

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 780**

51 Int. Cl.:

C07K 16/28 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.09.2010** **PCT/US2010/048034**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.03.2011** **WO2011031695**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.09.2010** **E 10754387 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016** **EP 2475684**

54 Título: **Anticuerpos humanos de alta afinidad contra el receptor activado por proteasa 2 humano**

30 Prioridad:

09.09.2009 US 240783 P

26.03.2010 US 317839 P

16.09.2009 US 242821 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.04.2017

73 Titular/es:

REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

(100.0%)

**777 Old Saw Mill River Road
Tarrytown, NY 10591, US**

72 Inventor/es:

MACDONALD, LYNN;

MURPHY, ANDREW J.;

PAPADOPOULOS, NICHOLAS J.;

MORRA, MARC R.;

SALZLER, ROBERT R. y

LACROIX-FRALISH, MICHAEL L.

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 609 780 T3

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

DESCRIPCIÓN

Anticuerpos humanos de alta afinidad contra el receptor activado por proteasa 2 humano

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a anticuerpos y a fragmentos de unión al antígeno de los mismos, que son específicos para el receptor activado por proteasa 2 (PAR-2).

10 **Antecedentes**

Los receptores activados por proteasa ("PAR") son una familia de receptores acoplados a proteínas G con siete transmembranales. Entre los receptores acoplados a proteínas G con siete transmembranales, los PAR tienen un modo de activación único; es decir, los PAR son activados por una escisión proteolítica en el amino terminal, para generar un nuevo dominio N terminal que sirve como "ligando anclado." El ligando anclado interactúa con el bucle extracelular 2 del receptor, dando así como resultado la activación del receptor. Actualmente existen cuatro miembros conocidos de la familia PAR, denominados PAR-1, PAR-2, PAR-3 y PAR-4.

El PAR-2 también se conoce como "C140" (documento US 5.874.400). Los PAR-2 tanto humanos como murinos comparten el dominio de escisión de la proteasa SKGRSLIG (los residuos 6-13 de la SEQ ID NO: 852 y los residuos 8-15 de la SEQ ID NO: 856). Esta secuencia es escindida entre los residuos R y S por diversas proteasas tales como la tripsina, así como la tripsina de los mastocitos, el complejo factor tisular/factor VIIa y factor Xa, la proteinasa de neutrófilos 3 (PR-3), la elastasa de leucocitos humana y las proteasas procedentes de organismos patógenos.

La actividad del PAR-2 ha sido implicada o asociada con diversas enfermedades y afecciones que incluyen enfermedades inflamatorias, dolor, afecciones gastrointestinales, enfermedades neurológicas y trastornos cardiovasculares (véase, por ejemplo, Linder et al., 2000, J. Immunol. 165: 6504-6510; Vergnolle et al., 2001, Nature Medicine 7: 821-826; Cenac et al., 2007, J. Clin. Investigation 117: 636-647; Vergnolle, 2004, British J. Pharmacol. 141: 1264-1274; Knight et al., 2001, J. Allergy Clin. Immunol. 108: 797-803; Schmidlin et al., 2002, J. Immunol. 169: 5315-5321). Los anticuerpos que se unen al PAR-2 tienen el potencial de antagonizar la actividad del PAR-2 *in vivo*. Los anticuerpos anti-PAR-2 son por lo tanto potencialmente útiles para el tratamiento y/o la mejora de diversas afecciones patológicas.

Los anticuerpos que se unen al PAR-2 y algunos de los usos terapéuticos de los mismos, se mencionan en el documento US 5.874.400, en el documento US 2007/0237759, en el documento WO 2009/005726 y en el documento US 2010/0119506. No obstante, sigue habiendo una necesidad en la materia de nuevos agentes moduladores del PAR-2, incluyendo anticuerpos anti-PAR-2, que pueden usarse para el tratamiento de las enfermedades y de las afecciones mediadas por el PAR-2.

40 **Sumario breve de la invención**

La presente invención proporciona anticuerpos humanos según se definen en las reivindicaciones que se unen al PAR-2 humano. Los anticuerpos de la invención son útiles, entre otros, para la inhibición de la señalización mediada por el PAR-2 y para el tratamiento de las enfermedades y de los trastornos causados por, o relacionados con, la activación del PAR-2.

La presente invención incluye anticuerpos que interactúan con la región N terminal del PAR-2 y bloquean la escisión proteolítica en el sitio de escisión de la proteasa del PAR-2 activador (según se define en el presente documento) pero no bloquea la escisión proteolítica en uno o más de los sitios de escisión de la proteasa no activadores. Según ciertas realizaciones, los anticuerpos anti-PAR-2 que muestran dichas propiedades de bloqueo de la escisión proteolítica interactúan con aminoácidos específicos en las proximidades del sitio de escisión de la proteasa del PAR-2 activador. Por ejemplo, la presente invención proporciona anticuerpos anti-PAR-2 con una actividad de bloqueo de la escisión de la proteasa y que interactúan con la Val-42 y la Asp-43 del PAR-2 humano (SEQ ID NO: 851) y que pueden interactuar adicionalmente con uno o más residuos del PAR-2 humano seleccionados entre el grupo que consiste en la Ser-37, la Leu-38, la Ile-39, la Gly-40 y la Gly-44.

Según algunas realizaciones, los anticuerpos anti-PAR-2 de la presente invención se unen específicamente al PAR-2 humano y al PAR-2 de mono, pero no se unen a al menos un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en el PAR-2 de ratón, de rata, de conejo, de perro y de cerdo. La presente invención también incluye anticuerpos que son capaces de inhibir o de atenuar la activación proteolítica del PAR-2 pero que no bloquean la escisión proteolítica del PAR-2. En el presente documento se describen algunos ejemplos de métodos para la medición/evaluación de la capacidad de un anticuerpo para bloquear la escisión o la activación proteolítica del PAR-2.

Los anticuerpos de la invención pueden ser completos (por ejemplo, un anticuerpo IgG1 o IgG4) o pueden comprender únicamente una porción de unión al antígeno (por ejemplo, un fragmento Fab, F(ab')₂ o scFv) y pueden

estar modificados para que afecten a la funcionalidad, por ejemplo, para la eliminación de funciones efectoras residuales (Reddy et al., 2000, J. Immunol. 164: 1925-1933).

En el presente documento se describe un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo que comprende una región variable de la cadena pesada (HCVR) que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2, 18, 22, 26, 42, 46, 50, 66, 70, 74, 90, 94, 98, 114, 118, 122, 138, 142, 146, 162, 166, 170, 186, 190, 194, 210, 214, 218, 234, 238, 242, 258, 262, 266, 282, 286, 290, 306, 310, 314, 330, 334, 338, 354, 358, 362, 378, 382, 386, 402, 406, 410, 426, 430, 434, 450, 454, 458, 474, 478, 482, 498, 502, 506, 522, 526, 530, 546, 550, 554, 570, 574, 578, 594, 598, 602, 618, 622, 626, 642, 646, 650, 666, 670, 674, 690, 694, 698, 714, 718, 722, 738, 742, 746, 762, 766, 770, 786, 790, 794, 810, 814, 818, 834 y 838, o una secuencia sustancialmente similar de las mismas, que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad en la secuencia. El anticuerpo o la porción de unión al antígeno de un anticuerpo puede comprender una HCVR que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 98, 146, 338 y 714.

En el presente documento también se describe un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo que comprende una región variable de la cadena ligera (LCVR) que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 10, 20, 24, 34, 44, 48, 58, 68, 72, 82, 92, 96, 106, 116, 120, 130, 140, 144, 154, 164, 168, 178, 188, 192, 202, 212, 216, 226, 236, 240, 250, 260, 264, 274, 284, 288, 298, 308, 312, 322, 332, 336, 346, 356, 360, 370, 380, 384, 394, 404, 408, 418, 428, 432, 442, 452, 456, 466, 476, 480, 490, 500, 504, 514, 524, 528, 538, 548, 552, 562, 572, 576, 586, 596, 600, 610, 620, 624, 634, 644, 648, 658, 668, 672, 682, 692, 696, 706, 716, 720, 730, 740, 744, 754, 764, 768, 778, 788, 792, 802, 812, 816, 826, 836 y 840, o una secuencia sustancialmente similar de las mismas, que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad en la secuencia. El anticuerpo o la porción de unión al antígeno de un anticuerpo puede comprender una LCVR que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 106, 154, 346 y 692.

En el presente documento también se describe un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que comprende un par de secuencias HCVR y LCVR (HCVR/LCVR) seleccionado entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2/10, 18/20, 22/24, 26/34, 42/44, 46/48, 50/58, 66/68, 70/72, 74/82, 90/92, 94/96, 98/106, 114/116, 118/120, 122/130, 138/140, 142/144, 146/154, 162/164, 166/168, 170/178, 186/188, 190/192, 194/202, 210/212, 214/216, 218/226, 234/236, 238/240, 242/250, 258/260, 262/264, 266/274, 282/284, 286/288, 290/298, 306/308, 310/312, 314/322, 330/332, 334/336, 338/346, 354/356, 358/360, 362/370, 378/380, 382/384, 386/394, 402/404, 406/408, 410/418, 426/428, 430/432, 434/442, 450/452, 454/456, 458/466, 474/476, 478/480, 482/490, 498/500, 502/504, 506/514, 522/524, 526/528, 530/538, 546/548, 550/552, 554/562, 570/572, 574/576, 578/586, 594/596, 598/600, 602/610, 618/620, 622/624, 626/634, 642/644, 646/648, 650/658, 666/668, 670/672, 674/682, 690/692, 694/696, 698/706, 714/716, 714/692, 718/720, 722/730, 738/740, 742/744, 746/754, 762/764, 766/768, 770/778, 786/788, 790/792, 794/802, 810/812, 814/816, 818/826, 834/836 y 838/840. El anticuerpo o un fragmento del mismo puede comprender una HCVR y una LCVR seleccionadas entre el par de secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 98/106, 146/154, 338/346 y 714/692.

En el presente documento también se describe un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo que comprende un dominio de la cadena pesada CDR3 (HCDR3) que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 8, 32, 56, 80, 104, 128, 152, 176, 200, 224, 248, 272, 296, 320, 344, 368, 392, 416, 440, 464, 488, 512, 536, 560, 584, 608, 632, 656, 680, 704, 728, 752, 776, 800 y 824, o una secuencia sustancialmente similar de las mismas, que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad en la secuencia; y un dominio de la cadena ligera CDR3 (LCDR3) que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 16, 40, 64, 88, 112, 136, 160, 184, 208, 232, 256, 280, 304, 328, 352, 376, 400, 424, 448, 472, 496, 520, 544, 568, 592, 616, 640, 664, 688, 712, 736, 760, 784, 808 y 832, o una secuencia sustancialmente similar de las mismas, que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad en la secuencia.

El anticuerpo o la porción de unión al antígeno de un anticuerpo puede comprender un par de secuencias de aminoácidos de HCDR3/LCDR3 seleccionado entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 8/16, 32/40, 56/64, 80/88, 104/112, 128/136, 152/160, 176/184, 200/208, 224/232, 248/256, 272/280, 296/304, 320/328, 344/352, 368/376, 392/400, 416/424, 440/448, 464/472, 488/496, 512/520, 536/544, 560/568, 584/592, 608/616, 632/640, 656/664, 680/688, 704/712, 728/736, 752/760, 776/784, 800/808 y 824/832. El anticuerpo o la porción de unión al antígeno de un anticuerpo puede comprender un par de secuencias de aminoácidos HCDR3/LCDR3 seleccionado entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 104/112, 152/160, 344/352 y 704/712. Algunos ejemplos no limitantes de anticuerpos anti-PAR-2 que tienen estos pares HCDR3/LCDR3 son los anticuerpos denominados H4H588N, H4H591 N, H4H618N y H4H581 P, respectivamente.

En el presente documento también se describe un anticuerpo o un fragmento del mismo que comprende adicionalmente un dominio de la cadena pesada CDR1 (HCDR1) que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 4, 28, 52, 76, 100, 124, 148, 172, 196, 220, 244, 268, 292, 316, 340, 364, 388, 412, 436, 460, 484, 508, 532, 556, 580, 604, 628, 652, 676, 700, 724, 748, 772, 796 y 820,

o una secuencia sustancialmente similar de las mismas, que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad en la secuencia; un dominio de la cadena pesada CDR2 (HCDR2) que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 6, 30, 54, 78, 102, 126, 150, 174, 198, 222, 246, 270, 294, 318, 342, 366, 390, 414, 438, 462, 486, 510, 534, 558, 582, 606, 630, 654, 678, 702, 726, 750, 774, 798 y 822, o una secuencia sustancialmente similar de las mismas, que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad en la secuencia; un dominio de la cadena ligera CDR1 (LCDR1) que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 12, 36, 60, 84, 108, 132, 156, 180, 204, 228, 252, 276, 300, 324, 348, 372, 396, 420, 444, 468, 492, 516, 540, 564, 588, 612, 636, 660, 684, 708, 732, 756, 780, 804 y 828, o una secuencia sustancialmente similar de las mismas, que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad en la secuencia; y un dominio de la cadena ligera CDR2 (LCDR2) que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 14, 38, 62, 86, 110, 134, 158, 182, 206, 230, 254, 278, 302, 326, 350, 374, 398, 422, 446, 470, 494, 518, 542, 566, 590, 614, 638, 662, 686, 710, 734, 758, 782, 806 y 830, o una secuencia sustancialmente similar de las mismas, que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad en la secuencia.

Algunos ejemplos de anticuerpos y de fragmentos de unión al antígeno no limitantes comprenden los dominios HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3, respectivamente, seleccionados entre el grupo que consiste en: (i) las SEQ ID NO: 100, 102, 104, 108, 110 y 112 (por ejemplo, el H4H588N); (ii) las SEQ ID NO: 148, 150, 152, 156, 158 y 160 (por ejemplo, el H4H591 N); (iii) las SEQ ID NO: 340, 342, 344, 348, 350 y 352 (por ejemplo, el H4H618N); y (iv) las SEQ ID NO: 700, 702, 704, 708, 710 y 712 (por ejemplo, el H4H581 P). Las secuencias de aminoácidos de estos ejemplos de CDR están representadas en las Fig. 2 y 3.

En el presente documento también se describe un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo que se une específicamente al PAR-2, en el que el anticuerpo o el fragmento comprende los dominios de las CDR de la cadena pesada y ligera contenidos en las secuencias de la cadena pesada y ligera, seleccionados entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2/10, 18/20, 22/24, 26/34, 42/44, 46/48, 50/58, 66/68, 70/72, 74/82, 90/92, 94/96, 98/106, 114/116, 118/120, 122/130, 138/140, 142/144, 146/154, 162/164, 166/168, 170/178, 186/188, 190/192, 194/202, 210/212, 214/216, 218/226, 234/236, 238/240, 242/250, 258/260, 262/264, 266/274, 282/284, 286/288, 290/298, 306/308, 310/312, 314/322, 330/332, 334/336, 338/346, 354/356, 358/360, 362/370, 378/380, 382/384, 386/394, 402/404, 406/408, 410/418, 426/428, 430/432, 434/442, 450/452, 454/456, 458/466, 474/476, 478/480, 482/490, 498/500, 502/504, 506/514, 522/524, 526/528, 530/538, 546/548, 550/552, 554/562, 570/572, 574/576, 578/586, 594/596, 598/600, 602/610, 618/620, 622/624, 626/634, 642/644, 646/648, 650/658, 666/668, 670/672, 674/682, 690/692, 694/696, 698/706, 714/716, 714/692, 718/720, 722/730, 738/740, 742/744, 746/754, 762/764, 766/768, 770/778, 786/788, 790/792, 794/802, 810/812, 814/816, 818/826, 834/836 y 838/840. El anticuerpo o el fragmento puede comprender las secuencias de las CDR contenidas en las HCVR y en las LCVR seleccionadas entre el par de secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 98/106, 146/154, 338/346 y 714/692. Los métodos y las técnicas para la identificación de las CDR en las secuencias de aminoácidos de las HCVR y de las LCVR son bien conocidos en la materia y pueden usarse para la identificación de las CDR en las secuencias de aminoácidos de las HCVR y/o de las LCVR especificadas divulgadas en el presente documento. Algunos ejemplos de las convenciones que pueden usarse para la identificación de los límites de las CDR incluyen, por ejemplo, la definición de Kabat, la definición de Chotia y la definición de AbM. En términos generales, la definición de Kabat se basa en la variabilidad de la secuencia, la definición de Chotia se basa en la ubicación de las regiones en bucle estructurales, y la definición de AbM es un compromiso entre las metodologías de Kabat y de Chotia. Véase, por ejemplo, Kabat, "Sequences of Proteins of Immunological Interest", National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991); Al-Lazikani et al., J. Mol. Biol. 273: 927-948 (1997); y Martin et al., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 86: 9268-9272 (1989). También hay disponibles bases de datos públicas para la identificación de las secuencias de las CDR en un anticuerpo.

En otro aspecto, la invención proporciona moléculas de ácidos nucleicos que codifican para los anticuerpos anti-PAR-2 o para fragmentos de los mismos de la invención. Los vectores de expresión recombinantes portadores de los ácidos nucleicos de la invención, y las células hospedadoras en las que se han introducido dichos vectores, también están englobados por la invención, al igual que los métodos para la producción de los anticuerpos mediante el cultivo de las células hospedadoras en unas condiciones que permitan la producción de los anticuerpos y la recuperación de los anticuerpos producidos.

En el presente documento se describe un anticuerpo o un fragmento del mismo que comprende una HCVR codificada por una secuencia de ácidos nucleicos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1, 17, 21, 25, 41, 45, 49, 65, 69, 73, 89, 93, 97, 113, 117, 121, 137, 141, 145, 161, 165, 169, 185, 189, 193, 209, 213, 217, 233, 237, 241, 257, 261, 265, 281, 285, 289, 305, 309, 313, 329, 333, 337, 353, 357, 361, 377, 381, 385, 401, 405, 409, 425, 429, 433, 449, 453, 457, 473, 477, 481, 497, 501, 505, 521, 525, 529, 545, 549, 553, 569, 573, 577, 593, 597, 601, 617, 621, 625, 641, 645, 649, 665, 669, 673, 689, 693, 697, 713, 717, 721, 737, 741, 745, 761, 765, 769, 785, 789, 793, 809, 813, 817, 833 y 837, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de homología con la misma. El anticuerpo o el fragmento del mismo puede comprender una HCVR codificada por una secuencia de ácidos nucleicos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 97, 145, 337 y 713.

En el presente documento también se describe un anticuerpo o un fragmento del mismo que comprende una LCVR codificada por una secuencia de ácidos nucleicos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 9, 19, 23, 33, 43, 47, 57, 67, 71, 81, 91, 95, 105, 115, 119, 129, 139, 143, 153, 163, 167, 177, 187, 191, 201, 211, 215, 225, 235, 239, 249, 259, 263, 273, 283, 287, 297, 307, 311, 321, 331, 335, 345, 355, 359, 369, 379, 383, 393, 403, 407, 417, 427, 431, 441, 451, 455, 465, 475, 479, 489, 499, 503, 513, 523, 527, 537, 547, 551, 561, 571, 575, 585, 595, 599, 609, 619, 623, 633, 643, 647, 657, 667, 671, 681, 691, 695, 705, 715, 719, 729, 739, 743, 753, 763, 767, 777, 787, 791, 801, 811, 815, 825, 835 y 839, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de homología con la misma. El anticuerpo o el fragmento del mismo puede comprender una LCVR codificada por una secuencia de ácidos nucleicos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 105, 153, 345 y 715.

En el presente documento también se describe un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo que comprende un dominio HCDR3 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 7, 31, 55, 79, 103, 127, 151, 175, 199, 223, 247, 271, 295, 319, 343, 367, 391, 415, 439, 463, 487, 511, 535, 559, 583, 607, 631, 655, 679, 703, 727, 751, 775, 799 y 823, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de homología con la misma; y un dominio LCDR3 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 15, 39, 63, 87, 111, 135, 159, 183, 207, 231, 255, 279, 303, 327, 351, 375, 399, 423, 447, 471, 495, 519, 543, 567, 591, 615, 639, 663, 687, 711, 735, 759, 783, 807 y 831, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de homología con la misma. El anticuerpo o el fragmento del mismo puede comprender las secuencias de las HCDR3 y de las LCDR3 codificadas por los pares de secuencias de ácidos nucleicos seleccionados entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 103/111, 151/159, 343/351 y 703/711.

En el presente documento también se describe un anticuerpo o un fragmento del mismo que comprende adicionalmente un dominio HCDR1 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 3, 27, 51, 75, 99, 123, 147, 171, 195, 219, 243, 267, 291, 315, 339, 363, 387, 411, 435, 459, 483, 507, 531, 555, 579, 603, 627, 651, 675, 699, 723, 747, 771, 795 y 819, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de homología con la misma; un dominio HCDR2 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 5, 29, 53, 77, 101, 125, 149, 173, 197, 221, 245, 269, 293, 317, 341, 365, 389, 413, 437, 461, 485, 509, 533, 557, 581, 605, 629, 653, 677, 701, 725, 749, 773, 797 y 821, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de homología con la misma; un dominio LCDR1 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 11, 35, 59, 83, 107, 131, 155, 179, 203, 227, 251, 275, 299, 323, 347, 371, 395, 419, 443, 467, 491, 515, 539, 563, 587, 611, 635, 659, 683, 707, 731, 755, 779, 803 y 827, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de homología con la misma; y un dominio LCDR2 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 13, 37, 61, 85, 109, 133, 157, 181, 205, 229, 253, 277, 301, 325, 349, 373, 397, 421, 445, 469, 493, 517, 541, 565, 589, 613, 637, 661, 685, 709, 733, 757, 781, 805, 829, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de homología con la misma.

El anticuerpo o el fragmento del mismo puede comprender las secuencias de la CDR de la cadena pesada y ligera codificadas por las secuencias de ácidos nucleicos de las SEQ ID NO: 97 y 105; de las SEQ ID NO: 145 y 153; de las SEQ ID NO: 337 y 345; o de las SEQ ID NO: 713 y 715.

En el presente documento también se describe un anticuerpo aislado o un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo que se une específicamente al PAR-2, que comprende una HCDR3 y una LCDR3, en las que la HCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de la fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12}$ (SEQ ID NO: 843) en la que X^1 es Ala o Val, X^2 es Lys, X^3 es Gly o Glu, X^4 es Asp o Gly, X^5 es Phe o Asp, X^6 es Trp o Ser, X^7 es Ser o Gly, X^8 es Gly o Tyr, X^9 es Tyr o Asp, X^{10} es Phe o Leu, X^{11} es Asp o Ala, y X^{12} es Tyr; y la LCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de la fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9$ (SEQ ID NO: 846) en la que X^1 es Met o Gln, X^2 es Gln, X^3 es Ala o Tyr, X^4 es Thr o Lys, X^5 es Gln, Ser o Ile, X^6 es Phe o Ser, X^7 es Pro, X^8 es Thr o Leu, y X^9 es Thr o está ausente.

Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo más específico que se une específicamente al PAR-2 puede comprender una secuencia HCDR1 de la fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (SEQ ID NO: 841), en la que X^1 es Gly, X^2 es Phe, X^3 es Thr, X^4 es Phe, X^5 es Ser o Arg, X^6 es Ser o Arg, X^7 es Tyr, y X^8 es Gly, Ala o Thr; una secuencia HCDR2 de la fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (SEQ ID NO: 842), en la que X^1 es Ile, X^2 es Ser, Gly o Thr, X^3 es Tyr, Gly o Asp, X^4 es Asp, Gly o Ser, X^5 es Gly o Arg, X^6 es Ile, Gly o Ala, X^7 es Asn, Ser, Arg o Gly, y X^8 es Lys, Ala o Thr; una secuencia HCDR3 de la fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12}$ (SEQ ID NO: 843) en la que X^1 es Ala o Val, X^2 es Lys, X^3 es Gly o Glu, X^4 es Asp o Gly, X^5 es Phe o Asp, X^6 es Trp o Ser, X^7 es Ser o Gly, X^8 es Gly o Tyr, X^9 es Tyr o Asp, X^{10} es Phe o Leu, X^{11} es Asp o Ala, y X^{12} es Tyr; una secuencia LCDR1 de la fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11}$ (SEQ ID NO: 844) en la que X^1 es Gln, X^2 es Ser o Gly, X^3 es Leu o Ile, X^4 es Val o Ser, X^5 es His, Asn o Thr, X^6 es Ser, Asn o Tyr, X^7 es Asp o está ausente; X^8 es Gly o está ausente, X^9 es Asn o está ausente, X^{10} es Thr o está ausente, y X^{11} es Tyr o está ausente;

una secuencia LCDR2 de la fórmula $X^1 - X^2 - X^3$ (SEQ ID NO: 845) en la que X^1 es Lys o Ala, X^2 es Ile, Ala o Thr, y X^3 es Ser; y una LCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de la fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9$ (SEQ ID NO: 846) en la que X^1 es Met o Gln, X^2 es Gln, X^3 es Ala o Tyr, X^4 es Thr o Lys, X^5 es Gln, Ser o Ile, X^6 es Phe o Ser, X^7 es Pro, X^8 es Thr o Leu, y X^9 es Thr o está ausente.

La invención engloba los anticuerpos anti-PAR-2 que tienen un patrón de glicosilación modificado. En algunas aplicaciones, la modificación puede ser útil para eliminar sitios de glicosilación, o un anticuerpo que carece de una fracción de fucosa presente en la cadena de oligosacárido, por ejemplo, para aumentar la función de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) (véase, Shield et al. (2002) JBC 277: 26733). En otras aplicaciones, la modificación de la galactosilación puede realizarse con objeto de modificar la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC).

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica según se define en las reivindicaciones que comprende un anticuerpo humano recombinante o un fragmento del mismo que se une específicamente al PAR-2 y un portador farmacéuticamente aceptable. En el presente documento también se describe una composición que es una combinación de un inhibidor del PAR-2 y un segundo agente terapéutico. El inhibidor del PAR-2 puede ser un anticuerpo o un fragmento del mismo. El segundo agente terapéutico puede ser cualquier agente que ventajosamente se combine con un inhibidor del PAR-2. Algunos ejemplos de agentes que pueden combinarse ventajosamente con un inhibidor del PAR-2 incluyen, sin limitación, otros agentes que inhiben la actividad del PAR-2 (incluyendo otros anticuerpos o los fragmentos de unión al antígeno de los mismos, inhibidores peptídicos, antagonistas de molécula pequeña, etc.) y/o agentes que interfieren en la señalización del PAR-2 secuencia arriba o secuencia abajo.

En el presente documento también se describen métodos para la inhibición de la actividad del PAR-2 mediante el uso del anticuerpo anti-PAR-2 o de una porción de unión al antígeno de un anticuerpo de la invención, en los que los métodos terapéuticos comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo de la invención. La invención proporciona el anticuerpo humano aislado o un fragmento de unión al antígeno o la composición farmacéutica de la invención para su uso en un método para el tratamiento de un paciente, en el que el paciente muestra uno o más síntomas o indicios de una enfermedad o de un trastorno causado por la actividad del PAR-2, en el que la enfermedad o el trastorno causado por la actividad del PAR-2 es una enfermedad o un trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en dolor, prurito, asma, artritis reumatoide, fibrosis, dermatitis atópica, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, pancreatitis, úlcera, enfermedad de Crohn, cáncer y enfermedad de Netherton. El anticuerpo anti-PAR-2 o el fragmento de anticuerpo de la invención puede funcionar para bloquear la interacción entre el PAR-2 y una proteasa (por ejemplo, tripsina o proteasas de serina de tipo tripsina) o inhibir de otra forma la activación del PAR-2 mediada por proteasa. Alternativamente, o adicionalmente, los anticuerpos anti-PAR-2 de la invención pueden interferir en la interacción entre el ligando anclado del PAR-2 y uno o más de los bucles extracelulares del PAR-2 (véase, por ejemplo, MacFarlane et al., 2001, Pharmacological Reviews 53: 245-282 para un análisis general de la escisión y la activación proteolítica del PAR-2). El anticuerpo o el fragmento de anticuerpo puede usarse solo o junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

La presente invención también incluye el uso de un anticuerpo anti-PAR-2 o de una porción de unión al antígeno de un anticuerpo de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno relacionado con, o causado por, la actividad del PAR-2 en un paciente, según se define en las reivindicaciones.

Otras realizaciones serán evidentes a partir de una revisión de la descripción detallada que sigue.

Breve descripción de las figuras

Fig. 1. Tabla de comparación de las secuencias de las regiones variables de la cadena pesada y las CDR de los anticuerpos H4H581P, H4H588N, H4H591N y H4H618N.

Fig. 2. Tabla de comparación de las secuencias de las regiones variables de la cadena ligera y las CDR de los anticuerpos H4H581P, H4H588N, H4H591N y H4H618N.

Fig. 3. El panel superior (A) muestra los péptidos marcados con biotina en C y en N terminal correspondientes a la secuencia que rodea el sitio de escisión de la proteasa del PAR-2 activador (GTNRSSKGRSLIGKVDGT; SEQ ID NO: 852). Los sitios de escisión de la proteasa están indicados por el número 1 (un sitio de escisión de la proteasa no activador secuencia arriba) y por el número 2 (el sitio de escisión de la proteasa del PAR-2 activador). Los tamaños esperados de los fragmentos no escindidos y escindidos se indican en la parte superior de la tabla. El panel inferior (B) muestra los tamaños de los fragmentos que se observaron después de 0, 5 y 15 minutos de tratamiento con tripsina en presencia de los anticuerpos anti-PAR-2 o de un control negativo.

Fig. 4. El panel superior (A) muestra los péptidos de ratón, de rata y humanos correspondientes a la secuencia que rodea los sitios de escisión de la proteasa del PAR-2 activadores (SEQ ID NO: 883, 858 y 852, respectivamente). Los sitios de escisión de la proteasa están indicados por los números 1 y 2 (sitios de escisión de la proteasa no activadores secuencia arriba) y por el número 3 (el sitio de escisión de la proteasa del PAR-2 activador). Los tamaños esperados de los fragmentos no escindidos y escindidos se indican en la parte superior

de la tabla. El panel inferior (B) muestra los tamaños de los fragmentos que se observaron después de 0 y 5 minutos de tratamiento con tripsina en presencia de los anticuerpos anti-PAR-2 o de un control negativo.

Fig. 5. Representación de los resultados del cartografiado del epítipo con un cribado con alanina para la unión del anticuerpo a la secuencia que rodea el sitio de escisión de la proteasa del PAR-2 activador (la SEQ ID NO: 852). Los triángulos claros representan los sitios de escisión de la proteasa ubicados secuencia arriba del sitio de escisión de la proteasa del PAR-2 activador. El sitio de escisión de la proteasa del PAR-2 activador está indicado por un triángulo oscuro. Los números entre paréntesis indican la numeración de los aminoácidos en la secuencia completa del PAR-2 humano (SEQ ID NO: 851). Los números en círculos bajo los residuos de aminoácidos indican el porcentaje de la $T_{1/2}$ de la unión del anticuerpo al péptido mutante en el cribado con alanina con respecto a la $T_{1/2}$ de la unión del anticuerpo al péptido natural, según se muestra en las Tablas 24-26 y 28. Si se llevan a cabo experimentos por duplicado, el porcentaje promedio de la $T_{1/2}$ se muestra en el círculo. Los círculos negros con números blancos indican los aminoácidos que, cuando son cambiados a alanina, reducen la $T_{1/2}$ de la unión del anticuerpo hasta un 30 % o menos de la $T_{1/2}$ de la unión del anticuerpo al péptido natural. Dichos aminoácidos están definidos en el presente documento como los residuos con los que interactúa el anticuerpo.

Descripción detallada

Antes de describir la presente invención, debe entenderse que esta invención no está limitada a los métodos y las condiciones experimentales descritos en particular, ya que dichos métodos y condiciones pueden variar. También debe entenderse que la terminología usada en el presente documento es únicamente con el fin de describir las realizaciones particulares, y no pretende ser limitante, dado que el ámbito de la presente invención estará limitado únicamente por las reivindicaciones anexas.

Salvo que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado al comprendido habitualmente por el experto habitual en la materia a la que pertenece esta invención. Según se usa en el presente documento, el término "aproximadamente", cuando se usa en referencia a un valor numérico indicado en particular, significa que el valor puede variar con respecto al valor indicado en no más de $1\frac{1}{2}$. Por ejemplo, según se usa en el presente documento, la expresión "aproximadamente 100" incluye 99 y 101 y todos los valores entre los mismos (por ejemplo, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, etc.).

Aunque en la práctica o en el ensayo de la presente invención puede usarse cualquier método o material similar o equivalente a los descritos en el presente documento, ahora se describen los métodos y los materiales preferidos.

Definiciones

Según se usa en el presente documento, las expresiones "receptor activado por proteinasa 2", receptor activado por proteasa 2" y "PAR-2", se refieren a la proteína PAR-2 completa. El PAR-2 humano está codificado por la secuencia de ácidos nucleicos mostrada en la SEQ ID NO: 850 y tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 851. Las secuencias de aminoácidos de las moléculas del PAR-2 de especies no humanas (por ejemplo, de ratón, de mono, de conejo, de perro, de cerdo, etc.) están disponibles en recursos públicos.

El término "fragmento del PAR-2", según se usa en el presente documento, significa un péptido o un polipéptido que comprende 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más aminoácidos contiguos ubicados secuencia arriba desde (es decir, N terminales a) el sitio de escisión de la proteasa del PAR-2 activador (según se define a continuación en el presente documento) y/o 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más aminoácidos contiguos ubicados secuencia abajo desde (es decir, C terminales a) el sitio de escisión de la proteasa del PAR-2 activador. Algunos ejemplos de fragmentos del PAR-2 están ilustrados en el Ejemplo 2, Tabla 2 (indicados como Péptidos "A" hasta "J"; es decir, las SEQ ID NOs: 852 hasta 861, respectivamente).

Las expresiones "PAR-2" y "fragmento del PAR-2", según se usan en el presente documento, se refieren a la proteína PAR-2 humana o a un fragmento, salvo que se especifique como procedente de una especie no humana (por ejemplo, "PAR-2 de ratón", fragmento del PAR-2 de ratón", "PAR- 2 de mono", "fragmento del PAR-2 de mono" etc.).

Según se usa en el contexto de la presente divulgación, la expresión "sitio de escisión de la proteasa del PAR-2 activador" significa la unión de los residuos de Arg-36 y de Ser-37 del PAR-2 humano (SEQ ID NO: 851). El sitio de escisión de la proteasa del PAR-2 activador es el sitio que, cuando es escindido, da como resultado la formación del ligando PAR-2 anclado en la proteína natural.

El término "proteasa del PAR-2", según se usa en el presente documento, significa una enzima que es capaz de escindir el PAR-2 o un fragmento del PAR-2 en el sitio de escisión de la proteasa del PAR-2 activador. Algunos ejemplos de proteasas del PAR-2 incluyen tripsina, cathepsina G, acrosina, factor tisular VIIa, factor tisular Xa, proteasa de tipo tripsina de las vías respiratorias humanas, triptasa, proteasa de serina de tipo membrana 1 (MT-SP1), TMPRSS2, proteasa 3, elastasa, calicreína 5, calicreína 6, calicreína 14, proteína C activada, duodenasa, gingipainas R, Der p1, Der p3, Der p9, termolisina, serralisina y proteasa de *T. dentica*.

El término "anticuerpo", según se usa en el presente documento, pretende referirse a moléculas de inmunoglobulina que comprenden cuatro cadenas polipeptídicas, dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas por puentes de disulfuro, así como a los multímeros de las mismas (por ejemplo, la IgM). Cada cadena pesada comprende una región variable de la cadena pesada (abreviada en el presente documento como HCVR o V_H) y una
 5 región constante de la cadena pesada. La región constante de la cadena pesada comprende tres dominios, C_{H1} , C_{H2} y C_{H3} . Cada cadena ligera comprende una región variable de la cadena ligera (abreviada en el presente documento como LCVR o V_L) y una región constante de la cadena ligera. La región constante de la cadena ligera comprende un dominio (C_{L1}). Las regiones V_H y V_L pueden subdividirse adicionalmente en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de la complementariedad (CDR), intercaladas con regiones
 10 que están más conservadas, denominadas regiones en marco (FR). Cada V_H y V_L está formada por tres CDR y por cuatro FR, dispuestas desde el amino terminal hacia el carboxi terminal en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. En diferentes realizaciones de la invención, las FR del anticuerpo anti-Ang-2 (o de una porción de unión al antígeno del mismo) pueden ser idénticas a las secuencias germinales humanas, o pueden estar modificadas de forma natural o artificial. Una secuencia consenso de aminoácidos puede ser definida basándose en
 15 un análisis paralelo de dos o más CDR.

El término "anticuerpo", según se usa en el presente documento, también incluye fragmentos de unión al antígeno de moléculas de anticuerpo completas. Los términos "porción de unión al antígeno" de un anticuerpo, "fragmento de unión al antígeno" de un anticuerpo, y similares, según se usan en el presente documento, incluyen cualquier
 20 polipéptido o glicoproteína natural, obtenible enzimáticamente, sintética o modificada genéticamente que se une específicamente a un antígeno para formar un complejo. Los fragmentos de unión al antígeno de un anticuerpo pueden derivar, por ejemplo, de moléculas de anticuerpo completas mediante el uso de cualquier técnica convencional adecuada, tal como una digestión proteolítica o técnicas de ingeniería genética recombinante que implican la manipulación y la expresión del ADN que codifica para los dominios variable y opcionalmente constante
 25 de un anticuerpo. Dicho ADN es conocido y/o está fácilmente disponible, por ejemplo, en fuentes comerciales, en colecciones de ADN (incluyendo, por ejemplo, colecciones de fago-anticuerpo), o puede ser sintetizado. El ADN puede ser secuenciado o manipulado químicamente o mediante el uso de técnicas de biología molecular, por ejemplo, para disponer uno o más dominios variables y/o constantes en una configuración adecuada, o para introducir codones, para crear residuos de cisteína, para modificar, añadir o deleccionar aminoácidos, etc.

Algunos ejemplos no limitantes de fragmentos de unión al antígeno incluyen: (i) fragmentos Fab; (ii) fragmentos $F(ab')_2$; (iii) fragmentos Fd; (iv) fragmentos Fv; (v) moléculas de Fv de cadena individual (scFv); (vi) fragmentos dAb; y (vii) unidades de reconocimiento mínimo, que consisten en los residuos de aminoácidos que mimetizan la región hipervariable de un anticuerpo (por ejemplo, una región determinante de la complementariedad (CDR) aislada).
 35 Otras moléculas modificadas, tales como diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos y minicuerpos, también están englobadas en la expresión "fragmento de unión al antígeno", según se usa en el presente documento.

Un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo comprenderá normalmente al menos un dominio variable. El dominio variable puede tener cualquier tamaño o composición de aminoácidos, y generalmente comprenderá al
 40 menos una CDR que es adyacente o está en marco con una o más secuencias en marco. En los fragmentos de unión al antígeno que tienen un dominio V_H asociado con un dominio V_L , los dominios V_H y V_L pueden estar situados el uno respecto del otro en cualquier disposición adecuada. Por ejemplo, la región variable puede ser dimerica y contener dímeros de V_H - V_H , de V_H - V_L o de V_L - V_L . Alternativamente, el fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo puede contener un dominio V_H o V_L monomérico.

En ciertas realizaciones, un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo puede contener al menos un dominio variable unido covalentemente a al menos un dominio constante. Algunos ejemplos no limitantes de configuraciones de dominios variables y constantes que pueden encontrarse en un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo de la presente invención incluyen: (i) V_H - C_{H1} ; (ii) V_H - C_{H2} ; (iii) V_H - C_{H3} ; (iv) V_H - C_{H1} - C_{H2} ; (v) V_H - C_{H1} - C_{H2} - C_{H3} ; (vi)
 50 V_H - C_{H2} - C_{H3} ; (vii) V_H - C_L ; (viii) V_L - C_{H1} ; (ix) V_L - C_{H2} ; (x) V_L - C_{H3} ; (xi) V_L - C_{H1} - C_{H2} ; (xii) V_L - C_{H1} - C_{H2} - C_{H3} ; (xiii) V_L - C_{H2} - C_{H3} ; y (xiv) V_L - C_L . En cualquier configuración de dominios variable y constante, incluyendo cualquiera de los ejemplos de configuraciones indicados anteriormente, los dominios variable y constante pueden estar unidos directamente entre sí, o pueden estar unidos por una bisagra completa o parcial, o por una región de conexión. Una región de bisagra puede consistir en al menos 2 (por ejemplo, 5, 10, 15, 20, 40, 60 o más) aminoácidos que dan
 55 como resultado una unión flexible o semiflexible entre dominios variables y/o constantes adyacentes en una única molécula de polipéptido. Además, un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo de la presente invención puede comprender un homodímero o un heterodímero (u otro multímero) de cualquiera de las configuraciones de dominio variable y constante indicadas anteriormente en una asociación no covalente entre sí y/o con uno o más dominios V_H o V_L monoméricos (por ejemplo, mediante puentes de disulfuro).

Al igual que con las moléculas de anticuerpos completas, los fragmentos de unión al antígeno pueden ser monoespecíficos o multiespecíficos (por ejemplo, biespecíficos). Un fragmento de unión al antígeno multiespecífico de un anticuerpo comprenderá normalmente al menos dos dominios variables diferentes, en el que cada dominio variable es capaz de unirse específicamente a un antígeno distinto o a un epítipo diferente del mismo antígeno.
 65 Cualquier formato de anticuerpo multiespecífico, incluyendo los ejemplos de formatos de anticuerpos biespecíficos divulgados en el presente documento, puede ser adaptado para su uso en el contexto de un fragmento de unión al

antígeno de un anticuerpo de la presente invención mediante el uso de técnicas rutinarias disponibles en la materia.

La región constante de un anticuerpo es importante en la capacidad de un anticuerpo para fijar el complemento y mediar en la citotoxicidad celular. Por lo tanto, el isotipo de un anticuerpo puede seleccionarse sobre la base de si es deseable que el anticuerpo medie en la citotoxicidad.

El término "anticuerpo humano", según se usa en el presente documento, pretende incluir anticuerpos que tienen regiones variables y constantes derivadas de secuencias de inmunoglobulinas germinales humanas. Los anticuerpos humanos de la invención pueden incluir residuos de aminoácidos que no son codificados por las secuencias de las inmunoglobulinas germinales humanas (por ejemplo, mutaciones inducidas mediante una mutagénesis aleatoria o específica *in vitro* o mediante una mutación somática *in vivo*), por ejemplo, en las CDR, y en particular en la CDR3. Sin embargo, el término "anticuerpo humano", según se usa en el presente documento, no pretende incluir anticuerpos en los que se han injertado secuencias de CDR derivadas de la línea germinal de otra especie de mamífero, tales como de un ratón, en secuencias en marco humanas.

El término "anticuerpo humano recombinante", según se usa en el presente documento, pretende incluir todos los anticuerpos humanos que son preparados, expresados, creados o aislados mediante medios recombinantes, tales como los anticuerpos expresados mediante el uso de un vector de expresión recombinante transfectado en una célula hospedadora (descritos adicionalmente a continuación), los anticuerpos aislados a partir de una colección combinatoria de anticuerpos humanos recombinantes (descritos adicionalmente a continuación), los anticuerpos aislados a partir de un animal (por ejemplo, de un ratón) que es transgénico para los genes de la inmunoglobulina humana (véase, por ejemplo, Taylor et al. (1992) Nucl. Acids Res. 20: 6287-6295) o los anticuerpos preparados, expresados, creados o aislados mediante anticuerpos o cualquier otro medio que implique el corte y empalme de secuencias génicas de inmunoglobulinas humanas en otras secuencias de ADN. Dichos anticuerpos humanos recombinantes tienen regiones variables y constantes derivadas de las secuencias de inmunoglobulinas germinales humanas. En ciertas realizaciones, sin embargo, dichos anticuerpos humanos recombinantes son sometidos a una mutagénesis *in vitro* (o, cuando se usa un animal transgénico para las secuencias de la Ig humana, a una mutagénesis somática *in vivo*), y por lo tanto las secuencias de aminoácidos de las regiones VH y VL de los anticuerpos recombinantes son secuencias que, aunque derivan de, y están relacionadas con, las secuencias germinales humanas de la VH y de la VL, puede no existir de forma natural en el repertorio de la línea germinal de anticuerpos humanos *in vivo*.

Los anticuerpos humanos pueden existir en dos formas que están asociadas con una heterogeneidad en bisagra. En una forma, una molécula de inmunoglobulina comprende un constructo estable de cuatro cadenas de aproximadamente 150-160 kDa en el que los dímeros se mantienen unidos entre sí mediante un puente de disulfuro entre las cadenas pesadas. En una segunda forma, los dímeros no están unidos a través de puentes de disulfuro intercatenarios, y se forma una molécula de aproximadamente 75-80 kDa con una cadena ligera y una pesada acopladas covalentemente (semianticuerpo). Estas formas han sido extremadamente difíciles de separar, incluso después de una purificación por afinidad.

La frecuencia de aparición de la segunda forma en varios isotipos intactos de IgG se debe, pero no se limita a, a las diferencias estructurales asociadas con el isotipo de la región de bisagra del anticuerpo. La sustitución de un único aminoácido en la región de bisagra de la bisagra de la IgG4 humana puede reducir significativamente la aparición de la segunda forma (Angal et al. (1993) Molecular Immunology 30: 105) hasta los niveles que se observan normalmente mediante el uso de una bisagra de la IgG1 humana. La presente invención engloba anticuerpos que tienen una o más mutaciones en la región de bisagra, CH2 o CH3 que pueden ser deseables, por ejemplo, en la producción, para mejorar el rendimiento de la forma deseada del anticuerpo.

Un "anticuerpo aislado", según se usa en el presente documento, significa un anticuerpo que ha sido identificado y separado y/o recuperado a partir de al menos un componente de su entorno natural. Por ejemplo, un anticuerpo que ha sido separado o extraído de al menos un componente de un organismo, tejido o célula en los que el anticuerpo existe de forma natural o es producido de forma natural, es un "anticuerpo aislado" para los fines de la presente invención. Un anticuerpo aislado también incluye un anticuerpo *in situ* en una célula recombinante, así como un anticuerpo que ha sido sometido a al menos una etapa de purificación o de aislamiento. Según ciertas realizaciones, un anticuerpo aislado puede estar habitualmente exento de otro material celular y/o de productos químicos.

El término "que se une específicamente", o similares, significa que un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo, forma un complejo con un antígeno que es relativamente estable en las condiciones fisiológicas. La unión específica puede estar caracterizada por una constante de disociación de 1×10^{-6} M o menos. Los métodos para la determinación de si dos moléculas se unen específicamente son bien conocidos en la materia e incluyen, por ejemplo, una diálisis en equilibrio, una resonancia de plasmón superficial, y similares. Por ejemplo, un anticuerpo "que se une específicamente" al PAR-2 humano, según se usa en el contexto de la presente invención, incluye anticuerpos que se unen al PAR-2 humano o a una porción del mismo (por ejemplo, un fragmento del PAR-2 que comprende el sitio de escisión de la proteasa activador) con una K_D de menos de aproximadamente 1.000 nM, de menos de aproximadamente 500 nM, de menos de aproximadamente 300 nM, de menos de aproximadamente 200 nM, de menos de aproximadamente 100 nM, de menos de aproximadamente 90 nM, de menos de

aproximadamente 80 nM, de menos de aproximadamente 70 nM, de menos de aproximadamente 60 nM, de menos de aproximadamente 50 nM, de menos de aproximadamente 40 nM, de menos de aproximadamente 30 nM, de menos de aproximadamente 20 nM, de menos de aproximadamente 10 nM, de menos de aproximadamente 5 nM, de menos de aproximadamente 4 nM, de menos de aproximadamente 3 nM, de menos de aproximadamente 2 nM, de menos de aproximadamente 1 nM o de menos de aproximadamente 0,5 nM, medida en un ensayo de resonancia de plasmón superficial (véase, por ejemplo, el Ejemplo 4, en el presente documento). Un anticuerpo aislado que se une específicamente al PAR-2 humano puede tener, sin embargo, una reactividad cruzada con otros antígenos, tales como moléculas del PAR-2 de otras especies.

Un anticuerpo "neutralizante" o "bloqueante", según se usa en el presente documento, pretende referirse a un anticuerpo cuya unión al PAR-2: (i) interfiere en la interacción entre el PAR-2 o un fragmento del PAR-2 y una o más proteasas, (ii) previene la escisión del PAR-2 o de un fragmento del PAR-2 por parte de una proteasa del PAR-2, (iii) inhibe la interacción entre el ligando del PAR-2 anclado y un bucle extracelular del PAR-2, y/o (iv) da como resultado la inhibición de al menos una función biológica del PAR-2. No es necesario que la inhibición causada por un anticuerpo neutralizante o bloqueante del PAR-2 sea completa, siempre que sea detectable mediante el uso de un ensayo apropiado. Algunos ejemplos de ensayos para la detección de la inhibición del PAR-2 se describen en el presente documento.

Los anticuerpos anti-PAR-2 completamente humanos divulgados en el presente documento pueden comprender una o más sustituciones, inserciones y/o deleciones de aminoácidos en las regiones en marco y/o en las CDR de los dominios de la cadena pesada y ligera, en comparación con las correspondientes secuencias de la línea germinal. Dichas mutaciones pueden ser fácilmente averiguadas mediante la comparación de las secuencias de aminoácidos divulgadas en el presente documento con las secuencias de las líneas germinales disponibles, por ejemplo, en bases de datos públicas de secuencias de anticuerpos. La presente invención incluye anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno de los mismos, que derivan de cualquiera de las secuencias de aminoácidos divulgadas en el presente documento, en los que uno o más aminoácidos de una o más de las regiones en marco y/o de las CDR están retromutados a los correspondientes residuos de la línea germinal o a una sustitución de aminoácidos conservativa (natural o no natural) de los correspondientes residuos de la línea germinal (dichos cambios en las secuencias se denominan en el presente documento "retromutaciones de la línea germinal"). Una persona experta habitual en la materia, partiendo de las secuencias de la región variable de la cadena pesada y ligera divulgadas en el presente documento, puede producir fácilmente numerosos anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno que comprenden una o más retromutaciones individuales de la línea germinal o combinaciones de las mismas. En ciertas realizaciones, todos los residuos en marco y/o de las CDR de los dominios V_H y/o V_L están retromutados a la secuencia de la línea germinal. En otras realizaciones, únicamente algunos residuos están retromutados a la secuencia de la línea germinal, por ejemplo, únicamente los residuos mutados que se encuentran en los primeros 8 aminoácidos de la FR1 o en los últimos 8 aminoácidos de la FR4, o únicamente los residuos mutados que se encuentran en la CDR1, en la CDR2 o en la CDR3. Adicionalmente, los anticuerpos de la presente invención pueden contener cualquier combinación de dos o más retromutaciones de la línea germinal en las regiones en marco y/o de la CDR, es decir, en las que algunos residuos individuales están retromutados a la secuencia de la línea germinal, mientras que otros ciertos residuos que difieren de la secuencia de la línea germinal se mantienen. Una vez obtenidos, puede comprobarse fácilmente que los anticuerpos y los fragmentos de unión al antígeno que contienen una o más retromutaciones de la línea germinal tienen una o más de las propiedades deseadas, tales como, una especificidad de unión mejorada, una afinidad de unión mejorada, unas propiedades biológicas antagonistas o agonistas mejoradas o potenciadas (según sea el caso), una inmunogenicidad reducida, etc. Los anticuerpos y los fragmentos de unión al antígeno obtenidos de esta forma general están englobados en la presente invención.

En el presente documento también se describen anticuerpos anti-PAR-2 que comprenden variantes de cualquiera de las secuencias de aminoácidos de la HCVR, de la LCVR y/o de la CDR divulgadas en el presente documento que tienen una o más sustituciones conservativas. Por ejemplo, se incluyen anticuerpos anti-PAR-2 que tienen las secuencias de aminoácidos de la HCVR, de la LCVR y/o de la CDR con, por ejemplo, 10 o menos, 8 o menos, 6 o menos, 4 o menos, etc. sustituciones conservativas de aminoácidos con respecto a cualquiera de las secuencias de aminoácidos de la HCVR, de la LCVR y/o de la CDR divulgadas en el presente documento. El anticuerpo puede comprender una HCVR que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 698 con 8 o menos sustituciones de aminoácidos conservativas. El anticuerpo puede comprender una HCVR que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 698 con 6 o menos sustituciones de aminoácidos conservativas. El anticuerpo puede comprender una HCVR que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 698 con 4 o menos sustituciones de aminoácidos conservativas. El anticuerpo puede comprender una LCVR que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 706 con 8 o menos sustituciones de aminoácidos conservativas. El anticuerpo puede comprender una LCVR que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 706 con 6 o menos sustituciones de aminoácidos conservativas. El anticuerpo puede comprender una LCVR que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 706 con 4 o menos sustituciones de aminoácidos conservativas.

El término "resonancia de plasmón superficial", según se usa en el presente documento, se refiere a un fenómeno

óptico que permite el análisis de las interacciones en tiempo real mediante la detección de las alteraciones en las concentraciones de proteínas en una matriz de un biosensor, por ejemplo, mediante el uso del sistema BIAcore™ (Biacore Life Sciences division of GE Healthcare, Piscataway, NJ).

- 5 El término " K_D ", según se usa en el presente documento, pretende referirse a la constante de disociación en equilibrio de una interacción anticuerpo-antígeno en particular.

El término "epítipo" se refiere a un determinante antigénico que interactúa con un sitio de unión al antígeno específico en la región variable de una molécula de un anticuerpo conocida como parátipo. Un único antígeno
10 puede tener más de un epítipo. Por lo tanto, diferentes anticuerpos pueden unirse a diferentes áreas de un antígeno y pueden tener diferentes efectos biológicos. Los epítopos pueden ser conformacionales o lineales. Un epítipo conformacional es producido por aminoácidos yuxtapuestos espacialmente procedentes de diferentes segmentos de la cadena polipeptídica lineal. Un epítipo lineal es aquel producido por residuos de aminoácidos adyacentes en una cadena polipeptídica. En ciertas circunstancias, a un epítipo puede incluir fracciones de sacáridos, grupos fosforilo,
15 o grupos sulfonilo en el antígeno.

La expresión "identidad sustancial" o "sustancialmente idéntico", cuando se refiere a un ácido nucleico o a un fragmento del mismo, indica que, cuando se alinean óptimamente, con las inserciones o las deleciones de nucleótidos apropiadas, con otro ácido nucleico (o su hebra complementaria), existe una identidad en la secuencia
20 de nucleótidos de al menos aproximadamente un 95 % y más preferentemente de al menos aproximadamente un 96 %, un 97 %, un 98 % o un 99 % de las bases de nucleótidos, medida mediante cualquier algoritmo conocido de identidad de secuencia, tal como FASTA, BLAST o Gap, según se analiza a continuación. Una molécula de ácido nucleico que tiene una identidad sustancial con una molécula de ácido nucleico de referencia puede codificar, en ciertos casos, para un polipéptido que tiene la misma secuencia de aminoácidos o una similar a la del polipéptido
25 codificado por la molécula de ácido nucleico de referencia.

Al igual que se aplica a los polipéptidos, la expresión "similitud sustancial" o "sustancialmente similar" significa que dos secuencias de péptidos, cuando están alineadas óptimamente, tal como mediante los programas GAP o BESTFIT mediante el uso de los pesos de los huecos por defecto, comparten al menos un 95 % de identidad en la
30 secuencia, incluso más preferentemente al menos un 98 % o un 99 % de identidad en la secuencia. Preferiblemente, las posiciones de los residuos que no son idénticas difieren por sustituciones de aminoácidos conservativas. Una "sustitución de aminoácido conservativa" es aquella en la que un residuo de aminoácido está sustituido por otro residuo de aminoácido que tiene una cadena lateral (grupo R) con unas propiedades químicas similares (por ejemplo, de carga o de hidrofobicidad). En general, una sustitución de aminoácido conservativa no cambiará
35 sustancialmente las propiedades funcionales de una proteína. En los casos en los que dos o más secuencias de aminoácidos difieran entre sí por sustituciones conservativas, el porcentaje de identidad en la secuencia o grado de similitud puede ajustarse por aumento para corregir hacia una naturaleza conservativa de la sustitución. Los medios para la realización de este ajuste son bien conocidos por los expertos en la materia. Véase, por ejemplo, Pearson (1994) *Methods Mol. Biol.* 24: 307-331. Algunos ejemplos de grupos de aminoácidos que tienen cadenas laterales
40 con unas propiedades químicas similares incluyen (1) cadenas laterales alifáticas: glicina, alanina, valina, leucina e isoleucina; (2) cadenas laterales de hidroxilo alifáticas: serina y treonina; (3) cadenas laterales que contienen una amida: asparragina y glutamina; (4) cadenas laterales aromáticas: fenilalanina, tirosina y triptófano; (5) cadenas laterales básicas: lisina, arginina e histidina; (6) cadenas laterales ácidas: aspartato y glutamato y (7) las cadenas laterales que contienen azufre son cisteína y metionina. Los grupos para una sustitución de aminoácidos
45 conservativa son: valina-leucina-isoleucina, fenilalanina-tirosina, lisina-arginina, alanina-valina, glutamato-aspartato y asparragina-glutamina. Alternativamente, una sustitución conservativa es cualquier cambio que tiene un valor positivo en la matriz de probabilidad logarítmica PAM250 divulgada en Gonnet et al. (1992) *Science* 256: 1443-1445. Una sustitución "moderadamente conservativa" es cualquier cambio que tiene un valor no negativo en la matriz de probabilidad logarítmica PAM250.
50

La similitud en la secuencia para polipéptidos, que se denomina también identidad de secuencia, normalmente se mide mediante el uso de un programa informático de análisis de la secuencia. El programa informático de análisis de proteínas empareja secuencias similares mediante el uso de mediciones de similitud asignadas a diversas
55 sustituciones, deleciones y otras modificaciones, incluyendo sustituciones de aminoácidos conservativas. Por ejemplo, el programa informático GCG contiene programas tales como Gap y Bestfit que pueden usarse con los parámetros por defecto para determinar la homología de secuencia o la identidad de secuencia entre polipéptidos estrechamente relacionados, tales como polipéptidos homólogos de diferentes especies de organismos, o entre una proteína natural y una mutina de la misma. Véase, por ejemplo, GCG Versión 6.1. Las secuencias de polipéptidos también pueden compararse mediante el uso de FASTA mediante el uso de los parámetros por defecto o
60 recomendados, un programa en el que el GCG Versión 6.1. FASTA (por ejemplo, el FASTA2 y el FASTA3) proporciona alineaciones y porcentajes de identidad de secuencia de las regiones que mejor solapan entre la secuencia interrogante y la buscada (Pearson (2000), *supra*). Otro algoritmo preferido cuando se compara una secuencia de la invención con una base de datos que contiene un gran número de secuencias de diferentes organismos, es el programa informático BLAST, especialmente BLASTP o TBLASTN, mediante el uso de los
65 parámetros por defecto. Véase, por ejemplo, Altschul et al. (1990) *J. Mol. Biol.* 215: 403-410, y Altschul et al. (1997) *Nucleic Acids Res.* 25: 3389-402.

Preparación de los anticuerpos humanos

Los métodos para la generación de anticuerpos monoclonales, incluyendo anticuerpos monoclonales totalmente humanos, son conocidos en la materia. En el contexto de la presente invención puede usarse cualquiera de dichos métodos conocidos para la elaboración de anticuerpos humanos que se unan específicamente al PAR-2 humano.

Mediante el uso de la tecnología VELOCIMMUNE™ o de cualquier otro método conocido para la generación de anticuerpos monoclonales, inicialmente se aíslan anticuerpos quiméricos con una elevada afinidad por el PAR-2 que tienen una región variable humana y una región constante de ratón. Como en la siguiente sección experimental, los anticuerpos se caracterizan y se seleccionan según unas características deseables, que incluyen la afinidad, la selectividad, el epítipo, etc. Las regiones constantes de ratón son sustituidas por una región constante humana deseada para generar el anticuerpo completamente humano de la invención, por ejemplo, una IgG1 o una IgG4 natural o modificada. Mientras que la región constante seleccionada puede variar según el uso específico, la unión de alta afinidad del antígeno y las características de especificidad del objetivo residen en la región variable.

Bioequivalentes

Los anticuerpos anti-PAR-2 y los fragmentos de anticuerpos de la presente invención engloban proteínas que tienen secuencias de aminoácidos que varían con respecto a las de los anticuerpos descritos, pero que conservan la capacidad de unirse al PAR-2 humano. Dichas variantes de anticuerpos y de fragmentos de anticuerpos comprenden una o más adiciones, deleciones o sustituciones de aminoácidos cuando se comparan con la secuencia parental, pero muestran una actividad biológica que es esencialmente equivalente a la de los anticuerpos descritos. Asimismo, el anticuerpo anti-PAR-2 que codifica para las secuencias de ADN de la presente invención engloba secuencias que comprenden una o más adiciones, deleciones o sustituciones de nucleótidos cuando se comparan con la secuencia parental, pero que codifican para un anticuerpo anti-PAR-2 o un fragmento de anticuerpo que es esencialmente bioequivalente a un anticuerpo anti-PAR-2 o a un fragmento de anticuerpo de la invención. Algunos ejemplos de dichas variantes de secuencias de aminoácidos y de ADN se han analizado más arriba.

Dos proteínas de unión a un antígeno, o anticuerpos, se consideran bioequivalentes si, por ejemplo, son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas cuya tasa y grado de absorción no muestran una diferencia significativa cuando son administradas a la misma dosis molar en unas condiciones experimentales similares, tanto en dosis únicas como en dosis múltiples. Algunos anticuerpos se considerarán equivalentes o alternativas farmacéuticas si son equivalentes en la magnitud de su absorción pero no en su tasa de absorción, y todavía pueden ser considerados bioequivalentes debido a que dichas diferencias en la tasa de absorción son intencionadas y están indicadas en la etiqueta, no son esenciales para adquirir las concentraciones eficaces del fármaco en el cuerpo, por ejemplo, durante el uso crónico, y se consideran médicamente insignificantes para el producto farmacológico estudiado en particular.

En una realización, dos proteínas de unión a un antígeno son bioequivalentes si no hay ninguna diferencia de significación clínica en su seguridad, pureza y potencia.

En una realización, dos proteínas de unión a un antígeno son bioequivalentes si un paciente puede cambiar una o más veces entre el producto de referencia y el producto biológico sin que se espere un aumento en el riesgo de efectos adversos, incluyendo un cambio clínicamente significativo en la inmunogenicidad, o una disminución en la eficacia, en comparación con la terapia continuada sin dicho cambio.

En una realización, dos proteínas de unión a un antígeno son bioequivalentes si ambas actúan mediante un mecanismo o mecanismos de acción comunes en las condiciones de uso, siempre que dichos mecanismos sean conocidos.

La bioequivalencia puede ser demostrada mediante métodos *in vivo* e *in vitro*. Algunas mediciones de bioequivalencia incluyen, por ejemplo, (a) una prueba *in vivo* en seres humanos o en otros mamíferos, en la que se mide la concentración del anticuerpo o de sus metabolitos en la sangre, en el plasma, en el suero o en otro fluido biológico en función del tiempo; (b) una prueba *in vitro* que se ha correlacionado con, y es razonablemente predictiva de, los datos de biodisponibilidad humana *in vivo*; (c) una prueba *in vivo* en seres humanos o en otros mamíferos, en la que se mide el efecto farmacológico agudo apropiado del anticuerpo (o de su objetivo) en función del tiempo; y (d) en un ensayo clínico bien controlado que establece la seguridad, la eficacia o la biodisponibilidad o la bioequivalencia de un anticuerpo.

Las variantes bioequivalentes de los anticuerpos anti-PAR-2 de la invención pueden construirse, por ejemplo, mediante la realización de diversas sustituciones de residuos o de secuencias o la deleción de residuos o de secuencias terminales o internas que no son necesarias para la actividad biológica. Por ejemplo, los residuos de cisteína que no son esenciales para la actividad biológica puede ser delecionados o sustituidos por otros aminoácidos para prevenir la formación de puentes de disulfuro intramoleculares innecesarios o incorrectos tras la renaturalización. En otros contextos, los anticuerpos bioequivalentes pueden incluir variantes de anticuerpos anti-PAR-2 que comprenden cambios de aminoácidos que modifican las características de glicosilación de los

anticuerpos, por ejemplo, mutaciones que eliminan la glicosilación.

Características biológicas de los anticuerpos

- 5 Los anticuerpos de la presente invención pueden funcionar a través de una citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) o de una citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC). La "citotoxicidad dependiente del complemento" (CDC) se refiere a la lisis de las células que expresan el antígeno por parte de un anticuerpo de la invención en presencia del complemento. La "citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo" (ADCC) se refiere a la reacción mediada por células en la que células citotóxicas no específicas que expresan los receptores Fc (FcRs) (por ejemplo, linfocitos citolíticos naturales (NK), neutrófilos y macrófagos) reconocen el anticuerpo unido en una célula objetivo y así dan lugar a la lisis de la célula objetivo. La CDC y la ADCC pueden medirse mediante el uso de ensayos que son bien conocidos y están disponibles en la materia (véanse, por ejemplo, el documento U.S. 5.500.362 y el documento 5.821.337, y Clynes et al. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. (EE.UU.) 95: 652-656).
- 10
- 15 Alternativamente, o adicionalmente, los anticuerpos de la invención pueden ser terapéuticamente útiles en el bloqueo de una interacción con el PAR-2 o en una inhibición de la interacción con un componente del receptor. En el caso de los anticuerpos PAR-2 de la presente invención, los anticuerpos pueden funcionar, entre otros, mediante un bloqueo o un oscurecimiento del sitio de escisión de la proteasa del PAR-2 activador. Alternativamente, los anticuerpos de la invención pueden funcionar interfiriendo en la interacción entre el ligando anclado y uno o más bucles extracelulares (por ejemplo, el bucle 1, el bucle 2 y/o el bucle 3).
- 20

- Más específicamente, los anticuerpos anti-PAR-2 de la invención pueden mostrar una o más de las siguientes características: (1) capacidad para unirse a un PAR-2 humano o a un fragmento del PAR-2 humano, y a un PAR-2 no humano (por ejemplo, de ratón, de mono, de rata, de conejo, de perro, de cerdo, etc.) o a un fragmento del PAR-2; (2) capacidad para unirse a un PAR-2 humano o a un fragmento del PAR-2 humano, pero no a un PAR-2 no humano (por ejemplo, de ratón, de mono, de rata, de conejo, de perro, de cerdo, etc.) o a un fragmento del PAR-2; (3) capacidad para unirse a un PAR-2 humano o a un fragmento del PAR-2 humano, y a un PAR-2 de mono o a un fragmento del PAR-2 de mono, pero no a un PAR-2 de ratón, de rata, de conejo, de perro o de cerdo o a un fragmento del PAR-2; (4) capacidad para unirse a un PAR-2 humano o a un fragmento del PAR-2 humano, y a un PAR-1, PAR-3 o PAR-4 humano o a un fragmento del mismo; (5) capacidad para unirse a un PAR-2 humano o a un fragmento del PAR-2 humano, pero no a un PAR-1, PAR-3 o PAR-4 humano o a un fragmento del mismo; (6) capacidad para unirse a un PAR-2 humano o a un fragmento del PAR-2 humano, y a un PAR-1, PAR-3 o PAR-4 no humano (por ejemplo, de ratón, de mono, de rata, de conejo, de perro, de cerdo, etc.) o a un fragmento del mismo; (7) capacidad para unirse a un PAR-2 humano o a un fragmento del PAR-2 humano, pero no a un PAR-1, PAR-3 o PAR-4 no humano (por ejemplo, de ratón, de mono, de rata, de conejo, de perro, de cerdo, etc.) o a un fragmento del mismo; (8) capacidad para bloquear la escisión proteolítica de un PAR-2 o de un fragmento del PAR-2; (9) capacidad para bloquear la escisión proteolítica de un PAR-2 humano o de un fragmento del PAR-2 y de un PAR-2 no humano (por ejemplo, de ratón, de mono, de rata, de conejo, de perro, de cerdo, etc.) o de un fragmento del PAR-2; (10) capacidad para bloquear la escisión proteolítica de un PAR-2 humano o de un fragmento del PAR-2, pero no de un PAR-2 no humano (por ejemplo, de ratón, de mono, de rata, de conejo, de perro, de cerdo, etc.) o de un fragmento del PAR-2; (11) capacidad para bloquear la escisión proteolítica de un PAR-2 humano o de un fragmento del PAR-2 y de un PAR-1, PAR-3 o PAR-4 humano o de un fragmento del mismo; (12) capacidad para bloquear la escisión proteolítica de un PAR-2 humano o de un fragmento del PAR-2, pero no de un PAR-1, PAR-3 o PAR-4 humano o de un fragmento del mismo; (13) capacidad para bloquear la escisión proteolítica de un PAR-2 humano o de un fragmento del PAR-2 y de un PAR-1, PAR-3 o PAR-4 no humano (por ejemplo, de ratón, de mono, de rata, de conejo, de perro, de cerdo, etc.) o de un fragmento del mismo; y/o (14) capacidad para bloquear la escisión proteolítica de un PAR-2 humano o de un fragmento del PAR-2 pero no de un PAR-1, PAR-3 o PAR-4 no humano (por ejemplo, de ratón, de mono, de rata, de conejo, de perro, de cerdo, etc.) o de un fragmento del mismo.
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50 Según se usa en los anteriores puntos (8) - (14), el término "escisión proteolítica" significa la escisión de una molécula de PAR (PAR-1, PAR-2, PAR-3 o PAR-4) o de un fragmento de la misma por parte de una proteasa del PAR-2 o de otra enzima que es capaz de escindir el PAR-2 en el sitio de escisión de la proteasa del PAR-2 activador.

- 55 La región N terminal del PAR-2 humano tiene al menos dos sitios de escisión de la proteasa "no activadores", es decir, unos sitios que son susceptibles de ser escindidos por la tripsina pero que no dan como resultado la activación del receptor. Los sitios de escisión de la proteasa no activadores N terminales están ubicados: (a) en la unión de los residuos de la Arg-31 y de la Ser-32 del PAR-2 humano (SEQ ID NO: 851); y (b) en la unión de los residuos de la Lys-34 y de la Gly-35 del PAR-2 humano (SEQ ID NO: 851). Los sitios de escisión activadores y no activadores en el N terminal del PAR-2 se ilustran en la Fig. 5 (los triángulos blancos indican los sitios de escisión de la proteasa no activadores, y los triángulos negros indican el sitio de escisión de la proteasa del PAR-2 activador); véase también la Fig. 4. La presente invención incluye anticuerpos anti-PAR-2 que bloquean el sitio de escisión de la proteasa del PAR-2 activador pero que no bloquean uno o ambos de los sitios de escisión de la proteasa no activadores. Para determinar si un anticuerpo candidato bloquea o no bloquea un sitio de escisión de la proteasa en particular, la persona experta habitual en la materia puede hacer uso de cualquier ensayo adecuado, tal como los ejemplos de ensayos de bloqueo *in vitro* establecidos en el Ejemplo 8 en el presente documento. Según se ilustra en el Ejemplo
- 60
- 65

8, se demostró que el ejemplo de anticuerpo H4H581 P bloqueaba la escisión de la tripsina en el sitio de escisión de la proteasa del PAR-2 activador y en el sitio de escisión de la proteasa no activador ubicado en la unión de los residuos de la Lys-34 y de la Gly-35 del PAR-2 humano (SEQ ID NO: 851), pero no bloqueó la escisión en el sitio de escisión de la proteasa no activador ubicado en la unión de los residuos de la Arg-31 y de la Ser-32 del PAR-2 humano (SEQ ID NO: 851). Por el contrario, el anticuerpo de comparación usado en el Ejemplo 8 bloqueó la escisión en el sitio de escisión de la proteasa del PAR-2 activador y en ambos sitios no activadores. Las capacidades de bloqueo diferencial de estos ejemplos de anticuerpos anti-PAR-2 refleja muy probablemente diferencias en las regiones particulares de la molécula del PAR-2 a las que se unen estos anticuerpos (véase, por ejemplo, el Ejemplo 9 del presente documento).

Según se usa en el presente documento, un anticuerpo "no se une" a una molécula objetivo especificada (por ejemplo, el PAR-2 de ratón, el PAR-2 de rata, el PAR-2 de conejo, el PAR-2 de perro, el PAR-2 de cerdo o a un fragmento de los mismos) si el anticuerpo, cuando se prueba su unión con la molécula objetivo a 25 °C en un ensayo de resonancia de plasmón superficial, muestra una K_D de más de 500 nM, o si se prueba la unión a la molécula objetivo a 25 °C en un ensayo de inmunoadsorción enzimática (ELISA) muestra una CE_{50} de más de 50 nM, o no consigue mostrar ninguna unión en ningún tipo de ensayo o equivalente del mismo.

Algunos anticuerpos anti-PAR-2 de la presente invención son capaces de inhibir o de atenuar la activación del PAR-2 en un ensayo celular *in vitro*. Un ejemplo no limitante de ensayo celular *in vitro* de la activación del PAR-2 se ilustra en el Ejemplo 6, en el presente documento. En este Ejemplo, se usan células que expresan el PAR-2 y que portan un constructo que comprende el NF- κ B fusionado con una molécula indicadora (por ejemplo, luciferasa). En resumen, dichas células se combinan con un anticuerpo anti-PAR-2, seguido de un tratamiento con una proteasa del PAR-2. Las células que se tratan con la proteasa en presencia de un anticuerpo anti-PAR-2 inhibidor mostrarán una señal del indicador significativamente menor, o ninguna, en comparación con las células tratadas con la proteasa en ausencia de un anticuerpo anti-PAR-2 inhibidor. La concentración del anticuerpo necesaria para conseguir la mitad de la inhibición máxima de la señal del indicador (CI_{50}) puede calcularse mediante el uso de dicho ensayo. La presente invención incluye anticuerpos anti-PAR-2 inhibidores que muestran una CI_{50} de menos de 300 nM cuando se prueba la activación del PAR-2 en un ensayo celular *in vitro* como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, la invención incluye anticuerpos anti-PAR-2 con una CI_{50} de menos de 300, de 290, de 280, de 270, de 260, de 250, de 240, de 230, de 220, de 210, de 200, de 190, de 180, de 170, de 160, de 150, de 140, de 130, de 120, de 110, de 100, de 90, de 80, de 70, de 60, de 50, de 40, de 30, de 20, de 10, de 18, de 16, de 14, de 12, de 10, de 9, de 8, de 7, de 6, de 5, de 4, de 3, de 2 o de 1 nM cuando se prueba la activación del PAR-2 en un ensayo celular *in vitro* como se ha descrito anteriormente, en el que las células se incuban con el anticuerpo durante 1 h a 37 °C, seguido de un tratamiento con tripsina 20 nM (o con otra proteasa del PAR-2) durante 5 h a 37 °C.

La presente invención incluye anticuerpos anti-PAR-2 y fragmentos de unión al antígeno de los mismos que se unen a uno o más de los siguientes péptidos: el Péptido A (GTNRSSKGRSLIGKVDGT, la SEQ ID NO: 852); el Péptido B (SLIGKVDGTSHVTG, la SEQ ID NO: 853); el Péptido C (SLIGKV, la SEQ ID NO: 854); el Péptido D (dominio N terminal del PAR-2 humano - IgG de ratón, la SEQ ID NO: 855); el Péptido E (LAPGRNNSKGRSLIGRLETQ, la SEQ ID NO: 856); el Péptido F (GTNRSSKGRSLIGRVDGT, la SEQ ID NO: 857); el Péptido G (gPNSKGRSLIGRLDTP, la SEQ ID NO: 858); el Péptido H (GTNKTSGRSLIGRN TGS, la SEQ ID NO: 859); el Péptido I (GTNRTSKGRSLIGKTDSS, la SEQ ID NO: 860); el Péptido J (GTSRPSKGRSLIGKADNT, la SEQ ID NO: 861); el Péptido K (ATNATLDPRSFLLRNPND, la SEQ ID NO: 862); el Péptido L (DTNNLAKPTLPIKTFRGA, la SEQ ID NO: 863); o el Péptido M (ESGSTGGGDDSTPSILPAP, la SEQ ID NO: 864). La información adicional relativa a estos péptidos puede encontrarse en el Ejemplo 3 del presente documento. Estos péptidos pueden no contener marcajes o fracciones adicionales, o pueden contener un marcaje o una fracción N terminal o C terminal. En una realización, el marcaje o a la fracción es biotina. En el ensayo de unión, la ubicación de un marcaje (si lo hay) puede determinar la orientación del péptido con respecto a la superficie a la cual está unido el péptido. Por ejemplo, si la superficie está recubierta con avidina, un péptido que contiene una biotina N terminal estará orientado de tal forma que la porción C terminal del péptido estará distal a la superficie.

Con respecto a los Péptidos mencionados anteriormente, la presente invención incluye anticuerpos anti-PAR-2 con uno o más de los siguientes perfiles de unión: (1) se unen a los Péptidos A y B, pero no se unen al Péptido C; (2) se unen a los Péptidos A, B y D, pero no se unen al Péptido C; (3) se unen a los Péptidos A, B, D y F, pero no se unen al Péptido C; (4) se unen a los Péptidos A, B, D y F, pero no se unen a ninguno de los Péptidos C o E; (5) se unen a los Péptidos A, B y D, pero no se unen a ninguno de los Péptidos K, L o M; (6) se unen a los Péptidos A, B y F, pero no se unen a ninguno de los Péptidos K, L o M; (7) se unen a los Péptidos A, B, D y F, pero no se unen a ninguno de los Péptidos K, L o M; y/o (8) se unen a al menos tres de los Péptidos A, B, C, D, E, F, G, I y J, pero no se unen al Péptido H. Otros perfiles de unión de los anticuerpos de la invención serán evidentes a partir de los ejemplos del presente documento.

Cartografiado de epítomos y tecnologías relacionadas

Para cribar los anticuerpos que se unen a un epítopo en particular (por ejemplo, aquellos que bloquean la unión de la IgE a su receptor de alta afinidad), puede llevarse a cabo un ensayo de bloqueo cruzado rutinario, tal como el que se describe en Antibodies, Harlow y Lane (Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harb., NY). Otros métodos

incluyen mutantes de cribado con alanina, transferencias de péptidos (Reineke, 2004, Methods Mol Biol 248: 443-463) o un análisis por escisión del péptido. Además, pueden emplearse métodos tales como la escisión del epítipo, la extracción del epítipo y la modificación química de los antígenos (Tomer, 2000, Protein Science 9: 487-496).

- 5 El término "epítipo" se refiere al sitio de un antígeno ante el cual responden los linfocitos B y/o T. Los epítipos de los linfocitos B pueden estar formados tanto a partir de aminoácidos contiguos como de aminoácidos no contiguos yuxtapuestos por el plegamiento terciario de una proteína. Los epítipos formados a partir de aminoácidos contiguos normalmente son conservados tras la exposición a disolventes desnaturizantes, mientras que los epítipos formados por un plegamiento terciario normalmente se pierden tras el tratamiento con disolventes desnaturizantes.
- 10 Un epítipo normalmente incluye al menos 3 y más habitualmente, al menos 5 u 8-10 aminoácidos en una conformación espacial única.

- La identificación ayudada por modificaciones (MAP), también conocida como identificación de anticuerpos basada en la estructura del antígeno (ASAP) es un método que clasifica grandes cantidades de anticuerpos monoclonales (AcMc) dirigidos contra el mismo antígeno según las similitudes del perfil de unión de cada anticuerpo a las superficies de los antígenos modificadas químicamente o enzimáticamente (documento US 2004/0101920). Cada categoría puede reflejar un epítipo único, tanto notablemente diferente de, como parcialmente solapante con, el epítipo representado por otra categoría. Esta tecnología permite un rápido filtrado de anticuerpos genéticamente idénticos, de forma que la caracterización puede centrarse en los anticuerpos genéticamente distintos. Cuando se aplica al cribado de hibridomas, la MAP puede facilitar la identificación de clones raros de hibridomas que producen AcMc que tienen las características deseadas. La MAP puede usarse para la clasificación de los anticuerpos anti-PAR-2 de la invención en grupos de anticuerpos que se unen a diferentes epítipos.
- 15
- 20

- La presente invención incluye anticuerpos anti-PAR-2 que se unen a un epítipo en o cerca de (por ejemplo, a 5, 10, 15 o 20 aminoácidos de) el sitio de escisión de la proteasa del PAR-2 activador. En ciertas realizaciones, los anticuerpos anti-PAR-2 se unen a un epítipo ubicado secuencia arriba (es decir, N terminal a) el sitio de escisión de la proteasa del PAR-2 activador. En otras ciertas realizaciones de la invención, los anticuerpos anti-PAR-2 se unen a un epítipo ubicado secuencia abajo de (es decir, C terminal a) el sitio de escisión de la proteasa del PAR-2 activador. En otras realizaciones más, los anticuerpos anti-PAR-2 de la invención pueden unirse a un epítipo que incluye tanto las secuencias de aminoácidos ubicadas secuencia arriba del sitio de escisión de la proteasa del PAR-2 activador como las secuencias de aminoácidos ubicadas secuencia abajo del sitio de escisión de la proteasa del PAR-2 activador.
- 25
- 30

- Alternativamente, los anticuerpos anti-PAR-2 de la invención pueden unirse, en ciertas realizaciones, a un epítipo ubicado en uno o más bucles extracelulares de la proteína PAR-2 (por ejemplo, el bucle extracelular 1, el bucle extracelular 2 y/o el bucle extracelular 3).
- 35

- La presente invención incluye anticuerpos humanos aislados o fragmentos de unión al antígeno de los mismos que interactúan con ciertos residuos de aminoácidos ubicados secuencia abajo del sitio de escisión de la proteasa del PAR-2 activador. Por ejemplo, la presente invención incluye anticuerpos humanos aislados o fragmentos de unión al antígeno de los mismos que interactúan con la Val-42 y la Asp-43 del PAR-2 humano (SEQ ID NO: 851). Además de con estos dos residuos, los anticuerpos humanos aislados o los fragmentos de unión al antígeno de los mismos también pueden interactuar con uno o más de los residuos ubicados secuencia abajo del sitio de escisión de la proteasa del PAR-2 activador: la Ser-37, la Leu-38, la Ile-39, la Gly-40 o la Gly-44 del PAR-2 humano (SEQ ID NO: 851). En ciertas realizaciones, el anticuerpo humano aislado o el fragmento de unión al antígeno del mismo no interactúa con la Lys-41 del PAR-2 humano (SEQ ID NO: 851). Por ejemplo, la presente invención incluye anticuerpos humanos aislados o fragmentos de unión al antígeno de los mismos que interactúan con la Ser-37, la Leu-38, la Ile-39, la Gly-40, la Val-42 y la Asp-43 del PAR-2 humano (SEQ ID NO: 851) y que no interactúan con la Lys-41 del PAR-2 humano (SEQ ID NO: 851). Pueden usarse los procedimientos experimentales ilustrados en el Ejemplo 9 para determinar si un anticuerpo candidato anti-PAR-2 "interactúa con" o "no interactúa con" un residuo de aminoácido en particular del PAR-2. Por ejemplo, si se prueba la unión de un anticuerpo candidato a un péptido que tiene la SEQ ID NO: 879 (correspondiente a la región N terminal del PAR-2, en la que la Val-42 del PAR-2 está mutada a una alanina, véanse, por ejemplo, las Tablas 24-28) mediante el uso del procedimiento del Ejemplo 9, y la $T_{1/2}$ del anticuerpo es menor del 30 % de la $T_{1/2}$ observada cuando se prueba la unión del anticuerpo candidato al péptido natural (la SEQ ID NO: 871), entonces, para los fines de la presente divulgación, se considera que el anticuerpo candidato "interactúa con" el aminoácido que estaba mutado a alanina (en este caso, la Val-42); es decir, la unión del anticuerpo candidato se reduce sustancialmente cuando el aminoácido correspondiente a la Val-42 está mutado a una alanina (dichos residuos están representados mediante círculos negros en la Figura 5). Por otro lado, se prueba la unión del anticuerpo candidato a un péptido que tiene la SEQ ID NO: 878 (correspondiente a la región N terminal del PAR-2, en la que la Lys-41 del PAR-2 está mutada a alanina, véanse, por ejemplo, las Tablas 24-28) mediante el uso del procedimiento del Ejemplo 9, y la $T_{1/2}$ del anticuerpo es mayor o igual al 30 % a la $T_{1/2}$ observada cuando se prueba la unión del anticuerpo candidato al péptido natural (la SEQ ID NO: 871), entonces, para los fines de la presente divulgación, se considera que el anticuerpo candidato "no interactúa con" el aminoácido que estaba mutado a alanina (en este caso, la Lys-41); es decir, la unión del anticuerpo candidato no se reduce sustancialmente cuando el aminoácido correspondiente a la Lys-41 está mutado a una alanina (dichos residuos están representados mediante círculos blancos en la Figura 5).
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

En el presente documento se describen anticuerpos anti-PAR-2 que se unen al mismo epítipo que los ejemplos específicos de anticuerpos H4H581 P o H4H588N. En el presente documento también se describen anticuerpos anti-PAR-2 que presentan una competición cruzada por la unión al PAR-2 o a un fragmento del PAR-2 con cualquiera de los ejemplos de los anticuerpos específicos descritos en el presente documento (por ejemplo, el H4H581 P, el H4H588N, el H4H591 N o el H4H618N).

Se puede determinar fácilmente si un anticuerpo se une al mismo epítipo que, o compite por la unión a, un anticuerpo anti-PAR-2 de referencia mediante el uso de métodos rutinarios conocidos en la materia. Por ejemplo, para determinar si un anticuerpo de prueba se une al mismo epítipo que un anticuerpo anti-PAR-2 de referencia descrito en el presente documento, se deja que el anticuerpo de referencia se una a la proteína o el péptido PAR-2 en condiciones de saturación. Después se evalúa la capacidad del anticuerpo de prueba para unirse a la molécula del PAR-2. Si el anticuerpo de prueba es capaz de unirse al PAR-2 después de la unión en saturación del anticuerpo de referencia anti-PAR-2, puede concluirse que el anticuerpo de prueba se une a un epítipo diferente al del anticuerpo anti-PAR-2 de referencia. Por otro lado, si el anticuerpo de prueba no es capaz de unirse a la molécula del PAR-2 después de la unión en saturación del anticuerpo anti-PAR-2 de referencia, entonces el anticuerpo de prueba puede unirse al mismo epítipo que el epítipo unido por el anticuerpo anti-PAR-2 de referencia descrito en el presente documento. Entonces puede llevarse a cabo una experimentación rutinaria adicional (por ejemplo, mutaciones de péptidos y análisis de unión) para confirmar si la ausencia de unión observada en el anticuerpo de prueba es de hecho debida a la unión al mismo epítipo que el anticuerpo de referencia, o si un bloqueo estérico (u otro fenómeno) es responsable de la ausencia de unión observada. Esta clase experimentos puede llevarse a cabo mediante el uso de un ELISA, un RIA, un Biacore, una citometría de flujo o cualquier otro ensayo de unión de anticuerpos cuantitativo o cualitativo disponible en la materia. De acuerdo con algunos de los aspectos descritos en el presente documento, dos anticuerpos se unen (o se solapan) al mismo epítipo si, por ejemplo, un exceso de 1, de 5, de 10, de 20 o de 100 veces de un anticuerpo inhibe la unión del otro en al menos un 50 % pero preferentemente en un 75 %, en un 90 % o incluso en un 99 % medido en un ensayo de unión competitiva (véase, por ejemplo, Junghans et al., Cancer Res. 1990: 50: 1495-1502). Alternativamente, se considera que dos anticuerpos se unen al mismo epítipo si esencialmente todas las mutaciones de aminoácidos del antígeno que reducen o eliminan la unión de uno de los anticuerpos, reducen o eliminan la unión del otro. Se considera que los anticuerpos tienen "epítopos solapantes" si únicamente un subconjunto de mutaciones de aminoácidos que reduce o elimina la unión de uno de los anticuerpos, reduce o elimina la unión del otro.

Para determinar si un anticuerpo compite por la unión con un anticuerpo anti-PAR-2 de referencia, se lleva a cabo la metodología de unión descrita anteriormente en dos orientaciones: en una primera orientación se deja que el anticuerpo de referencia se una a la molécula del PAR-2 en unas condiciones de saturación, seguido de la evaluación de la unión del anticuerpo de prueba a la molécula del PAR-2. En una segunda orientación se deja que el anticuerpo de prueba se una a la molécula del PAR-2 en unas condiciones de saturación, seguido de la evaluación de la unión del anticuerpo de referencia a la molécula del PAR-2. Si en ambas orientaciones, únicamente el primer anticuerpo (saturante) es capaz de unirse a la molécula del PAR-2, entonces se concluye que el anticuerpo de prueba y el anticuerpo de referencia compiten por la unión al PAR-2. Como apreciará la persona experta habitual en la materia, un anticuerpo que compite por la unión con un anticuerpo de referencia puede no unirse necesariamente al mismo epítipo que el anticuerpo de referencia, pero puede bloquear estéricamente la unión del anticuerpo de referencia mediante la unión a un epítipo solapante o adyacente.

Selectividad de especie y reactividad cruzada de especie

Según ciertas realizaciones de la invención, los anticuerpos anti-PAR-2 se unen al PAR-2 humano pero no se unen al PAR-2 de otras especies. Alternativamente, los anticuerpos anti-PAR-2 de la invención, en ciertas realizaciones, se unen al PAR-2 humano y al PAR-2 de una o más especies no humanas. Por ejemplo, los anticuerpos anti-PAR-2 de la invención pueden unirse al PAR-2 humano y pueden unirse o no, según sea el caso, a uno o más de los PAR-2 de ratón, de rata, de cobaya, de hámster, de jerbo, de cerdo, de gato, de perro, de conejo, de cabra, de oveja, de vaca, de caballo, de camello, de mono cinomólogo, titi, rhesus o de chimpancé.

Inmunoconjugados

La invención engloba anticuerpos monoclonales anti-PAR-2 conjugados con una fracción terapéutica ("inmunoconjugado"), tal como una citotoxina, un agente quimioterapéutico, un inmunosupresor o un radioisótopo. Los agentes citotóxicos incluyen cualquier agente que sea perjudicial para las células. Algunos ejemplos de agentes citotóxicos y quimioterapéuticos adecuados para la formación de inmunoconjugados son conocidos en la materia, véase, por ejemplo, el documento WO 05/103081).

Anticuerpos multiespecíficos

Los anticuerpos de la presente invención pueden ser monoespecíficos, biespecíficos o multiespecíficos. Los anticuerpos multiespecíficos pueden ser específicos para diferentes epítopos de un polipéptido objetivo, o pueden contener dominios de unión al antígeno específicos para más de un polipéptido objetivo. Véase, por ejemplo, Tutt et al., 1991, J. Immunol. 147: 60-69; Kufer et al., 2004, Trends Biotechnol. 22: 238-244. Los anticuerpos anti-PAR-2 de

la presente invención pueden estar unidos a, o expresarse conjuntamente con, otra molécula funcional, por ejemplo, otro péptido o proteína. Por ejemplo, un anticuerpo o un fragmento del mismo puede estar unido funcionalmente (por ejemplo, mediante un acoplamiento químico, una fusión genética, una asociación no covalente o de cualquier otra forma) a una o más de otras entidades moleculares, tales como otro anticuerpo o fragmento de anticuerpo, para

- 5 producir un anticuerpo biespecífico o multispecífico con una segunda especificidad de unión. Por ejemplo, la presente invención incluye anticuerpos biespecíficos en los que un brazo de la inmunoglobulina es específico para el PAR-2 humano o un fragmento del mismo, y el otro brazo de la inmunoglobulina es específico para un segundo objetivo terapéutico, o está conjugado con una fracción terapéutica, tal como un inhibidor de la tripsina.
- 10 Un ejemplo de formato de anticuerpo biespecífico que puede usarse en el contexto de la presente invención implica el uso de un primer dominio C_H3 de una inmunoglobulina (Ig) y un segundo dominio C_H3 de una Ig, en los que el primer y el segundo dominio C_H3 de una Ig difieren entre sí en al menos un aminoácido y en los que al menos una diferencia en un aminoácido reduce la unión del anticuerpo biespecífico a la Proteína A en comparación con un anticuerpo biespecífico que carece de la diferencia en el aminoácido. En una realización, el primer dominio C_H3 de la Ig se une a la Proteína A y el segundo dominio C_H3 de la Ig contiene una mutación que reduce o anula la unión a la Proteína A, tal como una modificación H95R (según la numeración de exón de IMGT; H435R según la numeración de la UE). El segundo C_H3 puede comprender adicionalmente una modificación Y96F (según la IMGT; Y436F según la UE). Algunas modificaciones adicionales que pueden encontrarse en el segundo C_H3 incluyen: D16E, L18M, N44S, K52N, V57M y V82I (según la IMGT; D356E, L358M, N384S, K392N, V397M y V422I según la EU) en el caso de anticuerpos de IgG1; N44S, K52N y V82I (según la IMGT; N384S, K392N y V422I según la EU) en el caso de anticuerpos de IgG2; y Q15R, N44S, K52N, V57M, R69K, E79Q y V82I (según la IMGT; Q355R, N384S, K392N, V397M, R409K, E419Q y V422I según la EU) en el caso de anticuerpos de IgG4. Las variaciones en el formato de anticuerpo biespecífico descritas anteriormente están contempladas en el ámbito de la presente invención.

25 **Formulación y administración terapéutica**

La invención proporciona composiciones terapéuticas que comprenden los anticuerpos anti-PAR-2 o fragmentos de unión al antígeno de los mismos de la presente invención. La administración de las composiciones terapéuticas según la invención se administrará con portadores, excipientes y otros agentes adecuados que son incorporados en las formulaciones para proporcionar una mejora en la transferencia, la administración, la tolerancia, y similares. En el formulario conocido por todos los químicos farmacéuticos pueden encontrarse una multitud de formulaciones apropiadas: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. Estas formulaciones incluyen, por ejemplo, polvos, pastas, ungüentos, gelatinas, ceras, aceites, lípidos, vesículas que contienen lípidos (catiónicos o aniónicos) (tales como LIPOFECTIN™), conjugados de ADN, pastas de absorción anhidras, emulsiones de aceite en agua y de agua en aceite, emulsiones de carbowax (polietilenglicoles de diversos pesos moleculares), geles semisólidos y mezclas semisólidas que contienen carbowax. Véase también Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52: 238-311.

- La dosis del anticuerpo puede variar dependiendo de la edad y del tamaño del sujeto al que se le va a administrar, de la enfermedad objetivo, de las condiciones, de la vía de administración, y similares. La dosis preferida normalmente se calcula según el peso corporal o el área superficial corporal. Cuando un anticuerpo de la presente invención se usa para el tratamiento de una afección o de una enfermedad asociada con la actividad del PAR-2 en un paciente adulto, puede ser ventajosa la administración por vía intravenosa del anticuerpo de la presente invención, normalmente en una única dosis de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de entre aproximadamente 0,02 y aproximadamente 7, de entre aproximadamente 0,03 y aproximadamente 5, o de entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 3 mg/kg de peso corporal. Dependiendo de la gravedad de la afección, puede ajustarse la frecuencia y la duración del tratamiento. Las dosis eficaces y la cronología para la administración de los anticuerpos PAR-2 pueden determinarse empíricamente; por ejemplo, puede monitorizarse el progreso del paciente mediante una evaluación periódica, y ajustar consecuentemente la dosis. Además, puede llevarse a cabo un ajuste interespecie de la dosis mediante el uso de métodos bien conocidos en la materia (por ejemplo, Mordenti et al., 1991, Pharmaceut. Res. 8: 1351).

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

- Una composición farmacéutica de la presente invención puede ser administrada por vía subcutánea o intravenosa con una aguja y una jeringa estándar. Además, con respecto a la administración subcutánea, un dispositivo de administración en pluma tiene fácilmente aplicaciones en la administración de una composición farmacéutica de la presente invención. Dicho dispositivo de administración en pluma puede ser reutilizable o desechable. Un dispositivo

de administración en pluma reutilizable utiliza generalmente un cartucho sustituible que contiene una composición farmacéutica. Una vez que se ha administrado toda la composición farmacéutica del cartucho, y el cartucho está vacío, el cartucho vacío puede ser fácilmente desechado y sustituido por un nuevo cartucho que contiene la composición farmacéutica. El dispositivo de administración en pluma puede entonces ser reutilizado. En un dispositivo de administración en pluma desechable no hay ningún cartucho sustituible. Más bien, el dispositivo de administración en pluma desechable está precargado con la composición farmacéutica, contenida en un depósito en el interior del dispositivo. Una vez que el depósito se ha vaciado de la composición farmacéutica, se desecha la totalidad del dispositivo.

- 10 Numerosos dispositivos de administración en pluma y autoinyectores reutilizables tienen aplicaciones en la administración subcutánea de una composición farmacéutica de la presente invención. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Woodstock, Reino Unido), la pluma DISETRONIC™ (Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Suiza), la pluma HUMALOG MIX 75/25™, la pluma HUMALOG™, la pluma HUMALIN 70/30™ (Eli Lilly y Co., Indianapolis, IN), NOVOPEN™ I, II y III (Novo Nordisk, Copenhagen, Dinamarca),
 15 NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, Copenhagen, Dinamarca), la pluma BD™ (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™ y OPTICLIK™ (sanofi-aventis, Frankfurt, Alemania), por nombrar sólo unos pocos. Algunos ejemplos de dispositivos de administración en pluma desechables que tienen aplicaciones en la administración subcutánea de una composición farmacéutica de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, la pluma SOLOSTAR™ (sanofi-aventis), la FLEXPEN™ (Novo Nordisk) y la KWIKPEN™ (Eli Lilly), el autoinyector SURECLICK™ (Amgen, Thousand Oaks, CA), el PENLET™ (Haselmeier, Stuttgart, Alemania), el EPIPEN (Dey, L.P.) y la pluma HUMIRA™ (Abbott Labs, Abbott Park IL), por nombrar sólo unos pocos.

- En ciertas situaciones, la composición farmacéutica puede ser administrada en un sistema de liberación controlada. En una realización, puede usarse una bomba (véase, Langer, *supra*; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201). En otra realización, pueden usarse materiales poliméricos; véase Medical Applications of Controlled Release, Langer y Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Ratón, Florida. En otra realización más, puede colocarse un sistema de liberación controlada en las proximidades del objetivo de la composición, requiriendo así únicamente una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, 1984, en Medical Applications of Controlled Release, *supra*, vol. 2, páginas 115-138). Otros sistemas de liberación controlada se analizan en la revisión de Langer, 1990, Science 249: 1527-1533.

- Las preparaciones inyectables pueden incluir formas de dosificación para inyecciones intravenosas, subcutáneas, intracutáneas e intramusculares, infusiones por goteo, etc. Estas preparaciones inyectables pueden ser preparadas mediante métodos conocidos públicamente. Por ejemplo, las preparaciones inyectables pueden ser preparadas, por ejemplo, mediante la disolución, la suspensión o la emulsificación del anticuerpo o de su sal descrito anteriormente en un medio acuoso o en un medio oleoso estéril usado convencionalmente para inyecciones. Como medio acuoso para inyecciones existen, por ejemplo, solución salina fisiológica, una solución isotónica que contiene glucosa y otros agentes auxiliares, etc., que puede usarse junto con un agente solubilizante apropiado, tal como un alcohol (por ejemplo, etanol), un polialcohol (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol), un tensioactivo no iónico [por ejemplo, polisorbato 80, HCO-50 (polioxietileno (50 mol) un aducto de aceite de ricino hidrogenado)], etc. Como medio oleoso se emplean, por ejemplo, aceite de sésamo, aceite de soja, etc., que pueden usarse junto con un agente solubilizante tal como benzoato de bencilo, alcohol bencílico, etc. La inyección así preparada se introduce preferentemente en una ampolla apropiada.

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

Usos terapéuticos de los anticuerpos

- 55 Los anticuerpos de la invención son útiles, entre otros, para el tratamiento, la prevención y/o la mejora de cualquier enfermedad o trastorno asociado con la actividad del PAR-2, incluyendo enfermedades o trastornos asociados con la activación proteolítica del PAR-2. Algunos ejemplos de enfermedades y de trastornos que pueden ser tratados con los anticuerpos anti-PAR-2 de la presente invención incluyen afecciones dolorosas tales como dolor nociceptivo y dolor visceral, así como el dolor asociado con afecciones tales como la inflamación, una incisión postoperatoria, una neuropatía, una fractura ósea, una quemadura, una fractura osteoporótica, cáncer de hueso, gota, migraña, cefalea, fibromialgia, etc. Los anticuerpos de la invención también pueden usarse para el tratamiento, la prevención y/o la mejora de afecciones inflamatorias tales como una inflamación articular, una inflamación de las vías respiratorias (por ejemplo, asma), una inflamación de la piel, una dermatitis (por ejemplo, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, etc.), una enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), glomerulonefritis, cistitis intersticial, una inflamación de la vejiga, hiperalgesia, artritis reumatoide, artrosis, artritis inflamatoria, esclerosis múltiple, síndrome

anti-fosfolípidos, deficiencia en antitripsina alfa 1, etc. Los anticuerpos de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de afecciones fibróticas, que incluyen, por ejemplo, esclerodermia, cirrosis biliar, fibrosis posterior a un trasplante, fibrosis renal, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis pancreática, fibrosis testicular, cicatrices hipertróficas y queloides cutáneos. En ciertas realizaciones, los anticuerpos de la invención son útiles para el

5 tratamiento de afecciones gastrointestinales (por ejemplo, enfermedad celiaca, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, gastroparesis idiopática, pancreatitis, síndrome del intestino irritable (IBS) y úlceras (incluyendo úlceras gástricas y duodenales)); lesión pulmonar aguda; lesión renal aguda; y septicemia. Los anticuerpos anti-PAR-2 de la presente invención también son útiles para el tratamiento del prurito; por ejemplo, picores dérmicos/pruritoceptivos, neuropáticos, neurógenos y psicógenos, así como del prurito asociado a la dermatitis atópica, la psoriasis, las

10 cicatrices por quemaduras (picor por quemaduras), las cicatrices hipertróficas, los queloides, la insuficiencia renal y la insuficiencia hepática. Otros usos terapéuticos de los anticuerpos anti-PAR-2 de la presente invención incluyen el tratamiento, la prevención y/o la mejora de la enfermedad de Alzheimer, de la enfermedad de Netherton, de una angiogénesis patológica, de la urticaria crónica, del angioedema, de la mastocitosis, de la endometriosis, de la infertilidad (por ejemplo, de la infertilidad masculina asociada a una fibrosis testicular), de enfermedades mediadas por los mastocitos, de la enteritis inducida por la toxina A de *Clostridium difficile* y del cáncer (por ejemplo, cáncer de células sanguíneas, cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de

15 hígado, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de piel, cáncer de estómago, etc.).

20 Terapias de combinación

La presente invención se refiere a regímenes de administración terapéutica que comprenden la administración de un anticuerpo anti-PAR-2 de la presente invención junto con al menos un componente terapéuticamente activo adicional. Algunos ejemplos no limitantes de dichos componentes terapéuticamente activos adicionales incluyen

25 otros antagonistas del PAR-2 (por ejemplo, un anticuerpo anti-PAR-2 o un inhibidor de molécula pequeña del PAR-2 (por ejemplo, N1-3-metilbutiril-N4-6-aminohexanoil-piperazina; ENMD-1068)), inhibidores de citocinas (por ejemplo, un inhibidor de la interleucina-1 (IL-1) (tal como rilonacept o anakinra, un antagonista de molécula pequeña de la IL-1 o un anticuerpo anti-IL-1); un inhibidor de la IL-18 (tal como un antagonista de molécula pequeña de la IL-18 o un anticuerpo anti-IL-18); un inhibidor de la IL-4 (tal como un antagonista de molécula pequeña de la IL-4, un anticuerpo anti-IL-4 o un anticuerpo anti-receptor de la IL-4); un inhibidor de la IL-6 (tal como un antagonista de molécula

30 pequeña de la IL-6, un anticuerpo anti-IL-6 o un anticuerpo anti-receptor de la IL-6); fármacos antiepilépticos (por ejemplo, gabapentina); e inhibidores del factor de crecimiento nervioso (NGF) (por ejemplo, un antagonista de molécula pequeña del NGF o un anticuerpo anti-NGF); cochinilla a bajas dosis; ácido acetilsalicílico; los AINE; esteroides (por ejemplo, prednisona, metotrexato, etc.); ciclosporina A a bajas dosis; factor de necrosis tumoral (TNF) o inhibidores del receptor del TNF (por ejemplo, un antagonista de molécula pequeña del TNF o del TNFR o un anticuerpo anti-TNF o TNFR); inhibidores de la síntesis de ácido úrico (por ejemplo, alopurinol); promotores de la excreción de ácido úrico (por ejemplo, probenecid, sulfipirazona, benzbromarona, etc.); otros inhibidores inflamatorios (por ejemplo, inhibidores de la caspasa 1, de p38, de IKK1/2, de CTLA-4lg, etc.); y/o corticosteroides. El (los) componente(s) activo(s) adicional(es) puede(n) ser administrado(s) antes de, junto con, o después de, la

40 administración del anticuerpo anti-PAR-2 de la presente invención.

Usos diagnósticos de los anticuerpos

Los anticuerpos anti-PAR-2 de la presente invención también pueden usarse para la detección y/o la medición del

45 PAR-2 en una muestra, por ejemplo, con fines diagnósticos. Por ejemplo, puede usarse un anticuerpo anti-PAR-2, o un fragmento del mismo, para el diagnóstico de una afección o de una enfermedad que se caracteriza por la expresión aberrante (por ejemplo, una sobreexpresión, una subexpresión, una ausencia de expresión, etc.) del PAR-2. Algunos ejemplos de ensayos diagnósticos para el PAR-2 pueden comprender, por ejemplo, poner en contacto una muestra, obtenida de un paciente, con un anticuerpo anti-PAR-2 de la invención, en el que el anticuerpo anti-

50 PAR-2 está marcado con un marcador detectable o con una molécula indicadora. Alternativamente, puede usarse un anticuerpo anti-PAR-2 sin marcar en aplicaciones diagnósticas junto con un anticuerpo secundario que está marcado de una forma detectable. El marcaje detectable o la molécula indicadora puede ser un radioisótopo, tal como ^3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{35}S o ^{125}I , una fracción fluorescente o quimioluminiscente tal como isotiocianato de fluoresceína o rodamina; o una enzima tal como fosfatasa alcalina, β -galactosidasa, peroxidasa de rábano picante o luciferasa. Algunos

55 ejemplos de ensayos específicos que pueden usarse para la detección o la medición del PAR-2 en una muestra incluyen un ensayo de inmunoabsorción enzimática (ELISA), un radioinmunoensayo (RIA) y un ensayo de clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS).

Las muestras que pueden usarse en los ensayos diagnósticos del PAR-2 incluyen cualquier muestra de un tejido o

60 de un fluido obtenible a partir de un paciente que contenga unas cantidades detectables de la proteína PAR-2, o de fragmentos de la misma, en unas condiciones normales o patológicas. Generalmente, los niveles del PAR-2 se medirán en una muestra en particular obtenida a partir de un paciente sano (por ejemplo, de un paciente que no padece una enfermedad o una afección asociada con unos niveles o una actividad anormales del PAR-2) para establecer inicialmente un nivel en la situación inicial, o estándar, del PAR-2. Este nivel en la situación inicial del

65 PAR-2 puede compararse después con los niveles del PAR-2 medidos en las muestras obtenidas a partir de individuos sospechosos de padecer una enfermedad o una afección relacionada con el PAR-2.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se establecen para proporcionar a los expertos en la materia una divulgación y una descripción completas de cómo elaborar y utilizar los métodos y las composiciones de la invención, y no pretenden limitar el ámbito de lo que los inventores contemplan como su invención. Se han realizado esfuerzos para asegurar una precisión con respecto a las cifras usadas (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero también deberían tenerse en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales. Salvo que se indique de otro modo, las partes son partes en peso, el peso molecular es el peso molecular medio, la temperatura está en grados centígrados y la presión es la atmosférica o cercana.

Ejemplo 1. Generación de anticuerpos humanos contra el PAR-2 humano

Se administró un inmunógeno que comprende el péptido PAR-2 humano que tiene la secuencia de aminoácidos GTNRSSKGRSLIGKVDGT (la SEQ ID NO: 852) directamente, con un adyuvante para estimular la respuesta inmunitaria, a un ratón VELOCIMMUNE® que comprende un ADN que codifica para las regiones variables de la cadena pesada y de la cadena ligera kappa de una inmunoglobulina humana. La respuesta inmunitaria al anticuerpo se controló mediante un inmunoensayo específico para el PAR-2. Cuando se consiguió la respuesta inmunitaria deseada, se recogieron los esplenocitos y se fusionaron con células de mieloma de ratón para preservar su viabilidad y formar líneas celulares de hibridoma. Las líneas celulares de hibridoma se cribaron y se seleccionaron para identificar las líneas celulares que producen los anticuerpos específicos para el PAR-2. Mediante el uso de esta técnica, se obtuvieron varios anticuerpos quiméricos anti-PAR-2 (es decir, anticuerpos que poseen los dominios variables humanos y los dominios constantes de ratón); algunos ejemplos de los anticuerpos generados de esta forma se denominaron como sigue: H2M588, H2M589, H1M590, H2M591, H1M592, H1M595, H2M609, H2M610, H2M611, H1M612, H1M613, H2M614, H1M615, H1M616, H3M617, H2M618, H1M619 y H3M620.

Los anticuerpos anti-PAR-2 también se aislaron directamente a partir de linfocitos B positivos para el antígeno sin fusionarlos con células de mieloma, según se describe en el documento U.S. 2007/0280945A1. Mediante el uso de este método, se obtuvieron varios anticuerpos anti-PAR-2 completamente humanos (es decir, anticuerpos que poseen dominios variables humanos y dominios constantes humanos); algunos ejemplos de los anticuerpos generados de esta forma se denominaron como sigue: H1 H571, H1 H572, H1 H573, H1 H574, H1 H575, H1 H576, H1 H577, H1H578, H1H579, H1H580, H1H581, H1H583, H1H584, H1H585, H1H586 y H1H587.

Las propiedades biológicas de los ejemplos de anticuerpos anti-PAR-2 generados según los métodos de este Ejemplo se describen con detalle en los Ejemplos establecidos a continuación.

Ejemplo 2. Secuencias de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y ligera

La Tabla 1 establece los pares de secuencias de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y ligera de los anticuerpos anti-PAR-2 seleccionados, y sus correspondientes identificadores de anticuerpo. Las denominaciones N, P y G se refieren a los anticuerpos que tienen las cadenas pesadas y ligeras con unas secuencias de las CDR idénticas pero con variaciones en regiones de la secuencia que están fuera de las secuencias de las CDR (es decir, en las regiones en marco). Por lo tanto, las variantes N, P y G de un anticuerpo en particular tienen unas secuencias de las CDR idénticas en sus regiones variables de la cadena pesada y ligera, pero difieren entre sí en sus regiones en marco.

Tabla 1

Nombre	SEQ ID NOs de la HCVR/LCVR	Nombre	SEQ ID NOs de la HCVR/LCVR	Nombre	SEQ ID NOs de la HCVR/LCVR
H1H571N	458/466	H1H571P	474/476	H1H571G	478/480
H1H572N	482/490	H1H572P	498/500	H1H572G	502/504
H1H573N	506/514	H1H573P	522/524	H1H573G	526/528
H1H574N	530/538	H1H574P	546/548	H1H574G	550/552
H1H575N	554/562	H1H575P	570/572	H1H575G	574/576
H1H576N	578/586	H1H576P	594/596	H1H576G	598/600
H1H577N	602/610	H1H577P	618/620	H1H577G	622/624
H1H578N	626/634	H1H578P	642/644	H1H578G	646/648
H1H579N	650/658	H1H579P	666/668	H1H579G	670/672
H1H580N	674/682	H1H580P	690/692	H1H580G	694/696
H1H581N	698/706	H1H581P	714/692	H1H581G	718/720
H1H583N	722/730	H1H583P	738/740	H1H583G	742/744
H1H584N	746/754	H1H584P	762/764	H1H584G	766/768
H1H585N	770/778	H1H585P	786/788	H1H585G	790/792
H1H586N	794/802	H1H586P	810/812	H1H586G	814/816
H1H587N	818/826	H1H587P	834/836	H1H587G	838/840

Nombre	SEQ ID NOs de la HCVR/LCVR	Nombre	SEQ ID NOs de la HCVR/LCVR	Nombre	SEQ ID NOs de la HCVR/LCVR
H2M588N	98/106	H2M588P	114/116	H2M588G	118/120
H2M589N	122/130	H2M589P	138/140	H2M589G	142/144
H1M590N	218/226	H1M590P	234/236	H1M590G	238/240
H2M591N	146/154	H2M591P	162/164	H2M591G	166/168
H1M592N	242/250	H1M592P	258/260	H1M592G	262/264
H1M595N	266/274	H1M595P	282/284	H1M595G	286/288
H2M609N	170/178	H2M609P	186/188	H2M609G	190/192
H2M610N	194/202	H2M610P	210/212	H2M610G	214/216
H2M611N	290/298	H2M611P	306/308	H2M611G	310/312
H1M612N	2/10	H1M612P	18/20	H1M612G	22/24
H1M613N	410/418	H1M613P	426/428	H1M613G	430/432
H2M614N	314/322	H2M614P	330/332	H2M614G	334/336
H1M615N	26/34	H1M615P	42/44	H1M615G	46/48
H1M616N	50/58	H1M616P	66/68	H1M616G	70/72
H3M617N	362/370	H3M617P	378/380	H3M617G	382/384
H2M618N	338/346	H2M618P	354/356	H2M618G	358/360
H1M619N	74/82	H1M619P	90/92	H1M619G	94/96
H3M620N	386/394	H3M620P	402/404	H3M620G	406/408
FP3B12F6N	434/442	FP3B12F6P	450/452	FP3B12F6G	454/456

Ejemplo 3. Unión del anticuerpo a los péptidos PAR-2

Se generaron péptidos sintéticos (Celtek Bioscience, Nashville, TN) del PAR-2 y secuencias relacionadas con el PAR-2 para caracterizar los perfiles de unión de los anticuerpos anti-PAR-2. Se generaron formas tanto biotiniladas como no biotiniladas de los diversos péptidos para los ejemplos establecidos a continuación. Para las formas biotiniladas, se unieron covalentemente fracciones de biotina al péptido en el C terminal o en el N terminal a través de un conector de G4S. La Tabla 2 establece la secuencia y la derivación de estos péptidos.

Tabla 2

Denominación	Especie	Gen	Secuencia	SEQ ID NO:
Péptido A	Humano	PAR-2	GTNRSSKGRSLIGKVDGT	852
Péptido B	Humano	PAR-2	SLIGKVDGTSHVTG	853
Péptido C	Humano	PAR-2	SLIGKV	854
Péptido D	Humano	PAR-2	SLIGKVDGTSHVTGKGVTVE TVFSVDEFSASVLTGKLTTFV LP - IgG2a de ratón	855
Péptido E	De ratón (<i>Mus musculus</i>)	PAR-2	LAPGRNNSKGRSLIGRLETQ	856
Péptido F	De mono (<i>Macaca mulatta</i>)	PAR-2	GTNRSSKGRSLIGRVDGT	857
Péptido G	De rata (<i>Rattus norvegicus</i>)	PAR-2	GPNSKGRSLIGRLDTP	858
Péptido H	De conejo (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	PAR-2	GTNKTSKGRSLIGRNTGS	859
Péptido I	De perro (<i>Canis familiaris</i>)	PAR-2	GTNRTSKGRSLIGKTDSS	860
Péptido J	De cerdo (<i>Sus scrofa</i>)	PAR-2	GTSRPSKGRSLIGKADNT	861
Péptido K	Humano	PAR-1	ATNATLDPRSFLLRNPND	862
Péptido L	Humano	PAR-3	DTNNLAKPTLPIKTFRGA	863
Péptido M	Humano	PAR-4	ESGSTGGDDSTPSILPAP	864

Se probó la capacidad de los anticuerpos anti-PAR-2 para unirse a los péptidos PAR-2. Se recubrieron varios péptidos PAR-2 (Tabla 3) en placas de 96 pocillos a una concentración de 2 µg/ml y se incubaron durante una noche, seguido de un bloqueo con un agente de bloqueo adecuado durante una hora. De una forma similar, para los péptidos biotinilados (N terminal: biotinilado en el N terminal; C terminal: biotinilado en el C terminal), se recubrieron con avidina placas a 2 µg/ml, seguido de una incubación con los péptidos PAR-2 biotinilados a una concentración de 0,2 µg/ml, y se incubaron durante una hora. Se añadieron anticuerpos anti-PAR-2 purificados a la placa recubierta con los péptidos PAR-2 a una concentración final que varía desde 0,2 hasta 2,0 µg/ml y se incubaron durante una hora a la temperatura ambiente. La detección de los anticuerpos unidos se determinó con anti-IgG de rata o humana conjugada con peroxidasa de rábano picante (HRP) (Jackson Immuno Research Lab, West Grove, PA) y se desarrollo mediante una respuesta colorimétrica estándar mediante el uso de un sustrato de tetrametilbenzidina

(TMB). Se leyó la absorbancia a una DO_{450} durante 0,1 segundos.

La unión relativa (+++, ++, +) a los péptidos no biotinilados (sin biotina) o biotinilados A, B y C en comparación con ninguna unión (-) para cada anticuerpo anti-PAR-2 probado, según el valor observado de la DO_{450} (1,0 - 4,0, 0,50 - 0,99, 0,1 - 0,49, 0,0 - 0,09, respectivamente) se muestra en la Tabla 3. Control: "Sam11", un anticuerpo monoclonal de ratón disponible comercialmente que se une al PAR-2 humano (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA).

Tabla 3

Anticuerpo	Péptido A			Péptido B			Péptido C	
	Sin biotina	N terminal	C terminal	Sin biotina	N terminal	C terminal	N terminal	C terminal
H2M588N	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	-
H2M589N	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	-
H1M590N	+++	+++	+++	-	-	-	-	-
H2M591N	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	-
H1M592N	+++	+++	+++	-	++	+++	+++	+++
H1M595N	+++	+++	+++	-	-	-	++	-
H2M609N	+++	+++	+++	-	-	-	-	-
H2M610N	+++	+++	+++	-	-	-	-	-
H2M611N	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	-
H1M612N	+++	+++	+++	-	-	-	-	-
H1M613N	+++	+++	+++	-	++	+++	+++	+++
H2M614N	++	+++	+++	-	-	-	-	-
H1M615N	+++	+++	+++	-	-	-	-	-
H1M616N	+++	+++	+++	-	-	-	-	-
H2M618N	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	-
H1M619N	+++	+++	+++	-	-	-	-	-
H3M620N	+++	++	+++	-	-	-	-	-
Control	-	-	-	+++	+++	+++	-	-

En un experimento similar se probaron anticuerpos anti-PAR-2 seleccionados clonados en una IgG4 mutante humana (SEQ ID NO: 849) para evaluar su capacidad de unirse a las formas no biotiniladas y biotiniladas de los péptidos PAR-2 humanos (como se ha descrito anteriormente). Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

Anticuerpo	Péptido A			Péptido B			Péptido C	
	Sin biotina	N terminal	C terminal	Sin biotina	N terminal	C terminal	N terminal	C terminal
H4H572P	-	-	-	-	-	-	--	-
H4H573P	+++	+++	+++	-	-	-	-	-
H4H576P	+	-	-	-	-	-	-	-
H4H578P	+++	+++	+++	-	-	-	-	-
H4H579P	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	-
H4H580P	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	-
H4H581P	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+
H4H583P	+++	+++	+++	-	-	-	-	-
H4H584P	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	-
H4H585P	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+
H4H587P	-	-	-	-	-	-	-	+
H4H588N	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	-
H4H591N	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	-
H4H618N	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	-
Control	-	-	-	+++	+++	+++	-	-

En otro experimento, se probaron anticuerpos anti-PAR-2 seleccionados para evaluar su capacidad de unirse a los péptidos D, K, L y M no biotinilados (como se ha descrito anteriormente). Los resultados para los anticuerpos quiméricos (por ejemplo, H2M588N) y para los anticuerpos completamente humanos (por ejemplo, H4H572P) se muestran en las Tablas 5 y 6, respectivamente. Para el Péptido D, la detección de los anticuerpos unidos se determinó con anti-k de ratón conjugada con peroxidasa de rábano picante (HRP) (Southern Biotech, Birmingham, AL).

Tabla 5

Anticuerpo	Péptido D	Péptido K	Péptido L	Péptido M
H2M588N	+++	-	-	-
H2M589N	+++	-	-	-
H1M590N	-	-	-	-
H2M591 N	+ + +	-	-	-
H1M592N	+	-	-	-
H1M595N	-	-	-	-
H2M609N	+	-	-	-
H2M610N	-	-	-	-
H2M611 N	+	-	-	-
H1M612N	-	-	-	-
H1M613N	+	-	-	-
H2M614N	-	-	-	-
H1M615N	-	-	-	-
H1M616N	-	-	-	-
H2M618N	+++	-	-	-
H1M619N	-	-	-	-
H3M620N	-	-	-	-
Control	+++	-	-	-

Tabla 6

Anticuerpo	Péptido D	Péptido K	Péptido L	Péptido M
H4H572P	+	-	-	-
H4H573P	+	-	-	-
H4H576P	+	-	-	-
H4H578P	+	-	-	-
H4H579P	+++	-	-	-
H4H580P	+++	-	-	-
H4H581P	+++	+	+	+
H4H583P	++	-	-	-
H4H584P	+++	-	-	-
H4H585P	+++	+	+	+
H4H587P	+	-	-	-
H4H588N	+++	-	-	-
H4H591N	+++	+	+	+
H4H618N	+++	-	-	-
Control	+++	-	-	-

En otro experimento, se probaron anticuerpos anti-PAR-2 seleccionados para evaluar su unión a los péptidos PAR-2 de ratón (Péptido E N terminal) y de mono (Péptido F N terminal) biotinilados en el N terminal (como se ha descrito anteriormente).

Tabla 7

Anticuerpo	Péptido E N terminal	Péptido F N terminal
H2M588N	-	+++
H2M589N	-	+++
H1M590N	+ + +	+++

H2M591N	-	+++
H1M592N	-	-
H1M595N	+++	+++
H2M609N	+++	+++
H2M610N	+++	+++
H2M611N	-	+++
H1M612N	+++	+++
H1M613N	-	-
H2M614N	+++	+++
H1M615N	+++	+++
H1M616N	+++	+++
H2M618N	-	+++
H1M619N	+++	+++
H3M620N	+++	++
Control	-	-

En otro experimento, se probaron anticuerpos anti-PAR-2 seleccionados clonados en la IgG4 humana para evaluar su capacidad de unirse a las formas no biotiniladas y biotiniladas de los Péptidos E hasta J (como se ha descrito anteriormente). Los resultados se muestran en la Tabla 8.

5

Tabla 8

Anticuerpo	Péptido E		Péptido F	Péptido G			Péptido H	Péptido I	Péptido J
	Sin biotina	N terminal	N terminal	Sin biotina	N terminal	C terminal			
H4H572P	+	-	-	-	-	+	-	-	-
H4H573P	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++
H4H576P	+	-	-	-	-	+	-	-	-
H4H578P	+++	+++	+++	+++	+++	+	+++	+++	+++
H4H579P	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+++	+
H4H580P	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	+++	+
H4H581P	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	+++	+++
H4H583P	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
H4H584P	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	+++	++
H4H585P	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+++	+++
H4H587P	-	-	-	-	+	-	-	-	+
H4H588N	-	-	+++	-	+	-	-	-	-
H4H591N	+	+	+++	+	+	+	+	-	+
H4H618N	-	-	+++	-	-	-	-	-	-
Control	-	-	-	-	-	-	-	-	-

En otro experimento, se probaron anticuerpos anti-PAR-2 seleccionados clonados en la IgG4 humana para evaluar su capacidad de unirse a las formas no biotiniladas y biotiniladas de los péptidos PAR-2 (los Péptidos A, E, F y G; como se ha descrito anteriormente). En este experimento, los anticuerpos anti-PAR-2, diluidos sucesivamente tres veces desde 13,3 nM hasta 0,22 pM, se incubaron en placas recubiertas con el péptido durante una hora a la temperatura ambiente. Los valores de la absorbancia a 450 nm fueron analizados mediante un modelo de respuesta a la dosis sigmoideo de GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc. La Jolla, CA) y se indican los valores de la CE₅₀ (Tabla 9). Los valores de la CE₅₀ se definen como la concentración de anticuerpo necesaria para conseguir un 50 % de la unión máxima al péptido PAR-2.

10

15

Tabla 9

Anticuerpo	CE ₅₀ (nM)								
	Péptido A			Péptido E		Péptido F	Péptido G		
	Sin biotina	C terminal	N terminal	Sin biotina	N terminal	N terminal	Sin biotina	C terminal	N terminal
H4H572P	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
H4H573P	0,093	0,022	0,093	0,355	0,016	0,018	0,014	10,130	0,017
H4H576P	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
H4H578P	0,034	0,040	0,062	2,778	0,090	0,036	0,046	> 50	0,081
H4H579P	0,038	0,076	0,077	0,713	0,540	0,061	0,055	0,044	0,059
H4H580P	0,090	0,202	0,160	2,533	0,932	0,148	0,139	0,100	0,142
H4H581P	0,012	0,028	0,020	0,029	0,032	0,020	0,020	0,013	0,019
H4H583P	0,008	0,018	0,015	0,019	0,014	0,013	0,012	0,630	0,015
H4H584P	0,012	0,015	0,019	2,152	0,511	0,012	0,013	0,015	0,012

Anticuerpo	CE ₅₀ (nM)								
	Péptido A			Péptido E		Péptido F	Péptido G		
	Sin biotina	C terminal	N terminal	Sin biotina	N terminal	N terminal	Sin biotina	C terminal	N terminal
H4H585P	0,017	0,021	0,026	0,308	0,189	0,017	0,018	0,021	0,017
H4H587P	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
H4H588N	0,010	0,016	0,019	> 50	> 50	0,012	> 50	> 50	> 50
H4H591N	0,010	0,016	0,022	> 50	> 50	0,011	> 50	> 50	> 50
H4H618N	0,009	0,016	0,021	> 50	> 50	0,011	> 50	> 50	> 50
Control	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50

Según indican los experimentos anteriores, todos los anticuerpos H4H581 P, H4H588N, H4H591 N o H4H618N muestran una unión sustancial a los Péptidos humanos A, B y D, que comprenden la secuencia SLIGKVDGT (los aminoácidos 10-18 de la SEQ ID NO: 852), así como al Péptido F de mono, que comprende la secuencia SLIGRVDGT (los aminoácidos 10-18 de la SEQ ID NO: 857). Para los anticuerpos H4H588N, H4H591 N y H4H618N, la secuencia VDTG, ubicada secuencia abajo del sitio de escisión de la proteasa del PAR-2 activador, parece ser particularmente importante para la unión, dado que los cambios en esta secuencia dieron como resultado una reducción sustancial en la unión o ninguna unión por parte de éstos anticuerpos (véase, por ejemplo, los datos de unión para los Péptidos E (ratón), G (rata), H (conejo), I (perro) y J (cerdo)).

Ejemplo 4. Determinación de la afinidad de unión al antígeno

Las constantes de disociación en equilibrio (valores de la K_D) para la unión del antígeno a los anticuerpos purificados PAR-2 seleccionados se determinaron mediante una cinética de superficie mediante el uso de un ensayo en tiempo real con un biosensor de resonancia de plasmón superficial. El anticuerpo fue capturado en la superficie de un anticuerpo policlonal de conejo anti-IgG de ratón (GE Healthcare, Piscataway, NJ) o en la superficie de un anticuerpo policlonal de cabra anti-IgG humana (Jackson Immuno Research Lab, West Grove, PA) creados a través del acoplamiento químico directo de la amina con un chip del sensor BIACORE™ CM5 para formar una superficie con un anticuerpo capturado. Se inyectaron varias concentraciones (que varían desde 15,6 hasta 250 nM) de los péptidos PAR-2 humanos monoméricos (los Péptidos A y B) a una velocidad de 100 µl/min en la superficie con el anticuerpo capturado durante 90 segundos. La unión y la disociación entre el antígeno y el anticuerpo fueron monitorizadas en tiempo real a la temperatura ambiente. Se llevó a cabo un análisis cinético para calcular la K_D y la semivida de la disociación del complejo antígeno/anticuerpo (Tabla 10). Para aquellos anticuerpos en los que no se muestra el valor de la T_{1/2}, se usó un análisis del estado estacionario para calcular el valor de la K_D. NB: no se observó unión en las condiciones experimentales actuales. ND: no determinado.

Tabla 10

Anticuerpo	Péptido A		Péptido B	
	K _D (nM)	T _{1/2} (min)	K _D (nM)	T _{1/2} (min)
H4H572P	NB	-	ND	-
H4H573P	749	-	ND	-
H4H576P	NB	-	ND	-
H4H578P	245	0,17	ND	-
H4H579P	15	4	> 500	-
H4H580P	103	0,88	ND	-
H4H581P	9,44	1,4	> 500	-
H4H583P	37,1	0,37	NB	-
H4H584P	22	0,73	> 500	-
H4H585P	8,78	3,7	> 500	-
H4H587P	NB	-	ND	-
H1M590N	173	-	ND	-
H1M592N	2100	-	ND	-
H1M595N	510	-	ND	-
H1M612N	180	-	ND	-
H1M613N	2100	-	ND	-
H1M615N	162	-	ND	-
H1M616N	144	-	ND	-
H1M619N	164	-	ND	-
H2M588N	4,47	60,8	61,7	7,7
H2M589N	3,75	51,3	128	7,3
H2M591N	4,22	42,7	151	8,1
H2M610N	71,3	-	360	0,8
H2M611N	72,8	4,1	1090	1,2
H2M614N	470	-	ND	-

Anticuerpo	Péptido A		Péptido B	
	K _D (nM)	T _{1/2} (min)	K _D (nM)	T _{1/2} (min)
H2M618N	9,62	6,7	126	3,5
Control	NB	-	149	0,1

En un experimento similar, se determinaron los valores de la K_D para la unión a los péptidos PAR-2 no biotinilado monomérico de ratón (Péptido E) y N terminal biotinilado de mono (Péptido F N terminal) de anticuerpos seleccionados clonados en la IgG4 humana (como se ha descrito anteriormente) (Tabla 11). Los anticuerpos H4H588N, H4H591 N y H4H618N no se unen al Péptido E, mientras que el anticuerpo de control no se une al Péptido E ni al F.

Tabla 11

Anticuerpo	Péptido F N terminal	
	K _D (nM)	T _{1/2} (min)
H4H588N	7,10	24
H4H591N	8,54	21
H4H618N	13,8	5

En otra serie de experimentos se determinaron las constantes de disociación en equilibrio (valores de la K_D) para la unión del anticuerpo purificado a formas biotiniladas y no biotiniladas seleccionadas de los péptidos PAR-2 a través de una cinética de superficie mediante el uso de un ensayo en tiempo real con un biosensor de resonancia de plasmón superficial. Se acopló covalentemente neutravidina (Pierce, Rockford, IL) a la superficie de un chip Biacore™ C1 o de un chip CM5 mediante el uso de una química de acoplamiento con amina. Los péptidos PAR-2 biotinilados (en el N terminal o en el C terminal) (los Péptidos A y B) fueron inmovilizados en la superficie a través de una interacción de unión de alta afinidad entre la biotina y la neutravidina acoplada a la amina.

En un primer experimento mediante el uso este formato se inyectaron concentraciones variables (que varían desde 5 hasta 100 µg/ml) del anticuerpo purificado a una velocidad de 50 µl/min en la superficie recubierta con el péptido inmovilizado a una baja densidad (< 1 RU) durante 300 segundos. Se monitorizó la unión y la disociación del anticuerpo y el péptido en tiempo real a 25 °C (Tabla 12).

Tabla 12

Anticuerpo	Péptido A C terminal		Péptido B C terminal	
	K _D (nM)	T _{1/2} (min)	K _D (nM)	T _{1/2} (min)
H2M588N	0,826	169	1,49	140
H1M590N	1,27	13	NB	-
H2M591N	0,545	209	1,82	94
H2M618N	1,8	79	2,32	60
Control	NB	-	0,99	19

En otro experimento similar se determinaron los valores de la K_D para la unión a una superficie de baja densidad (< 1 RU) de las formas biotiniladas de los Péptidos A, B, C, E, F y G de los anticuerpos seleccionados clonados en la IgG4 humana (como se ha descrito anteriormente). Los resultados de la unión a los péptidos PAR-2 biotinilados en el C terminal y en el N terminal se muestran en las Tablas 13-14, respectivamente. En este experimento, únicamente el anticuerpo H4H581 P mostró afinidad por el Péptido C biotinilado en el N terminal (K_D de > 100 nM), mientras que todos los demás anticuerpos probados, incluyendo el de control, no mostró unión a este péptido.

Tabla 13

Anticuerpo	Péptido A C terminal		Péptido B C terminal	
	K _D (nM)	T _{1/2} (min)	K _D (nM)	T _{1/2} (min)
H4H579P	0,143	479	0,453	96
H4H581P	0,237	134	0,346	49
H4H583P	0,898	34	NB	-
H4H584P	0,688	55	1,66	15
H4H585P	0,151	493	0,376	123
H4H588N	0,517	141	1,03	70
H4H590N	3,56	3	NB	-

Anticuerpo	Péptido A C terminal		Péptido B C terminal	
	K _D (nM)	T _{1/2} (min)	K _D (nM)	T _{1/2} (min)
Control	NB	-	0,935	14

Tabla 14

Anticuerpo	Péptido A N terminal		Péptido B N terminal		Péptido E N terminal		Péptido F N terminal		Péptido G N terminal	
	K _D (nM)	T _{1/2} (min)	K _D (nM)	T _{1/2} (min)	K _D (nM)	T _{1/2} (min)	K _D (nM)	T _{1/2} (min)	K _D (nM)	T _{1/2} (min)
H4H579P	1,61	46	5,44	55	3,40	20	0,796	70	1,16	38
H4H581P	0,498	41	2,72	38	1,13	21	0,272	78	0,354	62
H4H583P	0,412	46	NB	-	1,68	11	0,291	73	1,49	13
H4H584P	0,525	43	3,20	30	>100	-	0,565	40	1,39	15
H4H585P	1,69	48	5,41	63	>100	-	0,899	66	1,36	35
H4H588N	1,05	189	0,0272	>1155	NB	-	1,81	94	NB	-
H4H590N	1,52	3	NB	-	1,28	7	1,84	2	2,94	2
Control	NB	-	0,279	32	NB	-	NB	-	NB	-

- 5 En un experimento similar, se determinaron los valores de la K_D para la unión a formas monoméricas biotinizadas y no biotinizadas de los péptidos PAR-2 (los Péptidos A, B, E - M) para los anticuerpos seleccionados clonados en la IgG4 humana (como se ha descrito anteriormente para la superficie con el anticuerpo capturado). Los resultados se muestran en las Tablas 15-16. Ninguno de los anticuerpos probados mostró unión a los Péptidos K, L o M.

10

Tabla 15

Anticuerpo	Péptido A		Péptido B		Péptido E	
	K _D (nM)	T _{1/2} (min)	K _D (nM)	T _{1/2} (min)	K _D (nM)	T _{1/2} (min)
H4H579P	15	4,1	> 500	-	> 500	-
H4H581P	9,44	1,4	> 500	-	> 500	-
H4H583P	37,1	0,37	NB	-	> 500	-
H4H584P	22	0,73	NB	-	NB	-
H4H585P	8,78	3,7	> 500	-	> 500	-
H4H588N	4,95	25,1	84	9	NB	-
H4H590N	> 500	-	NB	-	> 500	-
Control	ND	-	149	0,1	ND	-

Tabla 16

Anticuerpo	Péptido F N terminal		Péptido G		Péptido H		Péptido I		Péptido J	
	K _D (nM)	T _{1/2} (min)	K _D (nM)	T _{1/2} (min)	K _D (nM)	T _{1/2} (min)	K _D (nM)	T _{1/2} (min)	K _D (nM)	T _{1/2} (min)
H4H579P	49,4	2	134	0,45	NB	-	311	0,26	NB	-
H4H581P	36,6	0,53	40,2	0,63	NB	-	143	0,07	NB	-
H4H583P	112	0,47	530	0,07	189	0,17	320	0,16	190	0,16
H4H584P	93,3	0,23	246	0,13	NB	-	> 500	-	NB	-
H4H585P	46,2	2	162	0,33	NB	-	372	0,19	NB	-
H4H588N	10,8	20	NB	-	NB	-	NB	-	NB	-
H4H590N	> 500	-	> 500	-	> 500	-	> 500	-	> 500	-

15

Ejemplo 5. Unión del anticuerpo las células modificadas para que expresen el PAR-2

Para caracterizar adicionalmente los anticuerpos anti-PAR-2, se modificaron genéticamente las células de la línea celular humana de riñón embrionario 293 (HEK293) para que sobreexpresaran bien el PAR-2 humano (la SEQ ID NO: 851) o bien el de ratón (la SEQ ID NO: 866) completo.

20

Las células HEK293 se transfectaron con un plásmido indicador NF-xB-luciferase-IRES-eGFP. La estabilidad de las células transfectadas se demostró mediante la respuesta a la IL-1 β , detectada por la expresión de la eGFP a través de una citometría de flujo y la actividad de la luciferasa. Se elaboró una línea celular clonal, denominada D9, que tiene unos bajos niveles de actividad de luciferasa de fondo y unos elevados niveles de eGFP cuando se induce con IL-1 β mediante una serie de clasificaciones sucesivas de poblaciones celulares mediante el uso de una citometría de flujo. Después, la línea celular 293/D9 se transfectó por separado con el PAR-2 humano o con el PAR-2 de ratón

25

para crear las líneas celulares estables 293/D9/hPAR-2rec y 293/D9/mPAR-2rec, respectivamente.

La unión de los anticuerpos anti-PAR-2 a las células 293/D9/hPAR-2rec se determinó mediante un ELISA. Las células 293/D9 y 293/D9/hPAR-2rec se colocaron en placas a una densidad de 5×10^4 células/pocillo en medio y se incubaron durante una noche a 37 °C y con un 5 % de CO₂. Se añadió el anticuerpo purificado a las células a una concentración final de 10 µg/ml y se incubaron a la temperatura ambiente durante una hora. Después las células se fijaron y se lavaron antes de la detección de los anticuerpos unidos con anti-IgG de ratón conjugado con HRP y se desarrollaron mediante una respuesta colorimétrica estándar mediante el uso del sustrato TMB. La absorbancia se leyó a una DO₄₅₀ durante 0,1 segundos. La proporción de A₄₅₀ de la unión de los anticuerpos a las células 293/D9/hPAR-2rec comparada con la de las células 293/D9 se muestra en la Tabla 17.

Tabla 17

Anticuerpo	Proporción de A ₄₅₀
H2M588N	2,50
H2M589N	2,03
H1M590N	1,81
H2M591N	2,25
H1M592N	1,25
H1M595N	1,80
H2M609N	1,54
H2M610N	1,66
H2M611N	1,76
H1M612N	1,90
H1M613N	1,27
H2M614N	1,17
H1M615N	2,18
H1M616N	2,78
H2M618N	2,44
H1M619N	1,51
H3M620N	1,24
Control	1,49

En un experimento similar, se probó la unión de los anticuerpos anti-PAR-2 a células 293/D9, 293/D9/hPAR-2rec y 293/D9/mPAR-2rec mediante el uso de una tecnología de electroquimioluminiscencia (Meso Scale Discovery, MSD, Gaithersburg, MD). Las células se colocaron en placas de alta unión MSD de 96 pocillos a una densidad de 4×10^4 células/pocillo en PBS y se incubaron durante una hora a la temperatura ambiente. Después las células se bloquearon con PBS con un 2 % de BSA y se incubaron a la temperatura ambiente durante una hora. Los anticuerpos anti-PAR-2 (que variaban entre 100 nM y 0,098 nM) se diluyeron sucesivamente dos veces en PBS con un 0,5 % de BSA y se incubaron con las células durante una hora a la temperatura ambiente, seguido de un lavado con PBS con un 0,5 % de BSA. Después se añadió un anticuerpo anti-IgG humana sulfo-marcado (MSD) a una concentración de 0,1 µg/ml a la mezcla de células/anticuerpos, y se incubaron a la temperatura ambiente durante una hora más. Después de otro lavado, se añadió tampón de lectura que contiene 1 X de un no tensioactivo y se leyó la señal electroquimioluminiscente con el MSD Sector Imager. La señal de la unión del anticuerpo a las células 293/D9 se restó de la señal de las células 293/D9/hPAR-2rec o 293/D9/mPAR-2rec. Los datos restados se analizaron mediante el uso de un modelo de dosis respuesta sigmoideo con GraphPad Prism, y se indicaron los valores de la CE₅₀ y de la B_{máx} (Tabla 18). Los valores de la CE₅₀ se definen como la concentración de anticuerpo necesaria para conseguir un 50 % de la unión máxima (B_{máx}) a las células.

Tabla 18

Anticuerpo	293/D9/hPAR-2rec		293/D9/mPAR-2rec	
	CE ₅₀ (nM)	B _{máx} (unidades MSD)	CE ₅₀ (nM)	B _{máx} (unidades MSD)
H4H579P	1,86	25049	NB	-
H4H580P	8,69	30177	NB	-
H4H581P	0,652	28224	NB	-
H4H583P	2,12	13252	9,28	7219

Anticuerpo	293/D9/hPAR-2rec		293/D9/mPAR-2rec	
	CE ₅₀ (nM)	B _{máx} (unidades MSD)	CE ₅₀ (nM)	B _{máx} (unidades MSD)
H4H584P	1,45	26044	NB	-
H4H585P	1,95	22540	NB	-
H4H588N	5,95	27549	NB	-
H4H590N	9,72	6554	5,76	13255

Ejemplo 6. Bloqueo *in vitro* de la activación del PAR-2 humano por parte de los anticuerpos anti-PAR-2

El bloqueo de la activación (señalización) del PAR-2 fue determinado mediante la unión de anticuerpos anti-PAR-2 purificados seleccionados a las células 293/D9/hPAR-2rec (véase el Ejemplo 5) mediante un ensayo con luciferasa. Las células 293/D9/hPAR-2rec se colocaron en placas a una concentración que variaba desde 5×10^4 hasta 10^5 células/pocillo en una placa de 96 pocillos en un medio con poco suero, y se incubaron durante una noche a 37 °C con un 5 % de CO₂. Se retiró el medio y se añadieron los anticuerpos anti-PAR-2 purificados a las células a diversas concentraciones (que variaban desde 51 pM hasta 1 µM) y se incubaron durante una hora a 37 °C con un 5 % de CO₂. Después se añadieron varias concentraciones de diferentes proteasas de serina (Tripsina, Tripsina Humana 1, Factor Xa y Triptasa Pulmonar) por separado a la mezcla de células/anticuerpos, y se incubaron durante cinco horas a 37 °C con un 5 % de CO₂. En este ensayo, la escisión proteolítica del PAR-2 da lugar a la expresión del constructo indicador NF-κB-luciferasa, mientras que un nivel reducido o atenuado de la señal de la luciferasa indica una inhibición de la escisión del PAR-2. Los valores de la CI₅₀ se muestran en la Tabla 19. ND: no determinado.

Tabla 19

Anticuerpo	CI ₅₀ (nM)							
	Tripsina					Tripsina 1 humana	Factor Xa	Triptasa pulmonar
	250 nM	75 nM	30 nM	20 nM	10 nM	10 nM	200 nM	750 nM
H2M588N	2,3	5,7	33,0	26,8	10,4	164,9	45,3	1,0
H2M589N	6,3	3,7	ND	ND	ND	ND	ND	ND
H1M591N	4,5	ND	ND	121,8	24,2	149,6	51,5	88,1
H2M618N	6,6	7,8	ND	70	12,4	153,5	54,2	7,0

Según se muestra en la Tabla 20, los anticuerpos H4H581 P, H4H588N, H4H591 N y H4H618N fueron capaces de bloquear significativamente la activación de la proteasa del PAR-2 en las células indicadoras. Por el contrario, los anticuerpos anti-PAR-2 H4H592N, H4H595N, H4H611 N, H4H613N, H4H614N, H4H615N, H4H616N, H4H617N y H4H619N no mostraron ningún bloqueo medible de la escisión/activación del PAR-2 en este ensayo (datos no mostrados).

Tabla 20

Anticuerpo	CI ₅₀ de la Tripsina a 20 nM (nM)
H4H579P	4,1
H4H580P	3,5
H4H581P	1,1
H4H583P	14
H4H584P	5,6
H4H585P	8,9
H4H588N	16,9
H4H591N	204,1
H4H618N	50,2

En las condiciones experimentales usadas en este Ejemplo, no se observó ningún bloqueo de la señalización del PAR-2 por parte de los anticuerpos H4H572P, H4H573P, H4H576P, H4H578P ni H4H587P, mientras que se observó un bloqueo significativo (en diversos grados) con los anticuerpos H4H579P, H4H580P, H4H581 P, H4H583P, H4H584P, H4H585P, H4H588N, H4H591 N y H4H618N.

En otro experimento similar se determinó el bloqueo por parte del anticuerpo de la señalización del PAR-2 mediada por la Tripsina 1 humana, el Factor Xa y la Triptasa Pulmonar para anticuerpos anti-PAR-2 purificados seleccionados clonados en una IgG4 humana (como se ha descrito anteriormente). Los resultados se muestran en la Tabla 21.

Tabla 21. CI_{50} (nM)

Anticuerpo	Tripsina 1 humana 10 nM	Factor Xa 200 nM	Triptasa pulmonar 750 nM
H4H581P	7,4	5,3	1,1
H4H588N	42,7	17,1	1,6
H4H591N	104,7	74,6	62,9
H4H618N	92,2	47,2	8,5

Se trataron las células HEK293/NF κ B-luciferasa que expresan el PAR-2 humano, de mono, de ratón o de rata, con varias proteasas después de una incubación previa con cantidades crecientes del anticuerpo anti-PAR-2 H4H581 P, y se determinó la CI_{50} . Los resultados se resumen en la Tabla 22.

Tabla 22

Activador (6 h)	Especie del PAR-2	CE_{50} (nM)	CI_{50} (nM) del H4H581P
Tripsina pancreática humana	Humano	0,8	1,9
	De ratón	1,4	491,0
	De mono	2,4	5,4
	De rata	6,0	700,0
Calicreína 5 humana	Humano	28,0	0,9
	De ratón	ND	ND
	De mono	16,8	11
Calicreína 14 humana	Humano	5,0	1,2
	De ratón	8,0	256,0
	De mono	6,3	11,6
Factor Xa bovino	Humano	27,2	2,5
	De ratón	46,3	340,4
	De mono	58,2	0,9
Factor Xa humano	Humano	46,3	1,1
	De ratón	78,7	109
	De mono	ND	ND
Triptasa	Humano	61,1	3,5
	De ratón	ND	ND
	De mono	ND	ND

En las condiciones experimentales usadas en particular, el anticuerpo H4H581 P inhibía eficazmente la activación de la proteasa del PAR-2 humano y de mono, pero no la del PAR-2 de ratón ni de rata.

Ejemplo 7. Bloqueo *in vitro* por parte de los anticuerpos de la movilización de calcio dependiente del PAR-2 humano

El bloqueo de la activación (señalización) del PAR-2 estimulada por la tripsina se determinó mediante el tratamiento de las células HEK293 con anticuerpos anti-PAR-2 purificados seleccionados clonados en una IgG4 humana en un ensayo de movilización de calcio FLIPR (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). En este ensayo también se probó un anticuerpo de control no específico para el PAR-2.

En resumen, se colocaron 8×10^4 células HEK293 en placas de Poli-D-Lisina (BD Biosciences, San Jose, CA) en un medio con poco suero (DME con un 0,5 % de FBS) y se incubaron durante una noche a 37 °C con un 5 % de CO_2 . Al día siguiente, las células se incubaron con varias concentraciones (que varían desde 0 hasta 1 μ M) de los anticuerpos anti-PAR-2 seleccionados, o de un anticuerpo de control, seguido de la adición de la tripsina. La activación mediada por la tripsina del PAR-2 está indicada por la movilización del calcio. La medición intracelular de la señalización del calcio se midió mediante el uso de un kit de ensayo de calcio Fluo-4 NW (Invitrogen, Carlsbad, CA) con un FlexStation 3 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Se midió la concentración de anticuerpo necesaria para provocar la mitad de la inhibición máxima de la señalización de calcio mediada por la tripsina (CI_{50}) para cada anticuerpo experimental y de control. Los resultados se muestran en la Tabla 23 en forma de la CI_{50} (nM).

Tabla 23

Anticuerpo	Tripsina 100 nM
H4H581P	54,96
H4H588N	29,47
Control no específico	> 1000

Según se muestra en este Ejemplo, cada uno de los anticuerpos H4H581 P y H4H588N inhibió la señalización de calcio estimulada por la tripsina en una magnitud significativa en comparación con el anticuerpo de control.

Ejemplo 8. Bloqueo *in vitro* de la escisión mediada por tripsina de los péptidos del PAR-2

Se desarrolló un ensayo de desorción/ionización por láser asistida por matriz - tiempo de vuelo (MALDI-TOF) para determinar la capacidad de los anticuerpos anti-PAR-2 purificados seleccionados de bloquear la escisión mediada por tripsina del péptido del PAR-2 humano (el Péptido A, la SEQ ID NO: 852). Se mezclaron versiones biotiniladas del Péptido A (que contienen una biotina en el C terminal o en el N terminal) con un anticuerpo anti-PAR-2 para conseguir una proporción molar de 3:1 entre el anticuerpo y el péptido, y después se añadió tripsina a la mezcla de péptido-anticuerpo. Después, los péptidos biotinilados fueron recuperados mediante una inmunoprecipitación (IP) a través de monoavidina y se analizaron mediante una MALDI-TOF.

En un experimento típico se probó la capacidad de los anticuerpos anti-PAR-2 purificados seleccionados clonados en la IgG4 humana (H4H581 P y H4H588N) de bloquear la escisión mediada por tripsina de los péptidos del PAR-2 biotinilados. Como control negativo se usó un anticuerpo no específico del PAR-2 del mismo isotipo ("Neg Ctrl" en la Fig. 3). Para el H4H581 P y para el anticuerpo de control negativo, se usaron péptidos biotinilados a una concentración final de 4,75 μ M, y los anticuerpos se usaron a 14,25 μ M. Para el H4H588N, se usaron péptidos biotinilados a una concentración final de 2,45 μ M y el anticuerpo a 7,35 μ M. El péptido y el anticuerpo se mezclaron en PBS y se dejó que alcanzaran el equilibrio durante 1 h a la temperatura ambiente. Después se añadió la tripsina (96 ng) y la mezcla se incubó a 37 °C durante 0, 5, 10 y 15 minutos. En cada punto temporal se retiró una alícuota equivalente a 100 ng del péptido biotinilado y se mezcló con 10 μ l de resina de avidina monomérica (Pierce) durante 1 minuto. Los péptidos unidos se aclararon 3x con 200 μ l de PBS y después se eluyeron con 20 μ l de glicina 100 mM a pH 2,5. La sal se retiró de la mezcla del péptido eluido mediante el uso de ZipTips (Millipore). Los pesos moleculares de los principales péptidos del PAR-2 biotinilados producidos después de la escisión con tripsina, según reveló el análisis mediante la MALDI-TOF, se resumen en la Fig. 3.

Los péptidos del PAR-2 usados en estos experimentos contienen dos sitios de escisión de la proteasa. El primer sitio (denominado sitio "(1)" en la Fig. 3) es un sitio de escisión "secuencia arriba" ubicado N terminal con respecto al sitio de escisión de la proteasa del PAR-2 activador. El sitio de escisión de la proteasa del PAR-2 activador (denominado sitio "(2)" en la Fig. 3) es el sitio que, cuando es escindido, da como resultado la formación del ligando anclado del PAR-2 en la proteína natural. Los tamaños de los péptidos detectados después de la escisión en los diferentes sitios se muestran en la porción superior de la Fig. 3 (panel A).

Según se indica en la Fig. 3 (panel B), cuando se trató la biotina C terminal del péptido del PAR-2 con el anticuerpo de control de un isotipo parejo, seguido de una incubación con tripsina, se produjo un fragmento de escisión de 1558 Da (que contiene los residuos 10-18 de la SEQ ID NO: 852). El fragmento de 1558 Da es el resultado de la escisión en el sitio de escisión de la proteasa del PAR-2 activador (2). Este patrón de escisión también se observó en el experimento que utilizaba el anticuerpo anti-PAR-2 H4H588N. Por lo tanto, según este ensayo, ni el anticuerpo de control ni el anticuerpo H4H588N inhiben la escisión de la tripsina en el sitio de escisión de la proteasa del PAR-2 activador (2).

Por el contrario, cuando se trató el péptido PAR-2 con la biotina en el C terminal, con el anticuerpo H4H581 P, seguido de una incubación con tripsina, se produjo un fragmento de escisión de 2.073 Da (que contiene los residuos 5-18 de la SEQ ID NO: 852). El fragmento de 2.073 Da es un fragmento producido por la escisión únicamente en el sitio de escisión secuencia arriba (1). Por lo tanto, la escisión en el sitio de escisión de la proteasa del PAR-2 activador (2) era aparentemente bloqueada por el anticuerpo H4H581 P.

Los experimentos con el péptido PAR-2 con la biotina en el N terminal mostraron una escisión de la tripsina en el sitio de escisión secuencia arriba (1), y por lo tanto se produjo un fragmento de 988 Da N-biotinilado (que contiene los residuos 1-4 de la SEQ ID NO: 852) en presencia de todos los anticuerpos probados. Por lo tanto, ninguno de los anticuerpos probados bloqueaba la escisión en el sitio de escisión secuencia arriba (1) en estas condiciones experimentales.

Según se muestra en los anteriores Ejemplos 6 y 7, tanto el H4H581 P como el H4H588N bloquearon la activación del PAR-2 por parte de la tripsina en un ensayo basado en células. En el presente Ejemplo, sin embargo, únicamente el H4H581 P bloqueó la escisión de la tripsina en el sitio de escisión de la proteasa del PAR-2 activador. Sin estar ligados a ninguna teoría mecanicista, parece por lo tanto que el H4H588N puede ejercer su(s) efecto(s) inhibidor(es) al interferir con la interacción entre el ligando anclado y uno o más bucles extracelulares (por ejemplo, el bucle 1, el bucle 2 y/o el bucle 3) del PAR-2. Por otro lado, el H4H581 P puede inhibir la actividad del PAR-2 principalmente mediante el bloqueo de la escisión de la proteasa, pero también puede interferir asimismo con las interacciones con el ligando anclado.

Para investigar adicionalmente las propiedades de bloqueo de la escisión de la proteasa de los anticuerpos anti-PAR-2, se llevaron a cabo experimentos adicionales de MALDI-TOF mediante el uso de péptidos PAR-2 biotinilados en el C terminal de ratón, de rata y humanos (véase la Fig. 4). Los anticuerpos probados en estos experimentos

fueron el H4H581 P, el H4H588N, un anticuerpo de comparación que tiene las regiones variables de la cadena pesada y ligera del anticuerpo denominado "1A1" en el documento WO 2009/005726 (indicado en la Fig. 5 como "Comp. Ab") y un anticuerpo de control negativo (indicado en la Fig. 4 como "Neg Ctrl"). En este experimento se usaron también los mismos procedimientos experimentales que se usaron en el experimento previo de MALD-TOF (descrito anteriormente).

Cada uno de los péptidos usados en estos experimentos posee múltiples sitios susceptibles de ser escindidos por la tripsina (indicados como "(1)", "(2)", y "(3)" en la Fig. 5.) El sitio (3) en cada péptido es el sitio de escisión de la proteasa activador. Los tamaños de los péptidos producidos después de la escisión en los diferentes sitios se muestran en la porción superior (panel A) de la Fig. 4.

Según se resume en la Fig. 4, el péptido PAR-2 humano biotinilado, después de ser tratado con el H4H581 P y después de la incubación con tripsina, produjo un péptido de 2.074 kDa que se corresponde únicamente con una escisión en el sitio (1). Por lo tanto, el H4H581 P bloquea la escisión tanto en el sitio (2) como en el sitio (3). Por el contrario, el péptido PAR-2 humano, después de ser tratado con el anticuerpo de comparación y después de la incubación con tripsina, permaneció con 2.502 kDa, lo que significa que no hubo escisión. Por lo tanto, el anticuerpo de comparación bloquea los tres sitios de escisión de la proteasa en este ensayo, incluyendo el sitio más N terminal (1). Cuando se trató previamente con el anticuerpo H4H588N, el péptido PAR-2 humano produjo tanto un fragmento de 1.772 kDa como uno de 1.558 kDa después de la escisión con tripsina. Este patrón de escisión sugiere que el péptido H4H588N bloquea parcialmente la escisión en el sitio activador (3) pero bloquea completamente el sitio intermedio (2).

Este experimento también se llevó a cabo mediante el uso de un anticuerpo de comparación que tiene las regiones variables de la cadena pesada y ligera del anticuerpo indicado como Sam-11 (Molino et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 18: 825-832 (1998)). Según se esperaba, este anticuerpo de comparación en particular no bloqueó la escisión en ninguno de los sitios de escisión de la proteasa (datos no mostrados).

Ejemplo 9. Cartografiado de epítomos mediante una mutagénesis de cribado con alanina del péptido PAR-2

Con objeto de identificar más particularmente los aminoácidos del PAR-2 con los que interactúan los anticuerpos PAR-2, se llevó a cabo un estudio de cribado con alanina mediante el uso de péptidos que comprenden el sitio de escisión de la proteasa del PAR-2 activador. Para estos experimentos se sintetizaron 11 péptidos diferentes biotinilados en el C terminal, en los que cada aminoácido desde la posición 35 hasta la 45 del PAR-2 humano (SEQ ID NO: 851) estaba sustituido individualmente por una alanina (SEQ ID NOS: 871-882). También se usó un conjunto adicional de péptidos biotinilados en el C terminal que comprenden los 14 aminoácidos ubicados inmediatamente C terminales al sitio de escisión de la proteasa del PAR-2 activador, con el cambio de la Val-42 y/o de la Asp-43 por alanina (SEQ ID NOS: 884-887).

Se midió la capacidad de cada péptido mutante para unirse a los anticuerpos PAR-2 mediante el uso de una interferometría en biocapa (Octet Red; ForteBio). Cada péptido (2,5 µg/ml) se capturó en puntas biosensoras recubiertas con estreptavidina (Octet SA sensor) durante 10 segundos. Para medir la unión y la disociación entre cada péptido y el anticuerpo PAR-2, los biosensores recubiertos con el péptido se pusieron en contacto con soluciones 200 nM de los anticuerpos PAR-2 durante 5 minutos (unión) seguido de la transferencia a un tampón sin anticuerpo durante 10 min (disociación). La unión del anticuerpo PAR-2 a cada péptido se expresó en forma del porcentaje de la señal nativa, después de dividir la señal de unión del anticuerpo individual por la señal de carga del péptido original observada para ese péptido, para corregir las ligeras variaciones en la carga de péptido en los biosensores individuales. Las semividas de disociación ($T_{1/2}$) se calcularon a partir de las curvas de disociación mediante el uso del programa de ajuste de curvas Scrubber versión 2.0a, y las semividas relativas se calcularon mediante la división de las semividas observadas para un péptido individual por la semivida del péptido nativo. Los resultados están expresados como el porcentaje de unión y el porcentaje de $T_{1/2}$ con respecto al péptido WT (Tablas 24-28) [de comparación 1 = un anticuerpo que tiene las regiones variables de la cadena pesada y ligera del anticuerpo indicado como "1A1" en el documento WO 2009/005726; de comparación 2 = un anticuerpo que tiene las regiones variables de la cadena pesada y ligera del anticuerpo indicado como Sam-11 (Molino et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 18: 825-832 (1998)); y de comparación 3 = un anticuerpo que tiene las regiones variables de la cadena pesada y ligera del anticuerpo indicado como "PAR-B" en el documento US 2010/0119506]. En algunos casos se repitieron los experimentos de unión (lo que se indica en los encabezamientos de columna Exp1 y Exp2). NB = no se observó unión.

Tabla 24: H4H581P

SEQ ID NO:	SECUENCIA	% de unión relativa		% de T _{1/2} relativa	
		Exp1	Exp2	Exp1	Exp2
871	GTNRSSKGRSLIGKVDGT-----GGGGSK-B	100	100	100	100
872	GTNRSSK <u>A</u> RSLLIGKVDGT-----GGGGSK-B	78	97	118	117
873	GTNRSSK <u>G</u> ASLLIGKVDGT-----GGGGSK-B	87	105	122	90
874	GTNRSSKGR <u>A</u> LIGKVDGT-----GGGGSK-B	45	56	7	3
875	GTNRSSKGRS <u>A</u> IGKVDGT-----GGGGSK-B	9	19	0.4	0
876	GTNRSSKGRSL <u>A</u> GKVDGT-----GGGGSK-B	8	14	0.2	0
877	GTNRSSKGRSLI <u>A</u> KVDGT-----GGGGSK-B	101	92	33	15
878	GTNRSSKGRSLIG <u>A</u> VDGT-----GGGGSK-B	113	109	63	49
879	GTNRSSKGRSLIGK <u>A</u> DGT-----GGGGSK-B	36	46	1	1
880	GTNRSSKGRSLIGKV <u>A</u> GT-----GGGGSK-B	18	5	36	4
881	GTNRSSKGRSLIGKVD <u>A</u> T-----GGGGSK-B	67	102	117	124
882	GTNRSSKGRSLIGKVDG <u>A</u> -----GGGGSK-B	65	91	129	94
884	SLIGKVDGTSHVTG-GGGGSK-B	---	100	---	100
885	SLIGKADGTSHVTG-GGGGSK-B	---	19	---	0
886	SLIGKVAGTSHVTG-GGGGSK-B	---	NB	---	NB
887	SLIGK <u>A</u> AGTSHVTG-GGGGSK-B	---	NB	---	NB

Tabla 25: H4H588N

SEQ ID NO:	SECUENCIA	% de unión relativa		% de T _{1/2} relativa	
		Exp1	Exp2	Exp1	Exp2
871	GTNRSSKGRSLIGKVDGT-----GGGGSK-B	100	100	100	100
872	GTNRSSK <u>A</u> RSLLIGKVDGT-----GGGGSK-B	122	99	100	253
873	GTNRSSK <u>G</u> ASLLIGKVDGT-----GGGGSK-B	208	115	100	180

SEQ ID NO:	SECUENCIA	% de unión relativa		% de T _½ relativa	
		Exp1	Exp2	Exp1	Exp2
874	GTNRSSKGR <u>A</u> LIGKVDGT-----GGGGSK-B	119	93	100	70
875	GTNRSSKGRS <u>A</u> LIGKVDGT-----GGGGSK-B	127	105	100	42
876	GTNRSSKGRSL <u>A</u> GKVDGT-----GGGGSK-B	92	85	36	8
877	GTNRSSKGRSLI <u>A</u> KVDGT-----GGGGSK-B	30	30	1	0
878	GTNRSSKGRSLIG <u>A</u> VDGT-----GGGGSK-B	217	121	108	60
879	GTNRSSKGRSLIGK <u>A</u> DGT-----GGGGSK-B	74	52	1	0
880	GTNRSSKGRSLIGKV <u>A</u> GT-----GGGGSK-B	35	8	4	5
881	GTNRSSKGRSLIGKVD <u>A</u> T-----GGGGSK-B	81	67	1	1
882	GTNRSSKGRSLIGKVDG <u>A</u> -----GGGGSK-B	125	121	94	33
884	SLIGKVDGTSHVTG-GGGGSK-B	-	100	-	100
885	SLIGK <u>A</u> DGTSHVTG-GGGGSK-B	-	83	-	0
886	SLIGKV <u>A</u> GTSHVTG-GGGGSK-B	-	NB	-	NB
887	SLIGK <u>A</u> AGTSHVTG-GGGGSK-B	-	NB	-	NB

Tabla 26: de comparación 1

SEQ ID NO:	SECUENCIA	% de unión relativa		% de T _½ relativa	
		Exp1	Exp2	Exp1	Exp2
871	GTNRSSKGRSLIGKVDGT-----GGGGSK-B	100	100	100	100
872	GTNRSSK <u>A</u> RS�IGKVDGT-----GGGGSK-B	111	111	29	27
873	GTNRSSK <u>G</u> ASLIGKVDGT-----GGGGSK-B	135	87	0.2	0
874	GTNRSSKGR <u>A</u> LIGKVDGT-----GGGGSK-B	126	102	223	148
875	GTNRSSKGRS <u>A</u> LIGKVDGT-----GGGGSK-B	147	105	2	1
	B				
876	GTNRSSKGRSL <u>A</u> GKVDGT-----GGGGSK-B	156	108	47	41
877	GTNRSSKGRSLI <u>A</u> KVDGT-----GGGGSK-B	139	108	31	24

SEQ ID NO:	SECUENCIA	% de unión relativa		% de T _{1/2} relativa	
		Exp1	Exp2	Exp1	Exp2
878	GTNRSSKGRSLIG <u>A</u> VDGT-----GGGGSK-B	118	84	3	2
879	GTNRSSKGRSLIGK <u>A</u> DGT-----GGGGSK-B	148	104	173	100
880	GTNRSSKGRSLIGKV <u>A</u> GT-----GGGGSK-B	124	102	192	111
881	GTNRSSKGRSLIGKVD <u>A</u> T-----GGGGSK-B	119	97	130	121
882	GTNRSSKGRSLIGKVDG <u>A</u> -----GGGGSK-B	132	119	154	116
884	SLIGKVDGTSHVTG-GGGGSK-B	---	NB	---	NB
885	SLIGK <u>A</u> DGTSHVTG-GGGGSK-B	---	NB	---	NB
886	SLIGKV <u>A</u> GTSHVTG-GGGGSK-B	---	NB	---	NB
887	SLIGK <u>AA</u> GTSHVTG-GGGGSK-B	---	NB	---	NB

Tabla 27: de comparación 2

SEQ ID NO:	SECUENCIA	% de unión relativa		% de T _{1/2} relativa	
		Exp1	Exp2	Exp1	Exp2
871	GTNRSSKGRSLIGKVDGT-----GGGGSK-B	---	NB	---	NB
872	GTNRSSK <u>A</u> RSKSLIGKVDGT-----GGGGSK-B	---	NB	---	NB
873	GTNRSSK <u>G</u> ASLIGKVDGT-----GGGGSK-B	---	NB	---	NB
874	GTNRSSKGR <u>A</u> LIGKVDGT-----GGGGSK-B	---	NB	---	NB
875	GTNRSSKGRS <u>A</u> IGKVDGT-----GGGGSK-B	---	NB	---	NB
876	GTNRSSKGRSL <u>A</u> GKVDGT-----GGGGSK-B	---	NB	---	NB
877	GTNRSSKGRSLI <u>A</u> KVDGT-----GGGGSK-B	---	NB	---	NB
878	GTNRSSKGRSLIG <u>A</u> VDGT-----GGGGSK-B	---	NB	---	NB
879	GTNRSSKGRSLIGK <u>A</u> DGT-----GGGGSK-B	---	NB	---	NB
880	GTNRSSKGRSLIGKV <u>A</u> GT-----GGGGSK-B	---	NB	---	NB

SEQ ID NO:	SECUENCIA	% de unión relativa		% de T _{1/2} relativa	
		Exp1	Exp2	Exp1	Exp2
881	GTNRSSKGRSLIGKVD <u>A</u> T-----GGGGSK-B	---	NB	---	NB
882	GTNRSSKGRSLIGKVDG <u>A</u> -----GGGGSK-B	---	NB	---	NB
884	SLIGKVDGTSHVTG-GGGGSK-B	---	100	---	100
885	SLIGK <u>A</u> DGTSHVTG-GGGGSK-B	---	120	---	159
886	SLIGKV <u>A</u> GTSHVTG-GGGGSK-B	---	88	---	27
887	SLIGK <u>A</u> AGTSHVTG-GGGGSK-B	---	87	---	27

Tabla 28: de comparación 3

SEQ ID NO:	SECUENCIA	% de unión relativa		% de T _{1/2} relativa	
		Exp1	Exp2	Exp1	Exp2
871	GTNRSSKGRSLIGKVDGT-----GGGGSK-B	---	100	---	100
872	GTNRSSK <u>A</u> RSLIGKVDGT-----GGGGSK-B	---	101	---	109
873	GTNRSSK <u>G</u> ASLIGKVDGT-----GGGGSK-B	---	98	---	7
874	GTNRSSKGR <u>A</u> LIGKVDGT-----GGGGSK-B	---	106	---	21
875	GTNRSSKGRS <u>A</u> IGKVDGT-----GGGGSK-B	---	115	---	79
876	GTNRSSKGRSL <u>A</u> GKVDGT-----GGGGSK-B	---	92	---	7
877	GTNRSSKGRSLI <u>A</u> KVDGT-----GGGGSK-B	---	101	---	8
878	GTNRSSKGRSLIG <u>A</u> VDGT-----GGGGSK-B	---	109	---	95
879	GTNRSSKGRSLIGK <u>A</u> DGT-----GGGGSK-B	---	96	---	98
880	GTNRSSKGRSLIGKV <u>A</u> GT-----GGGGSK-B	---	99	---	120
881	GTNRSSKGRSLIGKVD <u>A</u> T-----GGGGSK-B	---	93	---	128
882	GTNRSSKGRSLIGKVDG <u>A</u> -----GGGGSK-B	---	117	---	118
884	SLIGKVDGTSHVTG-GGGGSK-B	---	NB	---	NB
885	SLIGK <u>A</u> DGTSHVTG-GGGGSK-B	---	NB	---	NB
886	SLIGKV <u>A</u> GTSHVTG-GGGGSK-B	---	NB	---	NB
887	SLIGK <u>A</u> AGTSHVTG-GGGGSK-B	---	NB	---	NB

Los resultados del experimento de cribado con alanina se resumen en la Fig. 5, en la que los círculos negros indican los aminoácidos del PAR-2 que, cuando son cambiados por alanina, reducen sustancialmente la unión por parte del anticuerpo correspondiente (es decir, la $T_{1/2}$ de la unión del anticuerpo al péptido mutado es menor del 30 % de la $T_{1/2}$ de la unión del anticuerpo al péptido natural) (los triángulos blancos de la Fig. 5 indican los sitios de escisión de la proteasa no activadores secuencia arriba, y el triángulo negro indica el sitio de escisión de la proteasa activador). Según se ilustra en la Fig. 5, los de comparación 1 y 3 eran sensibles a las mutaciones en los residuos en ambos lados del sitio de escisión de la proteasa activador. Por el contrario, los anticuerpos H4H581 P y H4H588N sólo son sensibles a las mutaciones en los residuos que se encuentran en C terminales al sitio de escisión de la proteasa activador. Por lo tanto, el sitio de unión del H4H581 P en el PAR-2 parece estar desplazado aproximadamente 2-4 aminoácidos en la dirección C terminal con respecto a sitio de unión de los anticuerpos de comparación 1 y 3, y el sitio de unión del H4H588N está desplazado aproximadamente 2-4 aminoácidos en la dirección C terminal del sitio de unión del H4H581 P. El anticuerpo de comparación 2 únicamente se unió a los péptidos que comprenden los 14 aminoácidos secuencia abajo del sitio de escisión de la proteasa del PAR-2 activador, es decir, SLIGKVDGTSHVTG (los residuos 1-14 de la SEQ ID NO: 884) y era sensible a las mutaciones en el residuo de ácido aspártico (el Asp-43 de la SEQ ID NO: 851), pero no a las mutaciones en el residuo de valina (la Val-42 de la SEQ ID NO: 851).

De forma significativa, este experimento indica que ambos anticuerpos H4H581 P y H4H588N interactúan con los primeros residuos de V y de D ubicados en C terminales al sitio de escisión de la proteasa del PAR-2 activador (es decir, la Val-42 y el Asp-43 de la SEQ ID NO: 851), mientras que los anticuerpos de comparación 1 y 3 no interactúan con ninguno de estos residuos, y el anticuerpo de comparación 2 interactúa con el Asp-43 pero no con la Val-42. El desplazamiento en la unión del H4H581 P al PAR-2 con respecto a los anticuerpos de comparación puede explicar la superioridad funcional del H4H581 P sobre los de comparación, según se muestra en los siguientes ejemplos *in vivo*.

Ejemplo 10. Respuesta a la dosis del anticuerpo anti-PAR-2 en modelos de prurito

En este Ejemplo se evalúa la capacidad del anticuerpo anti-PAR-2 H4H581 P para atenuar el picor en dos modelos diferentes de prurito inducido por proteasa. Se usaron ratones transgénicos que expresan el PAR-2 humano (hPAR2^{+/+}) en todos los grupos de estos experimentos. Los grupos de ratones recibieron por separado 150 mg/kg (s.c.) de un AcMc de control de isotipo o 10, 25, 50, 75, 100 y 150 mg/kg (s.c.) del H4H581 P. Veinticuatro horas después de la dosis del anticuerpo, todos los grupos recibieron 150 µg de tripsina porcina o 10 µg de triptasa beta humana recombinante (s.c., interescapular), que produjo unos brotes de comportamiento de rascado durante entre 30 y 60 minutos. Se observó una relación entre la respuesta y la dosis en los ratones que recibieron el H4H581 P antes de la inyección de tripsina, con una DE₅₀ estimada de 25 mg/kg. Los resultados de estos experimentos, expresados en términos del porcentaje de cambio en el número total de brotes de rascado registrados durante un periodo de 30 minutos después de la administración de la tripsina, o durante un periodo de 60 minutos después de la administración de la triptasa, se muestran en la Tabla 29 (todo los datos se presentan como la media ± EEM; ND = no determinado; * = p < 0,05 en comparación con el grupo de control de isotipo).

Tabla 29

Dosis del AcMc H4H581 P (mg/kg)	Porcentaje de cambio en los brotes de rascado con respecto al control	
	Tripsina	Triptasa
10	9,9 ± 23,1	-40,7 ± 23,4
25	-26,6 ± 11,3	-38,5 ± 11,1
50	-31,3 ± 13,5	-47,7 ± 8,0 *
75	-34,9 ± 4,7 *	ND
100	-55,2 ± 8,0 *	-39,6 ± 6,9 *
150	-42,9 ± 9,7 *	ND

Según se muestra en este Ejemplo, el AcMc H4H581 P fue capaz de bloquear los comportamientos de prurito inducidos por la proteasa de una forma dependiente de la dosis mediante el uso de dos modelos diferentes de picor inducido por proteasa.

Ejemplo 11. Reducción en los comportamientos de prurito mediante la administración del anticuerpo anti-PAR-2 en un modelo de dermatitis crónica inducida por un hapteno

Para evaluar adicionalmente la capacidad del anticuerpo anti-PAR-2 H4H581 P para reducir los comportamientos de prurito en un estado patológico fisiológicamente pertinente, se usó un modelo de ratón de dermatitis crónica. En este modelo, los ratones recibieron repetidas aplicaciones cutáneas del agente haptenizante oxazolona. Se ha demostrado que este modelo de dermatitis crónica inducida por oxazolona recapitula muchas de las características clínicas, histológicas e inmunológicas de la dermatitis atópica en los seres humanos (Man et al., 2008, J. Invest.

Dermatol. 128 (1): 79-86).

Se sensibilizaron ratones con una única aplicación cutánea de oxazolona al 1 % en la oreja izquierda, o de vehículo (100 mg/kg, s.c.). Después los ratones recibieron nueve aplicaciones cutáneas en total (exposiciones) de oxazolona al 0,6 % entre las escápulas comenzando siete días después de la aplicación de sensibilización. Las dosis semanales (3 en total) del anticuerpo H4H581 P anti-PAR2 se iniciaron 24 horas antes de la primera exposición a la oxazolona (100 mg/kg, s.c.). Este paradigma de dosificación redujo significativamente los comportamientos de prurito medidos mediante el reducido número de brotes de picor desencadenados por la exposición final a la oxazolona. Todos los datos están representados como el número medio de brotes de picor $\pm$ EEM para $n = 6$ ratones/grupo; * = $p < 0,05$ mediante la prueba de Tukey post-hoc en comparación con el grupo con oxazolona + control con IgG; # = $p < 0,05$ mediante la prueba de Tukey post-hoc en comparación con el grupo con vehículo + control con IgG).

Tabla 30

Tratamiento	Tiempo (minutos)						Total
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	
Vehículo + IgG de control	0,0 $\pm$ 0,0	0,8 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 1,4	3,4 $\pm$ 1,3	4,8 $\pm$ 2,0	2,4 $\pm$ 1,0	13,6 $\pm$ 4,2
Oxazolona + IgG de control	0,5 $\pm$ 0,5	11,3 $\pm$ 3,9	24,8 $\pm$ 9,7	28,0 $\pm$ 7,3	21,0 $\pm$ 7,9	21,3 $\pm$ 7,3	#106,8 $\pm$ 33,2
Oxazolona + H4H581 P	0,2 $\pm$ 0,2	1,6 $\pm$ 1,2	*6,0 $\pm$ 2,4	16,6 $\pm$ 5,1	18,2 $\pm$ 4,8	18,0 $\pm$ 5,5	60,6 $\pm$ 11,6

El análisis histológico mostró un aumento significativo en la hiperplasia de la epidermis y un infiltrado de células inmunitarias en los animales expuestos a la oxazolona (datos no mostrados). No se observaron diferencias significativas en ninguno de estos parámetros entre el anticuerpo anti-PAR2 H4H581 P y el control de isotipo.

Ejemplo 12. Comparación de las actividades inhibitoras del prurito del AcMc H4H581P

En este Ejemplo, se comparó la capacidad del AcMc H4H581P para atenuar los brotes de picor en un modelo de prurito de ratón con la de un AcMc de comparación anti-PAR-2 (el de comparación "1A1" se describe en el documento WO 2009/005726).

Los ratones transgénicos que expresan el PAR-2 humano (hPAR2^{+/+}) se dividieron en 3 grupos. El grupo A recibió 50 mg/kg (s.c.) de un AcMc de control de isotipo, el grupo B recibió 50 mg/kg (s.c.) del H4H581 P, y el grupo C recibió 50 mg/kg (s.c.) del anticuerpo de comparación anti-PAR-2. Veinticuatro horas después de la dosis del anticuerpo, todos los grupos recibieron 150 μ g de tripsina (s.c., interescapular), que produjo unos brotes de comportamiento de rascado durante 30 minutos. El porcentaje de cambio en el número de brotes de rascado observado para los ratones tratados en comparación con los ratones tratados con un control se muestra en la Tabla 29 (todos los datos están representados como la media $\pm$ EEM).

Tabla 31

Tratamiento con el anticuerpo (50 mg/kg)	(% de cambio en los brotes de rascado con respecto al control)
AcMc H4H581 P	- 41,1 $\pm$ 13,5
AcMc de comparación	- 13,9 $\pm$ 9,9

Según se muestra en este Ejemplo, el AcMc H4H581 P era sustancialmente más eficaz que el AcMc de comparación en la reducción de los comportamientos de prurito en el modelo de picor inducido por tripsina usado en el presente documento.

La presente invención no debe estar limitada en su ámbito por las realizaciones específicas descritas en el presente documento. De hecho, para los expertos en la materia serán evidentes diversas modificaciones de la invención, además de las descritas en el presente documento, a partir de la anterior descripción y de las figuras anexas.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

<120> Anticuerpos humanos de alta afinidad contra el receptor activado por proteasa 2 humano

<130> 6110A-WO

<140> A asignar

<141> Presentado con la presente

<150> 61/240.783

<151> 09-09-2009

5

<150> 61/242.821

<151> 16-09-2009

<150> 61/317.839

10 <151> 26-03-2010

<160> 887

<170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

15

<210> 1

<211> 348

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Sintética

<400> 1

25

```
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgccca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctagagtg ggtctcaggt attacttgga atagtggtaa catggcctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataga acagtctgag agctgaggac acggccttat attactgtgc aaaagaaaac 300
tgggcctttg actactgggg ccagggaacc cgggtcatcg tctcctca 348
```

<210> 2

<211> 116

30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

35

<400> 2

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

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

40

<210> 3

<211> 24

<212> ADN

ES 2 609 780 T3

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 5
 <400> 3
 ggattcacct ttgatgatta tgcc 24
 <210> 4
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> Sintética
 15
 <400> 4
 Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
 1 5
 20
 <210> 5
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 5
 attacttgga atagtggtaa catg 24
 30
 <210> 6
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Sintética
 40
 <400> 6
 Ile Thr Trp Asn Ser Gly Asn Met
 1 5
 45
 <210> 7
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 7
 gcaaaagaaa actgggcctt tgactac 27
 55
 <210> 8
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60
 <220>
 <223> Sintética

<400> 8

Ala Lys Glu Asn Trp Ala Phe Asp Tyr
1 5

5 <210> 9
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintética

<400> 9

gatattgtga tgaccagac tccaactctcc tcacctgtca cccttggaca gcgggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca cagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctctaatatt ataagatttc taaccgggttc 180
tctgggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcaggggtgg aagctgagga tgtcgggggtt tatttctgca tgcaagctac acaatttccg 300
15 tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 10
<211> 112
<212> PRT
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

25 <400> 10

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

30 <210> 11
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Sintética

<400> 11
cacagcctcg tacacagtga tggaaacacc tac 33

40 <210> 12
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

ES 2 609 780 T3

[illegible]

ES 2 609 780 T3

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcc a tgcaactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctagagtg ggtctcaggt attacttgga atagtggtaa catggcctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataga acagtctgag agctgaggac acggccttat attactgtgc aaaagaaaac 300
tgggcctttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

```

<210> 18
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 18

```

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

```

<210> 19
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 19

```

gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca cagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcttaattt ataagatttc taaccgggttc 180
tctgggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgctcggggtt tatttctgca tgcaagctac acaatttccg 300
tacacttttg gccagggggac caagctggag atcaaa 336

```

<210> 20
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 20

ES 2 609 780 T3

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

<210> 21
 <211> 348
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 21

```

gaagtgcagc  tgggtggagtc  tggggggaggc  ttggtacagc  ctggcagggtc  cctgagactc  60
tcctgtgcag  cctctggatt  cacctttgat  gattatgcc  tgcactgggt  cgggcaagct  120
ccagggaagg  gcctggagtg  ggtctcaggt  attacttgga  atagtggtaa  catgggctat  180
gcggaactctg  tgaagggccg  attcaccatc  tccagagaca  acgccaagaa  ctccctgtat  240
ctgcaaataga  acagtctgag  agctgaggac  acggccttgt  attactgtgc  aaaagaaaac  300
tgggcctttg  actactgggg  ccagggaacc  ctggtcaccg  tctcctca  348
  
```

<210> 22
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 22

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

<210> 23
 <211> 337
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

ES 2 609 780 T3

<220>
<223> Sintética

<400> 23

5

```

gatattgtga tgaccagag tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca cagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctccctaattt ataagatttc taaccgggtc 180
tctgggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaagctac acaatttccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337

```

<210> 24
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>

10

<223> Sintética

15

<400> 24

```

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

```

20

<210> 25
<211> 348
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<223> Sintética

<400> 25

30

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatacca tgcaactgggt ccggcaagtt 120
ccagggaagg acctgaagtg ggtctcaggt attacttgga atggtggtag aaaagcctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctcttt 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttct attactgtgc aaaagaagat 300
gaggcttttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

```

<210> 26
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35

<220>
<223> Sintética

40

<400> 26

ES 2 609 780 T3

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

<210> 27
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 27
 ggattcacct ttgatgatta tacc 24

<210> 28
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 28

Gly	Phe	Thr	Phe	Asp	Asp	Tyr	Thr
1				5			

<210> 29
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 29
 attacttgga atggtgtag aaaa 24

<210> 30
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 30

ES 2 609 780 T3

	Ile	Thr	Trp	Asn	Gly	Gly	Arg	Lys
	1				5			
5	<210> 31 <211> 27 <212> ADN <213> Secuencia artificial							
10	<220> <223> Sintética <400> 31 gcaaaagaag atgaggcttt tgactac 27							
15	<210> 32 <211> 9 <212> PRT <213> Secuencia artificial							
20	<220> <223> Sintética <400> 32							
25	Ala	Lys	Glu	Asp	Glu	Ala	Phe	Asp Tyr
	1				5			
30	<210> 33 <211> 336 <212> ADN <213> Secuencia artificial							
35	<220> <223> Sintética <400> 33 gatattgtga tgaccagagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60 atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatg gcaacaccta cttgagttgg 120 cttcagcaga ggccaggcca gcttccaaga ctctaattt ataagatttc taaccggttt 180 tttggggctcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240 agcaggggtgg aggctgagga tgtcggcggt tattactgca tgcaagcaac acaatttccg 300 tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336							
40	<210> 34 <211> 112 <212> PRT <213> Secuencia artificial							
45	<220> <223> Sintética <400> 34							

ES 2 609 780 T3

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

<210> 35
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 35
 caaagcctcg tacacagtga tggcaacacc tac 33

<210> 36
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 36

Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser	Asp	Gly	Asn	Thr	Tyr
1				5					10	

<210> 37
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 37
 aagatttct 9

<210> 38
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 38

Lys Ile Ser
 1

<210> 39

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

5

<220>
 <223> Sintética

<400> 39
 atgcaagcaa cacaatttc gtacact 27

10

<210> 40
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Sintética

<400> 40

20

Met	Gln	Ala	Thr	Gln	Phe	Pro	Tyr	Thr
1				5				

<210> 41
 <211> 348
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Sintética

30

<400> 41

gaagtgcagc	tggtggagtc	tgggggaggc	gtggtccagc	ctggcaggtc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	cctctggatt	cacctttgat	gattatacca	tgcactgggt	ccggcaagtt	120
ccaggggaagg	acctgaagtg	ggtctcaggt	attacttgga	atggtggtag	aaaagcctat	180
gcggactctg	tgaagggccg	attcaccatc	tccagagaca	acgccaagaa	ctccctcttt	240
ctgcaaatga	acagtctgag	agctgaggac	acggccttct	attactgtgc	aaaagaagat	300
gaggcttttg	actactgggg	ccaggggaacc	ctggtcaccg	tctcctca		348

35

<210> 42
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <223> Sintética

<400> 42

ES 2 609 780 T3

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

<210> 43
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 43

```

gatattgtga tgaccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatg gcaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctctaatatt ataagatttc taaccgggtt 180
tttgggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcaggggtgg aggctgagga tgtcggcggt tattactgca tgcaagcaac acaatttccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336
  
```

<210> 44
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 44

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

<210> 45
 <211> 348
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

5 <400> 45

```
gaagtgcagc  tgggtggagtc  tggggggagggc  ttggtacagc  ctgggcaggtc  cctgagactc  60
tcctgtgcag  cctctggatt  cacctttgat  gattatacca  tgcactgggt  ccggcaagct  120
ccaggaagg  gcctggagtg  ggtctcaggt  attacttga  atggtggtag  aaaaggctat  180
gcggaactctg  tgaagggccg  attcaccatc  tccagagaca  acgccaagaa  ctccctgtat  240
ctgcaaata  acagtctgag  agctgaggac  acggccttgt  attactgtgc  aaaagaagat  300
gaggcttttg  actactgggg  ccaggaacc  ctggtcaccg  tctctca  348
```

<210> 46
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Sintética

15

<400> 46

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

20

<210> 47
<211> 337
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<223> Sintética

30 <400> 47

```
gatattgtga  tgaccagac  tccactctcc  tcacctgtca  cccttgga  gccggcctcc  60
atctcctgca  ggtctagtca  aagcctcgta  cacagtgatg  gcaacaccta  cttgagttgg  120
cttcagcaga  ggccaggcca  gcctccaaga  ctctaatatt  ataagatttc  taaccgggtc  180
tctggggtcc  cagacagatt  cagtggcagt  ggggcaggga  cagatttcac  actgaaaatc  240
agcagggtgg  aagctgagga  tgtcggggtt  tattactgca  tgcaagcaac  acaatttccg  300
tacacttttg  gccaggggac  caagctggag  atcaaac  337
```

<210> 48
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35

<220>
<223> Sintética

5 <400> 48

```

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

```

<210> 49
<211> 348
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Sintética

15

<400> 49

```

gaagtgcagt tgggtggagtc tggggggaggc ttggcacagc ctggcaggtc cctgagagtc 60
tcctgttcag cctctggatt caattttgat gattatgcc a tgcactgggt c cggcaagct 120
ccggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag cagaggctat 180
gcggactctg tgaagggccg cttcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataa acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagagaac 300
tgggcctttg aatactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

```

20

<210> 50
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<223> Sintética

<400> 50

30

```

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

```


ES 2 609 780 T3

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

5 <210> 51
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintética

<400> 51
 ggattcaatt ttgatgatta tgcc 24

15 <210> 52
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintética

<400> 52

Gly Phe Asn Phe Asp Asp Tyr Ala
 1 5

25 <210> 53
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintética

<400> 53
 attagttgga atagtggtag caga 24

35 <210> 54
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

45 <400> 54

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Arg
 1 5

50 <210> 55
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Sintética

<400> 55

ES 2 609 780 T3

gtaaaagaga actgggcctt tgaatac 27

<210> 56
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 56

Val Lys Glu Asn Trp Ala Phe Glu Tyr
1 5

<210> 57
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 57

gatattgtga tgaccagac tccactctcc tcacctgtca ccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca tagcctcgta cacagtgatg gaagcaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga gccagggcca gctccaaga ctctaattt ataaaatttc taaccgattc 180
tctgggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcaggggtgg aagctgagga tgcgggctt tattactgca tgcaggctac acaatttccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 58
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 58

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

<210> 59
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

ES 2 609 780 T3

<400> 59
 catagcctcg tacacagtga tggaagcacc tac 33

5 <210> 60
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintética

<400> 60

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

<210> 61
 <211> 9
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

25 <400> 61
 aaaattct 9

<210> 62
 <211> 3
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

35 <400> 62

Lys Ile Ser
 1

40 <210> 63
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Sintética

<400> 63
 atgcaggcta cacaattcc gtacact 27

50 <210> 64
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Sintética

<400> 64

60 Met Gln Ala Thr Gln Phe Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 65
<211> 348
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<223> Sintética

<400> 65

10

```
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggcacagc ctggcaggtc cctgagagtc 60
tcctgttcag cctctggatt caattttgat gattatgcc a tgactgggt ccggcaagct 120
ccggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag cagaggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg cttcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagagaac 300
tgggcctttg aatactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348
```

<210> 66
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<223> Sintética

20

<400> 66

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

25

<210> 67
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30

<220>
<223> Sintética

<400> 67

35

```
gatattgtga tgaccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gcgggcctcc 60
atctcttgca ggtctagtca tagcctcgta cacagtgatg gaagcaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctecaaga ctctaatatt ataaaatttc taaccgattc 180
tctgggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcgggctt tattactgca tgcaggctac acaatttcgg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336
```

<210> 68
<211> 112

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 68

```

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

```

<210> 69
<211> 348
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 69

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caattttgat gattatgcca tgcactgggt cgggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag cagaggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagagaac 300
tgggcctttg aatactgggg ccaggggaacc ctggtcaccg tctctca 348

```

<210> 70
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 70

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1           5           10           15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Phe Asp Asp Tyr

```

ES 2 609 780 T3

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

<210> 71
 <211> 337
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 71

```

gatattgtga tgaccagac tccactctcc tcacctgtca cccttgaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca tagcctcgta cacagtgatg gaagcaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gctccaaga ctctaattt ataaaatttc taaccgggttc 180
tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgcgggggtt tattactgca tgcaggctac acaatttccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337
  
```

<210> 72
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 72

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

<210> 73
 <211> 348
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 609 780 T3

<223> Sintética

<400> 73

```
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagg ctggcaggtc cctgcgactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcc tgcactgggt ccggcaagct 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttaga atagtggtag cagaggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgcaaaaaa ctccctgcat 240
ctgcaaatgt acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagagaac 300
tggtcctttg actactgggg ccaggggaacc ctggtcaccg tctcctca 348
```

5

<210> 74

<211> 116

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

15

<400> 74

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

<210> 75

20 <211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Sintética

<400> 75

ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

30

<210> 76

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Sintética

<400> 76

40

```
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
 1           5
```

<210> 77

<211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Sintética
 <400> 77
 attagttgga atagtggttag caga 24
 10 <210> 78
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> Sintética
 <400> 78
 20
 Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Arg
 1 5
 <210> 79
 <211> 27
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 30 <400> 79
 gcaaaagaga actggtcctt tgactac 27
 <210> 80
 <211> 9
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Sintética
 <400> 80
 Ala Lys Glu Asn Trp Ser Phe Asp Tyr
 1 5
 45 <210> 81
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> Sintética
 <400> 81
 55

ES 2 609 780 T3

```
gatattgtga tgaccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaac gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctctctaattt ataagatttc ttaccgggttc 180
```

```
tctgggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcagga cagatttcac actgaaaatc 240
agcaggggtgg caactgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaagctac acaattgccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaaa 336
```

<210> 82
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 82

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

<210> 83
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 83
caaagcctcg tacacagtga tggaaacacc tac 33

<210> 84
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 84

```
Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
1 5 10
```

<210> 85
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

ES 2 609 780 T3

```

<220>
<223> Sintética

<400> 85
5 aagatttct 9

<210> 86
<211> 3
<212> PRT
10 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

15 <400> 86

Lys Ile Ser
1

<210> 87
20 <211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
25 <223> Sintética

<400> 87
atgcaagcta cacaattgcc gtacact 27

30 <210> 88
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Sintética

<400> 88

Met Gln Ala Thr Gln Leu Pro Tyr Thr
40 1 5

<210> 89
<211> 348
<212> ADN
45 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

50 <400> 89

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagg ctggcaggtc cctgcgactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag cagaggctat 180
gcggaactctg tgaagggcgc attcaccatc tccagagaca acgcaaaaaa ctccctgcat 240
ctgcaaattgt acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagagAAC 300
tggtcctttg actactgggg ccaggaacc ctggtcaccg tctctca 348

<210> 90
55 <211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

```

<220>
<223> Sintética

<400> 90

5

```

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

```

<210> 91
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Sintética

15

<400> 91

```

gatattgtga tgaccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctctaatatt ataagatttc ttaccgggtc 180
tctgggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcaggggtg caactgagga tgtcgggggt tattactgca tgcaagctac acaattgccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

```

20

<210> 92
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<223> Sintética

<400> 92

```

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

```

30

ES 2 609 780 T3

<210> 93
<211> 348
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<223> Sintética

<400> 93

10

```
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcaactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gctctggagt ggtctcaggt attagttgga atagtggttag cagaggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagagaac 300
tggtcctttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348
```

<210> 94
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<223> Sintética

20

<400> 94

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

25

<210> 95
<211> 337
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30

<220>
<223> Sintética

<400> 95

35

```
gatattgtga tgaccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctctaatatt ataagatttc taaccgggtc 180
tctgggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcaggggtgg aagctgagga tgctgggggt tattactgca tgcaagctac acaattgccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337
```

<210> 96
<211> 112

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 96

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

<210> 97
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 97

```

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgacctgggt ccgccaggct 120
ccggggaagg ggctgtattg ggtctcagct attagtgggtg gtcgtggtag cgcatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cagctgtgat 240
ctgcaaatga acagcctgcg agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagagggg 300
gatagtggct acgatttggc ctactggggc cggggaaccc tggtcaccgt ctcgtca 357

```

<210> 98
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 98

ES 2 609 780 T3

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

5 <210> 99
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintética

<400> 99
 ggattcacct ttagcagcta tgcc 24

15 <210> 100
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintética

<400> 100

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
 1 5

25 <210> 101
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintética

35 <400> 101
 attagtgggtg gtctgtgtag cgca 24

40 <210> 102
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

45 <400> 102

ES 2 609 780 T3

Ile Ser Gly Gly Arg Gly Ser Ala
1 5

5
<210> 103
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintética

<400> 103
gcgaaagagg gggatagtg ctacgattg gcctac 36

15
<210> 104
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintética

<400> 104

Ala Lys Glu Gly Asp Ser Gly Tyr Asp Leu Ala Tyr
1 5 10

25
<210> 105
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintética

35
<400> 105

gacatccaga	tgacccagtc	tccatcctca	ctgtccgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc	60
atcacttgtc	gggagaggca	gggcattagt	aataatttag	cctggcttca	gcagaaacca	120
gggaaagccc	ctaagtcct	gatctatgct	gcatccagtt	tgcaaagtgg	gatcccatca	180
aagttcagcg	gcagtggatc	tgggacatat	ttcactctca	ccatcagcag	cctgcagcct	240
gaagattttg	cgacttatta	ctgccaacaa	tataaaagtt	ccccgctcac	tttcggcgga	300
gggaccaagg	tggagatcaa	a				321

40
<210> 106
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45
<220>
<223> Sintética

<400> 106

ES 2 609 780 T3

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

<210> 107

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 107

cagggcatta gtaataat 18

<210> 108

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 108

Gln	Gly	Ile	Ser	Asn	Asn
1				5	

<210> 109

<211> 9

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 109

gctgcatcc 9

<210> 110

<211> 3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 110

Ala	Ala	Ser
1		

5 <210> 111
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 10 <400> 111
 caacaatata aaagttcccc gctcact 27

 15 <210> 112
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 20 <400> 112

 Gln Gln Tyr Lys Ser Ser Pro Leu Thr
 1 5

 25 <210> 113
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 30 <220>
 <223> Sintética

 <400> 113

 gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc cggggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc agctatgcca tgacctgggt ccgccagget 120
 ccggggaagg ggctgtattg ggtctcagct attagtgggtg gtcgtggtag cgcatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaataa acagcctgcg agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagagggg 300
 35 gatagtggct acgatttggc ctactggggc cggggaaccc tggtcaccgt ctectca 357

 <210> 114
 <211> 119
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 45 <400> 114

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

<210> 115
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 115

gacatccaga	tgacccagtc	tccatcctca	ctgtccgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc	60
atcacttgtc	gggcgaggca	gggcattagt	aataatttag	cctggcttca	gcagaaacca	120
gggaaagccc	ctaagtcctt	gatctatgct	gcattccagt	tgcaaagtgg	gatcccatca	180
aagttcagcg	gcagtgatc	tggtacatat	ttcactctca	ccatcagcag	cctgcagcct	240
gaagattttg	cgacttatta	ctgccaacaa	tataaaagtt	ccccgctcac	tttcggcgga	300
gggaccaagg	tgagatcaa	a				321

<210> 116
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 116

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

<210> 117
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

5 <400> 117

```
gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc agctatgcc ttagctgggt cgcagggt 120
ccagggaagg ggctggagt ggtctcagct attagtgggt gtcgtggtag cgcatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagagggg 300
gatagtggct acgatttggc ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357
```

<210> 118
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Sintética

<400> 118

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

<210> 119
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

30 <400> 119

```
gacatccaga tgaccagtc tccatctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc gggcattagt aataatttag cctgggttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggteccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccacagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacaa tataaaagt ccccgctcac ttteggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322
```

<210> 120
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 120

```

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

```

5

<210> 121

<211> 357

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Sintética

<400> 121

15

```

gaggtgcagc tgttggagtc ggggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgagactc 60
tcctgtgcaa cctctggatt caccttttagc agatataacca tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctgttttg ggtctcaggt attggtggta gtggtggtcg cgcatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcacccctc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagagggg 300
gatagtggct acgatttgga ctactggggc cggggaaccc tggtcaccgt ctcgtca 357

```

<210> 122

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Sintética

25

<400> 122

```

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

```

30

<210> 123

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

5

<220>
 <223> Sintética

<400> 123
 ggattcacct ttagcagata tacc 24

10

<210> 124
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Sintética

<400> 124

20

Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Thr
 1 5

<210> 125
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Sintética

30

<400> 125
 attggtggta gtggtggtcg cgca 24

35

<210> 126
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <223> Sintética

<400> 126

45

Ile Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala
 1 5

<210> 127
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

50

<220>
 <223> Sintética

<400> 127
 gcgaaagagg gggatagtgg ctacgatttg gactac 36

55

<210> 128
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60

<220>
 <223> Sintética

ES 2 609 780 T3

<400> 128

Ala Lys Glu Gly Asp Ser Gly Tyr Asp Leu Asp Tyr
1 5 10

5

<210> 129

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Sintética

<400> 129

15

gacatccaga tgaccagta tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgaggca gggcataagt aattatttag cctggcttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagggg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattctg caacttatta ctgccaaaca tataaaattt ccccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa g 321

20

<210> 130

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Sintética

<400> 130

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

30

<210> 131

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Sintética

<400> 131

cagggcataa gtaattat 18

40

<210> 132

<211> 6

<212> PRT

45

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 5 <400> 132

 Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
 1 5
 10 <210> 133
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> Sintética

 <400> 133
 gctgcatcc 9
 20 <210> 134
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Sintética

 <400> 134
 30 Ala Ala Ser

 1
 <210> 135
 <211> 27
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética
 40 <400> 135
 caacaatata aaattcccc gctcact 27

 <210> 136
 <211> 9
 45 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética
 50 <400> 136

 Gln Gln Tyr Lys Ile Ser Pro Leu Thr
 1 5
 55 <210> 137
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

ES 2 609 780 T3

<220>
<223> Sintética

5 <400> 137

```
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcaa cctctggatt cacccttagc agatatacca tgacctgggt cgcgcaggct 120
ccagggaagg ggctgttttg ggtctcaggt attggtggta gtggtggtcg cgcatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccctc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagagggg 300
gatagtggct acgatttgga ctactggggc cggggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357
```

<210> 138
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Sintética

15

<400> 138

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

20

<210> 139
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<223> Sintética

<400> 139

30

```
gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgaggca gggcataagt aattatttag cctggcttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagggg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattctg caacttatta ctgccaacaa tataaaattt ccccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321
```

<210> 140
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Sintética

<400> 140

```

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

```

5

<210> 141

<211> 357

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Sintética

15

<400> 141

```

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc agatataacca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attggtggta gtggtgggtcg cgcatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagagggg 300
gatagtggct acgatttggc ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

```

20

<210> 142

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

25

<400> 142

```

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

```

<210> 143
 <211> 322
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 10 <400> 143

 gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtc gggcataagt aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgccaacaa tataaaattt ccccgctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa ac 322

 <210> 144
 15 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 20 <223> Sintética

 <400> 144

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

 25 <210> 145
 <211> 357
 <212> ADN
 30 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 <400> 145

 35 gaggtgcagc tgttggagtc ggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcaa cctctggatt caccttttagc agatatacca tgacctgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctgttttg ggtctcaggt attggtggta gtggtggctg cgcatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccttc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagagggg 300
 gatagtggct acgatttgga ctactggggc cggggaaccc tggtcaccgt ctcgta 357

 <210> 146
 40 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

5 <400> 146

```

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

```

10 <210> 147
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Sintética

<400> 147
ggattcacct ttagcagata tacc 24

20 <210> 148
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Sintética

<400> 148

30 Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Thr
1 5

<210> 149
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

40 <400> 149
attggtgta gtggtggtcg cgca 24

45 <210> 150
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 609 780 T3

<223> Sintética

<400> 150

Ile Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ala
1 5

5

<210> 151
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Sintética

15

<400> 151
gcgaaagagg gggatagtg ctacgattg gactac 36

<210> 152
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20

<220>
<223> Sintética

25

<400> 152

Ala Lys Glu Gly Asp Ser Gly Tyr Asp Leu Asp Tyr
1 5 10

30

<210> 153
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

35

<220>
<223> Sintética

<400> 153

gacatccaga tgacccagta tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgto gggcgaggea gggcataagt aattatttag cctggcttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagggg ggteccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattctg caacttatta ctgccaacaa tataaaattt ccccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa g 321

40

<210> 154
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45

<220>
<223> Sintética

50

<400> 154

ES 2 609 780 T3

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

<210> 155

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 155

cagggcataa gtaattat 18

<210> 156

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 156

Gln Gly Ile Ser Asn Tyr

1

5

<210> 157

<211> 9

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 157

gctgcatcc 9

<210> 158

<211> 3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 158

Ala Ala Ser

1

<210> 159

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

5 <220>
 <223> Sintética

<400> 159
caacaatata aaattccccc gctcact 27

10

<210> 160
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<223> Sintética

<400> 160

Gln Gln Tyr Lys Ile Ser Pro Leu Thr
1 5

25 <210> 161
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 161

gaggtgcagc	tgttgagatc	tgggggaggc	ttggtacagc	ctgggggggtc	cctgagactc	60
tcctgtgcaa	cctctggatt	cacctttagc	agatatacca	tgacctgggt	cgcagggt	120
ccagggaagg	ggctgttttg	ggctctcaggt	attggtggta	gtggtggtcg	cgcatactac	180
gcagactcgg	tgaagggccg	gttcaccctc	tccagagaca	attccaagaa	cacgctgtat	240
ctgcaaata	acagcctgag	agccgaggac	acggccgtat	attactgtgc	gaaagagggg	300
gatagtggct	acgatttggg	ctactggggc	cggggaacce	tggtcacccg	ctcctca	357

35 <210> 162
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Sintética

<400> 162

```

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

```

<210> 163
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 163

gacatccaga tgaccagtc tccatctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

```

atcacttgctc gggcgaggca gggcataagt aattatttag cctggcttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagggg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattctg caacttatta ctgccaacaa tataaaattt ccccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a                                     321

```

<210> 164
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 164

```

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

```

<210> 165
 <211> 357
 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

5

<400> 165

```
gagggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc agatatacca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attggtggta gtggtggtcg cgcatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagagggg 300
gatagtggct acgatttgga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357
```

10

<210> 166

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Sintética

<400> 166

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

20

<210> 167

<211> 322

25

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

30

<400> 167

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggcgagtc gggcataagt aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct gcacccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacaa tataaaattt ccccgctcac ttctggcgga 300
gggaccaagg tgagatcaa ac 322
```

35

<210> 168

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 168

5

```

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

```

<210> 169
<211> 348
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Sintética

15

<400> 169

```

gaagtgcagt tgggtggagtc tgggggaggc ttagtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt cgggcaagct 120
ccagggaagg gcctggaatg ggtctcaggt attagttgga atagcggtag caaaggcttt 180
gcggaactctg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctctat 240
ctgcaaataga acagtctgag agttgaagac acggccttgt attactgtgc aaaagagaac 300
tggtcctttg actactgqqq ccaqggaacc ctggtcaccq tctcctca 348

```

20

<210> 170
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<223> Sintética

<400> 170

```

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

```

30

ES 2 609 780 T3

5 <210> 171
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 10 <400> 171
 ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

 15 <210> 172
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Sintética

 <400> 172

 Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
 1 5

 25 <210> 173
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 30 <220>
 <223> Sintética

 <400> 173
 attagttaga atagcggtag caaa 24

 35 <210> 174
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 40 <220>
 <223> Sintética

 <400> 174

 45 Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys
 1 5

 50 <210> 175
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 55 <220>
 <223> Sintética

 <400> 175
 gcaaaagaga actggtcctt tgactac 27

 60 <210> 176
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 176

5

Ala Lys Glu Asn Trp Ser Phe Asp Tyr
1 5

<210> 177
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Sintética

15

<400> 177

gatattgtga	tgaccagac	tccactctcc	tcgcctgtca	cccttgga	gccggcctcc	60
atctctgtga	ggtctagtca	aagcctcgta	cacagtgatg	gaaatatcta	cttgagttgg	120
cttcagcaga	ggccaggcca	gcctccaaga	ctcctaattt	ataagatttc	taaccggttc	180
tctgggggtcc	cagacagatt	cagtggcagt	ggggcagggg	cagatttcac	actgaaaatc	240
agcagggtgg	aagctgaaga	tgtcggaatt	tattattgca	tgcaagcttc	gcattttccg	300

tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

20 <210> 178
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
<223> Sintética

25

<400> 178

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

30

<210> 179
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

35

<220>
<223> Sintética

40 <400> 179
 caaagcctcg tacacagtga tggaaatattac 33

40

$$\begin{aligned} \langle 210 \rangle & 180 \\ \langle 211 \rangle & 11 \end{aligned}$$

ES 2 609 780 T3

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Sintética

 <400> 180

 Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Ile Tyr
 1 5 10
 10
 <210> 181
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Sintética

 <400> 181
 20 aagattct 9

 <210> 182
 <211> 3
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética
 30 <400> 182

 Lys Ile Ser
 1

 <210> 183
 35 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 40 <223> Sintética

 <400> 183
 atgcaagctt cgcatTTcc gtacact 27
 45
 <210> 184
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Sintética

 <400> 184

 Met Gln Ala Ser His Phe Pro Tyr Thr
 1 5
 55
 <210> 185
 <211> 348
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial

 <220>

<223> Sintética

<400> 185

```
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttagtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcc a tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggaatg ggtctcagggt attagttgga atagcggtag caaaggcttt 180
gcggactctg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctctat 240
ctgcaaatac acagtctgag agttgaagac acggccttgt attactgtgc aaaagagAAC 300
tggtcctttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctctca 348
```

<210> 186

<211> 116

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 186

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

<210> 187

<211> 336

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 187

```
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcgcctgtca cccttgagaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatg gaaatatcta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctctaattt ataagatttc taaccgggtc 180
tctgggggtc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aagctgaaga tgtcggaatt tattattgca tgcaagcttc gcattttccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336
```

<210> 188

<211> 112

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 188

```

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

```

<210> 189
 <211> 348
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 189

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcc a tgcactgggt cgggcaagct 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagcggtag caaaggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagagaac 300
tggtcctttg actactgggg ccaggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

```

<210> 190
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 190

```

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

```

<210> 191
 <211> 337

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 191

```

gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatg gaaatatcta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctctaatatt ataagatttc taaccgggttc 180
tctgggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcaggggtgg aagctgagga tgtcgggggtt tattactgca tgcaagcttc gcattttccg 300
tacacttttg gccagggggac caagctggag atcaaac 337

```

<210> 192
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 192

```

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

```

<210> 193
<211> 348
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 193

```

gaagtgcaat tgggtggagtc tgggggaaac ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgccca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt atcagttgga atagtggtag tagaggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatt tccagagaca acgcaaaaaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag aactgaggac acggcctttt attattgtac aaaagaagac 300
gaggcttttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

```

<210> 194
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 609 780 T3

<223> Sintética

<400> 194

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

5

<210> 195

<211> 24

<212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

15

<400> 195

ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 196

<211> 8

20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

25

<400> 196

Gly	Phe	Thr	Phe	Asp	Asp	Tyr	Ala
1				5			

30

<210> 197

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Sintética

<400> 197

atcagttgga atagtggtag taga 24

40

<210> 198

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

ES 2 609 780 T3

<220>
 <223> Sintética

 <400> 198
 5
 Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Arg
 1 5

 <210> 199
 <211> 27
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética
 15
 <400> 199
 acaaaagaag acgaggcttt tgactac 27

 <210> 200
 <211> 9
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 25 <223> Sintética

 <400> 200
 Thr Lys Glu Asp Glu Ala Phe Asp Tyr
 1 5
 30
 <210> 201
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Sintética

 <400> 201
 40
 gatattgtga tgaccagac tcactctctc tcacctgtca cccttggaca gcgggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgate gaaacaccta cttgagttgg 120
 cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctccttattt ataagatttc taaccggttc 180
 tctgggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcagggg cagatttcac actgaaaatc 240
 agcaggggtgg aagctgagga tgtcgggttt tattactgca tgcaggccac acaatttccg 300
 tacacttttg gccaggggac caaactgcag atcaat 336

 <210> 202
 <211> 112
 45 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética
 50
 <400> 202

ES 2 609 780 T3

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

<210> 203

<211> 33

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 203

caaagcctcg tacacagtga tcgaaacacc tac 33

<210> 204

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 204

Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser	Asp	Arg	Asn	Thr	Tyr
1				5					10	

<210> 205

<211> 9

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 205

aagatttct 9

<210> 206

<211> 3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 206

Lys Ile Ser
1

<210> 207

```

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

5  <220>
    <223> Sintética

    <400> 207
    atgcaggcca cacaatttc gtacact      27

10  <210> 208
    <211> 9
    <212> PRT
    <213> Secuencia artificial

15  <220>
    <223> Sintética

    <400> 208

20      Met Gln Ala Thr Gln Phe Pro Tyr Thr
          1              5

    <210> 209
    <211> 348
    <212> ADN
    <213> Secuencia artificial

    <220>
    <223> Sintética

30  <400> 209

    gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaaac ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
    tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
    ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt atcagttgga atagtggtag tagaggctat 180
    gcggactctg tgaagggccg attcaccatt tccagagaca acgccaaaaa ctccctgtat 240
    ctgcaaataa acagtctgag aactgaggac acggcctttt attattgtac aaaagaagac 300
    gaggcctttt actactgggg ccaggggaacc ctggtcaccg tctctctca      348

35  <210> 210
    <211> 116
    <212> PRT
    <213> Secuencia artificial

40  <220>
    <223> Sintética

    <400> 210

```

ES 2 609 780 T3

```

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

```

<210> 211
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 211

```

gatattgtga tgaccagac tccactctcc tcacctgtca cccttgga ggcggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgtac gaaacaccta cttgagttgg 120

cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcccttattt ataagatttc taaccgggttc 180
tctgggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcgggttt tattactgca tgcaggccac acaatttccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaaa 336

```

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

<220>
 <223> Sintética

<400> 212

```

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

```

<210> 213
 <211> 348
 <212> ADN

ES 2 609 780 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

5

<400> 213

```
gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgccca tgcactgggt cgggcaagct 120
ccaggggaagg gccttgagtg ggtctcaggt atcagttgga atagtggtag tagaggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtac aaaagaagac 300
gaggcttttg actactgggg ccaggggaacc ctggtcaccg tctcctca 348
```

10

<210> 214

<211> 116

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Sintética

<400> 214

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

20

<210> 215

<211> 337

25

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

30

<400> 215

```
gatattgtga tgaccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatc gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctccataatt ataagatttc taaccggttc 180
tctgggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcaggggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaggccac acaatttccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337
```

35

<210> 216

<211> 112

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 216

5

```

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

```

<210> 217
<211> 348
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Sintética

15

<400> 217

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggctt cacctttgat gattatgcc a tgcactgggt ccggcaagct 120
ccggggaagg gcctagagtg ggtctcaggt attacttgga atagtgggtac catggcctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataa acagtctgag agctgaggac acggccttat attactgtgc aaaagaaaac 300
tgggcctttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctctctca 348

```

20

<210> 218
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<223> Sintética

<400> 218

```

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

```

30

5	<210> 219 <211> 24 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Sintética	
10	<400> 219 ggcttcacct ttgatgatta tgcc	24
15	<210> 220 <211> 8 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Sintética <400> 220	
		Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala 1 5
25	<210> 221 <211> 24 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Sintética	
	<400> 221 attacttgga atagtgtac catg	24
35	<210> 222 <211> 8 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> Sintética	
45	<400> 222	
		Ile Thr Trp Asn Ser Gly Thr Met 1 5
50	<210> 223 <211> 27 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> Sintética <400> 223 gcaaaagaaa actgggcctt tgactac	27
60	<210> 224 <211> 9 <212> PRT <213> Secuencia artificial	

<220>
<223> Sintética

<400> 224

5

Ala Lys Glu Asn Trp Ala Phe Asp Tyr
1 5

<210> 225
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Sintética

15

<400> 225

gatattgtga tgaccagac tccactctcc tcacctgtca ccoctggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca cagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctctaattt ataagatttc taaccggttc 180
tctgggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcaggggtg aagctgagga tgcgggggtt tatttctgca tgcaagctac acaatttcgc 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

20

<210> 226
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<223> Sintética

<400> 226

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

30

<210> 227
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

35

<220>
<223> Sintética

40

<400> 227
cacagcctcg tacacagtga tggaacacc tac 33

45

<210> 228
<211> 11
<212> PRT

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 5
 <400> 228
 His Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
 1 5 10
 10
 <210> 229
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 229
 aagatttct 9
 20
 <210> 230
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 230
 30
 Lys Ile Ser
 1
 <210> 231
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Sintética
 40
 <400> 231
 atgcaagcta cacaatttcc gtacact 27
 45
 <210> 232
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 232
 Met Gln Ala Thr Gln Phe Pro Tyr Thr
 1 5
 55
 <210> 233
 <211> 348
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60
 <220>
 <223> Sintética

<400> 233

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctgggctt cacttttgat gattatgcc a tgcaactgggt ccggcaagct 120
ccggggaagg gcctagagtg ggtctcaggc attacttgg a atagtgggtac catggcctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataa acagtctgag agctgaggac acggccttat attactgtgc aaaagaaaac 300
tgggcctttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

```

<210> 234

<211> 116

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 234

```

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

```

<210> 235

<211> 336

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 235

```

gatattgtga tgaccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca cagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctctaatatt ataagatttc taaccgggttc 180
tctgggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagattttcac actgaaaatc 240
agcaggggtg aagctgagga tgtcgggggt tatttctgca tgcaagctac acaattttccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

```

<210> 236

<211> 112

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 236

```

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

```

5 <210> 237
 <211> 348
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintética

<400> 237

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggct cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggcct cacccttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attacttga atagtggtag catgggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaaaac 300
tgggcctttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

```

15
 <210> 238
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

25 <400> 238

```

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

```

<210> 239

<211> 337
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Sintética

<400> 239

```

gatattgtga tgaccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca cagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccgggtc 180
tctgggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcaggggtg aagctgagga tgtcgggggt tattactgca tgcaagctac acaatttccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337

```

<210> 240
<211> 112
<212> PRT
15 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

20 <400> 240

```

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

```

<210> 241
25 <211> 384
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
30 <223> Sintética

<400> 241

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcc a tgactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataa acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataga 300
ttccctccgt ataagtataa cagtgggtgt ttttctgatg cttttgaaat ctggggccaa 360
gggacaatgg tcaccgtctc ttca 384

```

<210> 242
35 <211> 128
<212> PRT
40 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 242

5

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

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

10

<220>
<223> Sintética

15

<400> 243
ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

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

20

<220>
<223> Sintética

25

<400> 244

Gly	Phe	Thr	Phe	Asp	Asp	Tyr	Ala
1				5			

30

<210> 245
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

35

<220>
<223> Sintética

<400> 245

attagttgga atagtggtag cata 24

40

<210> 246
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45

ES 2 609 780 T3

<220>
 <223> Sintética

<400> 246

Ile	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Ile
1				5			

5

<210> 247
 <211> 63
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> Sintética

15

<400> 247

gcaaaagata	gattccctcc	gtataagtat	aacagtgggtg	gtttttctga	tgcttttgaa	60
atc						63

20

<210> 248
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Sintética

<400> 248

Ala	Lys	Asp	Arg	Phe	Pro	Pro	Tyr	Lys	Tyr	Asn	Ser	Gly	Gly	Phe	Ser
1				5					10					15	
Asp	Ala	Phe	Glu	Ile											
			20												

30

<210> 249
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35

<220>
 <223> Sintética

<400> 249

gaaattgtgt	tgacgcagtc	tccaggcacc	ctgtctttgt	ctccagggga	aagagccacc	60
ctctcctgca	gggccagtc	gagttttagc	agcagctact	tagcctggta	ccagcagaaa	120
cctggccagg	ctcccaggct	cctcatctat	ggtgcatcca	gcagggccac	tggcatcca	180
gacaggttca	gtggcagtgg	gtctgggaca	gacttcactc	tcaccatcag	cagactggag	240
cctgaagatt	ttgcagtgt	ttactgtcag	cagtatggta	gttcaccgat	caccttcggc	300
caagggacac	gactggagat	tgaa				324

40

<210> 250
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45

<220>
 <223> Sintética

50

<400> 250

ES 2 609 780 T3

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

<210> 251

<211> 21

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Sintética

<400> 251

cagagtttta gcagcagcta c 21

<210> 252

15 <211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Sintética

<400> 252

Gln	Ser	Phe	Ser	Ser	Ser	Tyr
1				5		

25

<210> 253

<211> 9

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Sintética

<400> 253

35 ggtgcatcc 9

<210> 254

<211> 3

<212> PRT

40 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

45 <400> 254

ES 2 609 780 T3

Gly Ala Ser
1

5
<210> 255
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintética

<400> 255
cagcagtatg gtagtcacc gatcacc 27

15
<210> 256
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintética

<400> 256

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Ile Thr
1 5

25
<210> 257
<211> 384
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintética

35
<400> 257

gaagtgcagc	tggtggagtc	tgggggaggc	ttggtacagc	ctggcaggtc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	cctctggatt	cacctttgat	gattatgcca	tgcactgggt	cgggcaagct	120
ccaggggaagg	gcctggagtg	ggtctcaggt	attagttgga	atagtggtag	cataggctat	180
gcggactctg	tgaagggccg	attcaccatc	tccagagaca	acgccaagaa	ctccctgtat	240
ctgcaaatga	acagtctgag	agctgaggac	acggccttgt	attactgtgc	aaaagataga	300
ttccctccgt	ataagtataa	cagtgggtgt	ttttctgatg	cttttgaaat	ctggggccaa	360
gggacaatgg	tcaccgtctc	ttca				384

40
<210> 258
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45
<220>
<223> Sintética

<400> 258

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

<210> 259
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 259

```

gaaattgtgt  tgacgcagtc  tccaggcacc  ctgtctttgt  ctccagggga  aagagccacc  60
ctctcctgca  gggccagtca  gagttttagc  agcagctact  tagcctggta  ccagcagaaa  120
cctggccagg  ctcccaggct  cctcatctat  ggtgcatcca  gcagggccac  tggcatcca  180
gacaggttca  gtggcagtg  gtctgggaca  gacttcactc  tcaccatcag  cagactggag  240
cctgaagatt  ttgcagtgt  ttactgtcag  cagtatggta  gttcaccgat  caccttcggc  300
caagggacac  gactggagat  taaa  324
  
```

<210> 260
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 260

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

<210> 261
 <211> 384
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

ES 2 609 780 T3

<220>
<223> Sintética

<400> 261

5

```
gaagtgcagc  tgggtggagtc  tggggggaggc  ttggtacagc  ctggcaggtc  cctgagactc  60
tcctgtgcag  cctctggatt  cacctttgat  gattatgcca  tgcactgggt  ccggcaagct  120
ccaggggaag  gcctggagtg  ggtctcaggt  attagtggga  atagtggtag  cataggctat  180
gcggaactct  tgaagggccg  attcaccatc  tccagagaca  acgccaagaa  ctccctgtat  240
ctgcaaataa  acagtctgag  agctgaggac  acggccttgt  attactgtgc  aaaagataga  300
ttccctccgt  ataagtataa  cagtgggtgt  ttttctgatg  cttttgaaat  ctggggccaa  360
qqgacaatqg  tcaccqtctc  ttca                                     384
```

<210> 262
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Sintética

15

<400> 262

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

20

<210> 263
<211> 325
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<223> Sintética

<400> 263

30

```
gaaattgtgt  tgacgcagtc  tccaggcacc  ctgtctttgt  ctccagggga  aagagccacc  60
ctctcctgca  gggccagtc  gagtttttag  agcagctact  tagcctggta  ccagcagaaa  120
cctggccagg  ctcccaggct  cctcatctat  ggtgcatcca  gcagggccac  tggcatocca  180
gacaggttca  gtggcagtg  gtctgggaca  gacttcactc  tcaccatcag  cagactggag  240
cctgaagatt  ttgcagtgt  ttactgtcag  cagtatggta  gttcaccgat  caccttcggc  300
caagggacac  gactggagat  taaac                                     325
```

<210> 264
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35

<220>
<223> Sintética

<400> 264

```

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

```

5

<210> 265

<211> 366

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Sintética

<400> 265

15

```

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagtt 120
acaggaaaag gtctggaatg ggtctcagtc attggtactg ttggtgacac atactatcca 180
ggctccctga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca ccctgagagc cggggacacg gctgtttatt actgtgcaag aactggagca 300
gcagcccact cgtactacta cggtatggac gtctggggcc aaggggacat ggtcaccgctc 360
tcctca                                           366

```

<210> 266

<211> 122

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Sintética

25

<400> 266

```

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

```

ES 2 609 780 T3

5 <210> 267
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 10 <400> 267
 ggattcacct tcagtagcta cgac 24

 15 <210> 268
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Sintética

 <400> 268

 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp
 1 5

 25 <210> 269
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 30 <220>
 <223> Sintética

 <400> 269
 attggtactg ttggtgacac a 21

 35 <210> 270
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 40 <220>
 <223> Sintética

 45 <400> 270

 Ile Gly Thr Val Gly Asp Thr
 1 5

 50 <210> 271
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 55 <220>
 <223> Sintética

 <400> 271
 gcaagaactg gagcagcagc ccaactcgta tactacggta tggacgtc 48

 60 <210> 272
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

5 <400> 272

Ala	Arg	Thr	Gly	Ala	Ala	Ala	His	Ser	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Val
1				5					10					15	

<210> 273
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Sintética

<400> 273

gatattgtga	tgactcagtc	tccactctcc	ctgcccgta	cccctggaga	gccggcctcc	60
atctcctgca	ggctctagtc	gagcctcctg	tatagtaatg	gatacaacta	tttggattgg	120
tacctacaga	agccagggca	gtctccacag	ctctgatct	atttgggttc	taatcgggcc	180
tccgggggtcc	ctgacaggtt	cagtggcagt	ggatcaggca	cagattttac	actgaaaatc	240
agcagagtgg	aggctgagga	tgttggaatt	tattactgca	tgcaagctct	acaaactccg	300
tggacgttcg	gccaaaggac	caaggtggaa	atcaaa			336

20 <210> 274
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Sintética

30 <400> 274

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

35 <210> 275
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Sintética

<400> 275

cagagcctcc	tgtatagtaa	tgatacaac	tat	33

45 <210> 276
<211> 11

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Sintética

 <400> 276

 Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
 1 5 10
 10
 <210> 277
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Sintética

 <400> 277
 20 ttgggttct 9

 <210> 278
 <211> 3
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética
 30 <400> 278

 Leu Gly Ser
 1

 <210> 279
 35 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 40 <223> Sintética

 <400> 279
 atgcaagctc tacaaactcc gtggacg 27

 45 <210> 280
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 50 <220>
 <223> Sintética

 <400> 280

 Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Trp Thr
 1 5
 55
 <210> 281
 <211> 363
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 281

5

```
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagtt 120
acaggaaaag gtctggaatg ggtctcagtc attgggtactg ttggtgacac atactatcca 180
ggctccctga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca ccctgagagc cggggacacg gctgtttatt actgtgcaag aactggagca 300
gcagcccact cgtactacta cggtatggac gtctggggcc aaggggaccac ggtcaccgtc 360
tcc
```

<210> 282

<211> 121

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

15

<400> 282

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

20

<210> 283

<211> 336

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Sintética

<400> 283

30

```
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtea cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtc gagcctcctg tatagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctacaga agccaggga gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcggggcc 180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggaatt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
tggaactgtc gccaaaggac caaggtggaa atcaaa 336
```

<210> 284

<211> 112

<212> PRT

35

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 284

```

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

```

<210> 285

<211> 364

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 285

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggtactg ttggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag aactggagca 300
gcagccact cgtactacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcct                                     364

```

<210> 286

<211> 121

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 286

```

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

```


<210> 287
 <211> 337
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 287
 10
 gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
 tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcggggc 180
 tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
 tggacgttcg gccaaaggac caagtgga atcaaac 337
 15
 <210> 288
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 288
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30
 Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110
 25
 <210> 289
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 289
 35
 gaggtgcagc tgttgagtc tgggggagggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc agctatgccca tgacctgggt ccgccaggct 120
 ccaggaagg ggctgtattg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cgcatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagagggg 300
 gatagtggct acgatttgga ctactggggc cggggaaccc tggtcaccgt ctcgtca 357
 40
 <210> 290
 <211> 119
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

5

<400> 290

```

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

```

10

<210> 291

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Sintética

<400> 291

20 ggattcacct ttagcagcta tgcc 24

<210> 292

<211> 8

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

30 <400> 292

```

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
 1      5

```

35 <210> 293

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

40 <223> Sintética

<400> 293

attagtggta gtggtgtag cgca 24

45 <210> 294

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 609 780 T3

<220>
 <223> Sintética

 <400> 294
 5
 Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Ala
 1 5

 <210> 295
 <211> 36
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética
 15
 <400> 295
 gcgaaagagg gggatagtgg ctacgattg gactac 36

 <210> 296
 20 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 25 <223> Sintética

 <400> 296
 Ala Lys Glu Gly Asp Ser Gly Tyr Asp Leu Asp Tyr
 1 5 10
 30
 <210> 297
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Sintética

 <400> 297
 40
 gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgaggca gggcattagt aattatttag cctgggttca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgccaacaa tataaaagtt ccccgctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

 <210> 298
 <211> 107
 45 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética
 50
 <400> 298

ES 2 609 780 T3

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

100

105

<210> 299
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 299
 cagggcatta gtaattat 18

<210> 300
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 300

Gln	Gly	Ile	Ser	Asn	Tyr
1				5	

<210> 301
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 301
 gctgcatcc 9

<210> 302
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 302

ES 2 609 780 T3

Ala Ala Ser
1

5
<210> 303
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintética

<400> 303
caacaatata aaagttcccc gctcact 27

15
<210> 304
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintética

<400> 304

Gln Gln Tyr Lys Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

25
<210> 305
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintética

<400> 305

35
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc agctatgcca tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctgtattg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cgcatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagagggg 300
gatagtggct acgatttgga ctactggggc cggggaaccc tggtcaccgt ctctctca 357

40
<210> 306
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45
<220>
<223> Sintética

<400> 306

[illegible]

<210> 307
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 307

gacatccaga	tgaccaggtc	tccatctctca	ctgtctgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc	60
atcacttgtc	gggcgaggca	gggcattagt	aattatttag	cctggettca	gcagaaacca	120
gggaaagccc	ctaagtcctt	gatctatgct	gcacccagtt	tgcaaagtgg	ggtcccatca	180
aagttcagcg	gcagtggatc	tgggacagat	ttcactctca	ccatcagcag	cctgcagcct	240
gaagattttg	caacttatta	ctgcccaaca	tataaaagtt	ccccgtcac	tttcggcgga	300
gggaccaagg	tggagatcaa	a				321

<210> 308
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 308

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

<210> 309
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

5 <400> 309

```
gaggtgcagc  tgttggagtc  tggggggaggc  ttggtacagc  ctgggggggtc  cctgagactc  60
tcctgtgcag  cctctggatt  caccttttagc  agctatgcca  tgagctgggt  ccgccaggct  120
ccagggaagg  ggctggagtg  ggtctcagct  attagtggta  gtggtggtag  cgcatactac  180
gcagactccg  tgaagggccg  gttcaccatc  tccagagaca  attccaagaa  cacgctgtat  240
ctgcaaatga  acagcctgag  agccgaggac  acggccgtat  attactgtgc  gaaagagggg  300
gatagtggct  acgatttggg  ctactggggc  cagggaaccc  tggtcaccgt  ctccctca    357
```

<210> 310
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Sintética

<400> 310

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

20 <210> 311
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Sintética

<400> 311

30

```
gacatccaga  tgacccagtc  tccatcctca  ctgtctgcat  ctgtaggaga  cagagtcacc  60
atcacttgtc  gggcgagtca  gggcattagt  aattattttag  cctgggtttca  gcagaaacca  120
gggaaagccc  ctaagtccct  gatctatgct  gcatccagtt  tgcaaagtgg  ggtcccatca  180
aggttcagcg  gcagtggatc  tgggacagat  ttcactctca  ccatcagcag  cctgcagcct  240
gaagattttg  caacttatta  ctgccaacaa  tataaaagtt  ccccgctcac  tttcggcgga  300
gggaccaagg  tggagatcaa  ac                                322
```

<210> 312
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 312

```

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

```

5

<210> 313

<211> 348

<212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

15 <400> 313

```

gaagtgcagt tgggtggagtc tgggggagggc ttggtacagc ctggcagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggaagtt 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attacttgga atagtggtag catagactat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataga acagtctgag agctgaggac acggccttct attattgtgt aaaagaagat 300
gaggcttttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

```

20

<210> 314

<211> 116

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Sintética

<400> 314

```

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

```


5	<210> 315 <211> 24 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Sintética	
10	<400> 315 ggattcacct ttgatgatta tgcc	24
15	<210> 316 <211> 8 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Sintética <400> 316	
		Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala 1 5
25	<210> 317 <211> 24 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Sintética	
35	<400> 317 attacttgga atagtggtag cata	24
40	<210> 318 <211> 8 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Sintética <400> 318	
		Ile Thr Trp Asn Ser Gly Ser Ile 1 5
50	<210> 319 <211> 27 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> Sintética <400> 319 gtaaaagaag atgaggctt tgactac	27
60	<210> 320 <211> 9 <212> PRT <213> Secuencia artificial	

<220>
<223> Sintética

5 <400> 320

Val Lys Glu Asp Glu Ala Phe Asp Tyr
1 5

<210> 321
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Sintética

<400> 321

gatattgtga tgaccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgta ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta tttgagttgg 120
cttcagcaga gccaggcca gcctccaaga ctctaatTTT ataagatttc taaccgggttc 180
tctgggggtcc cagacagaat cagtggcagt ggggcagggg cagatttcac actgaaaatc 240
agcaggggtgg aggctgagga tgtcggcggtt tattattgca tgcaagctac acaatttccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

20 <210> 322
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Sintética

30 <400> 322

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

<210> 323
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Sintética

40 <400> 323
caaagcctcg tacacagtga tggaacacc tat 33

45 <210> 324
<211> 11
<212> PRT

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 5
 <400> 324
 Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
 1 5 10
 10
 <210> 325
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 325
 aagattct 9
 20
 <210> 326
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 326
 30
 Lys Ile Ser
 1
 <210> 327
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 40
 <400> 327
 atgcaagcta cacaattcc gtacact 27
 <210> 328
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 50
 <400> 328
 Met Gln Ala Thr Gln Phe Pro Tyr Thr
 1 5
 55
 <210> 329
 <211> 348
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60
 <220>
 <223> Sintética

<400> 329

```

gaagtgcagc  tgggtggagtc  tggggggaggc  ttggtacagc  ctggcaggtc  cctgagactc  60
tcctgtgcag  cctctggatt  cacctttgat  gattatgcc  tgactgggt  ccggcaagtt  120
ccagggaagg  gcttgagtg  ggtctcaggt  attacttga  atagtggtag  catagactat  180
gcggaactctg  tgaagggccg  attcaccatc  tccagagaca  acgccaagaa  ctccctgtat  240
ctgcaaataga  acagtctgag  agctgaggac  acggccttct  attattgtgt  aaaagaagat  300
gagggttttg  actactgggg  ccagggaacc  ctggtcaccg  tctcctca  348

```

<210> 330

<211> 116

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 330

```

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

```

<210> 331

<211> 336

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 331

```

gatattgtga  tgaccagac  tccactctcc  tcacctgtca  cccttgagca  gccggcctcc  60
atctcctgta  ggtctagtca  aagcctcgta  cacagtgatg  gaaacaccta  tttgagttgg  120
cttcagcaga  ggccaggcca  gcctccaaga  ctctaatatt  ataagatttc  taaccggttc  180
tctgggggtcc  cagacagaat  cagtggcagt  ggggcaggga  cagatttcac  actgaaaatc  240
agcagggtgg  aggtctgagga  tgtcggcggt  tattattgca  tgcaagctac  acaatttccg  300
tacacttttg  gccaggggac  caagctggag  atcaaa  336

```

<210> 332

<211> 112

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 332

ES 2 609 780 T3

```

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
          85           90           95
Thr Gln Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
          100          105          110

```

<210> 333
 <211> 348
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 333

```

gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcc a tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attacttgga atagtggtag cataggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagaagat 300
gaggcttttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctctca 348

```

<210> 334
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 334

```

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

```

<210> 335
 <211> 337
 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

5

<400> 335

```

gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta tttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctctaattt ataagatttc taaccggttc 180

tctgggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcagggc cagatttcac actgaaaatc 240
agcaggggtg aagctgagga tgtcgggggt tattactgca tgcaagctac acaatttccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337

```

10

<210> 336

<211> 112

<212> PRT

15

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

20

<400> 336

```

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

```

<210> 337

25

<211> 357

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<223> Sintética

<400> 337

```

gaggtgcaac tggttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttaga agttatacca tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggattg ggtctcaggt attactgata gtggtgctgg cacatactac 180
ggagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgt gaaagagggg 300
gatagtggct acgatttgga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

```

35

<210> 338

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Sintética

<400> 338

[illegible]

<210> 339

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> Sintética

<400> 339

ggattcacct ttagaagtta tacc 24

<210> 340

$\langle 211 \rangle$ 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 340

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Thr
1 5

<210> 341

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> Sintética

<400> 341

attactgata gtggtgctgg caca 24

<210> 342

$\langle 211 \rangle$ 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

ES 2 609 780 T3

<400> 342

Ile Thr Asp Ser Gly Ala Gly Thr
1 5

5 <210> 343
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintética

<400> 343
gtgaaagagg gggatagtgg ctacgattg gactac 36

15 <210> 344
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sintética

<400> 344

25 Val Lys Glu Gly Asp Ser Gly Tyr Asp Leu Asp Tyr
1 5 10

30 <210> 345
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

35 <400> 345

gacatccaga	tgacccagtc	tccatcctca	ctgtctgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc	60
atcacttgtc	gggcgagtca	gggcattagt	acttatttag	cctggcttca	gcagaaacca	120
gggaaagccc	ctaagtcctt	gatctatgct	acatccagtt	tgcaaagtgg	gggtcccatca	180
aagttcagcg	gcagtagatc	tgggacagat	ttcactctca	ccatcagcag	cctgcagcct	240
gaagattttg	caacttatta	ctgccaacaa	tataagagtt	ccccgctcac	tttcggcgga	300
gggaccaagg	tggagatcaa	a				321

40 <210> 346
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Sintética

<400> 346

ES 2 609 780 T3

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

<210> 347

<211> 18

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<400> 347

cagggcatta gtacttat 18

<210> 348

15

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Sintética

<400> 348

Gln Gly Ile Ser Thr Tyr
1 5

25

<210> 349

<211> 9

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Sintética

<400> 349

gctacatcc 9

35

<210> 350

<211> 3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Sintética

<400> 350

45

Ala Thr Ser
1

<210> 351

<211> 27

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Sintética

 <400> 351
 caacaatata agagttcccc gctcact 27

 <210> 352
 10 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 15 <223> Sintética

 <400> 352

 Gln Gln Tyr Lys Ser Ser Pro Leu Thr
 1 5
 20
 <210> 353
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Sintética

 <400> 353
 30
 gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttaga agttatacca tgacctgggt ccgccagget 120
 ccagggaagg gactggattg ggtctcaggt attactgata gtggtgctgg cacatactac 180
 ggagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgt gaaagagggg 300
 gatagtggct acgatttggc ctactggggc cagggaacct tggtcaccgt ctccctca 357

 <210> 354
 <211> 119
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética
 40
 <400> 354

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

<210> 355
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 355

gacatccaga	tgacccagtc	tccatcctca	ctgtctgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc	60
atcacttgtc	gggcgagtc	gggcattagt	acttatttag	cctggcttca	gcagaaacca	120
gggaaagccc	ctaagtcct	gatctatgct	acatccagtt	tgcaaagtgg	gggtcccatca	180
aagttcagcg	gcagtagatc	tgggacagat	ttcactctca	ccatcagcag	cctgcagcct	240
gaagattttg	caacttatta	ctgccaacaa	tataagagtt	ccccgctcac	tttcggcgga	300
gggaccaagg	tggagatcaa	a				321

<210> 356
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 356

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

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

<220>
<223> Sintética

5 <400> 357

```
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttaga agttatacca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attactgata gtggtgctgg cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgt gaaagagggg 300
gatagtggct acgatttggg ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357
```

<210> 358
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Sintética

<400> 358

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

<210> 359
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 359

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgctc gggcgagtc gggcattagt acttatattag cctgggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcctt gatctatgct acatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtgatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacaa tataagagtt ccccgctcac ttctggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322
```

<210> 360
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

ES 2 609 780 T3

<220>
<223> Sintética

<400> 360

5

```

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

```

<210> 361
<211> 348
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Sintética

15

<400> 361

```

gaagtgcaac tgggtggagtc tggggggagac ttggtacagc ctggcagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggaagct 120
ccagggaggg gcctagagtg ggtctcaggt attacttgga atagtgggtac catggcctat 180
gcggaactctg tggagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctacaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttat attactgtgc aagagaaaac 300
tgggcctttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

```

20

<210> 362
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<223> Sintética

<400> 362

ES 2 609 780 T3

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

<210> 363

<211> 24

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<400> 363

ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 364

15

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Sintética

<400> 364

Gly	Phe	Thr	Phe	Asp	Asp	Tyr	Ala
1				5			

25

<210> 365

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Sintética

<400> 365

35

attacttgga atagtgtac catg 24

<210> 366

<211> 8

<212> PRT

40

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

45

<400> 366

ES 2 609 780 T3

Ile Thr Trp Asn Ser Gly Thr Met
1 5

5 <210> 367
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintética

<400> 367
gcaagagaaa actgggcctt tgactac 27

15 <210> 368
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sintética

<400> 368

Ala Arg Glu Asn Trp Ala Phe Asp Tyr
1 5

25 <210> 369
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

35 <400> 369

gatattgtga tgaccagac tccactctcc tcacctgtca cccctggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca cagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctctaattt ataagatttc taaccgggttc 180
tctgggggtcc cagacagatt cagtggcagt gggccaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcaggggtgg aagctgagga tgtcgggggtt tatttctgca tgcaagctac acaatttccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

40 <210> 370
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

45 <400> 370

ES 2 609 780 T3

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

<210> 371

<211> 33

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<400> 371

cacagcctcg tacacagtga tggaaacacc tac 33

<210> 372

15 <211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Sintética

<400> 372

His	Ser	Leu	Val	His	Ser	Asp	Gly	Asn	Thr	Tyr
1				5					10	

25

<210> 373

<211> 9

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Sintética

<400> 373

35 aagatttct 9

<210> 374

<211> 3

<212> PRT

40 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

45 <400> 374

Lys Ile Ser
1

<210> 375
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 375
 10 atgcaagcta cacaatttc gtacact 27
 <210> 376
 <211> 9
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 20 <400> 376
 Met Gln Ala Thr Gln Phe Pro Tyr Thr
 1 5
 <210> 377
 25 <211> 348
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Sintética
 <400> 377
 gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggagac ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
 ccagggaggg gcctagagtg ggtctcaggt attacttgga atagtgggtac catggcctat 180
 gcggactctg tggagggccg attcaccatc tcagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctacaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttat attactgtgc aagagaaaaac 300
 tgggcctttg actactgggg ccaggggaacc ctggtcaccg tctctca 348
 35
 <210> 378
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 378
 45

```

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

```

<210> 379
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 379

```

gatattgtga tgaccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca cagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctctaatatt ataagatttc taaccggttc 180
tctgggggtcc cagacagatt cagtggcagt gggccaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcaggggtgg aagctgagga tgtcgggggt tatttctgca tgcaagctac acaatttccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

```

<210> 380
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 380

```

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

```

<210> 381

<211> 348
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Sintética

<400> 381

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt cgggcaagct 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attacttgga atagtggtag catgggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aagagaaaac 300
10 tgggcctttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

```

<210> 382
<211> 116
<212> PRT
15 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

20 <400> 382

```

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

```

25 <210> 383
<211> 337
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
30 <223> Sintética

<400> 383

```

gatattgtga tgaccagac tccactctcc tcacctgtca cccttgagca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca cagcctcgta cacagtgtat gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctccataatt ataagatttc taaccgggtc 180
tctgggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcaggggtg aagctgagga tgtcgggggt tattactgca tgcaagctac acaattttccg 300
35 tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337

```

<210> 384

<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Sintética

<400> 384

```

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

```

10

15 <210> 385
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

20 <400> 385

```

gaggtgcaac tgggtggagtc tgggggaaac gtggtacggc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatggca tgacctgggt ccgccaagtt 120
ccggggaagg ggctggagtg ggtctctggt attaattgga atggtggtag tacagattat 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccata tctagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataa atagtctgag agccgaggac acggccttat attactgtgc gagagataag 300
gggttctacg gtatggacgt ctggggccaa gggaccacgg tcaccgtctc ctca      354

```

25 <210> 386
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Sintética

<400> 386

ES 2 609 780 T3

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

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

<220>
 <223> Sintética

<400> 387

ggattcacct ttgatgatta tggc 24

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

<220>
 <223> Sintética

<400> 388

Gly	Phe	Thr	Phe	Asp	Asp	Tyr	Gly
1				5			

<210> 389
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 389
 attaattgga atggtggtag taca 24

<210> 390
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

ES 2 609 780 T3

<400> 390

Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr
1 5

5 <210> 391
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintética

<400> 391
gcgagagata aggggttcta cggtatggac gtc 33

15 <210> 392
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sintética

<400> 392

Ala Arg Asp Lys Gly Phe Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

25 <210> 393
<211> 339
<212> ADN
30 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

35 <400> 393

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gaatccttta tacaactcca acaaaaagaa gtacttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcccctt aagctggtea ttactgggc atctaccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcaccagcc tacaggctga agatgtggca gtttattact gtcaacaata ttatagtact 300
ccgtacactt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaa 339

40 <210> 394
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Sintética

<400> 394

```

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

```

<210> 395

<211> 36

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 395

cagaatcctt tatacaactc caacaaaaag aagtac 36

<210> 396

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 396

```

          Gln Asn Pro Leu Tyr Asn Ser Asn Lys Lys Lys Tyr
          1           5           10

```

<210> 397

<211> 9

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 397

tgggcatct 9

<210> 398

<211> 3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 398

```

          Trp Ala Ser
          1

```

```

5      <210> 399
      <211> 27
      <212> ADN
      <213> Secuencia artificial

      <220>
      <223> Sintética

10     <400> 399
      caacaatatt atagtactcc gtacact      27

      <210> 400
      <211> 9
      <212> PRT
      <213> Secuencia artificial

      <220>
      <223> Sintética

20     <400> 400

      Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr
      1      5

25     <210> 401
      <211> 351
      <212> ADN
      <213> Secuencia artificial

30     <220>
      <223> Sintética

      <400> 401

      gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaaac gtggtacggc cggggggggtc cctgagactc 60
      tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatggca tgacctgggt ccgccaagtt 120
      ccggggaagg ggctggagtg ggtctctggt attaatgga atggtggtag tacagattat 180
      gcagactctg tgaagggccg attcaccata tctagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
      ctgcaaataa atagtctgag agccgaggac acggccttat attactgtgc gagagataag 300
35     gggttctacg gtatggacgt ctggggccaa gggaccacgg tcaccgtctc c      351

      <210> 402
      <211> 117
      <212> PRT
      <213> Secuencia artificial

      <220>
      <223> Sintética

40     <400> 402

```


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

<210> 403
 <211> 339
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 403

gacatcgtga	tgaccagtc	tccagactcc	ctggtgtgt	ctctgggcca	gagggccacc	60
atcaactgca	agtccagcca	gaatccttta	tacaactcca	acaaaaagaa	gtacttagct	120
tggtaccagc	agaaaccagg	acagccccct	aagctgggtca	tttactgggc	atctaccggg	180
gaatccgggg	tccctgaccg	attcagtggc	agcgggtctg	ggacagattt	cactctcacc	240
atcaccagcc	tacaggctga	agatgtggca	gtttattact	gtcaacaata	ttatagtact	300
ccgtacactt	ttggccaggg	gaccaagctg	gagatcaaa			339

<210> 404
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 404

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

<210> 405
 <211> 352

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 405

```
gaggtgcagc  tgggtggagtc  tggggggaggt  gtggtacggc  ctgggggggtc  cctgagactc  60
tcctgtgcag  cctctggatt  cacctttgat  gattatggca  tgagctgggt  ccgccaagct  120
ccagggaagg  ggctggagtg  ggtctctggt  attaattgga  atggtggtag  tacaggttat  180
gcagactctg  tgaagggccg  attcaccatc  tccagagaca  acgccaagaa  ctccctgtat  240
ctgcaaatga  acagtctgag  agccgaggac  acggccttgt  atcactgtgc  gagagataag  300
gggttctacg  gtatggacgt  ctggggccaa  gggaccacgg  tcaccgtctc  ct           352
```

<210> 406
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 406

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

<210> 407
<211> 340
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 407

```
gacatcgtga  tgaccagtc  tccagactcc  ctggctgtgt  ctctggggcga  gagggccacc  60
atcaactgca  agtccagcca  gaatccttta  tacaactcca  acaaaaagaa  gtacttagct  120
tggtaccagc  agaaaccagg  acagcctcct  aagctgctca  tttactgggc  atctaccggg  180
gaatccgggg  tccctgaccg  attcagtggc  agcgggtctg  ggacagattt  cactctcacc  240
atcagcagcc  tgcaggctga  agatgtggca  gtttattact  gtcaacaata  ttatagtact  300
ccgtacactt  ttggccaggg  gaccaagctg  gagatcaaac  340
```

<210> 408
<211> 113

ES 2 609 780 T3

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 408

```

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

```

<210> 409
<211> 384
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 409

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag cataggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataa acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataga 300
ttccctccgt ataagtataa cagtgggtgt ttttctgatg cttttgaaat ctggggccaa 360
gggacaatgg tcaccgtctc ttca                                     384

```

<210> 410
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 410

ES 2 609 780 T3

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

<210> 411
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 411
 ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 412
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 412

Gly	Phe	Thr	Phe	Asp	Asp	Tyr	Ala
1				5			

<210> 413
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 413
 attagttgga atagtggtag cata 24

<210> 414
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 414

ES 2 609 780 T3

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

5 <210> 415
<211> 63
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintética

<400> 415

gcaaaagata gattccctcc gtataagtat aacagtgggtg gtttttctga tgcttttgaa 60
atc 63

15 <210> 416
<211> 21
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sintética

<400> 416

25 Ala Lys Asp Arg Phe Pro Pro Tyr Lys Tyr Asn Ser Gly Gly Phe Ser
1 5 10 15
Asp Ala Phe Glu Ile
20

30 <210> 417
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Sintética

<400> 417

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtttttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacagggtca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gttcaccgat caccttcggc 300
caagggacac gactggagat tgaa 324

40 <210> 418
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Sintética

<400> 418

ES 2 609 780 T3

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

<210> 419
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 419
 cagagtttta gcagcagcta c 21

<210> 420
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 420

Gln	Ser	Phe	Ser	Ser	Ser	Tyr
1				5		

<210> 421
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 421
 ggtgcatcc 9

<210> 422
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 422

Gly	Ala	Ser
1		

<210> 423
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 423
 10 cagcagtatg gtagttcacc gatcacc 27
 <210> 424
 <211> 9
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 20 <400> 424
 Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Ile Thr
 1 5
 <210> 425
 25 <211> 384
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Sintética
 <400> 425
 gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaaget 120
 ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag cataggctat 180
 gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaataa acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataga 300
 ttccctccgt ataagtataa cagtgggtgt ttttctgatg cttttgaaat ctggggccaa 360
 gggacaatgg tcaccgtctc ttca 384
 35
 <210> 426
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 426

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

<210> 427
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 427

```

gaaatttgtt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtttttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgtt ttactgtcag cagtatggta gttcaccgat caccttcggc 300
caagggacac gactggagat taaa                                     324
    
```

<210> 428
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 428

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

<210> 429
 <211> 384
 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

5

<400> 429

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataga 300
ttccctccgt ataagtataa cagtgggtgg ttttctgatg cttttgaaat ctggggccaa 360
gggacaatgg tcaccgtctc ttca 384

```

10

<210> 430

<211> 128

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Sintética

<400> 430

```

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

```

20

<210> 431

<211> 325

<212> ADN

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

30

<400> 431

```

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtttttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gttcaccgat caccttcggc 300
caagggacac gactggagat taaac 325

```

<210> 432

35

<211> 108

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 432

```

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

```

<210> 433
<211> 366
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 433

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggct cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagtt 120
acaggaaaag gtctggaatg ggtctcagtc attggtactg ttggtgacac atactatcca 180
ggctccctga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca ccctgagagc cggggacacg gctgtttatt actgtgcaag aactggagca 300
gcagccact cgtactacta cggtatggac gtctggggcc aagggacat ggtcaccgct 360
tcctca                                           366

```

<210> 434
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 434

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

<210> 435

<211> 24

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<400> 435

ggattcacct tcagtagcta cgac 24

<210> 436

<211> 8

15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Sintética

<400> 436

Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	Asp
1				5			

25

<210> 437

<211> 21

<212> ADN

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

35

<400> 437

attggtactg ttggtgacac a 21

<210> 438

<211> 7

40

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

45

<400> 438

ES 2 609 780 T3

Ile Gly Thr Val Gly Asp Thr
1 5

5
<210> 439
<211> 48
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintética

<400> 439
gcaagaactg gagcagcagc ccactcgtac tactacggta tggacgtc 48

15
<210> 440
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintética

<400> 440

Ala Arg Thr Gly Ala Ala Ala His Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

25
<210> 441
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintética

<400> 441

35
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtggttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccagget cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta gctcaccacac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

40
<210> 442
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 442

ES 2 609 780 T3

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

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

5 <210> 443
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintética
 <400> 443
 cagagtgtta gcagcagcta c 21

15 <210> 444
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintética
 <400> 444

25 Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
 1 5

30 <210> 445
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Sintética
 <400> 445
 ggtgcatcc 9

40 <210> 446
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

45 <400> 446

ES 2 609 780 T3

Gly Ala Ser
1

5 <210> 447
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintética

<400> 447
cagcagtatg gtagctcacc cact 24

15 <210> 448
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sintética

<400> 448

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Thr
1 5

25 <210> 449
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Sintética

35 <400> 449

gaggtgcagc	tggtggagtc	tgggggaggc	ttggtacagc	ctgggggggtc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	cctctggatt	caccttcagt	agctacgaca	tgcactgggt	ccgccaagtt	120
acaggaaaag	gtctggaatg	ggtctcagtc	attggtactg	ttggtgacac	atactatcca	180
ggctccctga	agggccgatt	caccatctcc	agagaaaatg	ccaagaactc	cttgtatctt	240
caaatagaaca	ccctgagagc	cggggacacg	gctgtttatt	actgtgcaag	aactggagca	300
gcagcccact	cgtactacta	cggtatggac	gtctggggcc	aagggaccac	ggtcaccgtc	360
tcc						363

40 <210> 450
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Sintética

<400> 450

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

				85					90					95	
Arg	Thr	Gly	Ala	Ala	Ala	His	Ser	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Val	Trp
			100					105					110		
Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser							
		115					120								

<210> 451
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 451

```

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccagget cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgtt ttactgtcag cagtatggta gctcaccac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a                                     321
    
```

<210> 452
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 452

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

<210> 453
<211> 364
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<223> Sintética

<400> 453

10

```
gaggtgcagc  tgggtggagtc  tggggggaggc  ttggtacagc  ctgggggggtc  cctgagactc  60
tcctgtgcag  cctctggatt  caccttcagt  agctacgaca  tgcactgggt  ccgccaagct  120
acaggaaaag  gtctggagtg  ggtctcagct  attggtactg  ttggtgacac  atactatcca  180
ggctccgtga  agggccgatt  caccatctcc  agagaaaatg  ccaagaactc  cttgtatctt  240

caaatgaaca  gcctgagagc  cggggacacg  gctgtgtatt  actgtgcaag  aactggagca  300
gcagcccact  cgtactacta  cggtatggac  gtctggggcc  aagggaccac  ggtcaccgtc  360
tcct                                              364
```

<210> 454
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<223> Sintética

20

<400> 454

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

25

<210> 455
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30

<220>
<223> Sintética

<400> 455

```
gaaattgtgt  tgacgcagtc  tccaggcacc  ctgtctttgt  ctccagggga  aagagccacc  60
ctctcctgca  gggccagtc  agtggttagc  agcagctact  tagcctggta  ccagcagaaa  120
cctggccagg  ctcccaggct  cctcatctat  ggtgcatcca  gcagggccac  tggcatccca  180
gacagggttc  gtggcagtg  gtctgggaca  gacttcactc  tcaccatcag  cagactggag  240
cctgaagatt  ttgcagtgt  ttactgtcag  cagtatggta  gctcaccac  ttteggcgga  300
gggaccaagg  tggagatcaa  ac                                              322
```

35

ES 2 609 780 T3

<210> 456
 <211> 107
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 10 <400> 456

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

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

 15 <210> 457
 <211> 345
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Sintética

 <400> 457

 gaggtgcagc tgggtggagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgtaagg cttctggatt caccttcacc gactactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gctgggatgg atcaacccta agagtgggtgc gacaaagtat 180
 gcacagaggt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
 atggaactga acggactaag atctgacgac acggccgttt ttactgtgc gcgaactgat 300
 gcttttgata tctggggcca agggacaatg gtcaccgtct cttca 345
 25

 <210> 458
 <211> 115
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 35 <400> 458

ES 2 609 780 T3

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

<210> 459
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 459
 ggattcacct tcaccgacta ctat 24

<210> 460
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 460

Gly	Phe	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr	Tyr
1				5			

<210> 461
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 461
 atcaacccta agagtgggtgc gaca 24

<210> 462
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 462

ES 2 609 780 T3

Ile Asn Pro Lys Ser Gly Ala Thr
1 5

5
<210> 463
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintética

<400> 463
gcgcgaactg atgctttga tatc 24

15
<210> 464
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintética

<400> 464

Ala Arg Thr Asp Ala Phe Asp Ile
1 5

25
<210> 465
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintética

35
<400> 465

gacatccagt tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtgtagt aactggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctattcg gcgtctactt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtgaatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacac tataatagtt attggacggt cggccaaggg 300
accaaggtgg aaatcaaacg a 321

40
<210> 466
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45
<220>
<223> Sintética

<400> 466

ES 2 609 780 T3

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

<210> 467
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 467
 cagagtgtta gtaactgg 18

<210> 468
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 468

Gln	Ser	Val	Ser	Asn	Trp
1				5	

<210> 469
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 469
 tcggcgtct 9

<210> 470
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 470

Ser	Ala	Ser
1		

<210> 471
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 471
 10 caacactata atagtattg gacg 24
 <210> 472
 <211> 8
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 20 <400> 472
 Gln His Tyr Asn Ser Tyr Trp Thr
 1 5
 <210> 473
 25 <211> 345
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Sintética
 <400> 473
 cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgtaagg cttctggatt caccttcacc gactactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagt gctgggatgg atcaacccta agagtgggtgc gacaaagtat 180
 gcacagaggt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
 atggaactga acggactaag atctgacgac acggccgttt tttactgtgc gcgaactgat 300
 gcttttgata tctggggcca agggacaatg gtcaccgtct cttca 345
 35
 <210> 474
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 474

ES 2 609 780 T3

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

<210> 475
 <211> 318
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 475

gacatccaga	tgaccagtc	tccttcacc	ctgtctgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc	60
atcacttgcc	gggccagtc	gagtgtagt	aactgggttg	cctggtatca	gcagaaacca	120
gggaaagccc	ctaaactcct	gatctattcg	gcgtctactt	tagaaagtgg	ggtcccatca	180
aggttcagcg	gcagtgaatc	tgggacagaa	ttcactctca	ccatcagcag	cctgcagcct	240
gatgattttg	caacttatta	ctgccaacac	tataatagtt	attggacggt	cggccaaggg	300
accaaggtgg	aatcaaaa					318

<210> 476
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 476

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

<210> 477
 <211> 345

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 477

```
cagggtgcagc  tgggtgcagtc  tgggggtgag  gtgaagaagc  ctgggggcctc  agtgaaggtc  60
tcctgcaagg  cttctggatt  caccttcacc  gactactata  tgcactgggt  gcgacaggcc  120
cctggacaag  ggcttgagtg  gatgggatgg  atcaacccta  agagtgggtg  gacaaactat  180
gcacagaagt  ttcagggcag  ggtcaccatg  accagggaca  cgtccatcag  cacagcctac  240
atggagctga  gcaggctgag  atctgacgac  acggccgtgt  attactgtgc  gcgaactgat  300
gcttttgata  tctggggcca  agggacaatg  gtcaccgtct  cttca  345
```

<210> 478
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 478

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

<210> 479
<211> 319
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 479

```
gacatccaga  tgaccagtc  tccttcacc  ctgtctgcat  ctgtaggaga  cagagtcacc  60
atcacttgcc  gggccagtc  gagggttagt  aactggttgg  cctggtatca  gcagaaacca  120
gggaaagccc  ctaagtcct  gatctattcg  gcgtctagtt  tagaaagtgg  ggtcccatca  180
aggttcagcg  gcagtggatc  tgggacagaa  ttcactctca  ccatcagcag  cctgcagcct  240
gatgattttg  caacttatta  ctgccaacac  tataatagtt  attggacggt  cggccaaggg  300
accaaggtgg  aaatcaaac  319
```

<210> 480
<211> 106
<212> PRT

ES 2 609 780 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

5

<400> 480

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

10

<210> 481

<211> 354

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Sintética

<400> 481

gaggtgcagc	tggtggagtc	tgggggaggc	gtggtccagc	ctgggaggtc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	cgtctggatt	caccttcagt	agctatggca	tgactgggt	cgcagggt	120
ccaggcaagg	ggctggagtg	ggtggcagtt	atatggtatg	atggaagtaa	taaatactat	180
gcagactccg	tgaagggccg	attcaccatc	tccagagaca	attccaagaa	cacgctgtat	240
ctgcaaata	acagcctgag	agccgaggac	acggctgtgt	attactgtgc	gagagatgga	300
tatagtggct	acgatgacta	ctggggccag	ggaaccctgg	tcaccgtctc	ctca	354

20

<210> 482

<211> 118

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

30

<400> 482

ES 2 609 780 T3

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

<210> 483

<211> 24

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<400> 483

ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 484

15

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Sintética

<400> 484

Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	Gly
1				5			

25

<210> 485

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Sintética

<400> 485

35

atatggtatg atggaagtaa taaa 24

<210> 486

<211> 8

<212> PRT

40

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

45

<400> 486

ES 2 609 780 T3

Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

5
<210> 487
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintética

<400> 487
gcgagagatg gatatagtg ctacgatgac tac 33

15
<210> 488
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintética

<400> 488

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Gly Tyr Asp Asp Tyr
1 5 10

25
<210> 489
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintética

35
<400> 489

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggatatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
agggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt accctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

40
<210> 490
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45
<220>
<223> Sintética

<400> 490

ES 2 609 780 T3

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

5
 <210> 491
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10
 <220>
 <223> Sintética

<400> 491
 cagggcatta gaaatgat 18

15
 <210> 492
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20
 <220>
 <223> Sintética

<400> 492

Gln	Gly	Ile	Arg	Asn	Asp
1				5	

25
 <210> 493
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30
 <220>
 <223> Sintética

<400> 493
 gctgcatcc 9

35
 <210> 494
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40
 <220>
 <223> Sintética

<400> 494

Ala	Ala	Ser
1		

50
 <210> 495
 <211> 27

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Sintética

 <400> 495
 ctacaagatt acaattaccc tcggacg 27

 10 <210> 496
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> Sintética

 <400> 496

 20 Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Arg Thr
 1 5

 <210> 497
 <211> 354
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 30 <400> 497

 cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatgggatg atggaagtaa taaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatgga 300
 tatagtggct acgatgacta ctgggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

 35 <210> 498
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 40 <223> Sintética

 <400> 498

ES 2 609 780 T3

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

85 90 95
 Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Gly Tyr Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 499
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 499

gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggatatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcateccagtt tacaaagtgg ggteccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt accctcggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaatcaa a 321

<210> 500
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 500

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

<210> 501
 <211> 354

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 501

```
cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctagagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
```

```
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatgga 300
tatagtggct acgatgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354
```

<210> 502
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 502

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

<210> 503
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 503

```
gccatccaga tgacccagtc tccatectcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcaattgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt accctcggac gttcgggcaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac 322
```

ES 2 609 780 T3

<210> 504
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Sintética

<400> 504

10

```

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

<210> 505
 <211> 348
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Sintética

<400> 505

20

```

gaggtgcagc tgggtgcagtc tgggggagggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccgacaaggt 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atggtggtag cgcaggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaattga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaagac 300
tatgcttttg atatctgggg ccaagggaca atggtcaccg tctcctca 348
  
```

25

<210> 506
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Sintética

<400> 506

35

ES 2 609 780 T3

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

<210> 507
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 507
 ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 508
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 508

Gly	Phe	Thr	Phe	Asp	Asp	Tyr	Ala
1				5			

<210> 509
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 509
 attagttgga atggtggtag cgca 24

<210> 510
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 510

ES 2 609 780 T3

Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Ala
1 5

5
<210> 511
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintética

<400> 511
gcaaaagaag actatgctt tgatgc 27

15
<210> 512
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintética

<400> 512

Ala Lys Glu Asp Tyr Ala Phe Asp Ile

25
1 5
30
<210> 513
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 513

35
gacatcgtga tgaccagac tccactctcc tcacctgtca ccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctctaattt ataagatttc taaccgggtc 180
tctgggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcaggggtgg aagctgagga tgtcgggggtt tattactgca tgcaagctac acaatttccg 300
tacacttttg gccaggggac caaggtggag atcaaa 336

40
<210> 514
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

45
<400> 514

ES 2 609 780 T3

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

<210> 515

<211> 33

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<400> 515

caaagcctcg tacacagtga tggaaacacc tac 33

<210> 516

15 <211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Sintética

<400> 516

Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser	Asp	Gly	Asn	Thr	Tyr
1				5					10	

25

<210> 517

<211> 9

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Sintética

<400> 517

35 aagatttct 9

<210> 518

<211> 3

<212> PRT

40 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

45 <400> 518

Lys Ile Ser
1

<210> 519
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 519
 10 atgcaagcta cacaatttcc gtacact 27
 <210> 520
 <211> 9
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 20 <400> 520
 Met Gln Ala Thr Gln Phe Pro Tyr Thr
 1 5
 <210> 521
 25 <211> 348
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Sintética
 <400> 521
 gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcaactgggt ccgacaaggc 120
 ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggc attagttgga atggtggtag cgcaggctat 180
 gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaattga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaagac 300
 tatgcttttg atatctgggg ccaagggaca atggtcaccg tctcttca 348
 35
 <210> 522
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 522
 45

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

<210> 523
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 523

gatattgtga	tgaccagac	tccactctcc	tcacctgtca	cccttgagaca	gccggcctcc	60
atctcctgca	ggtctagtca	aagcctcgta	cacagtgatg	gaaacaccta	cttgagttgg	120
cttcagcaga	ggccaggcca	gcctccaaga	ctcctaattt	ataagatttc	taaccgggttc	180
tctgggggtcc	cagacagatt	cagtggcagt	ggggcaggga	cagatttcac	actgaaaatc	240
agcagggtgg	aagctgagga	tgtcgggggt	tattactgca	tgcaagctac	acaatttccg	300
tacacttttg	gccaggggac	caagctggag	atcaaa			336

<210> 524
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 524

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

<210> 525
 <211> 348
 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

5

<400> 525

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttaga atggtggttag cgcaggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaagac 300
tatgcttttg atatctgggg ccaagggaca atggtcaccg tctcttca 348

```

10

<210> 526

<211> 116

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Sintética

<400> 526

```

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

```

20

<210> 527

<211> 337

<212> ADN

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

30

<400> 527

```

gatattgtga tgaccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctctaattt ataagatttc taaccggttc 180
tctgggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcgggggt tattactgca tgcaagctac acaatttccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337

```

35

<210> 528

<211> 112

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

5 <400> 528

```

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

```

10 <210> 529
<211> 348
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Sintética

15 <400> 529

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgaa gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccaggaagg gcctggaatg ggtctcaggt attacttgga atagtataa taaaggctat 180
gaggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagta ctccctgtat 240
ctgcaaatac acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaggac 300
tgggcgtttg actactgggg ccaggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

```

20 <210> 530
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Sintética

<400> 530

ES 2 609 780 T3

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

5 <210> 531
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintética

<400> 531
 ggattcacct ttgaagatta tgcc 24

15 <210> 532
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintética

<400> 532

Gly	Phe	Thr	Phe	Glu	Asp	Tyr	Ala
1				5			

25 <210> 533
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintética

35 <400> 533
 attacttgga atagtgataa taaa 24

40 <210> 534
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

45 <400> 534

ES 2 609 780 T3

Ile Thr Trp Asn Ser Asp Asn Lys
1 5

5
<210> 535
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintética

<400> 535
gcaaaagagg actgggcgtt tgactac 27

15
<210> 536
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintética

<400> 536

Ala Lys Glu Asp Trp Ala Phe Asp Tyr
1 5

25
<210> 537
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintética

35
<400> 537

gacatccaga	tgacccagtc	tccatcttcc	gtgtctgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc	60
atcacttgtc	gtgcgagtca	gggtattaac	agttggttag	cctgggtatca	gcagaaacca	120
gggaaagccc	ctaagtcct	gatctacgct	gcatccagtt	tgacagagtgg	gggtcccatca	180
aggttcagcg	gcagtggatc	tgggacagat	ttcactctca	ccatcagcgg	cctccagcct	240
gaagattttg	caacttacta	ttgtcaacag	gctaacagtt	tcccgtacac	ttttggccag	300
gggaccaagg	tggaatcaa	a				321

40
<210> 538
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45
<220>
<223> Sintética

<400> 538

ES 2 609 780 T3

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

5 <210> 539
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintética

<400> 539
 cagggtatta acagttgg 18

15 <210> 540
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintética

<400> 540

Gln	Gly	Ile	Asn	Ser	Trp
1				5	

25 <210> 541
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintética

<400> 541
 gctgcatcc 9

35 <210> 542
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Sintética

45 <400> 542

ES 2 609 780 T3

Ala Ala Ser
1

5
<210> 543
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintética

<400> 543
caacaggcta acagttccc gtacact 27

15
<210> 544
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintética

<400> 544

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Tyr Thr
1 5

25
<210> 545
<211> 348
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintética

<400> 545

35
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgaa gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggaatg ggtctcaggt attacttgga atagtgataa taaaggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagta ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaggac 300
tgggcgtttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

40
<210> 546
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 546

ES 2 609 780 T3

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

<210> 547
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 547

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gtgcgagtc gggatttaac agttggtag cctggatatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctacgct gcatccagtt tgcagagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcgg cctccagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgtagac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a                                     321
  
```

<210> 548
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 548

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

<210> 549
 <211> 348

ES 2 609 780 T3

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 549

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgaa gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attacttgga atagtgataa taaaggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaggac 300
tgggcgtttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

```

<210> 550
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 550

```

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

```

<210> 551
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 551

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcttct gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca ggggattaac agttgggttag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac 322

```

<210> 552
<211> 107

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 552

```

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

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

```

<210> 553
<211> 348
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 553

```

gaggtgcagc tgggtgcagtc tgggggagggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccaggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag caaaggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataa acagtctgag acgtgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagaggac 300
tgggcgtttg actactgggg ccaggaacc ctggtcaccg tctctca 348

```

<210> 554
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 554

ES 2 609 780 T3

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

<210> 555
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 555
 ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 556
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 556

Gly	Phe	Thr	Phe	Asp	Asp	Tyr	Ala
1				5			

<210> 557
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 557
 attagtggga atagtggtag caaa 24

<210> 558
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética
 <400> 558

ES 2 609 780 T3

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys
1 5

5
<210> 559
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintética

<400> 559
gtaaaagagg actgggcgtt tgactac 27

15
<210> 560
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintética

<400> 560

Val Lys Glu Asp Trp Ala Phe Asp Tyr
1 5

25
<210> 561
<211> 315
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintética

<400> 561

35
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc aggcgagtc ggacattagc aactatttaa attggtatca acaaaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctacgat gcattccaatt tgggaacagg ggtcccatca 180
aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatattg cgacatatta ctgtcaacag tatgataatc tccctttcgg cggaggggacc 300
aaggtggaaa tcaaa 315

40
<210> 562
<211> 105
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45
<220>
<223> Sintética

<400> 562

ES 2 609 780 T3

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

<210> 563
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 563
 caggacatta gcaactat 18

<210> 564
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 564

Gln	Asp	Ile	Ser	Asn	Tyr
1				5	

<210> 565
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 565
 gatgcatcc 9

<210> 566
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 566

Asp	Ala	Ser
1		

<210> 567
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 567
 caacagtatg ataatctccc t 21
 10
 <210> 568
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Sintética
 20
 <400> 568
 Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro
 1 5
 25
 <210> 569
 <211> 348
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 569
 gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcc a tgcactgggt ccggcaagct 120
 ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttaga atagtggtag caaaggctat 180
 gcggactctg tgaagggcgc attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaataa acagtctgag acgtgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagaggac 300
 tgggcggttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348
 35
 <210> 570
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 570
 45

ES 2 609 780 T3

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

<210> 571
 <211> 315
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 571

gacatccaga	tgacccagtc	tccatcctcc	ctgtctgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc	60
atcacttgcc	aggcgagtca	ggacattagc	aactatttaa	attggtatca	acaaaaacca	120
gggaaagccc	ctaagttcct	gatctacgat	gcattcaatt	tggaacagg	gggtcccatca	180
aggttcagtg	gaagtggatc	tgggacagat	tttactttca	ccatcagcag	cctgcagcct	240
gaagatattg	cgacatatta	ctgtcaacag	tatgataatc	tccttttcgg	cggaggggacc	300
aaggtggaga	tcaaa					315

<210> 572
 <211> 105
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 572

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

<210> 573
 <211> 348
 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

5

<400> 573

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcc a tgcactgggt ccggcaagct 120
ccaggaaggg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag caaaggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagaggac 300
tgggcgtttg actactgggg ccaggaacc ctggtcaccg tctctca 348

```

10

<210> 574

<211> 116

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Sintética

<400> 574

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

20

<210> 575

<211> 316

<212> ADN

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

30

<400> 575

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc aggcgagtc a ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggteccatca 180
aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttacttttca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatattg caacatatta ctgtcaacag tatgataate tccctttcgg cggaggggacc 300
aaggtggaga tcaaac 316

```

35

<210> 576

<211> 105

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

5 <400> 576

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

<210> 577
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Sintética

15

<400> 577

caggtgcagc	tggtgcagtc	aggtccagga	ctggtgaagc	cctcgcagac	cctctcactc	60
acctgtgcca	tctccgggga	cagtgtctct	agcaacagtg	ctgcttgga	ctggatcagg	120
cagtcgccat	cgagaggcct	tgagtggctg	ggaaggacat	actacaggtc	caagtgggtat	180
aatgattatg	cagtatctgt	gaaaagtcga	ataaccatca	acccagacac	atccaagaac	240
cagttctccc	tgcagctgaa	ctctgtgact	cccaggagca	cggtgtgtga	ttactgtgca	300
agagggtata	gcagcagctg	gtacgggggt	gcttttgata	tctggggcca	agggacaatg	360
gtcaccgtct	cttca					375

20

<210> 578
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<223> Sintética

<400> 578

30

ES 2 609 780 T3

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

<210> 579
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 579
 ggggacagtg tctctagcaa cagtgtgtct 30

<210> 580
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 580

Gly	Asp	Ser	Val	Ser	Ser	Asn	Ser	Ala	Ala
1				5					10

<210> 581
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 581
 acatactaca ggtccaagtg gtataat 27

<210> 582
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 582

ES 2 609 780 T3

Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn
1 5

5
<210> 583
<211> 45
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintética

<400> 583
gcaagagggt atagcagcag ctggtacggg ggtgctttg atatc 45

15
<210> 584
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintética

<400> 584

Ala Arg Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Tyr Gly Gly Ala Phe Asp Ile
1 5 10 15

25
<210> 585
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintética

<400> 585

35
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agttatttaa gttggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccattcac tttcggcct 300
gggaccaagg tggaatcaa a 321

40
<210> 586
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 586

ES 2 609 780 T3

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

5 <210> 587
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintética

<400> 587
 cagagcatta gcagttat 18

15 <210> 588
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintética

<400> 588

Gln	Ser	Ile	Ser	Ser	Tyr
1				5	

25 <210> 589
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintética

35 <400> 589
 gctgcatcc 9

40 <210> 590
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

45 <400> 590

ES 2 609 780 T3

Ala Ala Ser
1

5
<210> 591
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintética

<400> 591
caacagagtt acagtacccc attcact 27

15
<210> 592
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintética

<400> 592

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr
1 5

25
<210> 593
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintética

35
<400> 593

caggtacagc	tgcagcagtc	aggtccagga	ctggtgaagc	cctcgcagac	cctctcactc	60
acctgtgcca	tctccgggga	cagtgtctct	agcaacagtg	ctgcttggaa	ctggatcagg	120
cagtecccat	cgagaggcct	tgagtggctg	ggaaggacat	actacaggtc	caagtgggat	180
aatgattatg	cagtatctgt	gaaaagtcca	ataaccatca	accagacac	atccaagaac	240
cagttctccc	tgcagctgaa	ctctgtgact	cccagggaca	cggctgtgta	ttactgtgca	300
agaggggtata	gcagcagctg	gtacgggggt	gcttttgata	tctggggcca	agggacaatg	360
gtcaccgtct	cttca					375

40
<210> 594
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45
<220>
<223> Sintética

<400> 594

ES 2 609 780 T3

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

<210> 595
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 595

gacatccaga	tgacccagtc	tccatcctcc	ctgtctgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc	60
atcacttgcc	gggcaagtca	gagcattagc	agttatttaa	ggttggtatca	gcagaaacca	120
gggaaagccc	ctaagctcct	gatctatgct	gcattccagtt	tgcaaagtgg	ggtecccatca	180
aggttcagtg	gcagtggatc	tgggacagat	ttcactctca	ccatcagcag	tctgcaacct	240
gaagattttg	caacttacta	ctgtcaacag	agttacagta	ccccattcac	tttcggccct	300
gggaccaaag	tgatatcaa	a				321

<210> 596
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 596

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

<210> 597
 <211> 375
 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

5

<400> 597

```
caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctctcactc 60
acctgtgcca tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttgga ctggatcagg 120
cagtcccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtgggat 180
aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240
```

```
cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca 300
agagggtata gcagcagctg gtacgggggt gcttttgata tctggggcca agggacaatg 360
gtcaccgtct cttca 375
```

10

<210> 598

<211> 125

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Sintética

<400> 598

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

20

<210> 599

<211> 322

<212> ADN

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

30

<400> 599

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agttatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactotca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta ccccatcac tttcggcct 300
gggaccaaag tggatatcaa ac 322
```

<210> 600
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<223> Sintética

<400> 600

10

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

<210> 601
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<223> Sintética

20

<400> 601

caggtgcagc	tgcaggagtc	tgggggaggc	tcggtacagc	ctgggggggtc	cctgcgactc	60
tcctgtgcaa	cctctggatt	cacctttacc	aactttgcca	taagctgggt	ccgccaggct	120
ccaggcagtg	ggctggagtg	ggtctcatct	attactggta	gtggtgatta	cgcatactac	180
gcagactccg	tgaagggccg	gttcaccatc	tccagagaca	gttccaagaa	cacgctctat	240
ctacaaatga	acagcctgag	agccgacgac	acggccgtat	atttctgtac	gagagaagac	300
tatattaact	cgtcctttga	ctactggggc	cagggaacca	cggtcacctg	ctcctca	357

25

<210> 602
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30

<220>
<223> Sintética

<400> 602

35

ES 2 609 780 T3

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

<210> 603

<211> 24

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<400> 603

ggattcacct ttaccaactt tgcc 24

<210> 604

15

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Sintética

<400> 604

Gly	Phe	Thr	Phe	Thr	Asn	Phe	Ala
1				5			

25

<210> 605

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Sintética

<400> 605

35

attactggta gtggtgatta cgca 24

<210> 606

<211> 8

<212> PRT

40

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

45

<400> 606

ES 2 609 780 T3

Ile Thr Gly Ser Gly Asp Tyr Ala
1 5

5
<210> 607
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintética

<400> 607
acgagagaag actatattaa ctcgtcctt gactac 36

15
<210> 608
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintética

<400> 608

Thr Arg Glu Asp Tyr Ile Asn Ser Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

25
<210> 609
<211> 333
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintética

<400> 609

35
gacatccaga tgaccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgta ggtctagtca gagcctcgta cacagtgatg gaaataccta cttgagttgg 120
cttcagcgga ggccaggcca gcctccaaga ctctaattt ataagatttc taaccgggttc 180
tctgggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcaggggtg aagctgagga tgtcgggggt tattactgca tgcaagctac acaacttccg 300
acgttcggcc aagggaccaa ggtggaaatc aaa 333

40
<210> 610
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45
<220>
<223> Sintética

<400> 610

ES 2 609 780 T3

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

<210> 611

<211> 33

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 611

cagagcctcg tacacagtga tggaaatacc tac 33

<210> 612

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 612

Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser	Asp	Gly	Asn	Thr	Tyr
1				5					10	

<210> 613

<211> 9

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 613

aagatttct 9

<210> 614

<211> 3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 614

Lys Ile Ser
1

<210> 615
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 615
 atgcaagcta cacaacttc gacg 24
 10
 <210> 616
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Sintética
 20
 <400> 616
 Met Gln Ala Thr Gln Leu Pro Thr
 1 5
 <210> 617
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Sintética
 30
 <400> 617
 gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc tgggtacagc ctgggggggtc cctgcgactc 60
 tcctgtgcaa cctctggatt cacctttacc aactttgcca taagctgggt ccgccaggct 120
 ccaggcagtg ggctggagtg ggtctcatct attactggta gtggtgatta cgcatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca gttccaagaa cacgctctat 240
 ctacaaatga acagcctgag agccgacgac acggccgtat atttctgtac gagagaagac 300
 tatattaact cgtcctttga ctactggggc caggggaacc tggtcacctg ctctctca 357
 35
 <210> 618
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 618
 45

[illegible]

<210> 619
<211> 333
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 619

gatattgtga	tgacccagac	tccactctcc	tcacctgtca	cccttgga	gcgggctcc	60
atctcctgta	ggtctagtca	gagcctcgta	cacagtgatg	gaaataccta	cttgagttgg	120
cttcagcgga	ggccaggcca	gcctccaaga	ctcctaattt	ataagatttc	taaccggttc	180
tctgggggtcc	cagacagatt	cagtggcagt	ggggcaggga	cagatttcac	actgaaaatc	240
agcaggggtgg	aagctgagga	tgtcgggggtt	tattactgca	tgcaagctac	acaacttccg	300
acgttcggcc	aagggaccaa	ggtggaaatc	aaa			333

<210> 620
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 620

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

<210> 621
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

5 <400> 621

```
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggagggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttacc aactttgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attactggta gtggtgatta cgcatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtac gagagaagac 300
tatattaact cgtcctttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357
```

<210> 622
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Sintética

15

<400> 622

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

<210> 623
<211> 334
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

20

<220>
<223> Sintética

25

<400> 623

```
gatattgtga tgaccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcgta cacagtgatg gaaataccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctctaatatt ataagatttc taaccggttc 180
tctgggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aagctgagga tgtcgggggt tattactgca tgcaagctac acaacttccg 300
acgttcggcc aagggaacaa ggtggaaatc aaac 334
```

30

<210> 624
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35

<220>
<223> Sintética

<400> 624

5

```

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

```

<210> 625
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Sintética

15

<400> 625

```

cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggatgtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtccggatt taccttcagg agatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatattat 180
gtagattccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagcgaaatt 300
acagttgggg actggttcga cccctggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctctca 357

```

<210> 626
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20

<220>
<223> Sintética

25

<400> 626

ES 2 609 780 T3

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

<210> 627

<211> 24

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<400> 627

ggatttacct tcaggagata tggc 24

<210> 628

15

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Sintética

<400> 628

Gly Phe Thr Phe Arg Arg Tyr Gly
1 5

25

<210> 629

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Sintética

<400> 629

atatggtatg atggaagtaa taaa 24

35

<210> 630

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Sintética

45

<400> 630

ES 2 609 780 T3

Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

5
<210> 631
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintética

<400> 631
gcgagcgaaa ttacagttgg ggactgggtc gacccc 36

15
<210> 632
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintética

<400> 632

Ala Ser Glu Ile Thr Val Gly Asp Trp Phe Asp Pro
1 5 10

25
<210> 633
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintética

35
<400> 633

gacatccaga	tgacccagtc	tccatcctcc	ctgtctgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc	60
atcacttgtc	gggcaagtca	gggcattaga	aatgatttag	gctggtatca	gcagaaacca	120
gggaaagccc	ctaaactcct	gatctatgct	gcatccagtt	tacacagtgg	gggcccatca	180
aggttcagcg	gcagtggatc	tggcacagat	ttcactctca	ccatcagcag	cctgcagcct	240
gaagattttg	caacttatta	ctgtctacag	gattttcaatt	accctctcac	tttcggcgga	300
gggaccaagg	tggagatcaa	a				321

40
<210> 634
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45
<220>
<223> Sintética

<400> 634

ES 2 609 780 T3

```

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

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

```

5 <210> 635
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintética

<400> 635
 cagggcatta gaaatgat 18

15 <210> 636
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintética

<400> 636

```

Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 1           5

```

25 <210> 637
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintética

<400> 637
 gctgcatcc 9

35 <210> 638
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Sintética

<400> 638

```

Ala Ala Ser
 1

```

ES 2 609 780 T3

<210> 639
 <211> 27
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 10 <400> 639
 ctacaggatt tcaattaccc tctcact 27

 <210> 640
 <211> 9
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética
 20
 <400> 640

 Leu Gln Asp Phe Asn Tyr Pro Leu Thr
 1 5

 25 <210> 641
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 30 <220>
 <223> Sintética

 <400> 641

 cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggatgtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cgtccggatt taccttcagg agatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggatatg atggaagtaa taaatattat 180
 gtagattccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagecgaaatt 300
 35 acagttgggg actggttcga cccctggggc cagggaaccg tggtcaccgt ctctca 357

 <210> 642
 <211> 119
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 45 <400> 642

ES 2 609 780 T3

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

<210> 643
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 643

gccatccaga	tgaccagtc	tccatcctcc	ctgtctgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc	60
atcacttgtc	gggcaagtca	gggcattaga	aatgatttag	gctgggtatca	gcagaaacca	120
gggaaagccc	ctaaactcct	gatctatgct	gcatccagtt	tacacagtgg	gggtcccatca	180
aggttcagcg	gcagtggatc	tggcacagat	ttcactctca	ccatcagcag	cctgcagcct	240
gaagattttg	caacttatta	ctgtctacag	gatttcaatt	accctctcac	tttcggcgga	300
gggaccaagg	tggagatcaa	a				321

<210> 644
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 644

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

<210> 645

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

5 <220>
<223> Sintética

<400> 645

```

caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt taccttcagg agatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatgggtatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca actccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagcgaaatt 300
acagttgggg actggttcga cccctggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

```

15 <210> 646
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sintética

<400> 646

```

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

```

25 <210> 647
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Sintética

<400> 647

```

gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag gattttcaatt accctctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac                                     322

```

<210> 648
<211> 107

ES 2 609 780 T3

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Sintética

<400> 648

```

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

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

```

10 <210> 649
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Sintética

20 <400> 649

```

caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt agatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg gctgatagtt atatcatatg atggaattaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacggtgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acgggagtgt attactgtgc gaaaggggac 300
ttttggagtg gttactttga ctactggggc caggaaccc tggtcactgt ctctca 357

```

25 <210> 650
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Sintética

<400> 650

ES 2 609 780 T3

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

<210> 651

<211> 24

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<400> 651

ggattcacct tcagtagata tggc 24

<210> 652

15

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Sintética

<400> 652

Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Arg	Tyr	Gly
1				5			

25

<210> 653

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Sintética

<400> 653

35

atatcatatg atggaattaa taaa 24

<210> 654

<211> 8

<212> PRT

40

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

45

<400> 654

ES 2 609 780 T3

Ile Ser Tyr Asp Gly Ile Asn Lys
1 5

5 <210> 655
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

10 <400> 655
gcgaaagggg actttggag tgggtacttt gactac 36

15 <210> 656
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sintética

<400> 656

Ala Lys Gly Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

25 <210> 657
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Sintética

<400> 657

35 gacatcgtga tgaccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgtc cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcaccaga ggccaggcca gcctccaaga ctcttaattt ataagatttc taaccggttc 180
tctgggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgcaaate 240
agcaggggtg aagctgagga tgtcgggatt tattactgca tgcaaggtag acaatttcgc 300
actttcggcg gagggaccaa ggtggagatc aaacga 336

40 <210> 658
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

45 <400> 658

ES 2 609 780 T3

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

<210> 659

<211> 33

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Sintética

<400> 659

caaagcctcg tccacagtga tggaaacacc tac 33

<210> 660

15 <211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Sintética

<400> 660

Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser	Asp	Gly	Asn	Thr	Tyr
1				5					10	

25

<210> 661

<211> 9

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Sintética

<400> 661

35 aagatttct 9

<210> 662

<211> 3

<212> PRT

40 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

45 <400> 662

Lys Ile Ser
1

ES 2 609 780 T3

5 <210> 663
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 10 <400> 663
 atgcaaggta cacaatttcc gact 24

 15 <210> 664
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Sintética

 <400> 664

 Met Gln Gly Thr Gln Phe Pro Thr
 1 5

 25 <210> 665
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 30 <220>
 <223> Sintética

 <400> 665

 cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt agatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg gctgatagtt atatcatatg atggaattaa taaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacggtgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acgggagtggt attactgtgc gaaaggggac 300
 35 ttttgagtg gttactttga ctactggggc caggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

 40 <210> 666
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 45 <400> 666

[illegible]

<210> 667
<211> 333
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 667

gataattgtga	tgaccagagac	tccaactctcc	tcacctgtca	cccttggaca	gccggcctcc	60
atctcctgca	ggtctagtca	aagcctcgtc	cacagtgatg	gaaacacctc	cttgagttgg	120
cttcaccaga	ggccaggcca	gcctccaaga	ctcctaattt	ataagatttc	taaccggttc	180
tctgggggtcc	cagacagatt	cagtggcagt	ggggcaggga	cagatttcac	actgcaaadc	240
agcagggtgg	aagctgagga	tgctgggatt	tattactgca	tgcaagggtac	acaatttccg	300
actttcggcg	gagggacca	ggtggagatc	aaa			333

<210> 668
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 668

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

<210> 669
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

5 <400> 669

```
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaattaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaggggac 300
ttttggagtg gttactttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctca 357
```

<210> 670
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Sintética

15

<400> 670

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

<210> 671
<211> 334
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

20

<220>
<223> Sintética

25

<400> 671

30

```
gatattgtga tgaccagac tccactctcc tcacctgtca cccttgagca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgct cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctctaatatt ataagatttc taaccggttc 180
tctgggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
agcaggggtg aagctgagga tgtcgggggt tattactgca tgcaagggtac acaatttcgc 300
actttcggcg gagggaccaa ggtggagatc aaac 334
```

<210> 672
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35

<220>
<223> Sintética

<400> 672

5

```

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

```

<210> 673
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Sintética

15

<400> 673

```

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt agatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggtagtt atatcatatg atggaattaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacggtgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt atcactgtgc gaaaggggac 300
ttttggagtg gttactttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctctca 357

```

20

<210> 674
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<223> Sintética

<400> 674

ES 2 609 780 T3

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

<210> 675

<211> 24

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<400> 675

ggattcacct tcagtagata tggc 24

<210> 676

15

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Sintética

<400> 676

Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Arg	Tyr	Gly
1				5			

25

<210> 677

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Sintética

<400> 677

35

atatcatatg atggaattaa taaa 24

<210> 678

<211> 8

<212> PRT

40

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

45

<400> 678

ES 2 609 780 T3

Ile Ser Tyr Asp Gly Ile Asn Lys
1 5

5
<210> 679
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintética

<400> 679
gcgaaagggg accttggag tggttactt gactac 36

15
<210> 680
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintética

<400> 680

Ala Lys Gly Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

25
<210> 681
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintética

35
<400> 681

gacatcgtga	tgaccagac	tccactctcc	tcacctgtca	cccttggaca	gccggcctcc	60
atctcctgca	ggtctagtca	aagcctcgta	cacagtgatg	gaaacaccta	cttgagttgg	120
cttcaccaga	ggccaggcca	gcctccaaga	ctcctaattt	ataagatttc	taaccgggtc	180
tctgggggtcc	cagacagatt	cagtggcagt	ggggcaggga	cagatttcac	actgcaaata	240
agcaggggtg	aagctgagga	tgtcgggatt	tattactgca	tgcaagcaac	acaatttcgg	300
actttcggcg	gagggaccaa	ggtggaaatc	aaacga			336

40
<210> 682
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45
<220>
<223> Sintética

<400> 682

ES 2 609 780 T3

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

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

- 5 <210> 683
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
 <223> Sintética
- <400> 683
 caaagcctcg tacacagtga tggaaacacc tac 33
- 15 <210> 684
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
 <223> Sintética
- <400> 684
- 25 Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
 1 5 10
- 30 <210> 685
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- 35 <220>
 <223> Sintética
- <400> 685
 aagatttct 9
- 40 <210> 686
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
- <220>
 <223> Sintética
- 45 <400> 686

ES 2 609 780 T3

Lys Ile Ser
1

5 <210> 687
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintética

<400> 687
atgcaagcaa cacaattcc gact 24

15 <210> 688
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sintética

<400> 688

Met Gln Ala Thr Gln Phe Pro Thr
1 5

25 <210> 689
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Sintética

35 <400> 689

```
cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt agatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggtagtt atatcatatg atggaattaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacggtgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt atcactgtgc gaaaggggac 300
ttttggagtg gttactttga ctactggggc cagggaaccg tggtcaccgt ctctctca 357
```

40 <210> 690
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Sintética

<400> 690

ES 2 609 780 T3

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

<210> 691
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 691

gatattgtga	tgaccagac	tccactctcc	tcacctgtca	cccttggaca	gccggcctcc	60
atctcctgca	ggtctagtca	aagcctcgta	cacagtgatg	gaaacaccta	cttgagttgg	120
cttcaccaga	ggccaggcca	gcctccaaga	ctcctaattt	ataagatttc	taaccgggttc	180
tctgggggtcc	cagacagatt	cagtggcagt	ggggcaggga	cagatttcac	actgcaaadc	240
agcaggggtg	aagctgagga	tgtcgggatt	tattactgca	tgcaagcaac	acaatttccg	300
actttcggcg	gagggaccaa	ggtggagatc	aaa			333

<210> 692
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 692

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

<210> 693
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<223> Sintética

<400> 693

10

```
cagggtgcagc  tgggtggagtc  tggggggaggc  gtgggtccagc  ctggggaggtc  cctgagactc  60
tcctgtgcag  cctctggatt  caccttcagt  agatatggca  tgcactgggt  ccgccaggct  120
ccaggcaagg  ggctggagtg  ggtggcagtt  atatcatatg  atggaattaa  taaatactat  180
gcagactccg  tgaagggccg  attcaccatc  tccagagaca  attccaagaa  cacgctgtat  240
ctgcaaatga  acagcctgag  agctgaggac  acggctgtgt  attactgtgc  gaaaggggac  300

      ttttggagtg  gttactttga  ctactggggc  cagggaaacc  tggtcaccgt  ctctca      357
```

<210> 694
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<223> Sintética

20

<400> 694

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

25

<210> 695
<211> 334
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30

<220>
<223> Sintética

<400> 695

```
gatattgtga  tgacctcagac  tccactctcc  tcacctgtca  cccttggaca  gccggcctcc  60
atctcctgca  ggtctagtca  aagcctcgta  cacagtgatg  gaaacaccta  cttgagttgg  120
cttcagcaga  ggccaggcca  gcctccaaga  ctctaatatt  ataagatttc  taaccgggtc  180
tctgggggtcc  cagacagatt  cagtggcagt  ggggcaggga  cagatttcac  actgaaaatc  240
agcaggggtg  aagctgagga  tgtcgggggt  tattactgca  tgcaagcaac  acaatttccg  300
actttcggcg  gagggaccaa  ggtggagatc  aaac      334
```

35

5 <210> 696
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

10 <400> 696

```

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

15 <210> 697
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintética

<400> 697

```

caggtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt agatatggca tacactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtgatagtt atatcatatg atggaattaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacggtatat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaggggac 300
ttttggagtg gttactttga ctattggggc caggaaccc tggtcaccgt ctctca 357
  
```

25
 30 <210> 698
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

35 <400> 698

ES 2 609 780 T3

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

<210> 699

<211> 24

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<400> 699

ggattcacct tcagtagata tggc 24

<210> 700

15

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Sintética

<400> 700

Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Arg	Tyr	Gly
1				5			

25

<210> 701

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Sintética

<400> 701

atatcatatg atggaattaa taaa 24

35

<210> 702

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Sintética

<400> 702

45

Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ile	Asn	Lys
1				5			

ES 2 609 780 T3

<210> 703
 <211> 36
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 10 <400> 703
 gcgaaagggg actttggag tgggtacttt gactat 36

 <210> 704
 <211> 12
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética
 20
 <400> 704

 Ala Lys Gly Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10

 25 <210> 705
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 30 <220>
 <223> Sintética

 <400> 705

 gaaattgtgc tgactcagac tccactctct tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
 atctcctgta ggtcetaatca aagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
 cttcaccaga ggccaggcca gcctccaaga ctcttaattt ataagatttc taaccgggttc 180
 tctgggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgcaaata 240
 agcaggggtgg aagctgagga tgtcggtatt tattactgca tgcaagctac acaatttcgc 300
 35 actttcggcg gagggaccaa ggtggaaatc aaacga 336

 <210> 706
 <211> 112
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 45 <400> 706

ES 2 609 780 T3

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

<210> 707

<211> 33

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<400> 707

caaagcctcg tacacagtga tggaacacc tac 33

<210> 708

<211> 11

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

20

<400> 708

Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser	Asp	Gly	Asn	Thr	Tyr
1				5					10	

25

<210> 709

<211> 9

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Sintética

<400> 709

aagattct 9

35

<210> 710

<211> 3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Sintética

<400> 710

45

Lys	Ile	Ser
1		

<210> 711

<211> 24

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Sintética

<400> 711
atgcaagcta cacaatttcc gact 24

10 <210> 712
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Sintética

<400> 712

20 Met Gln Ala Thr Gln Phe Pro Thr
1 5

<210> 713
<211> 357
<212> ADN
25 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

30 <400> 713

cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt agatatggca tacactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtgatagtt atatcatatg atggaattaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacggtatat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaggggac 300
ttttggagtg gttactttga ctattggggc caggaacc tggtcaccgt ctctca 357

35 <210> 714
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Sintética

<400> 714

ES 2 609 780 T3

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

<210> 715
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 715

gatattgtga	tgaccagac	tccactctct	tcacctgtca	cccttggaca	gccggcctcc	60
atctcctgta	ggtctaata	aagcctcgta	cacagtgatg	gaaacaccta	cttgagttgg	120
cttcaccaga	ggccaggcca	gcctccaaga	ctcctaattt	ataagatttc	taaccgggtc	180
tctgggggtc	cagacagatt	cagtggcagt	ggggcagga	cagatttcac	actgcaaate	240
agcaggggtg	aagctgagga	tgctcggtatt	tattactgca	tgcaagctac	acaatttccg	300
actttcggcg	gagggaccaa	ggtggagatc	aaa			333

<210> 716
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 716

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

<210> 717
 <211> 357

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 717

```
cagggtgcagc  tgggtggagtc  tggggggaggc  gtggtccagc  ctggggaggtc  cctgagactc  60
tcctgtgcag  cctctggatt  caccttcagt  agatatggca  tgcactgggt  ccgccagggt  120
ccaggcaagg  ggctggagtg  ggtggcagtt  atatcatatg  atggaattaa  taaatactat  180
gcagactccg  tgaagggccg  attcaccatc  tccagagaca  attccaagaa  cacgctgtat  240
ctgcaaataga  acagcctgag  agctgaggac  acggctgtgt  attactgtgc  gaaaggggac  300
ttttggagtg  gttactttga  ctattggggc  cagggaaccc  tggtcaccgt  ctccctca    357
```

<210> 718
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 718

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

<210> 719
<211> 334
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 719

```
gatattgtga  tgaccagac  tccactctcc  tcacctgtca  cccttggaca  gccggcctcc  60
atctcctgca  ggtctagtc  aagcctcgta  cacagtgatg  gaaacaccta  cttgagttgg  120
cttcagcaga  ggccaggcca  gcctccaaga  ctcctaattt  ataagatttc  taaccgggtc  180
tctgggggtc  cagacagatt  cagtggcagt  ggggcaggga  cagatttcac  actgaaaatc  240
agcaggggtg  aagctgagga  tgtcgggggt  tattactgca  tgcaagctac  acaatttccg  300
actttcggcg  gagggaccaa  ggtggagatc  aaac                334
```

<210> 720
<211> 111
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

5

<400> 720

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

<210> 721

10

<211> 357

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Sintética

<400> 721

caggtgcagc	tggtggagtc	tgggggaggc	gtggtccagc	ctgggatgtc	cctgagactc	60
tctgttacag	cgtccggatt	tacgttcagg	agatatggca	tgcactgggt	ccgccaggct	120
ccaggcaagg	ggctggagtg	ggtggcagtt	atttggtatg	atggaagtaa	taaatattat	180
gcagactccg	tgaagggacg	attcaccata	accagagaca	attccaagaa	cacgttgtat	240
ctgcaaata	acagcctgag	agccgaggac	acggctatat	atttttgtgc	gagcgaaata	300
acaattgggg	actggttcga	cccccgggc	caggaaccc	tggtcaccgt	ctcctca	357

20

<210> 722

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Sintética

<400> 722

30

ES 2 609 780 T3

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

<210> 723

<211> 24

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<400> 723

ggatttacgt tcaggagata tggc 24

<210> 724

15

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Sintética

<400> 724

Gly	Phe	Thr	Phe	Arg	Arg	Tyr	Gly
1				5			

25

<210> 725

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Sintética

<400> 725

35

atttggtatg atggaagtaa taaa 24

<210> 726

<211> 8

<212> PRT

40

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

45

<400> 726

ES 2 609 780 T3

Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

5
<210> 727
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintética

<400> 727
gcgagcgaaa taacaattgg ggactgggtc gacccc 36

15
<210> 728
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintética

<400> 728

Ala Ser Glu Ile Thr Ile Gly Asp Trp Phe Asp Pro
1 5 10

25
<210> 729
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintética

<400> 729

35
gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgttggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtttca acagaaacca 120
gggaaagtcc ctaaaactcct gatctatgct gcatccactt tacacagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatt tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag gatttcaatt accctctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acga 324

40
<210> 730
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

45
<400> 730

ES 2 609 780 T3

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

5 <210> 731
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintética

<400> 731
 cagggcatta gaaatgat 18

15 <210> 732
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintética

<400> 732

Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 1 5

25 <210> 733
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintética

<400> 733
 gctgcatcc 9

35 <210> 734
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

45 <400> 734

Ala Ala Ser
 1

5 <210> 735
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 10 <400> 735
 ctacaggatt tcaattaccc tctcact 27

 15 <210> 736
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Sintética

 <400> 736

 Leu Gln Asp Phe Asn Tyr Pro Leu Thr
 1 5

 25 <210> 737
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 30 <220>
 <223> Sintética

 <400> 737

 cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctgggatgtc cctgagactc 60
 tcctgtacag cgtcceggatt tacgttcagg agatatggca tgcactgggt ccgccagget 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atttggtatg atggaagtaa taaatattat 180
 gcagactccg tgaagggacg attcaccata accagagaca attccaagaa cacgtttgtat 240
 ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggctatat atttttgtgc gagcgaaata 300
 35 acaattgggg actggttcga cccccggggc cagggaaccg tggtcaccgt ctectca 357

 40 <210> 738
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 45 <400> 738

ES 2 609 780 T3

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

<210> 739
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 739

gccatccaga	tgacccagtc	tccatcctcc	ctgtctgcat	ctgttgagaga	cagagtcacc	60
atcacttgtc	gggcaagtca	gggcattaga	aatgatttag	gctgggttca	acagaaacca	120
gggaaagtcc	ctaaactcct	gatctatgct	gcattccactt	tacacagtgg	ggccccatca	180
aggttcagcg	gcagtggatt	tggcacagat	ttcactctca	ccatcagcag	cctgcagcct	240
gaagattttg	caacttatta	ctgtctacag	gattttcaatt	accctctcac	tttcggcgga	300
gggaccaagg	tggagatcaa	a				321

<210> 740
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 740

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

<210> 741
 <211> 357

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 741

```
cagggtgcagc  tgggtggagtc  tggggggagggc  gtggtccagc  ctgggagggtc  cctgagactc  60
tcctgtgcag  cgtctggatt  tacgttcagg  agatatggca  tgcactgggt  ccgccaggct  120
ccaggcaagg  ggctggagtg  ggtggcagtt  atttggtatg  atggaagtaa  taaatactat  180
gcagactccg  tgaagggccg  attcaccatc  tccagagaca  actccaagaa  cacgctgtat  240
ctgcaaataga  acagcctgag  agccgaggac  acggctgtgt  attactgtgc  gagcgaaata  300
acaattggggg  actggttcga  cccccggggc  caggaaccc  tggtcaccgt  ctctca      357
```

<210> 742
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 742

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

<210> 743
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 743

```
gccatccaga  tgaccagtc  tccatcctcc  ctgtctgcat  ctgtaggaga  cagagtcacc  60
atcacttgcc  gggcaagtca  gggcattaga  aatgatttag  gctggtatca  gcagaaacca  120
gggaaagccc  ctaagctcct  gatctatgct  gcatccagtt  tacaaagtgg  ggtcccatca  180
aggttcagcg  gcagtggatc  tggcacagat  ttactctca  ccatcagcag  cctgcagcct  240
gaagattttg  caacttatta  ctgtctacag  gatttcaatt  accctctcac  tttcggcgga  300
gggaccaagg  tggagatcaa  ac                                     322
```

<210> 744
<211> 107
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

5

<400> 744

```

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

```

10

<210> 745

<211> 357

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Sintética

<400> 745

20

```

caggtgcagc tgggtgcagtc tgggggagggc gtggtccagc ctgggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt agatatggca tgcactgggt cgcagggtc 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggtagtt atatcatatg atggaattaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacggtgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaggggac 300
ttttggagtg gttactttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

```

<210> 746

<211> 119

25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

30

<400> 746

ES 2 609 780 T3

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

<210> 747
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 747
 ggattcacct tcahtagata tggc 24

<210> 748
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética

<400> 748

Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Arg	Tyr	Gly
1				5			

<210> 749
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 749
 atatcatatg atggaattaa taaa 24

<210> 750
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 750

Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ile	Asn	Lys
1				5			

ES 2 609 780 T3

<210> 751
 <211> 36
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 10 <400> 751
 gcgaaagggg actttggag tgggtacttt gactac 36

 <210> 752
 <211> 12
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética
 20
 <400> 752

 Ala Lys Gly Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10

 25 <210> 753
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 30 <220>
 <223> Sintética

 <400> 753

 gaaattgtgc tgactcagac tccactctcc tcacctgtca ccocttgga gceggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
 cttcaccaga ggccaggcca gcctccaaga ctcttaattt ataagatttc taaccgggtc 180
 tctgggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgcaaata 240
 agcaggggtgg aagctgagga tgtcgggatt tattactgca tgcaagctac acaatttccg 300
 35 actttcggcg gagggaccaa ggtggagatc aaacga 336

 <210> 754
 <211> 112
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 45 <400> 754

ES 2 609 780 T3

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

<210> 755

<211> 33

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<400> 755

caaagcctcg tacacagtga tggaaacacc tac 33

<210> 756

15 <211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Sintética

<400> 756

Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser	Asp	Gly	Asn	Thr	Tyr
1				5					10	

25

<210> 757

<211> 9

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Sintética

<400> 757

35 aagatttct 9

<210> 758

<211> 3

<212> PRT

40 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

45 <400> 758

Lys Ile Ser
1

<210> 759

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

5

<220>
 <223> Sintética

<400> 759
 atgcaagcta cacaatttc gact 24

10

<210> 760
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Sintética

20

<400> 760
 Met Gln Ala Thr Gln Phe Pro Thr
 1 5

<210> 761
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Sintética

30

<400> 761
 cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt agatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggtagtt atatcatatg atggaattaa taaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgggtgtat 240
 ctgcaaataga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaggggac 300
 ttttggagtg gttactttga ctactggggc caggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

35

<210> 762
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <223> Sintética

<400> 762

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

<210> 763
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 763

gatattgtga tgaccagac tccaactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
 cttcaccaga ggccaggcca gcctccaaga ctctaatatt ataagatttc taaccgggtc 180
 tctgggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcagga cagatttcac actgcaaata 240
 agcaggggtg aagctgagga tgcggggatt tattactgca tgcaagctac acaatttcog 300
 actttcggcg gagggaccaa ggtggagatc aaa 333

<210> 764
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 764

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

<210> 765
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<223> Sintética

<400> 765

10

```
cagggtgcagc  tgggtggagtc  tggggggaggc  gtgggtccagc  ctggggaggtc  cctgagactc  60
tcctgtgcag  cctctggatt  caccttcagt  agatatggca  tgcactgggt  ccgccaggct  120
ccaggcaagg  ggctggagtg  ggtggcagtt  atatcatatg  atggaattaa  taaatactat  180
gcagactccg  tgaagggccg  attcaccatc  tccagagaca  attccaagaa  cacgctgtat  240
ctgcaaataga  acagcctgag  agctgaggac  acggctgtgt  attactgtgc  gaaaggggac  300
ttttggagtg  gttactttga  ctactggggc  cagggaaacc  tggtcaccgt  ctctca      357
```

<210> 766
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<223> Sintética

20

<400> 766

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

25

<210> 767
<211> 334
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30

<220>
<223> Sintética

<400> 767

```
gatattgtga  tgaccagac  tccactctcc  tcacctgtca  cccttggaca  gccggcctcc  60
atctcctgca  ggtctagtca  aagcctcgta  cacagtgatg  gaaacaccta  cttgagttgg  120
cttcagcaga  ggccaggcca  gctccaaga  ctctaattt  ataagatttc  taaccgggtc  180
tctgggggtc  cagacagatt  cagtggcagt  ggggcaggga  cagatttcac  actgaaaatc  240
agcagggtgg  aagctgagga  tgtcgggggt  tattactgca  tgcaagctac  acaatttccg  300
actttcggcg  gagggacaa  ggtggagatc  aaac      334
```

35

<210> 768
<211> 111

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 768

```

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

```

<210> 769
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 769

```

gaggtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt agatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg gctgatagtt atatcatatg atggaattaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacggtgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaggggac 300
ttttggagtg gatactttga ctactggggc caggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

```

<210> 770
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 770

ES 2 609 780 T3

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

<210> 771
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 771
 ggattcacct tcagtagata tggc 24

<210> 772
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 772

Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Arg	Tyr	Gly
1				5			

<210> 773
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 773
 atatcatatg atggaattaa taaa 24

<210> 774
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 774

ES 2 609 780 T3

Ile Ser Tyr Asp Gly Ile Asn Lys
1 5

5
<210> 775
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintética

<400> 775
gcgaaagggg actttggag tggatacttt gactac 36

15
<210> 776
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintética

<400> 776

Ala Lys Gly Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

25
<210> 777
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintética

35
<400> 777

gacatcgtga	tgaccagac	tccactctcc	tcacctgtca	cccttggaca	gcgggcctcc	60
atctcctgca	ggtctagtca	aagcctcgta	cacagtgatg	gaaacaccta	cttgagttgg	120
cttcaccaga	ggccaggcca	gcctccaaga	ctcctaattt	ataagatttc	taaccgggttc	180
tctgggggtcc	cagacagatt	cagtggcagt	ggggcaggga	cagatttcac	actgcaaatac	240
agcaggggtg	aagctgagga	tgtcgggatt	tattactgca	tgcaaggtac	acaatttcctg	300
actttcggcg	gagggaccaa	ggtggagatc	aaacga			336

40
<210> 778
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45
<220>
<223> Sintética

<400> 778

ES 2 609 780 T3

```

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
 1           5           10           15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
      20           25           30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu His Gln Arg Pro Gly Gln Pro

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

```

<210> 779

<211> 33

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Sintética

<400> 779

caaagcctcg tacacagtga tggaaacacc tac 33

<210> 780

15 <211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Sintética

<400> 780

```

Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
 1           5           10

```

25 <210> 781

<211> 9

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Sintética

<400> 781

35 aagattct 9

<210> 782

<211> 3

<212> PRT

40 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

45 <400> 782

ES 2 609 780 T3

Lys Ile Ser
1

5 <210> 783
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintética

<400> 783
atgcaaggta cacaatttc gact 24

15 <210> 784
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sintética

<400> 784

Met Gln Gly Thr Gln Phe Pro Thr
1 5

25 <210> 785
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Sintética

35 <400> 785

cagggtgcagc	tggtggagtc	tgggggaggc	gtgggtccagc	ctgggagggtc	cctgagactc	60
tcctgtgtag	cctctggatt	caccttcagt	agatatggca	tgcactgggt	ccgccagggt	120
ccaggcaagg	ggctggagtg	gctgatagtt	atatcatatg	atggaattaa	taaatactat	180
gcagactccg	tgaagggccg	attcaccatc	tccagagaca	attccaagaa	cacgggtgtat	240
ctgcaaatga	acagcctgag	agctgaggac	acggctgtgt	attactgtgc	gaaaggggac	300
ttttggagtg	gatactttga	ctactggggc	caggaaccc	tggtcaccgt	ctcctca	357

40 <210> 786
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

45 <400> 786

ES 2 609 780 T3

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 787
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 787

gatattgtga	tgacccagac	tccactctcc	tcacctgtca	cccttgagaca	gccggcctcc	60
atctcctgca	ggtctagtca	aagcctcgta	cacagtgatg	gaaacaccta	cttgagttgg	120
cttcaccaga	ggccaggcca	gcctccaaga	ctcctaattt	ataagatttc	taaccgggttc	180
tctgggggtcc	cagacagatt	cagtggcagt	ggggcaggga	cagatttcac	actgcaaata	240
agcaggggtgg	aagctgagga	tgtcgggatt	tattactgca	tgcaagggtac	acaatttccg	300
actttcggcg	gagggaccaa	ggtggagatc	aaa			333

<210> 788
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 788

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

<210> 789
 <211> 357

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 789

```
cagggtgcagc  tgggtggagtc  tggggggaggc  gtgggtccagc  ctggggaggtc  cctgagactc  60
tcctgtgcag  cctctggatt  caccttcagt  agatatggca  tgcactgggt  ccgccaggct  120
ccaggcaagg  ggctggagtg  ggtggcagtt  atatcatatg  atggaattaa  taaatactat  180
gcagactccg  tgaagggccg  attcaccatc  tccagagaca  attccaagaa  cacgctgtat  240
ctgcaaataga  acagcctgag  agctgaggac  acggctgtgt  attactgtgc  gaaaggggac  300
ttttggagtg  gatactttga  ctactggggc  caggaaccc  tggtcaccgt  ctcctca  357
```

<210> 790
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 790

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

<210> 791
<211> 334
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 791

```
gatattgtga  tgaccacagac  tccactctcc  tcacctgtca  cccttgagca  gccggcctcc  60
atctcctgca  ggtctagtgca  aagcctcgta  cacagtgatg  gaaacaccta  cttgagttgg  120
cttcagcaga  ggccaggcca  gcctccaaga  ctctaatatt  ataagatttc  taaccgggtc  180
tctgggggtcc  cagacagatt  cagtggcagt  ggggcaggga  cagatttcac  actgaaaatc  240
agcagggtgg  aagctgagga  tgctcggggt  tattactgca  tgcaaggtag  acaatttcgg  300
actttcggcg  gagggaccaa  ggtggagatc  aaac  334
```

<210> 792
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

5 <400> 792

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

<210> 793
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Sintética

15

<400> 793

caggtgcagc	tgcaggagtc	tgggggaggc	gtggtccagc	ctgggaggtc	cctgagactc	60
tcctgtgtag	cctctggatt	caccttcagt	agatatggca	tgcactgggt	ccgccaggct	120
ccaggcaagg	ggctggagtg	ggtggtagtt	atatcatatg	atggaattaa	taaatactat	180
gcagactccg	tgaagggccg	attcaccatc	tccagagaca	attccaagaa	cacggtgtat	240
ctgcaaata	acagcctgag	agctgaggac	acggctgtgt	attactgtgc	gaaaggggac	300
ttttggagtg	gttactttga	ctactggggc	cagggaaacc	tggtcaccgt	ctcctca	357

20

<210> 794
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<223> Sintética

<400> 794

30

ES 2 609 780 T3

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

<210> 795

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 795

ggattcacct tcagtagata tggc 24

<210> 796

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 796

Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Arg	Tyr	Gly
1				5			

<210> 797

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 797

atatcatatg atggaattaa taaa 24

<210> 798

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 798

ES 2 609 780 T3

Ile Ser Tyr Asp Gly Ile Asn Lys
1 5

5
<210> 799
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintética

<400> 799
gcgaaagggg actttggag tgggtacttt gactac 36

15
<210> 800
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintética

<400> 800

Ala Lys Gly Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

25
<210> 801
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintética

35
<400> 801

gacatccaga	tgacccagtc	tccatcctcc	ctgtctgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc	60
atcacttgcc	gggcaagtca	gggcattaga	aatgatttag	gctggtatca	gcagaaacca	120
gggaaagccc	ctaagcgcc	gatctatgct	gcatccagtt	tgcaaagtgg	ggtcccatca	180
aggttcagcg	gcagtggatc	tgggacagaa	ttcactctca	caatcagcag	cctgcagcct	240
gaagattttg	caacttatta	ctgtctacag	cataatagtt	accctccgac	gttcggccaa	300
gggaccaagg	tggagatcaa	a				321

40
<210> 802
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45
<220>
<223> Sintética

<400> 802

ES 2 609 780 T3

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

<210> 803

<211> 18

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Sintética

<400> 803

cagggcatta gaaatgat 18

<210> 804

15 <211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Sintética

<400> 804

Gln	Gly	Ile	Arg	Asn	Asp
1				5	

25

<210> 805

<211> 9

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Sintética

<400> 805

35 gctgcatcc 9

<210> 806

<211> 3

<212> PRT

40 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

45 <400> 806

Ala	Ala	Ser
1		

<210> 807
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 807
 ctacagcata atagttaccc tccgacg 27
 10
 <210> 808
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Sintética
 20
 <400> 808
 Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Pro Thr
 1 5
 <210> 809
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Sintética
 30
 <400> 809
 cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt agatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggtagtt atatcatatg atggaattaa taaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacggtgtat 240
 ctgcaaataa acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaggggac 300
 ttttggagtg gttactttga ctactggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctctctca 357
 35
 <210> 810
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 810
 45

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

<210> 811
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 811

```

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

<210> 812
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 812

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

<210> 813
 <211> 357
 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

5

<400> 813

```
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaattaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaggggac 300
ttttggagtg gttactttga ctactggggc caggaaccc ttggtcacctg ctctca 357
```

10

<210> 814

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Sintética

<400> 814

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

20

<210> 815

<211> 322

<212> ADN

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

30

<400> 815

```
gacatccaga tgaccagtc tccatctctc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt accctccgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac 322
```

35

<210> 816

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

5 <400> 816

```

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

```

10 <210> 817
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Sintética

<400> 817

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt agatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg gctgatagtt atatcatatg atggaattaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacggtgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agttgaggac acgggagtggt attactgtgc gaaaggggac 300
ttttggagtg gttactttga ctactggggc caggggaaccc tggtcaccgt ctccctca 357

```

20 <210> 818
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Sintética

<400> 818

30

ES 2 609 780 T3

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

<210> 819

<211> 24

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<400> 819

ggattcacct tcagtagata tggc 24

<210> 820

15

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Sintética

<400> 820

Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Arg	Tyr	Gly
1				5			

25

<210> 821

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Sintética

<400> 821

atatcatatg atggaattaa taaa 24

35

<210> 822

<211> 8

<212> PRT

40

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

45

<400> 822

ES 2 609 780 T3

Ile Ser Tyr Asp Gly Ile Asn Lys
1 5

5
<210> 823
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintética

<400> 823
gcgaaagggg accttggag tggttacttt gactac 36

15
<210> 824
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintética

<400> 824

Ala Lys Gly Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

25
<210> 825
<211> 327
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintética

35
<400> 825
gaaatttgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacagggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgtt ttactgtcag cagtatggta gctcaccgtg gacgttcggc 300
caagggacca aggtggaaat caaacga 327

40
<210> 826
<211> 109
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45
<220>
<223> Sintética

<400> 826

ES 2 609 780 T3

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

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

5 <210> 827
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintética

<400> 827
 cagagtgtta gcagcagcta c 21

15 <210> 828
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintética

<400> 828

Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Ser	Tyr
1				5		

25 <210> 829
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintética

35 <400> 829
 ggtgcatcc 9

40 <210> 830
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

45 <400> 830

ES 2 609 780 T3

Gly Ala Ser
1

5 <210> 831
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintética

<400> 831
cagcagtatg gtagctcacc gtggacg 27

15 <210> 832
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sintética

<400> 832

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
1 5

25 <210> 833
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Sintética

35 <400> 833

caggtgcagc	tggtggagtc	tgggggaggc	gtggtccagc	ctgggaggtc	cctgagactc	60
tcctgtgtag	cctctggatt	caccttcagt	agatatggca	tgcactgggt	ccgccaggct	120
ccaggcaagg	ggctggagtg	gctgatagtt	atatcatatg	atggaattaa	taaatactat	180
gcagactccg	tgaagggccg	attcaccatc	tccagagaca	attccaagaa	cacggtgtat	240
ctgcaaatga	acagcctgag	agttgaggac	acgggagtgt	attactgtgc	gaaaggggac	300
ttttggagtg	gttactttga	ctactggggc	cagggaaccc	tggtcaccgt	ctcctca	357

40 <210> 834
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Sintética

<400> 834

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

<210> 835
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 835

gaaattgtgt	tgacgcagtc	tccaggcacc	ctgtctttgt	ctccagggga	aagagccacc	60
ctctcctgca	gggccagtc	gagtgttagc	agcagctact	tagcctggta	ccagcagaaa	120
cctggccagg	ctcccaggct	cctcatctat	ggtgcatcca	gcagggccac	tggcatccca	180
gacaggttca	gtggcagtg	gtctgggaca	gacttcactc	tcaccatcag	cagactggag	240
cctgaagatt	ttgcagtgt	ttactgtcag	cagtatggta	gctcaccgtg	gacgttcggc	300
caagggacca	aggtggaaat	caaa				324

<210> 836
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 836

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

<210> 837
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

5 <400> 837

```
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agatatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaattaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaggggac 300
ttttggagtg gttactttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctca 357
```

<210> 838
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Sintética

15

<400> 838

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

20

<210> 839
<211> 325
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<223> Sintética

<400> 839

30

```
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgt ttactgtcag cagtatggta gctcaccgtg gacgttcggc 300
caagggacca aggtggaaat caaac 325
```

<210> 840
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Sintética

<400> 840

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

<210> 841

<211> 8

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Sintética

<220>

<221> VARIANTE

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

20 <223> Xaa = Gly

<220>

<221> VARIANTE

<222> (2)...(2)

25 <223> Xaa = Phe

<220>

<221> VARIANTE

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

30 <223> Xaa = Thr

<220>

<221> VARIANTE

<222> (4)...(4)

35 <223> Xaa = Phe

<220>

<221> VARIANTE

<222> (5)...(5)

40 <223> Xaa = Ser o Arg

<220>

<221> VARIANTE

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

45 <223> Xaa = Ser o Arg

<220>

<221> VARIANTE

<222> (7)...(7)

50 <223> Xaa = Tyr

<220>

<221> VARIANTE

	<222> (8)...(8)	
	<223> Xaa = Gly, Ala o Thr	
	<400> 841	
5		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa 1 5
	<210> 842	
	<211> 8	
	<212> PRT	
10	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Sintética	
15	<220>	
	<221> VARIANTE	
	<222> (1)...(1)	
	<223> Xaa = Ile	
20	<220>	
	<221> VARIANTE	
	<222> (2)...(2)	
	<223> Xaa = Ser, Gly o Thr	
25	<220>	
	<221> VARIANTE	
	<222> (3)...(3)	
	<223> Xaa = Tyr, Gly o Asp	
30	<220>	
	<221> VARIANTE	
	<222> (4)...(4)	
	<223> Xaa = Asp, Gly o Ser	
35	<220>	
	<221> VARIANTE	
	<222> (5)...(5)	
	<223> Xaa = Gly o Arg	
40	<220>	
	<221> VARIANTE	
	<222> (6)...(6)	
	<223> Xaa = Ile, Gly o Ala	
45	<220>	
	<221> VARIANTE	
	<222> (7)...(7)	
	<223> Xaa = Asn, Ser, Arg o Gly	
50	<220>	
	<221> VARIANTE	
	<222> (8)...(8)	
	<223> Xaa = Lys, Ala o Thr	
55	<400> 842	
		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa 1 5
	<210> 843	
60	<211> 12	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Sintética	
	<220>	
	<221> VARIANTE	
5	<222> (1)...(1)	
	<223> Xaa = Ala o Val	
	<220>	
	<221> VARIANTE	
10	<222> (2)...(2)	
	<223> Xaa = Lys	
	<220>	
	<221> VARIANTE	
15	<222> (3)...(3)	
	<223> Xaa = Gly o Glu	
	<220>	
	<221> VARIANTE	
20	<222> (4)...(4)	
	<223> Xaa = Asp o Gly	
	<220>	
	<221> VARIANTE	
25	<222> (5)...(5)	
	<223> Xaa = Phe o Asp	
	<220>	
	<221> VARIANTE	
30	<222> (6)...(6)	
	<223> Xaa = Trp o Ser	
	<220>	
	<221> VARIANTE	
35	<222> (7)...(7)	
	<223> Xaa = Ser o Gly	
	<220>	
	<221> VARIANTE	
40	<222> (8)...(8)	
	<223> Xaa = Gly o Tyr	
	<220>	
	<221> VARIANTE	
45	<222> (9)...(9)	
	<223> Xaa = Tyr o Asp	
	<220>	
	<221> VARIANTE	
50	<222> (10)...(10)	
	<223> Xaa = Phe o Leu	
	<220>	
	<221> VARIANTE	
55	<222> (11)...(11)	
	<223> Xaa = Asp o Ala	
	<220>	
	<221> VARIANTE	
60	<222> (12)...(12)	
	<223> Xaa = Tyr	
	<400> 843	
65	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
	1 5 10	

5	<210> 844
	<211> 11
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
10	<220>
	<223> Sintética
	<220>
	<221> VARIANTE
15	<222> (1)...(1)
	<223> Xaa = Gln
	<220>
	<221> VARIANTE
20	<222> (2)...(2)
	<223> Xaa = Ser o Gly
	<220>
	<221> VARIANTE
25	<222> (3)...(3)
	<223> Xaa = Leu o Ile
	<220>
	<221> VARIANTE
30	<222> (4)...(4)
	<223> Xaa = Val o Ser
	<220>
	<221> VARIANTE
35	<222> (5)...(5)
	<223> Xaa = His, Asn o Thr
	<220>
	<221> VARIANTE
40	<222> (6)...(6)
	<223> Xaa = Ser, Asn o Tyr
	<220>
	<221> VARIANTE
45	<222> (7)...(7)
	<223> Xaa = Asp o ausente
	<220>
	<221> VARIANTE
50	<222> (8)...(8)
	<223> Xaa = Gly o ausente
	<220>
	<221> VARIANTE
55	<222> (9)...(9)
	<223> Xaa = Asn o ausente
	<220>
	<221> VARIANTE
60	<222> (10)...(10)
	<223> Xaa = Thr o ausente
	<220>
	<221> VARIANTE
65	<222> (11)...(11)
	<223> Xaa = Tyr o ausente
	<400> 844

ES 2 609 780 T3

		Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
		1				5					10	
5		<210> 845 <211> 3 <212> PRT <213> Secuencia artificial										
10		<220> <223> Sintética										
15		<220> <221> VARIANTE <222> (1)...(1) <223> Xaa = Lys o Ala										
20		<220> <221> VARIANTE <222> (2)...(2) <223> Xaa = Ile, Ala o Thr										
25		<220> <221> VARIANTE <222> (3)...(3) <223> Xaa = Ser										
		<400> 845 Xaa Xaa Xaa										
		1										
30		<210> 846 <211> 9 <212> PRT <213> Secuencia artificial										
35		<220> <223> Sintética										
40		<220> <221> VARIANTE <222> (1)...(1) <223> Xaa = Met o Gln										
45		<220> <221> VARIANTE <222> (2)...(2) <223> Xaa = Gln										
50		<220> <221> VARIANTE <222> (3)...(3) <223> Xaa = Ala o Tyr										
55		<220> <221> VARIANTE <222> (4)...(4) <223> Xaa = Thr o Lys										
60		<220> <221> VARIANTE <222> (5)...(5) <223> Xaa = Gln, Ser o Ile										
		<220> <221> VARIANTE										

ES 2 609 780 T3

<222> (6)...(6)
<223> Xaa = Phe o Ser

5 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (7)...(7)
 <223> Xaa = Pro

10 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (8)...(8)
 <223> Xaa = Thr o Leu

15 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (9)...(9)
 <223> Xaa = Thr o ausente

20 <400> 846

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

25

<210>	847
<211>	330
<212>	PRT
<213>	Secuencia artificial

30

<220>
<223> Sintética
<400> 847

ES 2 609 780 T3

Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
1				5				10						15	
Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
			20					25					30		
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
		35					40					45			
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
	50					55					60				
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
65					70				75						80
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
			85					90						95	
Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
			100					105					110		
Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
		115					120					125			
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
	130					135					140				
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
145					150					155					160
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
			165					170						175	
Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
			180					185					190		
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
		195					200					205			
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
	210					215					220				
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu
225					230					235					240
Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
			245						250					255	
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
		260						265					270		
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
		275					280					285			
Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
	290					295					300				
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
305					310					315					320
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys						
			325						330						

<210> 848

<211> 327

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10 <400> 848

ES 2 609 780 T3

Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg
1				5					10					15	
Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
			20					25					30		
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
		35					40					45			
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
	50					55					60				
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr
65					70				75					80	
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
			85					90						95	
Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Ser	Cys	Pro	Ala	Pro
		100					105					110			
Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
	115					120					125				
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
	130				135						140				
Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
145					150				155					160	
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe
			165					170						175	
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp
		180					185					190			
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu
	195					200					205				
Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg
	210					215				220					
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys
225					230				235					240	
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp
			245					250					255		
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
		260					265					270			
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
		275				280					285				
Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
	290					295					300				
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
305					310				315					320	
Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys									
				325											

<210> 849

<211> 327

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<400> 849

ES 2 609 780 T3

Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg
1				5					10					15	
Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
			20					25					30		
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
		35					40					45			
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
	50					55					60				
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr
65					70					75				80	
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
			85						90					95	
Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
			100					105					110		
Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
		115					120					125			
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
		130				135					140				
Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
145					150					155				160	
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe
			165						170					175	
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp
		180						185					190		
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu
		195					200					205			
Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg
		210				215					220				
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys
225					230					235				240	
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp
			245						250					255	
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
		260						265					270		
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
		275				280						285			
Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
	290					295					300				
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
305					310					315					320
Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys									
				325											

<210> 850
 <211> 1194
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 850

ES 2 609 780 T3

```

atgcggagcc ccagcgcggc gtggctgctg ggggccgcca tcctgctagc agcctctctc 60
tcctgcagtg gcaccatcca aggaaccaat agatcctcta aaggaagaag ccttattggg 120
aagggttgatg gcacatccca cgtcactgga aaaggagtta cagttgaaac agtcttttct 180
gtggatgagt tttctgcatc tgtcctcact ggaaaactga ccacggtctt ccttccaatt 240
gtctacacaa ttgtgtttgt ggtgggtttg ccaagtaacg gcatggccct gtgggtcttt 300
cttttccgaa ctaagaagaa gcaccctgct gtgatttaca tggccaatct ggccttggct 360
gacctcctct ctgtcatctg gttccccttg aagattgcct atcacatata tgccaacaac 420
tggatttatg gggaagctct ttgtaatgtg cttattggct ttttctatgg caacatgtac 480
tgttccattc tcttcatgac ctgcctcagt gtgcagaggt attgggtcat cgtgaacccc 540
atggggcact ccaggaagaa ggcaaacatt gccattggca tctccctggc aatatggctg 600
ctgattctgc tggtcaccat ccctttgtat gtcgtgaagc agaccatctt cattcctgcc 660
ctgaacatca cgacctgtca tgatgttttg cctgagcagc tcttgggtggg agacatgttc 720
aattacttcc tctctctggc cattgggggtc tttctgttcc cagccttcct cacagcctct 780
gcctatgtgc tgatgatcag aatgctgcga tcttctgcca tggatgaaaa ctcagagaag 840

```

```

aaaaggaaga gggccatcaa actcattgtc actgtcctgg ccatgtacct gatctgcttc 900
actcctagta accttctgct tgtgggtgcat tattttctga ttaagagcca gggccagagc 960
catgtctatg ccctgtacat tgtagccctc tgccctctcta cccttaacag ctgcatcgac 1020
ccctttgtct attactttgt ttcacatgat ttcagggatc atgcaaagaa cgctctcctt 1080
tgccgaagtg tccgcactgt aaagcagatg caagtatccc tcacctcaaa gaaacactcc 1140
aggaaatcca gctcttactc ttcaagttca accactgtta agacctccta ttga 1194

```

<210> 851
 <211> 397
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 851

ES 2 609 780 T3

Met	Arg	Ser	Pro	Ser	Ala	Ala	Trp	Leu	Leu	Gly	Ala	Ala	Ile	Leu	Leu
1				5				10					15		
Ala	Ala	Ser	Leu	Ser	Cys	Ser	Gly	Thr	Ile	Gln	Gly	Thr	Asn	Arg	Ser
			20					25					30		
Ser	Lys	Gly	Arg	Ser	Leu	Ile	Gly	Lys	Val	Asp	Gly	Thr	Ser	His	Val
		35					40					45			
Thr	Gly	Lys	Gly	Val	Thr	Val	Glu	Thr	Val	Phe	Ser	Val	Asp	Glu	Phe
	50					55				60					
Ser	Ala	Ser	Val	Leu	Thr	Gly	Lys	Leu	Thr	Thr	Val	Phe	Leu	Pro	Ile
65					70					75				80	
Val	Tyr	Thr	Ile	Val	Phe	Val	Val	Gly	Leu	Pro	Ser	Asn	Gly	Met	Ala
				85				90						95	
Leu	Trp	Val	Phe	Leu	Phe	Arg	Thr	Lys	Lys	Lys	His	Pro	Ala	Val	Ile
			100					105					110		
Tyr	Met	Ala	Asn	Leu	Ala	Leu	Ala	Asp	Leu	Leu	Ser	Val	Ile	Trp	Phe
		115					120					125			
Pro	Leu	Lys	Ile	Ala	Tyr	His	Ile	His	Ala	Asn	Asn	Trp	Ile	Tyr	Gly
	130					135					140				
Glu	Ala	Leu	Cys	Asn	Val	Leu	Ile	Gly	Phe	Phe	Tyr	Gly	Asn	Met	Tyr
145					150					155					160
Cys	Ser	Ile	Leu	Phe	Met	Thr	Cys	Leu	Ser	Val	Gln	Arg	Tyr	Trp	Val
				165				170						175	
Ile	Val	Asn	Pro	Met	Gly	His	Ser	Arg	Lys	Lys	Ala	Asn	Ile	Ala	Ile
			180					185					190		
Gly	Ile	Ser	Leu	Ala	Ile	Trp	Leu	Leu	Ile	Leu	Leu	Val	Thr	Ile	Pro
		195					200					205			
Leu	Tyr	Val	Val	Lys	Gln	Thr	Ile	Phe	Ile	Pro	Ala	Leu	Asn	Ile	Thr
	210					215					220				
Thr	Cys	His	Asp	Val	Leu	Pro	Glu	Gln	Leu	Leu	Val	Gly	Asp	Met	Phe
225					230					235					240
Asn	Tyr	Phe	Leu	Ser	Leu	Ala	Ile	Gly	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Ala	Phe
				245				250						255	
Leu	Thr	Ala	Ser	Ala	Tyr	Val	Leu	Met	Ile	Arg	Met	Leu	Arg	Ser	Ser
			260					265					270		
Ala	Met	Asp	Glu	Asn	Ser	Glu	Lys	Lys	Arg	Lys	Arg	Ala	Ile	Lys	Leu
		275					280					285			
Ile	Val	Thr	Val	Leu	Ala	Met	Tyr	Leu	Ile	Cys	Phe	Thr	Pro	Ser	Asn
	290					295				300					
Leu	Leu	Leu	Val	Val	His	Tyr	Phe	Leu	Ile	Lys	Ser	Gln	Gly	Gln	Ser
305					310					315					320
His	Val	Tyr	Ala	Leu	Tyr	Ile	Val	Ala	Leu	Cys	Leu	Ser	Thr	Leu	Asn
				325				330						335	
Ser	Cys	Ile	Asp	Pro	Phe	Val	Tyr	Tyr	Phe	Val	Ser	His	Asp	Phe	Arg
			340					345					350		
Asp	His	Ala	Lys	Asn	Ala	Leu	Leu	Cys	Arg	Ser	Val	Arg	Thr	Val	Lys
			355					360					365		
Gln	Met	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Ser	Lys	Lys	His	Ser	Arg	Lys	Ser	Ser
	370					375					380				
Ser	Tyr	Ser	Ser	Ser	Ser	Thr	Thr	Val	Lys	Thr	Ser	Tyr			
385					390					395					

<210> 852

<211> 18

<212> PRT

<213> Humano

<400> 852

ES 2 609 780 T3

	Gly	Thr	Asn	Arg	Ser	Ser	Lys	Gly	Arg	Ser	Leu	Ile	Gly	Lys	Val	Asp	
	1				5					10					15		
	Gly	Thr															
5	<210> 853 <211> 14 <212> PRT <213> Humano <400> 853																
10		Ser	Leu	Ile	Gly	Lys	Val	Asp	Gly	Thr	Ser	His	Val	Thr	Gly		
		1				5					10						
15	<210> 854 <211> 6 <212> PRT <213> Humano <400> 854																
20					Ser	Leu	Ile	Gly	Lys	Val							
					1					5							
25	<210> 855 <211> 276 <212> PRT <213> Secuencia artificial <220> <223> Sintética <400> 855																
30		Ser	Leu	Ile	Gly	Lys	Val	Asp	Gly	Thr	Ser	His	Val	Thr	Gly	Lys	Gly
		1				5					10					15	
	Val	Thr	Val	Glu	Thr	Val	Phe	Ser	Val	Asp	Glu	Phe	Ser	Ala	Ser	Val	
				20					25					30			
	Leu	Thr	Gly	Lys	Leu	Thr	Thr	Val	Phe	Leu	Pro	Glu	Pro	Arg	Gly	Pro	
			35					40					45				
	Thr	Ile	Lys	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Lys	Cys	Pro	Ala	Pro	Asn	Leu	Leu	
		50					55					60					
	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Ile	Lys	Asp	Val	Leu	
	65					70					75					80	
	Met	Ile	Ser	Leu	Ser	Pro	Ile	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	
					85					90					95		
	Glu	Asp	Asp	Pro	Asp	Val	Gln	Ile	Ser	Trp	Phe	Val	Asn	Asn	Val	Glu	

ES 2 609 780 T3

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

<210> 856
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Ratón

<400> 856

Leu	Ala	Pro	Gly	Arg	Asn	Asn	Ser	Lys	Gly	Arg	Ser	Leu	Ile	Gly	Arg
1				5					10					15	
Leu	Glu	Thr	Gln												
			20												

<210> 857
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Mono

<400> 857

Gly	Thr	Asn	Arg	Ser	Ser	Lys	Gly	Arg	Ser	Leu	Ile	Gly	Arg	Val	Asp
1				5					10					15	
Gly	Thr														

<210> 858
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Rata

<400> 858

Gly	Pro	Asn	Ser	Lys	Gly	Arg	Ser	Leu	Ile	Gly	Arg	Leu	Asp	Thr	Pro
1				5					10					15	

<210> 859
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Conejo

ES 2 609 780 T3

<400> 859

Gly Thr Asn Lys Thr Ser Lys Gly Arg Ser Leu Ile Gly Arg Asn Thr
1 5 10 15
Gly Ser

<210> 860

<211> 18

<212> PRT

<213> Perro

<400> 860

Gly Thr Asn Arg Thr Ser Lys Gly Arg Ser Leu Ile Gly Lys Thr Asp
1 5 10 15
Ser Ser

<210> 861

<211> 18

<212> PRT

<213> Cerdo

<400> 861

Gly Thr Ser Arg Pro Ser Lys Gly Arg Ser Leu Ile Gly Lys Ala Asp
1 5 10 15
Asn Thr

<210> 862

<211> 18

<212> PRT

<213> Humano

<400> 862

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

<210> 863

<211> 18

<212> PRT

<213> Humano

<400> 863

Asp Thr Asn Asn Leu Ala Lys Pro Thr Leu Pro Ile Lys Thr Phe Arg
1 5 10 15
Gly Ala

<210> 864

<211> 19

<212> PRT

<213> Humano

<400> 864

Glu Ser Gly Ser Thr Gly Gly Gly Asp Asp Ser Thr Pro Ser Ile Leu
1 5 10 15
Pro Ala Pro

<210> 865
<211> 2772
<212> ADN
<213> Ratón

5

<400> 865

```
gtccgcccac gcgctccggg aagggaccct gtgctcagag tagggctccg agtttcgaac 60
cactgggtggc ggattgcccg cccgcccac gtccggggat gcgaagtctc agcctggcgt 120
ggctgctggg aggtatcacc cttctggcgg cctcgggtctc ctgcagccgg accgagaacc 180
ttgcaccggg acgcaacaac agtaaaggaa gaagtcttat tggcagattg gaaaccacgc 240
ctccaatcac tgggaaaggg gttccggtag aaccaggctt ttccatcgat gagttctctg 300
cgtccatcct caccgggaag ctgaccactg tctttcttcc ggctcgtctac attattgtgt 360
ttgtgattgg tttgccagc aatggcatgg ccctctggat ctcccttttc cgaacgaaga 420
agaaacaccc cgcctgtgatt tacatggcca acctggcctt ggctgacctc ctctctgtca 480
tctggttccc cctggccatt gcctaccacc tacatggcaa caactgggtc tatggggagg 540
ccctgtgcaa ggtgctcatt ggctttttct atggcaacat gtattgctcc atcctcttca 600
tgacctgcct cagcgtgcag aggtactggg tgatcgtgaa ccccatgggg caccaccagg 660
agaaggcaaa catcgccgtt ggcgtctcct tggcaatctg gctcctgatt tttctgggtc 720
ccatcccttt gtatgtcatg aagcagacca tctacattcc agccttgaac atcaccacct 780
gccacgatgt gctgcctgag gaggtattgg tgggggacat gttcaattac ttctctcac 840
tggccattgg agtcttctg ttcceggcca tcttactgc atctgcctac gtgctcatga 900
tcaagacgct ccgctcttct gctatggatg aacactcaga gaagaaaagg cagagggcta 960
tccgactcat catcacctg ctggccatgt acttcatctg ctttgctcct agcaaccttc 1020
tgctcgtagt gcattatttc ctaatcaaaa cccagaggca gagccacgtc tacgccctct 1080
acctcgtcgc cctctgcctg tcgactctca acagctgcat agacccttt gtctattact 1140
ttgtctcaaa agatttcagg gatcacgcca ggaacgcgct cctctgccga agtgtccgca 1200
ctgtgaatcg catgcaaatc tccctcagct ccaacaagtt ctccagggaag tccggctcct 1260
actcttcaag ctcaaccagt gttaaaacct cctactgagc tgtacctgag gatgtcaagc 1320
ctgcttgatg atgatgatga tgatgatgat gatgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg 1380
tgtgcacccg tgtgtgagag cgtagtagga atgcaccaac atgcatgagg ctgtcatttc 1440
ctatccaagc tgcctggtctc tgcaccaatc acaagcatgc agctctcccc aagatcgcca 1500
gaagcctcct cctttgcatg agaacagtct tccactctga tgaaaagcat cagtatcaga 1560
aactgaaaca aactgagagg agcatgtttt gtggaagtga agagaggatg gagggctcag 1620
gacttgcaaa aaaaacccaa ccaaacaaaa acgacacctg gcaagaaggc taagactctc 1680
tgaaatgctt ccttttccat ctggagttcg tcacggcttt gttcaggacc tgaggccctg 1740
gtagagcttc agtccagttg attgacttta cagacttgag agaggaatga atgaggagt 1800
aatgcggctc ctggcggcat cctaaccggc taacagtggc cttgctggac aataggattc 1860
agatggctgg agttacattc tcacaccatt tcacagaac tattggggat cttgatcaat 1920
gtgcaggtcc cttagcgtca gtaaccctgg gagctcagac acgatggggg tgaggggtgg 1980
gggtgggggtg ggggtgaggc tctacaaacc ttagtgatga ctgcagacac agaaccatgg 2040
agctgagcct gcttctgctt gccagggcac cactgtaatg ttggcaaaga aaaaccaaca 2100
gcagtgtttt gagcctcttt ttttggtcag tttatgatga atttgcctat tgggtttatt 2160
ggattttcag ttcttttatt actttgttgt aattttgtgt gtttattagt caagaaaaag 2220
aagatgaggc tcttaaaaaat gtaataaaaa tttttggttt tttggttttt taacttgggc 2280
caactacaaa tactgcttag gtttttttct aacttaattt ttaactacat catgtgaact 2340
taagacattt tcatgataaa gcattactgt agtgtcagtt ttccctcatc ctogatcata 2400
gtccttccca tgaagcaggg cccttcccc cccccccctt tgccgtttcc ctccccacca 2460
gatagtcccc tgtctgcttt aacctaccag ttagtatttt ataaaaactg atcattggaa 2520
tattttattat cagttttgtt cactgttatt agttttgttc actaatttgt ccaataatgg 2580
aattaacgtc ttctcatctg tttgagaaag atctgaaaca agggggccatt gcaggagtac 2640
atggctccag gcttacttta tatactgect gtattttgtg ctttaaaaaa atgacctttg 2700
ttatatgaat gctttataaa taaataatgc atgaactttt ttaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2760
```

aaaaaaaaaa aa

2772

10

<210> 866
<211> 399

<212> PRT
<213> Ratón

<400> 866

5

```

Met Arg Ser Leu Ser Leu Ala Trp Leu Leu Gly Gly Ile Thr Leu Leu
 1      5      10      15
Ala Ala Ser Val Ser Cys Ser Arg Thr Glu Asn Leu Ala Pro Gly Arg
 20      25      30
Asn Asn Ser Lys Gly Arg Ser Leu Ile Gly Arg Leu Glu Thr Gln Pro
 35      40      45
Pro Ile Thr Gly Lys Gly Val Pro Val Glu Pro Gly Phe Ser Ile Asp
 50      55      60
Glu Phe Ser Ala Ser Ile Leu Thr Gly Lys Leu Thr Thr Val Phe Leu
 65      70      75      80
Pro Val Val Tyr Ile Ile Val Phe Val Ile Gly Leu Pro Ser Asn Gly
 85      90      95
Met Ala Leu Trp Ile Phe Leu Phe Arg Thr Lys Lys Lys His Pro Ala
 100      105      110
Val Ile Tyr Met Ala Asn Leu Ala Leu Ala Asp Leu Leu Ser Val Ile
 115      120      125
Trp Phe Pro Leu Ala Ile Ala Tyr His Leu His Gly Asn Asn Trp Val
 130      135      140
Tyr Gly Glu Ala Leu Cys Lys Val Leu Ile Gly Phe Phe Tyr Gly Asn
 145      150      155      160
Met Tyr Cys Ser Ile Leu Phe Met Thr Cys Leu Ser Val Gln Arg Tyr
 165      170      175
Trp Val Ile Val Asn Pro Met Gly His Pro Arg Lys Lys Ala Asn Ile
 180      185      190
Ala Val Gly Val Ser Leu Ala Ile Trp Leu Leu Ile Phe Leu Val Thr
 195      200      205
Ile Pro Leu Tyr Val Met Lys Gln Thr Ile Tyr Ile Pro Ala Leu Asn
 210      215      220
Ile Thr Thr Cys His Asp Val Leu Pro Glu Glu Val Leu Val Gly Asp
 225      230      235      240
Met Phe Asn Tyr Phe Leu Ser Leu Ala Ile Gly Val Phe Leu Phe Pro
 245      250      255
Ala Ile Leu Thr Ala Ser Ala Tyr Val Leu Met Ile Lys Thr Leu Arg
 260      265      270
Ser Ser Ala Met Asp Glu His Ser Glu Lys Lys Arg Gln Arg Ala Ile
 275      280      285
Arg Leu Ile Ile Thr Val Leu Ala Met Tyr Phe Ile Cys Phe Ala Pro
 290      295      300
Ser Asn Leu Leu Leu Val Val His Tyr Phe Leu Ile Lys Thr Gln Arg
 305      310      315      320
Gln Ser His Val Tyr Ala Leu Tyr Leu Val Ala Leu Cys Leu Ser Thr
 325      330      335
Leu Asn Ser Cys Ile Asp Pro Phe Val Tyr Tyr Phe Val Ser Lys Asp
 340      345      350
Phe Arg Asp His Ala Arg Asn Ala Leu Leu Cys Arg Ser Val Arg Thr
 355      360      365
Val Asn Arg Met Gln Ile Ser Leu Ser Ser Asn Lys Phe Ser Arg Lys
 370      375      380
Ser Gly Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Thr Ser Val Lys Thr Ser Tyr
 385      390      395

```

<210> 867
<211> 3011
<212> ADN
<213> Rata

10

<400> 867

```

gttaaaggaa ggggacccgg tactccgagt ggggctcgga gtttcgaacc actggtggcg 60
gattgcccg ccgccccacg tccggggatg cgaagtctca gcctggcggtg gctgctggga 120
ggtatcacc ttctggcggc ctccggcctcc tgcaaccgga ccgtgaatgc accgggaccc 180
aacagtaaag ggagaagtct gattggcaga ttggacacgc cgcctcccat cactgggaaa 240
ggggctccag ttgaaccagg cttttccggt gatgaattct ctgcatccgt cctcaccggg 300
aagctgacca ccgtctttct cccggtcatc tacatcattg tctttgtaat tggtttgccc 360
agtaatggta tggccctctg ggtcttcttc ttccgaacga agaagaagca ccctgctgtg 420
atttacatgg ccaacctggc cttggcagac ctctctctg tcatctggtt cccctgaag 480
atctcctacc acctccatgg caacgactgg acctatgggg atgcgctctg caaggtgctc 540
attggctttt tctacggcaa tatgtactgc tccatecttt tcatgacctg cctcagcgtg 600
cagaggtaact gggatgatcg gaaccccatg ggacactcca ggaagagggc caacatcgct 660
gttggcgtct ccctggccat ctggctcctg atttttctgg tcaccatccc tctgtacgtc 720
atgaggcaga ccatctacat tccagccttg aacatcacca cctgtcacga cgtgctgccc 780
gagggtgtcc tggggtggga catgttcagt tacttctct cctggccat tggagtcttt 840
ctgttccag cctcctttac tgcgtctgcc tacgtgctca tgatcaaac gctccgttcc 900
tccgcatgg acgagcactc ggagaagaaa aggcggaggg ctatccgcct catcatcacg 960
gtgctgtcca tgtacttcat ctgcttcgct cccagcaacg tgctgctcgt cgtgcattat 1020
ttcctcatca aaagccagag gcagagccac gtctacgccc tctacctcgt cgcctctgc 1080
ctgtccacc tcaacagctg catagacccc tttgtctact actttgtttc gaaagatttc 1140
agggaccagg ccagaaacgc gctcctctgc cgaagcgtec gcaccgtgaa acgcatgcag 1200
atategctca cctccaacaa gttctccagg aaatccagct cttactctc cagctcaacc 1260
agtgttaaaa cctcctactg agctgggtct gaggatatgg agccagcttg atgatgatgc 1320
tggatgatgat gatgatgat atgatggtga tgatgctgat gatgctgat atgctgatga 1380
tgctgatgat gatgatgat gtgtgtgcat atgtgcgtgc atgcgtgtgt gtgtgtgtgt 1440
gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt tagggatgca ccacaacgca cggggctgtc atttcctatc 1500
caagttgcta gtctctgtac cagtcacaag aatgatggac gtcagcgctc gaaactgaag 1560
gaaccgagag gaacatgctt tgcagaagtg aggaaggaat ttcgttgacc tgcagagaac 1620
tacacctggc aagaaagtta agaccccccc gaaatgcttt cttgttcac tggagtccgt 1680
catggctttg tcaggatctg agatccttgt agagcttcag tccagctgat aatgactcta 1740
tagacttgga agatgtgtct gcgaatgagg ctctggccg gcattccaac tgggttaacac 1800
tgagcttgct ggacgacagg attcaaatgg ccacagtggg tccgttctcg catggtttca 1860
tcagaactac tggggatctt gttcaatgtg caggtccctc agcctcagtg cccagggagc 1920
tcggatacga gggggccgct ctacaaactt cagtgtgtc tgcatacaca gaaccgcaga 1980
ggcgagcccc gttccgcttg ccagggcacc gtatgtacgt tggcaaagaa aaaccaacag 2040
cagtgtttga gcctcctttt ggtcaattta tgatgaattt ccctatgggt taactgggat 2100
ttctggttcc ttattatccc cttttagtct ttatatgtct gtaagtcaac aaaatgaggc 2160
tctaaacat gtaataaaaa attttgttta ttttttttaa ttttacataa gtcagtgtgg 2220
gtaatagagt attaggccga ctgcaaatac tgcttagttt ttttctaagt taatttttaa 2280
atacatcatg caaacttaag acattttcat gataaagcac tattacagtg tcagttccct 2340
tctccctcag tcatatgcct tcccgggatg ctggcccttc ccctcctctc cttccccct 2400
tgccctcccc ctccccccag atagccagtg tgccctcatg taccatttag tattttataa 2460
aaaccgctgt tgaaatatat attatcagtt ttgttcacct tttaccgtcc attgaatgaa 2520
cgtcttctcg tctgtttggg caagagcagg aacaagaggc tacggccatt gcaggggtac 2580
gtgggtccag acttacttta tataccgcct ggatctgcgg cttgagaaat tacctgtac 2640
gaaggctttc taaataatgt ataacccttg acctttttt ttttaaacaa cttctttcca 2700
gctgtgtgtt cttttgtaga aggaggagga gaagggaatc ccctgttgt agatacagtg 2760
atctgatcac cctatcctgt tctgttcttt cttcctttct tctttaacac agtgcatgc 2820
ccacccacc actttccagt ccttccttct tccttcttct cttcctttct tctctttcca 2880
caacactagg gatctaaacc tagccttggt aatttacact ttttcccca cactagtttt 2940
tctaataaac aaaatgtagt tcacgttgct ccacaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3000
aaaaaaaaa a 3011

```

5

<210> 868
 <211> 397
 <212> PRT
 <213> Rata

10

<400> 868

```

Met Arg Ser Leu Ser Leu Ala Trp Leu Leu Gly Gly Ile Thr Leu Leu
 1           5           10           15
Ala Ala Ser Ala Ser Cys Asn Arg Thr Val Asn Ala Pro Gly Pro Asn
 20           25           30
Ser Lys Gly Arg Ser Leu Ile Gly Arg Leu Asp Thr Pro Pro Pro Ile
 35           40           45
Thr Gly Lys Gly Ala Pro Val Glu Pro Gly Phe Ser Val Asp Glu Phe
 50           55           60
Ser Ala Ser Val Leu Thr Gly Lys Leu Thr Thr Val Phe Leu Pro Val
 65           70           75           80
Ile Tyr Ile Ile Val Phe Val Ile Gly Leu Pro Ser Asn Gly Met Ala
 85           90           95
Leu Trp Val Phe Phe Phe Arg Thr Lys Lys Lys His Pro Ala Val Ile
 100          105          110
Tyr Met Ala Asn Leu Ala Leu Ala Asp Leu Leu Ser Val Ile Trp Phe
 115          120          125
Pro Leu Lys Ile Ser Tyr His Leu His Gly Asn Asp Trp Thr Tyr Gly
 130          135          140
Asp Ala Leu Cys Lys Val Leu Ile Gly Phe Phe Tyr Gly Asn Met Tyr
 145          150          155          160
Cys Ser Ile Leu Phe Met Thr Cys Leu Ser Val Gln Arg Tyr Trp Val
 165          170          175
Ile Val Asn Pro Met Gly His Ser Arg Lys Arg Ala Asn Ile Ala Val
 180          185          190
Gly Val Ser Leu Ala Ile Trp Leu Leu Ile Phe Leu Val Thr Ile Pro
 195          200          205
Leu Tyr Val Met Arg Gln Thr Ile Tyr Ile Pro Ala Leu Asn Ile Thr
 210          215          220
Thr Cys His Asp Val Leu Pro Glu Glu Val Leu Val Gly Asp Met Phe
 225          230          235          240
Ser Tyr Phe Leu Ser Leu Ala Ile Gly Val Phe Leu Phe Pro Ala Leu
 245          250          255
Leu Thr Ala Ser Ala Tyr Val Leu Met Ile Lys Thr Leu Arg Ser Ser
 260          265          270
Ala Met Asp Glu His Ser Glu Lys Lys Arg Arg Arg Ala Ile Arg Leu
 275          280          285
Ile Ile Thr Val Leu Ser Met Tyr Phe Ile Cys Phe Ala Pro Ser Asn
 290          295          300
Val Leu Leu Val Val His Tyr Phe Leu Ile Lys Ser Gln Arg Gln Ser
 305          310          315          320
His Val Tyr Ala Leu Tyr Leu Val Ala Leu Cys Leu Ser Thr Leu Asn
 325          330          335
Ser Cys Ile Asp Pro Phe Val Tyr Tyr Phe Val Ser Lys Asp Phe Arg
 340          345          350
Asp Gln Ala Arg Asn Ala Leu Leu Cys Arg Ser Val Arg Thr Val Lys
 355          360          365
Arg Met Gln Ile Ser Leu Thr Ser Asn Lys Phe Ser Arg Lys Ser Ser
 370          375          380
Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Thr Ser Val Lys Thr Ser Tyr
 385          390          395

```

5

<210> 869

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Sintética

<400> 869

```

      Gly Pro Asn Ser Lys Gly Arg Ser Leu Ile Gly Arg Leu Asp Thr Pro
      1      5      10      15
      Gly Gly Gly Gly Ser Lys
      20

```

5

<210> 870

<211> 23

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

15 <400> 870

```

      Gly Arg Asn Asn Ser Lys Gly Arg Ser Leu Ile Gly Arg Leu Glu Thr
      1      5      10      15
      Gln Gly Gly Gly Gly Ser Lys
      20

```

20 <210> 871

<211> 24

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Sintética

<400> 871

```

      Gly Thr Asn Arg Ser Ser Lys Gly Arg Ser Leu Ile Gly Lys Val Asp
      1      5      10      15
      Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ser Lys
      20

```

30

<210> 872

<211> 24

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 872

40

```

      Gly Thr Asn Arg Ser Ser Lys Ala Arg Ser Leu Ile Gly Lys Val Asp
      1      5      10      15
      Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ser Lys
      20

```

<210> 873

<211> 24

45 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

50 <223> Sintética

<400> 873

ES 2 609 780 T3

Gly Thr Asn Arg Ser Ser Lys Gly Ala Ser Leu Ile Gly Lys Val Asp
 1 5 10 15
 Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ser Lys
 20

<210> 874
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 874

Gly Thr Asn Arg Ser Ser Lys Gly Arg Ala Leu Ile Gly Lys Val Asp
 1 5 10 15
 Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ser Lys
 20

<210> 875
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 875

Gly Thr Asn Arg Ser Ser Lys Gly Arg Ser Ala Ile Gly Lys Val Asp
 1 5 10 15
 Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ser Lys
 20

<210> 876
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 876

Gly Thr Asn Arg Ser Ser Lys Gly Arg Ser Leu Ala Gly Lys Val Asp
 1 5 10 15
 Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ser Lys
 20

<210> 877
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 877

Gly Thr Asn Arg Ser Ser Lys Gly Arg Ser Leu Ile Ala Lys Val Asp
 1 5 10 15
 Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ser Lys
 20

5 <210> 878
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 878
 Gly Thr Asn Arg Ser Ser Lys Gly Arg Ser Leu Ile Gly Ala Val Asp
 1 5 10 15
 Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ser Lys
 20
 <210> 879
 <211> 24
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 20 <400> 879
 Gly Thr Asn Arg Ser Ser Lys Gly Arg Ser Leu Ile Gly Lys Ala Asp
 1 5 10 15
 Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ser Lys
 20
 25 <210> 880
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Sintética
 <400> 880
 Gly Thr Asn Arg Ser Ser Lys Gly Arg Ser Leu Ile Gly Lys Val Ala
 1 5 10 15
 Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ser Lys
 20
 35 <210> 881
 <211> 24
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 45 <400> 881
 Gly Thr Asn Arg Ser Ser Lys Gly Arg Ser Leu Ile Gly Lys Val Asp
 1 5 10 15
 Ala Thr Gly Gly Gly Gly Ser Lys
 20
 50 <210> 882
 <211> 24
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

5

<400> 882

```

      Gly Thr Asn Arg Ser Ser Lys Gly Arg Ser Leu Ile Gly Lys Val Asp
      1           5           10           15
      Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ser Lys
                20
  
```

10

<210> 883

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Sintética

<400> 883

```

      Gly Arg Asn Asn Ser Lys Gly Arg Ser Leu Ile Gly Arg Leu Glu Thr
      1           5           10           15
      Gln Pro Pro Ile
                20
  
```

20

<210> 884

<211> 20

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

30

<400> 884

```

      Ser Leu Ile Gly Lys Val Asp Gly Thr Ser His Val Thr Gly Gly Gly
      1           5           10           15
      Gly Gly Ser Lys
                20
  
```

35

<210> 885

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40

<223> Sintética

<400> 885

```

      Ser Leu Ile Gly Lys Ala Asp Gly Thr Ser His Val Thr Gly Gly Gly
      1           5           10           15
                        Gly Gly Ser Lys
                        20
  
```

45

<210> 886

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Sintética

ES 2 609 780 T3

<400> 886

```

      Ser  Leu  Ile  Gly  Lys  Val  Ala  Gly  Thr  Ser  His  Val  Thr  Gly  Gly  Gly
      1      5      10      15
      Gly  Gly  Ser  Lys
      20

```

5

<210> 887

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Sintética

<400> 887

15

```

      Ser  Leu  Ile  Gly  Lys  Ala  Ala  Gly  Thr  Ser  His  Val  Thr  Gly  Gly  Gly
      1      5      10      15
      Gly  Gly  Ser  Lys
      20

```

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo humano aislado o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente al PAR-2 humano (SEQ ID NO: 851) y que interactúa con la Val-42 y el Asp-43 del PAR-2 humano, en el que el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno comprende las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) que comprenden las secuencias de aminoácidos de las HCDR1-HCDR2-HCDR3 / LCDR1-LCDR2- LCDR3 seleccionadas entre el grupo que consisten en: (a) las SEQ ID NOs: 100-102-104 / 108-110-112; y (b) las SEQ ID NOs: 700-702-704 / 708-710-712.
2. El anticuerpo humano aislado o un fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno también interactúa con uno o más residuos seleccionados entre el grupo que consiste en la Ser-37, la Leu-38, la Ile-39, la Gly-40 y la Gly-44 del PAR-2 humano.
3. El anticuerpo humano aislado o un fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 1 o 2, en el que el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno no interactúa con la Lys-41 del PAR-2 humano.
4. El anticuerpo humano aislado o un fragmento de unión al antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno interactúa con la Ser-37, la Leu-38, la Ile-39, la Gly-40, la Val-42 y el Asp-43 del PAR-2 humano, pero no interactúa con la Lys-41 del PAR-2 humano.
5. El anticuerpo humano aislado o un fragmento de unión al antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno bloquea la escisión de la tripsina del PAR-2 humano en el sitio de escisión activador ubicado en la unión de los residuos de la Arg-36 y de la Ser-37 del PAR-2 humano.
6. El anticuerpo humano aislado o un fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 5, en el que el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno no bloquea la escisión de la tripsina del PAR-2 humano en uno o más sitios de escisión no activadores seleccionados entre el sitio de escisión no activador ubicado en la unión de los residuos de la Arg-31 y de la Ser-32 del PAR-2 humano y el sitio de escisión no activador ubicado en la unión de los residuos de la Lys-34 y de la Gly-35 del PAR-2 humano.
7. El anticuerpo humano aislado o un fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno se selecciona entre el grupo que consiste en: (a) un anticuerpo que comprende una región variable de la cadena pesada (HCVR) que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 714 y una región variable de la cadena ligera (LCVR) que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 692; y (b) un anticuerpo que comprende una HCVR que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 98 y una LCVR que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 106.
8. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y un portador o un diluyente farmacéuticamente aceptable.
9. El anticuerpo humano aislado o un fragmento de unión al antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o la composición farmacéutica de la reivindicación 8 para su uso en un método para el tratamiento de un paciente, en el que el paciente muestra uno o más síntomas o indicios de una enfermedad o de un trastorno causado por la actividad del PAR-2, en el que la enfermedad o el trastorno causado por la actividad del PAR-2 es una enfermedad o un trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en dolor, prurito, asma, artritis reumatoide, fibrosis, dermatitis atópica, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, pancreatitis, úlcera, enfermedad de Crohn, cáncer y enfermedad de Netherton.
10. El anticuerpo aislado, el fragmento de unión al antígeno o la composición de la reivindicación 9, para su uso según la reivindicación 9, en los que el método comprende adicionalmente la administración al paciente de al menos un componente terapéuticamente activo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en un inhibidor de la IL-1, un inhibidor de la IL-18, un inhibidor de la IL-4, un inhibidor del receptor de la IL-4, un inhibidor de la IL-6, un inhibidor del receptor de la IL-6, un inhibidor del factor de crecimiento nervioso (NGF), un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF), un inhibidor del receptor del TNF, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico y un corticosteroide.
11. Uso del anticuerpo aislado o del fragmento de unión al antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o de la composición farmacéutica de la reivindicación 8, en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un paciente que muestra uno o más síntomas o indicios de una enfermedad o de un trastorno causado por la actividad del PAR-2, en el que la enfermedad o el trastorno causado por la actividad del PAR-2 es una enfermedad o un trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en dolor, prurito, asma, artritis reumatoide, fibrosis, dermatitis atópica, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, pancreatitis, úlcera, enfermedad de Crohn, cáncer y enfermedad de Netherton.
12. Una molécula de ácido nucleico que codifica para un anticuerpo o para un fragmento de unión al antígeno del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, un vector de expresión recombinante portador de la

molécula de ácido nucleico, o una célula hospedadora en la que se ha introducido el vector.

13. Un método para la producción de un anticuerpo o de un fragmento de unión al antígeno del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, método que comprende el cultivo de una célula hospedadora según la
- 5 reivindicación 12 en unas condiciones que permitan la producción de los anticuerpos y la recuperación de los anticuerpos producidos.

19

Fig. 2

(A)		Biotina C terminal		Biotina N terminal	
		① ② GTNRSSKGRSLIGKVDGT-B		① ② B-GTNRSSKGRSLIGKVDGT	
Sin escisión		2501 kDa		2373 kDa	
Escisión en ①		2073 kDa		988 kDa	
Escisión en ②		1558 kDa		N/A	

(B)		2501 kDa	2073 kDa	1558 kDa	2373 kDa	988 kDa
Anticuerpo	Tiempo					
Neg Ctrl	0	X			X	
Neg Ctrl	5			X		X
Neg Ctrl	15			X		N/D
H4H581P	0	X			X	
H4H581P	5		X			X
H4H581P	15		X			N/D
H4H588N	0	X			X	
H4H588N	5			X		X
H4H588N	15			X		N/D

Fig. 3

(A)	Ratón		Rata		Humana	
	① GRNSKGRSLGRLETPPI	②③ 2556 kDa	②③ GPNSKGRSLIGRLDTP	②③ 2337 kDa	①②③ GTNRSSKGRSLIGKVDGT	
Sin escisión		2556 kDa		2337 kDa		2502 kDa
Escisión en ①		2342 kDa		N/A		2074 kDa
Escisión en ②		1898 kDa		1853 kDa		1772 kDa
Escisión en ③		1686 kDa		1640 kDa		1558 kDa

(B)	Anticuerpo Tiempo											
		2556 kDa	2342 kDa	1898 kDa	1686 kDa	2337 kDa	1853 kDa	1640 kDa	2502 kDa	2074 kDa	1772 kDa	1558 kDa
Neg Ctrl	0	X				X			X			
Neg Ctrl	5				X			X				X
H4H581P	0	X				X			X			
H4H581P	5				X	X		X		X		
H4H588N	0	X				X			X			
H4H588N	5				X			X			X	X
Ac comp.	0	X				X			X			
Ac comp.	5				X			X				

Fig. 4

(28)(29)(30)(31)(32)(33)(34)(35)(36)(37)(38)(39)(40)(41)(42)(43)(44)(45) GTNRSSKGRSLIGKVDGT															
Comparador 1:		28	0.1	186	1.5	44	28	2.5	137	152	126	135			
Comparador 3:		109	7	21	79	7	8	95	98	120	128	118			
H4H581P:		118	106	5	0.2	0.1	24	56	1	20	121	112			
H4H588N:		177	140	85	71	22	0.5	84	0.5	4.5	1	64			

Fig. 5