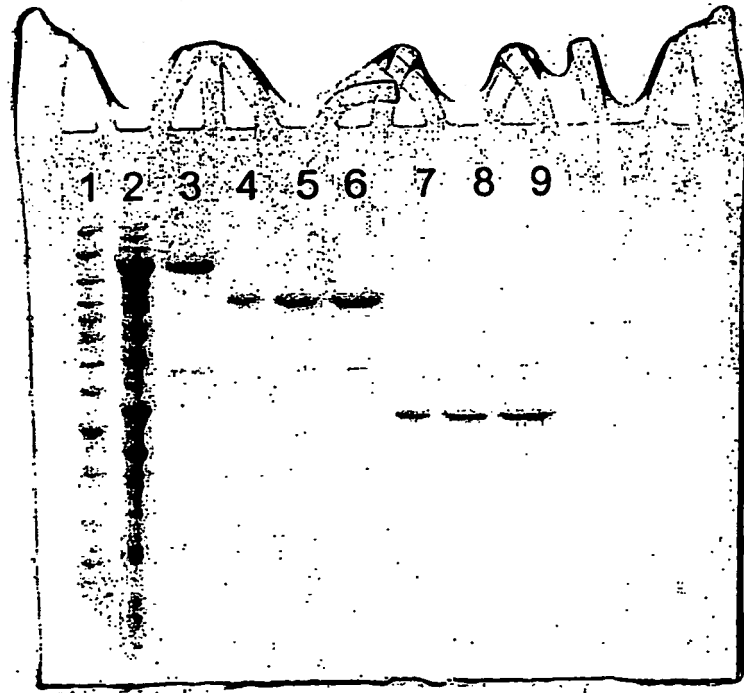


Figura 16

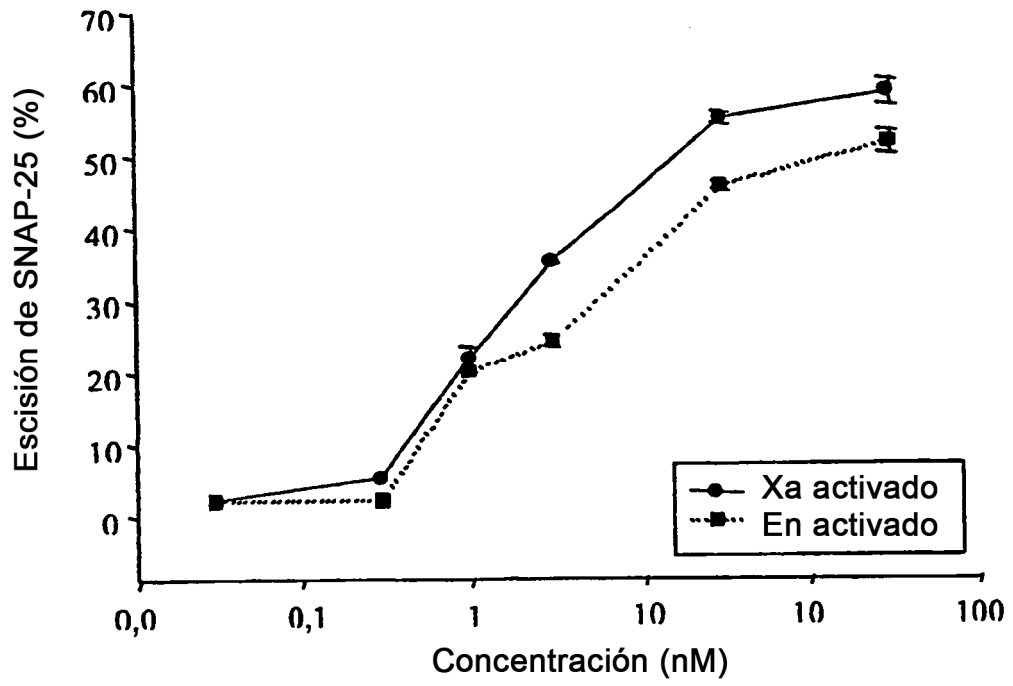


Figura 17

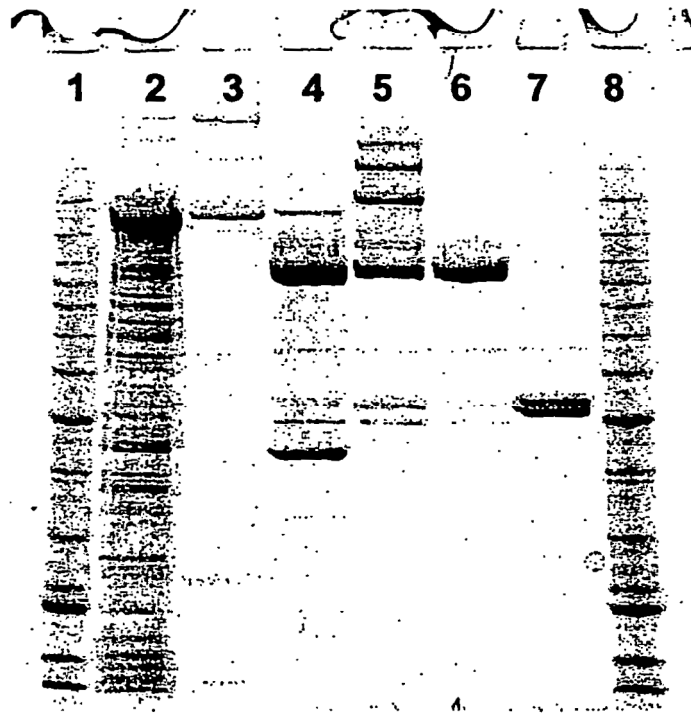


Figura 18

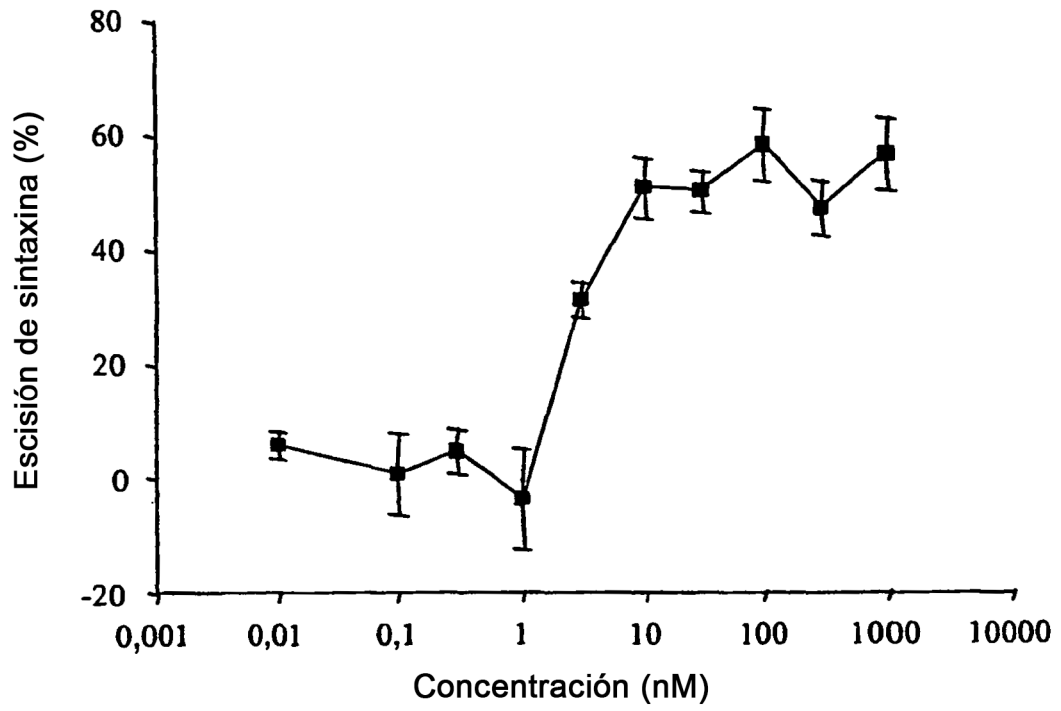


Figura 19

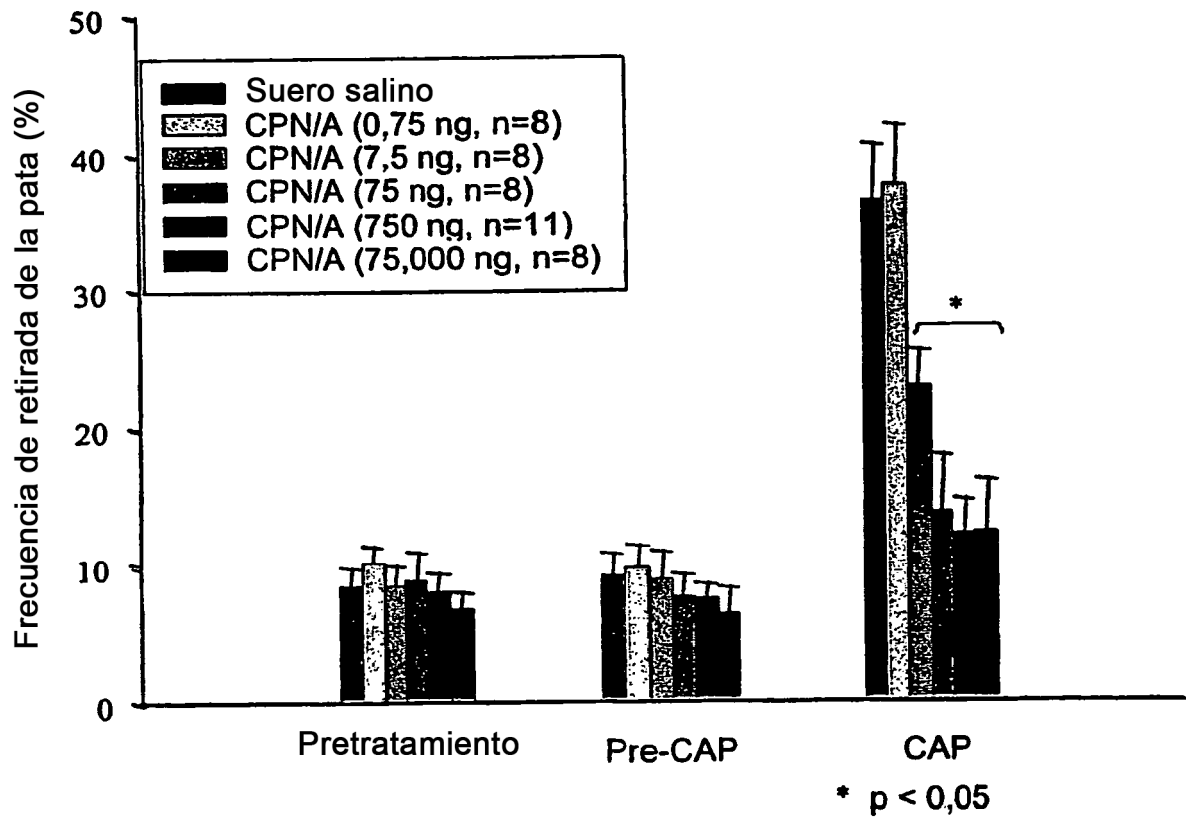


Figura 20

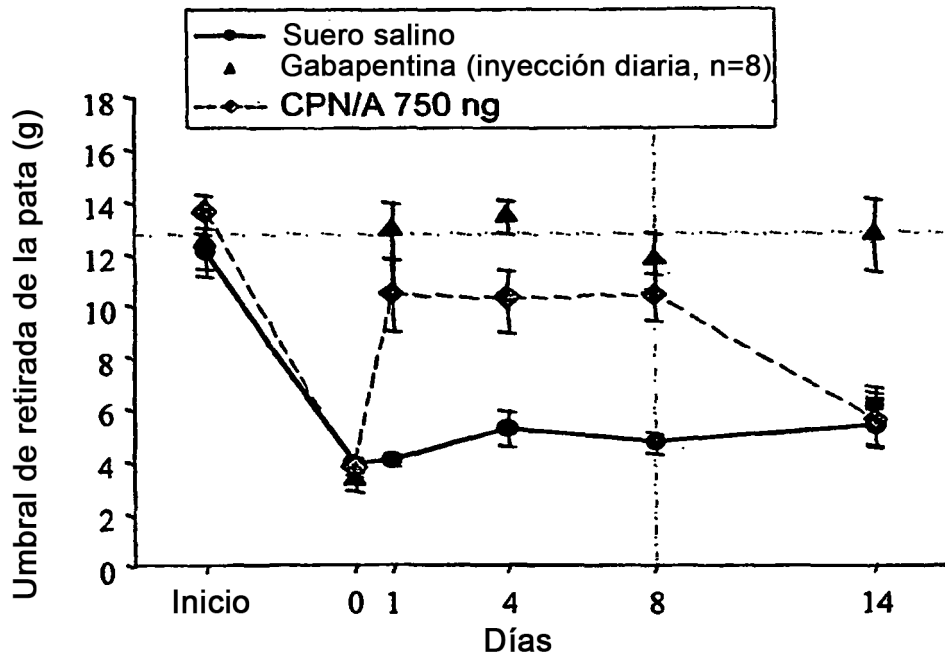


Figura 21

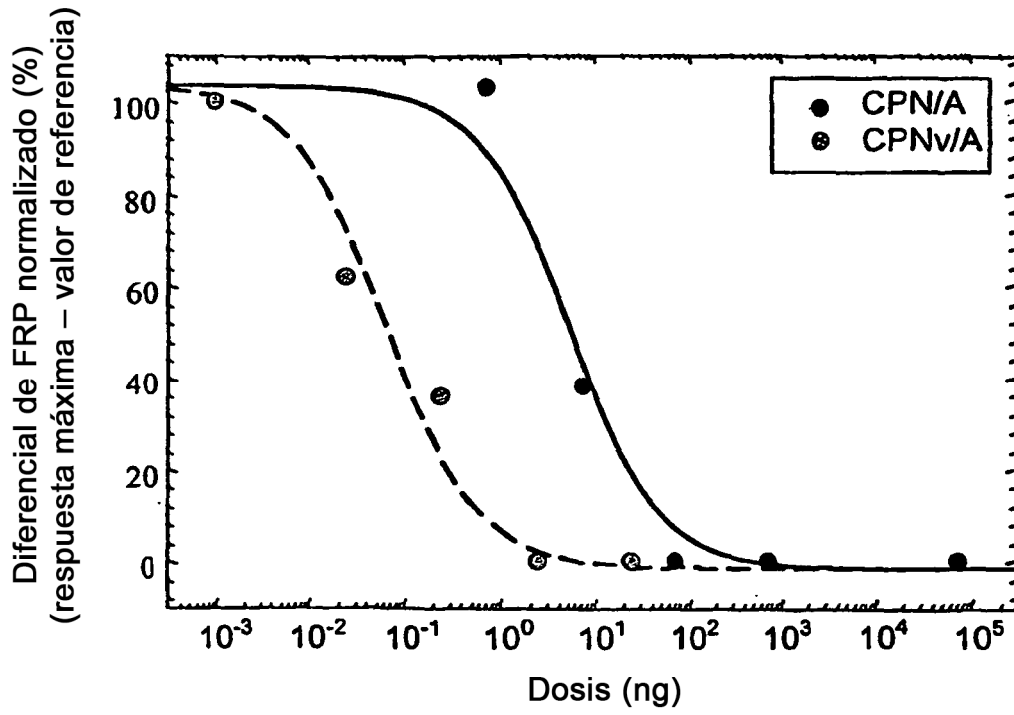


Figura 22

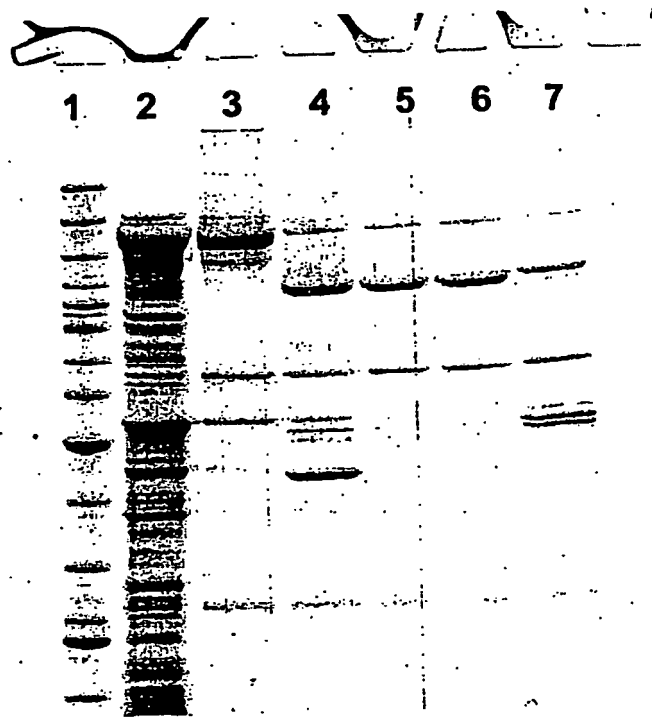


Figura 23

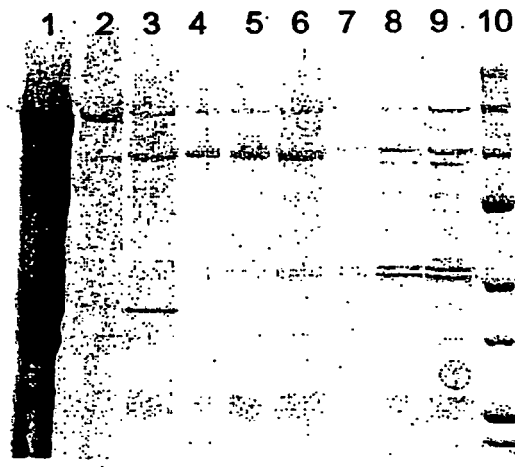


Figura 24

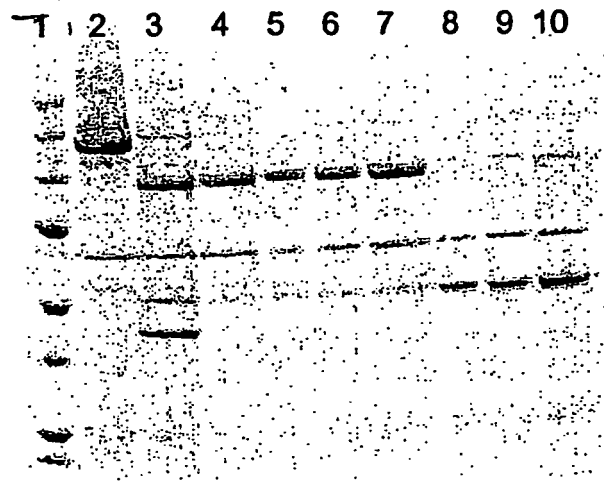


Figura 25

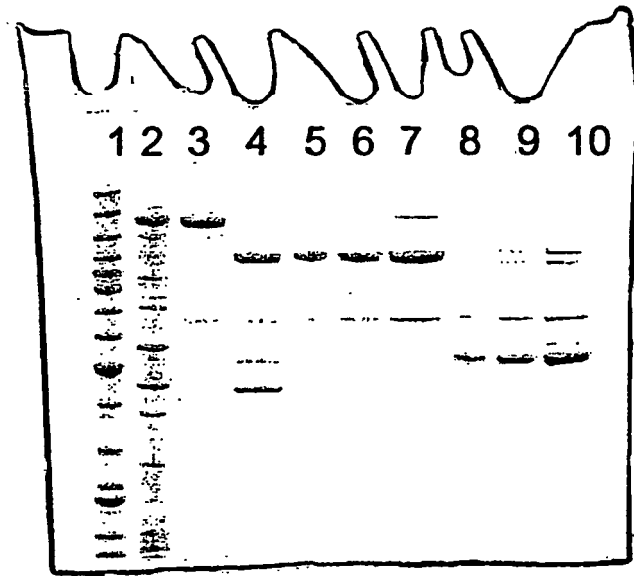


Figura 26

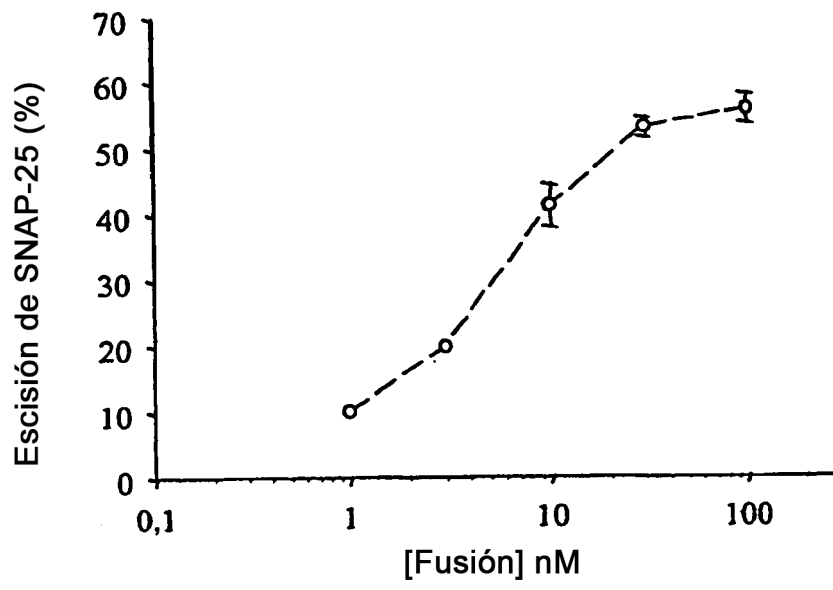


Figura 27

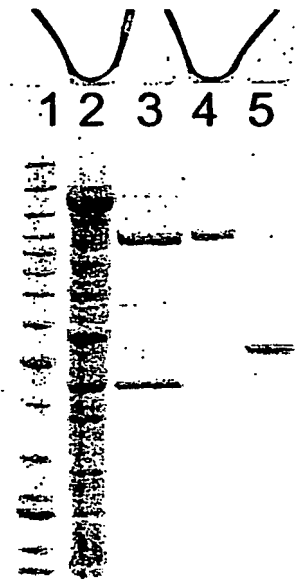


Figura 28

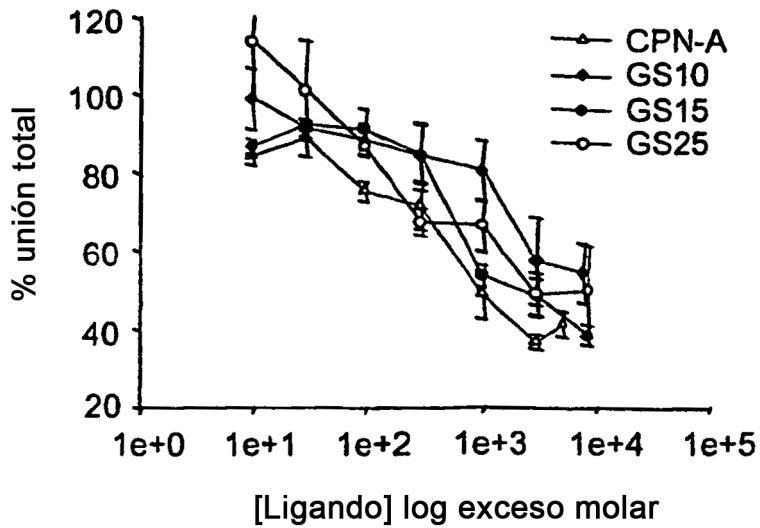
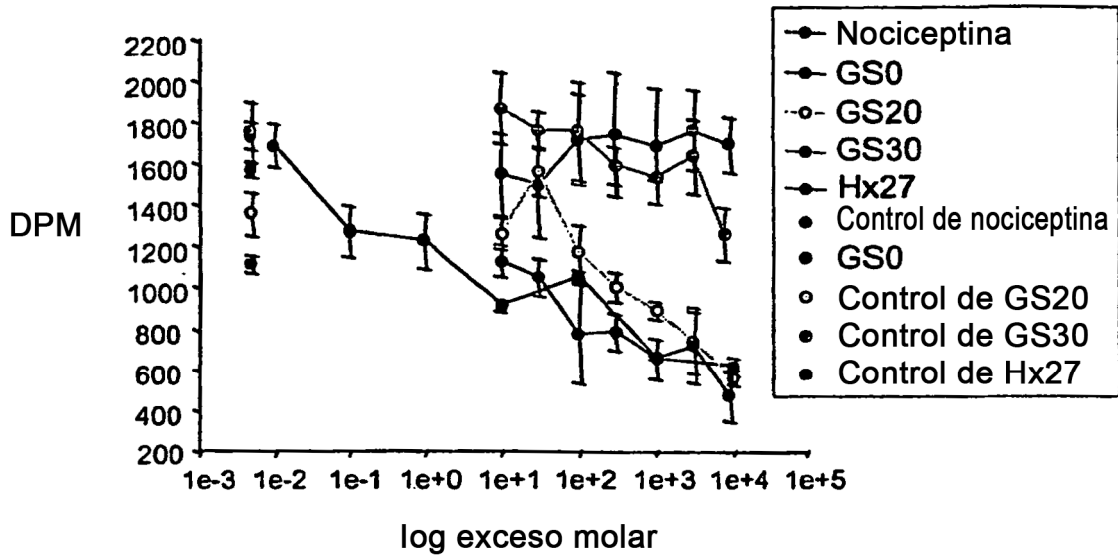


Figura 29

