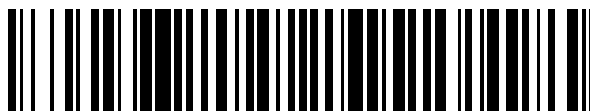


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 000**

51 Int. Cl.:

**C12N 9/16** (2006.01)

**C12N 9/22** (2006.01)

**A61K 38/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.11.2010 PCT/US2010/055131**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.05.2011 WO11053982**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2010 E 10827655 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2017 EP 2496691**

54 Título: **Composiciones terapéuticas de nucleasas y métodos**

30 Prioridad:

**04.08.2010 US 370752 P**

**02.11.2009 US 257458 P**

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

**21.07.2017**

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF WASHINGTON (100.0%)  
UW Center for Commercialization, 4311 11th  
Avenue N.E., Suite 500  
Seattle, WA 98105-4608, US**

72 Inventor/es:

**LEDBETTER, JEFFREY, A.;  
HAYDEN-LEDBETTER, MARTHA;  
ELKON, KEITH y  
SUN, XIZHANG**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 626 000 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

Composiciones terapéuticas de nucleasas y métodos

5 La presente invención se realizó con el apoyo de los Institutos Nacionales de Salud (subvenciones AI44257, NS065933 y AR048796), la Alianza para la Investigación del Lupus y el Fondo para el Descubrimiento de Ciencias Biológicas del Estado de Washington (2087750). El gobierno tiene ciertos derechos en la invención.

Antecedentes

10 La liberación excesiva de partículas de (ribo)nucleoproteínas procedentes de células muertas y agonizantes puede causar la patología del lupus mediante dos mecanismos: (i) deposición o formación *in situ* de complejos de cromatina/anti-cromatina que causan nefritis y conducen a la pérdida de la función renal; y (ii) las nucleoproteínas activan la inmunidad innata a través del receptor de tipo toll (TLR) 7, 8 y 9, así como la vía o vías independientes de TLR. La liberación de nucleoproteínas puede servir como un antígeno potente para autoanticuerpos en el LES, proporcionando la amplificación de células B y la activación de DC a través del co-compromiso de receptores de antígeno y TLRs. De este modo, existe una necesidad de un medio para eliminar los antígenos que incitan y/o atenúan la estimulación inmunitaria, la amplificación inmunitaria, y la enfermedad mediada por complejos inmunitarios en sujetos en necesidad del mismo.

20 Dwyer *et al.* (*J Biol Chem.* 2 de abril de 1999, 274(14):9738-43) investigan DNasas con propiedades potencialmente mejoradas y construyeron una fusión molecular de DNasa I humana con la bisagra y la región Fc de la cadena pesada de IgG1 humana, creando una proteína de fusión DNasa I-Fc.

Resumen

La invención se expone en las reivindicaciones. En un aspecto, la invención proporciona un polipéptido que comprende una RNasa y un dominio Fc variante, en el que la RNasa se acopla operativamente, opcionalmente con un enlazador, al dominio Fc variante, en el que el dominio Fc variante es un dominio Fc de IgG1 humana variante que comprende una sustitución de aminoácidos que disminuye la unión, en comparación con el tipo natural, a un receptor Fcγ o a una proteína del complemento o los dos, en el que el polipéptido tiene una función efectora reducida seleccionada opcionalmente entre el grupo que consiste en opsonización, fagocitosis, citotoxicidad dependiente del complemento y citotoxicidad celular dependiente de un anticuerpo.

35 En otro aspecto, la invención proporciona una composición que comprende el polipéptido del primer aspecto y un portador farmacéuticamente aceptable.

Aspectos adicionales de la invención proporcionan un ácido nucleico que codifica el polipéptido del primer aspecto, un vector de expresión recombinante que codifica ese ácido nucleico y una célula huésped transformada con ese vector de expresión recombinante.

Otro aspecto de la invención proporciona un método de fabricación del polipéptido del primer aspecto, que comprende: proporcionar una célula huésped que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica el polipéptido; y mantener la célula huésped bajo condiciones en las que se expresa el polipéptido.

45 Un aspecto adicional de la invención proporciona el polipéptido del primer aspecto, para su uso en un método para tratar o prevenir una afección asociada con una respuesta inmunitaria anormal.

50 En la presente memoria se desvela una molécula de nucleasa híbrida que comprende un primer dominio nucleasa y un dominio Fc, en el que el primer dominio nucleasa se acopla operativamente al dominio Fc. En algunas realizaciones desveladas, la molécula de nucleasa híbrida incluye además un primer dominio enlazador, y el primer dominio nucleasa se acopla operativamente al dominio Fc por medio del primer dominio enlazador.

55 En algunas realizaciones desveladas, una molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido, en el que la secuencia de aminoácidos del primer dominio nucleasa comprende una secuencia de aminoácidos de la RNasa de tipo natural humana, en el que el primer dominio enlazador es (Gly4Ser)<sub>n</sub>, en el que n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5, en el que la secuencia de aminoácidos del dominio Fc comprende una secuencia de aminoácidos del dominio Fc de IgG1 de tipo natural humana, y en el que el primer dominio enlazador se acopla al extremo C-terminal del primer dominio nucleasa y al extremo N-terminal del dominio Fc. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido que comprende o que consiste en una secuencia mostrada en la Tabla 2. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 149. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 145. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 161. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 162. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 163.

En algunas realizaciones desveladas, una molécula de nucleasa híbrida comprende DNasa1 humana de tipo natural ligada con IgG1 humana de tipo natural. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida comprende DNasa1 G105R A114F humana ligada a un dominio Fc de IgG1 humana de tipo natural por medio de un dominio enlazador (gly4ser)<sub>n</sub>, en el que n = 0, 1, 2, 3, 4, o 5. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida comprende RNasa1 humana de tipo natural ligada a IgG1 humana de tipo natural ligada a DNasa1 humana de tipo natural. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida comprende RNasa1 humana de tipo natural ligada a IgG1 humana de tipo natural ligada a DNasa1 G105R A114F humana. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido, en el que la secuencia de aminoácidos del primer dominio nucleasa comprende una secuencia de aminoácidos de RNasa, en el que el primer dominio enlazador comprende entre 5 y 32 aminoácidos de longitud, en el que la secuencia de aminoácidos del dominio Fc comprende una secuencia de aminoácidos del dominio Fc humano, y en el que el primer dominio enlazador se acopla al extremo C-terminal del primer dominio nucleasa y al extremo N-terminal del dominio Fc. En algunas realizaciones, el dominio enlazador incluye (gly4ser)<sub>5</sub> y sitios de restricción Bg1II, AgeI, y XhoI. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido, en el que la secuencia de aminoácidos del primer dominio nucleasa comprende una secuencia de aminoácidos de RNasa humana, en el que el primer dominio enlazador es un péptido NLG comprendido entre 5 y 32 aminoácidos de longitud, en el que la secuencia de aminoácidos del dominio Fc comprende una secuencia de aminoácidos del dominio Fc de tipo natural humana, y en el que el primer dominio enlazador se acopla al extremo C-terminal del primer dominio nucleasa y al extremo N-terminal del dominio Fc.

En algunas realizaciones desveladas, el dominio Fc se une a un receptor Fc en una célula humana. En algunas realizaciones, la semivida en suero de la molécula es significativamente más larga que la semivida en suero de solo el primer dominio nucleasa. En algunas realizaciones, la actividad de la nucleasa del primer dominio nucleasa de la molécula es la misma o mayor que solo el dominio nucleasa. En algunas realizaciones, la administración de la molécula a un ratón aumenta la tasa de supervivencia del ratón como se mide mediante un ensayo de modelo de ratón de lupus.

En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida incluye una secuencia líder. En algunas realizaciones, la secuencia líder es el péptido VK3LP humano procedente de la familia de la cadena ligera kappa humana, y la secuencia líder se acopla al extremo N-terminal del primer dominio nucleasa.

En algunas realizaciones, la molécula es un polipéptido. En algunas realizaciones, la molécula es un polinucleótido.

En algunas realizaciones, el primer dominio nucleasa comprende una RNasa. En algunas realizaciones, la RNasa es una RNasa humana. En algunas realizaciones, la RNasa es un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90 % similar a una secuencia de aminoácidos de RNasa expuesta en la Tabla 2. En algunas realizaciones, la RNasa es un miembro de la familia de la RNasa A humana. En algunas realizaciones, la RNasa es una RNasa1 pancreática humana.

En algunas realizaciones, el primer dominio nucleasa comprende una DNasa. En algunas realizaciones, la DNasa es una DNasa humana. En algunas realizaciones, la DNasa es un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90 % similar a una secuencia de aminoácidos de DNasa expuesta en la Tabla 2. En algunas realizaciones, la DNasa se selecciona entre el grupo que consiste de DNasa I humana, TREX1, y DNasa 1L3 humana.

En algunas realizaciones, el dominio Fc es un dominio Fc humano. En algunas realizaciones, el dominio Fc es un dominio Fc de tipo natural. En algunas realizaciones, el dominio Fc es un dominio Fc mutante. En algunas realizaciones, el dominio Fc es un dominio Fc de IgG1 humana. En algunas realizaciones, el dominio Fc es un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90 % similar a una secuencia de aminoácidos del dominio Fc expuesta en la Tabla 2.

En algunas realizaciones, el primer dominio enlazador tiene una longitud de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 aminoácidos. En algunas realizaciones, el primer dominio enlazador tiene una longitud de aproximadamente 5 a aproximadamente 31 aminoácidos. En algunas realizaciones, el primer dominio enlazador tiene una longitud de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 aminoácidos. En algunas realizaciones, el primer dominio enlazador tiene una longitud de aproximadamente 20 a aproximadamente 32 aminoácidos. En algunas realizaciones, el primer dominio enlazador tiene una longitud de aproximadamente 20 aminoácidos. En algunas realizaciones, el primer dominio enlazador tiene una longitud de aproximadamente 25 aminoácidos. En algunas realizaciones, el primer dominio enlazador tiene una longitud de aproximadamente 18 aminoácidos. En algunas realizaciones, el primer dominio enlazador comprende un péptido gly/ser. En algunas realizaciones, el péptido gly/ser es de fórmula (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>n</sub>, en el que n es un número entero positivo seleccionado entre el grupo que consiste en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, y 10. En algunas realizaciones, el péptido gly/ser incluye (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>3</sub>. En algunas realizaciones, el péptido gly/ser incluye (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>. En algunas realizaciones, el péptido gly/ser incluye (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>5</sub>. En algunas realizaciones, el primer dominio enlazador incluye al menos un sitio de restricción. En algunas realizaciones, el primer dominio enlazador incluye aproximadamente 12 o más nucleótidos, incluyendo al menos un sitio de restricción. En algunas realizaciones, el primer dominio enlazador incluye dos o más sitios de restricción. En algunas realizaciones, el primer dominio enlazador incluye una pluralidad de sitios de restricción. En algunas realizaciones, el primer dominio

enlazador comprende un péptido NLG. En algunas realizaciones, el primer dominio enlazador comprende un sitio de glicosilación ligado a N.

5 En algunas realizaciones, el primer dominio nucleasa se ligado al extremo N-terminal del dominio Fc. En algunas realizaciones, el primer dominio nucleasa se liga al extremo C-terminal del dominio Fc.

10 En algunas realizaciones, la molécula de nucleasa híbrida incluye además un segundo dominio nucleasa. En algunas realizaciones, el primer dominio nucleasa y el segundo dominio nucleasa son dominios nucleasa distintos. En algunas realizaciones, el primer dominio nucleasa y el segundo dominio nucleasa son los mismos dominios nucleasa. En algunas realizaciones, el segundo dominio nucleasa se liga al extremo C-terminal del dominio Fc. En algunas realizaciones, el segundo dominio nucleasa se liga al extremo N-terminal del dominio Fc. En algunas realizaciones, el segundo dominio nucleasa se liga al extremo C-terminal del primer dominio nucleasa. En algunas realizaciones, el segundo dominio nucleasa se liga al extremo N-terminal del primer dominio nucleasa.

15 Asimismo se desvela en la presente memoria un polipéptido dimérico que comprende un primer polipéptido y un segundo polipéptido, en el que el primer polipéptido comprende un primer dominio nucleasa, y un dominio Fc, en el que el primer dominio nucleasa se acopla operativamente al dominio Fc. En algunas realizaciones, el segundo polipéptido es una segunda molécula de nucleasa híbrida que comprende un segundo dominio nucleasa, y un segundo dominio Fc, en el que el segundo dominio nucleasa se acopla operativamente al segundo dominio Fc.

20 Asimismo se desvela en la presente memoria una composición farmacéutica que comprende al menos una molécula de nucleasa híbrida y/o al menos un polipéptido dimérico como se describe en la presente memoria, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 Asimismo se desvela en la presente memoria una molécula de ácido nucleico que codifica una molécula de nucleasa híbrida desvelada en la presente memoria. Asimismo se desvela en la presente memoria un vector de expresión recombinante que comprende una molécula de ácido nucleico desvelada en la presente memoria. Asimismo se describe en la presente memoria una célula huésped transformada con un vector de expresión recombinante desvelado en la presente memoria.

30 Asimismo se desvela en la presente memoria un método de fabricación de una nucleasa híbrida desvelada en la presente memoria, que comprende: proporcionar una célula huésped que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica la molécula de nucleasa híbrida; y mantener la célula huésped bajo condiciones en las que se expresa la molécula de nucleasa híbrida.

35 Asimismo se desvela en la presente memoria un método para tratar o prevenir una afección asociada con una respuesta inmunitaria anormal, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad eficaz de una molécula de nucleasa híbrida aislada desvelada en la presente memoria. En algunas realizaciones, la afección es una enfermedad autoinmunitaria. En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmunitaria se selecciona entre el grupo que consiste en diabetes mellitus dependiente de insulina, esclerosis múltiple, encefalomiелitis autoinmune experimental, artritis reumatoide, artritis autoinmune experimental, miastenia gravis, tiroiditis, una forma experimental de uveoretinitis, tiroiditis de Hashimoto, mixedema primario, tirotoxicosis, anemia perniciosa, gastritis atrófica autoinmune, enfermedad de Addison, menopausia prematura, infertilidad masculina, diabetes juvenil, síndrome de Goodpasture, pénfigo vulgar, penfigoide, oftalmía simpática, uveítis facogénica, anemia hemolítica autoinmune, leucopenia idiopática, cirrosis biliar primaria, hepatitis Hbs-ve crónica activa, cirrosis criptogénica, colitis ulcerosa, síndrome de Sjogren, esclerodermia, granulomatosis de Wegener, polimiositis, dermatomiositis, LE discoide, lupus eritematoso sistémico (LES), y enfermedad del tejido conectivo. En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmunitaria es lupus eritematoso sistémico.

50 Breve descripción de las diversas vistas de los dibujos

Estas y otras características, aspectos y ventajas de la presente invención se entenderán mejor con respecto a la siguiente descripción y dibujos adjuntos, en los que:

55 La Figura (FIG.) 1 muestra la secuencia de nucleótidos y de aminoácidos de la mRNasa-mIgG2a con mutaciones en P238S, K322S, y P331 S. Esta secuencia se enumera en el listado de secuencias como huVK3LP+mrib1+mIgG2A-C-2S (SEQ ID NO: 114).

La FIG. 2 muestra un diagrama esquemático de algunas realizaciones de moléculas de nucleasa híbridas descritas en la presente memoria.

60 La FIG. 3 muestra el análisis en gel de SDS-PAGE de mRNasa-mIgG2a-c en condiciones tanto reductoras como no reductoras.

La FIG. 4 muestra el análisis de inmunoprecipitación en gel de mRNasa-mIg2a-c.

La FIG. 5 muestra un título de ELISA para un anticuerpo anti-ARN antes y después de la inyección intravenosa de la molécula nucleasa híbrida RNasa-Ig procedente del ratón 410. Los datos muestran que la inyección de RNasa-Ig causó una reducción en el título del anticuerpo anti-ARN que persistió durante más de 3 semanas.

65 La FIG. 6 muestra que la adición de RNasa-Ig abolió la inducción del interferón- $\alpha$  a partir de células

mononucleares de sangre periférica humanas estimuladas utilizando complejos inmunitarios formados con suero de un paciente con SLE (J11) más extracto nuclear (EN). El título del anticuerpo anti-ARN se redujo después de la inyección de RNasa-Ig.

5 La FIG. 7 muestra que la adición de RNasa-Ig abolió la inducción del interferón- $\alpha$  a partir de células mononucleares de sangre periférica humanas estimuladas utilizando complejos inmunitarios formados con suero de un paciente con SLE (J11) más extracto nuclear.

La FIG. 8 muestra el análisis de difusión enzimática radial simple (DERS) de suero a partir de dos RNasas de ratones transgénicos (Tg) en comparación con un ratón B6 normal.

10 La FIG. 9 muestra la concentración de RNasaA en ratones Tg y ratones dobles Tg (DTg) medida por ELISA. Cada punto representa la concentración medida en un ratón individual.

La FIG. 10 muestra la supervivencia de ratones TLR7.1 Tg frente a ratones TLR7.1xRNasaA DTg.

La FIG. 11 muestra la PCR cuantitativa de GRIs en bazo de ratones Tg frente a ratones DTg.

La FIG. 12 muestra una estructura de prototipo para la creación de diferentes realizaciones de moléculas de nucleasa híbridas.

15 La FIG. 13 muestra la cinética enzimática para las moléculas de nucleasa híbrida hRNasa1-G88D-hlgG1 SCCH-P238S-K322S-P331S como se mide utilizando el sustrato RNase Alert™.

La FIG. 14 muestra la unión de hRNasa1-TN-hlgG1-TN a las estirpes celulares monocíticas humanas U937 y THP1. El pico de la izquierda en ambos gráficos es el control y el pico de la derecha en ambos gráficos es hRNasa1-TN-hlgG1-TN.

20 La FIG. 15 muestra la actividad de bloqueo de la IgIV humana para la unión a células U937 y THP-1 por hRNasa1-TN-hlgG1-TN.

La FIG. 16 muestra los resultados de un ensayo de digestión de ADN por formas alternativas de Trex1-(g4s)n-mIgG.

25 La FIG. 17 muestra los resultados de una membrana Western para los sobrenadantes del cultivo de trex1-(Gly4S)4-Ig y trex1-(Gly4S)5-Ig a partir de transfecciones transitorias de COS-7.

La FIG. 18 muestra patrones de digestión de ADN por diferentes clones CHO-DG44 transfectados de forma estable designados como 2A3, 3A5, y 8H8, que expresan moléculas de nucleasa híbridas ADNasa1L3-mIgG2a-c.

30 La FIG. 19 muestra patrones de digestión de ADN de cantidades decrecientes de moléculas de nucleasa híbridas DNasa1L3-Ig después de varios tiempos de incubación con y sin heparina como inhibidor enzimático.

La FIG. 20 muestra una membrana de Western de proteínas de fusión inmunoprecipitadas a partir de células COS transfectadas de forma transitoria que expresan diferentes realizaciones de moléculas de nucleasa híbridas hRNasa1-Ig-hDNasa1 o hDNasa1-Ig.

35 La FIG. 21 muestra el análisis DERS para evaluar la presencia de actividad de la RNasa en los sobrenadantes COS que expresan diferentes realizaciones de moléculas de nucleasa híbridas hRNasa1-Ig-hDNasa1 o hDNasa1-Ig.

La FIG. 22 muestra una figura mixta que demuestra los resultados de los ensayos de actividad de la nucleasa DNasa realizados en sobrenadantes de COS de células transfectadas. La descripción de la numeración (p. ej., 090210-8 y 091210-8) de la FIG. 21 se aplica a esta figura también.

40 La FIG. 23 muestra la cinética enzimática ensayada utilizando el sustrato Rnase Alert (Ambion/IDT) y la fluorescencia se cuantificó con un lector de microplacas Spectramax M2. Los datos se analizaron utilizando el software Softmax Pro (Molecular Devices). Las velocidades de reacción en las diferentes concentraciones de sustrato se midieron y los datos se muestran como un gráfico de Lineweaver-Burk. El valor de Km aparente, corregido para el volumen es de 280 nM.

45 La FIG. 24 muestra los niveles de anticuerpos anti-ARN en sueros de ratón de ratones dobles transgénicos H564 y H564-RNasaA en intervalos sucesivos como el ratón transgénico de la misma edad.

#### Descripción detallada

50 Los términos utilizados en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva se definen como se expone a continuación a menos que se especifique lo contrario. En caso de conflicto directo con un término utilizado en una solicitud de patente provisional principal, el término utilizado en la presente memoria descriptiva prevalecerá.

55 "Aminoácido" se refiere a aminoácidos de origen natural y sintéticos, así como análogos de aminoácidos y miméticos de aminoácidos que funcionan de una manera similar a los aminoácidos de origen natural. Los aminoácidos de origen natural son aquellos codificados por el código genético, así como aquellos aminoácidos que se modifican posteriormente, p. ej., hidroxiprolina,  $\gamma$ -carboxiglutamato, y O-fosfoserina. Los análogos de aminoácidos se refieren a compuestos que tienen la misma estructura química básica que un aminoácido de origen natural, es decir, un carbono  $\alpha$  que se une a un hidrógeno, un grupo carboxilo, un grupo amino, y un grupo R, p. ej., homoserina, norleucina, sulfóxido de metionina, metionina metil sulfonio. Dichos análogos tienen grupos R modificados (p. ej., norleucina) o esqueletos peptídicos modificados, pero retienen la misma estructura química básica que un aminoácido de origen natural. Miméticos de aminoácidos se refiere a compuestos químicos que tienen una estructura que es diferente de la estructura química general de un aminoácido, pero que funciona de una manera similar a un aminoácido de origen natural.

65

Los aminoácidos pueden ser referidos en la presente memoria por cualquiera de sus símbolos comúnmente conocidos de tres letras o por los símbolos de una letra recomendados por la Comisión de Nomenclatura Bioquímica IUPAC-IUB. Igualmente, los nucleótidos pueden referirse por sus códigos de una sola letra comúnmente aceptados.

5 Una "sustitución de aminoácidos" se refiere al reemplazo de al menos un residuo de aminoácidos existente en una secuencia de aminoácidos predeterminada (una secuencia de aminoácidos de un polipéptido de partida) con un segundo residuo de aminoácidos de "reemplazo" diferente. Una "inserción de aminoácidos" se refiere a la incorporación de al menos un aminoácido adicional en una secuencia de aminoácidos predeterminada. Si bien la inserción consistirá habitualmente en la inserción de uno o dos residuos de aminoácidos, pueden hacerse las  
10 presentes "inserciones peptídicas" más extensas, p. ej., por inserción de aproximadamente tres a aproximadamente cinco o incluso hasta aproximadamente diez, quince o veinte residuos de aminoácidos. El residuo o residuos insertados pueden ser de origen natural o de origen no natural, como se ha desvelado anteriormente. Una "delección de aminoácidos" se refiere a la eliminación de al menos un residuo de aminoácidos de una secuencia de aminoácidos predeterminada.

15 "Polipéptido", "péptido" y "proteína" se utilizan indistintamente en la presente memoria para referirse a un polímero de residuos de aminoácidos. Los términos se aplican a polímeros de aminoácidos en los que uno o más residuos de aminoácidos es un mimético químico artificial de un correspondiente aminoácido de origen natural, así como a polímeros de aminoácidos de origen natural y a polímeros de aminoácidos de origen no natural.

20 "Ácido nucleico" se refiere a desoxirribonucleótidos o ribonucleótidos y polímeros de los mismos en forma monocatenaria o bicatenaria. A menos que se limite específicamente, el término abarca ácidos nucleicos que contienen análogos conocidos de nucleótidos naturales que tienen propiedades de unión similares al ácido nucleico de referencia y se metabolizan de una manera similar en los nucleótidos de origen natural. A menos que se indique lo contrario, una secuencia de ácidos nucleicos particular también abarca implícitamente variantes modificadas de  
25 manera conservadora de las mismas (p. ej., sustituciones de codones degenerados) y secuencias complementarias, así como la secuencia indicada explícitamente. Específicamente, puede conseguirse sustituciones de codones degenerados mediante la generación de secuencias en las que la tercera posición de uno o más codones seleccionados (o todos) se sustituye con residuos de base mixta y/o residuos de desoxiinosina (Batzner *et al.*, *Nucleic Acid Res.* 19:5081, 1991; Ohtsuka *et al.*, *J. Biol. Chem.* 260:2605-2608, 1985); y Cassol *et al.*, 1992; Rossolini *et al.*, *Mol. Cell. Probes.* 8:91-98, 1994). Para arginina y leucina, las modificaciones en la segunda base pueden también ser conservadoras. El término ácido nucleico se utiliza indistintamente con gen, ADNc y ARNm codificado por un gen.

35 Los polinucleótidos de la presente invención pueden estar compuestos de cualquier polirribonucleótido o polidesoxirribonucleótido, que puede ser ARN o ADN no modificado o ARN o ADN modificado. Por ejemplo, los polinucleótidos pueden estar compuestos de ADN monocatenario y bicatenario, el ADN es una mezcla de regiones monocatenarias y bicatenarias, ARN monocatenario y bicatenario, y el ARN es una mezcla de regiones monocatenarias y bicatenarias, moléculas híbridas que comprenden ADN y ARN que puede ser monocatenarias o,  
40 más normalmente, bicatenarias o una mezcla de regiones monocatenarias y bicatenarias. Además, el polinucleótido puede estar compuesto de regiones tricatenarias que comprenden ARN o ADN o ambos ARN y ADN. Un polinucleótido también puede contener una o más bases modificadas o esqueletos de ADN o ARN modificados para su estabilidad o por otros motivos. Las bases "modificadas" incluyen, por ejemplo, bases tritiladas y bases inusuales, tales como inosina. Una variedad de modificaciones puede realizarse en el ADN y ARN; de este modo,  
45 "polinucleótido" abarca formas modificadas química, enzimática o metabólicamente.

Como se utiliza en la presente memoria, la expresión "molécula de nucleasa híbrida" se refiere a polinucleótidos o polipéptidos que comprenden al menos un dominio nucleasa y al menos un dominio Fc. Las moléculas de nucleasa híbridas también se refieren como proteína o proteínas de fusión y gen o genes de fusión. Por ejemplo, en una  
50 realización, una molécula de nucleasa híbrida puede ser un polipéptido que comprende al menos un dominio Fc ligado a un dominio nucleasa, tal como DNasa y/o RNasa. Como otro ejemplo, una molécula de nucleasa híbrida puede incluir un dominio nucleasa de RNasa, un dominio enlazador y un dominio Fc. La SEQ ID NO: 161 es un ejemplo de una molécula de nucleasa híbrida. Otros ejemplos se describen con más detalle a continuación. En una realización, una molécula de nucleasa híbrida de la invención puede incluir modificaciones adicionales. En otra  
55 realización, una molécula de nucleasa híbrida puede modificarse para añadir un resto funcional (p. ej., PEG, un fármaco, o una etiqueta).

En ciertos aspectos, las moléculas de nucleasa híbridas de la invención pueden emplear uno o más "dominios enlazadores", tales como enlazadores polipeptídicos. Como se utiliza en la presente memoria, la expresión "dominio enlazador" se refiere a una secuencia que conecta dos o más dominios en una secuencia lineal. Como se utiliza en  
60 la presente memoria, el término "enlazador polipeptídico" se refiere a una secuencia peptídica o polipeptídica (p. ej., una secuencia peptídica o polipeptídica sintética) que conecta dos o más dominios en una secuencia lineal de aminoácidos de una cadena polipeptídica. Por ejemplo, enlazadores polipeptídicos pueden utilizarse para conectar un dominio nucleasa a un dominio Fc. Preferentemente, dichos enlazadores polipeptídicos pueden aportar flexibilidad a la molécula polipeptídica. En ciertas realizaciones, el enlazador polipeptídico se utiliza para conectar (p.  
65 ej., fundir genéticamente) uno o más dominios Fc y/o uno o más dominios nucleasa. Una molécula de nucleasa

híbrida de la invención puede comprender más de un dominio enlazador o enlazador peptídico.

Como se utiliza en la presente memoria, la expresión "enlazador polipeptídico gly-ser" se refiere a un péptido que consiste en los residuos de glicina y serina. Un enlazador polipéptido gly/ser a modo de ejemplo comprende la secuencia de aminoácidos Ser(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>n</sub>. En una realización, n = 1. En una realización, n = 2. En otra realización, n = 3, es decir, Ser(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>3</sub>. En otra realización, n = 4, es decir, Ser(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>. En otra realización, n = 5. En otra realización, n = 6. En otra realización, n = 7. En otra realización, n = 8. En otra realización, n = 9. En otra realización, n = 10. Otro enlazador polipéptido gly/ser a modo de ejemplo comprende la secuencia de aminoácidos Ser(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>n</sub>. En una realización, n = 1. En una realización, n = 2. En una realización preferente, n = 3. En otra realización, n = 4. En otra realización, n = 5. En otra realización, n = 6.

Como se utiliza en la presente memoria, los términos "ligado", "fusionado", o "fusión", se utilizan indistintamente. Estos términos se refieren a la combinación de dos o más elementos o componentes o dominios, por cualquier medio, incluyendo conjugación química o medios recombinantes. Los métodos de conjugación química (p. ej., utilizando agentes de reticulación heterobifuncionales) se conocen en la materia.

Como se utiliza en la presente memoria, la expresión "región Fc" se definirá como la porción de una inmunoglobulina nativa formada por los respectivos dominios Fc (o restos Fc) de sus dos cadenas pesadas.

Como se utiliza en la presente memoria, la expresión "dominio Fc" se refiere a una porción de una cadena pesada sencilla de inmunoglobulina (Ig). Como tal, el dominio Fc también puede referirse como "Ig" o "IgG." En algunas realizaciones, un dominio Fc comienza en la región bisagra justo aguas arriba del sitio de escisión de papaína y finaliza en el extremo C-terminal del anticuerpo. Por consiguiente, un dominio Fc completo comprende al menos un dominio bisagra, un dominio CH2 y un dominio CH3. En ciertas realizaciones, un dominio Fc comprende al menos uno de: un dominio bisagra (p. ej., región bisagra superior, intermedia, y/o inferior), un dominio CH2, un dominio CH3, un dominio CH4, o una variante, porción, o fragmento del mismo. En otras realizaciones, un dominio Fc comprende un dominio Fc completo (es decir, un dominio bisagra, un dominio CH2 y un dominio CH3). En una realización, un dominio Fc comprende un dominio bisagra (o porción del mismo) fusionado a un dominio CH3 (o porción del mismo). En otra realización, un dominio Fc comprende un dominio CH2 (o porción del mismo) fusionado a un dominio CH3 (o porción del mismo). En otra realización, un dominio Fc consiste en un dominio CH3 o porción del mismo. En otra realización, un dominio Fc consiste en un dominio bisagra (o porción del mismo) y un dominio CH3 (o porción del mismo). En otra realización, un dominio Fc consiste en un dominio CH2 (o porción del mismo) y un dominio CH3. En otra realización, un dominio Fc consiste en un dominio bisagra (o porción del mismo) y un dominio CH2 (o porción del mismo). En una realización, un dominio Fc carece de al menos una porción de un dominio CH2 (p. ej., la totalidad o parte de un dominio CH2). En una realización, un dominio Fc de la invención comprende al menos la porción de una molécula de Fc conocida en la materia que se requiere para la unión a FcR<sub>n</sub>. En otra realización, un dominio Fc de la invención comprende al menos la porción de una molécula de Fc conocida en la materia que se requiere para la unión a FcγR. En una realización, un dominio Fc de la invención comprende al menos la porción de una molécula de Fc conocida en la materia que se requiere para la unión a la proteína A. En una realización, un dominio Fc de la invención comprende al menos la porción de una molécula de Fc conocida en la materia que se requiere para la unión a la proteína G. Un dominio Fc se refiere en la presente memoria en general a un polipéptido que comprende la totalidad o parte del dominio Fc de una cadena pesada de inmunoglobulina. Esto incluye, entre otros, polipéptidos que comprenden todo los dominios completos CH1, bisagra, CH2, y/o CH3, así como fragmentos de dichos péptidos que comprenden solamente, p. ej., el dominio bisagra, CH2 y CH3. El dominio Fc puede derivarse a partir de una inmunoglobulina de cualquier especie y/o cualquier subtipo, incluyendo, entre otros, un anticuerpo IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgD, IgA, IgE, o IgM humana. El dominio Fc abarca moléculas variantes de Fc y Fc nativas. Al igual que con las variantes de Fc y Fc nativos, la expresión dominio Fc incluye moléculas en forma monomérica o multimérica, si se digieren del anticuerpo completo o se producen por otros medios.

Como se expone en la presente memoria, un experto en la materia entenderá que cualquier dominio Fc puede ser modificado de forma tal que varía la secuencia de aminoácidos del dominio Fc nativo de una molécula de inmunoglobulina de origen natural. En ciertas realizaciones a modo de ejemplo, el dominio Fc retiene una función efectora (p. ej., unión a FcγR).

Los dominios Fc de un polipéptido de la invención pueden derivarse de diferentes moléculas de inmunoglobulina. Por ejemplo, un dominio Fc de un polipéptido puede comprender un dominio CH2 y/o CH3 derivado de una molécula de IgG1 y una región bisagra derivada de una molécula de IgG3. En otro ejemplo, un dominio Fc puede comprender una región bisagra química derivada, en parte, de una molécula de IgG1 y, en parte, de una molécula de IgG3. En otro ejemplo, un dominio Fc puede comprender una bisagra química derivada, en parte, de una molécula de IgG1 y, en parte, de una molécula de IgG4.

Una secuencia de polipéptidos o aminoácidos "derivada de" un polipéptido o proteína designado se refiere al origen del polipéptido. Preferentemente, la secuencia de polipéptidos o aminoácidos que se deriva de una secuencia particular tiene una secuencia de aminoácidos que es esencialmente idéntica a la secuencia o una porción de la misma, en la que la porción consiste en al menos 10-20 aminoácidos, preferentemente al menos 20-30 aminoácidos, más preferentemente al menos 30-50 aminoácidos, o que es de otra manera identificable para un experto en la

materia por tener su origen en la secuencia.

Los polipéptidos derivados de otro péptido pueden tener una o más mutaciones en relación con el polipéptido de partida, p. ej., uno o más residuos de aminoácidos que han sido sustituidos con otro residuo de aminoácidos o que tiene una o más inserciones o deleciones de residuos de aminoácidos.

Un polipéptido puede comprender una secuencia de aminoácidos que es de origen no natural. Dichas variantes tienen necesariamente menos del 100 % de identidad de secuencia o similitud con las moléculas de nucleasa híbridas de partida. En una realización preferente, la variante tendrá una secuencia de aminoácidos de aproximadamente 75 % a menos del 100 % de identidad de secuencia de aminoácidos o similitud con la secuencia de aminoácidos del polipéptido de partida, más preferentemente de aproximadamente 80 % a menos del 100 %, más preferentemente de aproximadamente 85 % a menos del 100 %, más preferentemente de aproximadamente 90 % a menos del 100 % (p. ej., 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o, 99 %) y más preferentemente de aproximadamente 95 % a menos del 100 %, p. ej., sobre la longitud de la molécula variante.

En una realización, existe una diferencia de aminoácidos entre una secuencia polipeptídica de partida y la secuencia derivada de la misma. La identidad o similitud con respecto a esta secuencia se define en la presente memoria como el porcentaje de residuos de aminoácidos en la secuencia candidata que es idéntico (es decir, mismo residuo) con los residuos de aminoácidos de partida, después de alinear las secuencias e introducir huecos, si es necesario, para conseguir el porcentaje máximo de identidad de secuencias.

En una realización, un polipéptido de la invención consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre la Tabla 2 y variantes funcionalmente activas de la misma. En una realización, un polipéptido incluye una secuencia de aminoácidos al menos 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % idéntica a una secuencia de aminoácidos expuesta en la Tabla 2. En una realización, un polipéptido incluye una secuencia de aminoácidos contiguos al menos 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % idéntica a una secuencia de aminoácidos contiguos expuesta en la Tabla 2. En una realización, un polipéptido incluye una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 200, 300, 400, o 500 (o cualquier número entero en estos números) aminoácidos contiguos de una secuencia de aminoácidos expuesta en la Tabla 2.

En una realización, los péptidos de la invención se codifican por una secuencia nucleotídica. Las secuencias nucleotídicas de la invención pueden ser útiles para una serie de aplicaciones, incluyendo: clonación, terapia génica, expresión y purificación de proteínas, introducción de mutaciones, vacunación con ADN de un huésped en necesidad del mismo, generación de anticuerpos para, p. ej., inmunización pasiva, PCR, generación de cebadores y sondas, diseño y generación de ARNip (véase, p. ej., la web de Dharmacon siDesign), y similares. En una realización, la secuencia nucleotídica de la invención comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, una secuencia nucleotídica seleccionada entre la Tabla 2. En una realización, una secuencia nucleotídica incluye una secuencia nucleotídica al menos 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % idéntica a una secuencia nucleotídica expuesta en la Tabla 2. En una realización, una secuencia nucleotídica incluye una secuencia nucleotídica contigua al menos 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % idéntica a una secuencia nucleotídica contigua expuesta en Tabla 2. En una realización, una secuencia nucleotídica incluye una secuencia nucleotídica que tiene al menos 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 200, 300, 400, o 500 (o cualquier número entero en estos números) nucleótidos contiguos de una secuencia nucleotídica expuesta en la Tabla 2.

Las moléculas de nucleasa híbridas preferentes de la invención comprenden una secuencia (p. ej., al menos un dominio Fc) derivada de una secuencia de inmunoglobulina humana. No obstante, las secuencias desveladas pueden comprender una o más secuencias de otra especie de mamífero. Por ejemplo, un dominio Fc o dominio nucleasa de primate puede incluirse en la secuencia del sujeto. Alternativamente, uno o más aminoácidos murinos pueden estar presentes en un polipéptido. En algunas realizaciones, las secuencias polipeptídicas de la divulgación no son inmunogénicas y/o han reducido su inmunogenicidad.

Un experto en la materia también entenderá que las moléculas de nucleasa híbridas de la invención pueden alterarse de manera tal que varían la secuencia de las secuencias de origen natural o nativas de las que se derivaron, al tiempo que retienen la actividad deseable de las secuencias nativas. Por ejemplo, pueden efectuarse sustituciones de nucleótidos o de aminoácidos que conducen a sustituciones conservadoras o cambios en residuos de aminoácidos "no esenciales". Una molécula de ácido nucleico aislada que codifica una variante no natural de una molécula de nucleasa híbrida derivada de una inmunoglobulina (p. ej., un dominio Fc) puede crearse introduciendo una o más sustituciones, adiciones o deleciones de nucleótidos en la secuencia nucleotídica de la inmunoglobulina de manera tal que una o más sustituciones, adiciones o deleciones de aminoácidos se introducen en la proteína codificada. Las mutaciones pueden introducirse por técnicas convencionales, tales como mutagénesis dirigida al sitio y mutagénesis mediada por PCR.



Las moléculas de nucleasa híbridas peptídicas de la invención pueden comprender sustituciones de aminoácidos conservadores en uno o más residuos de aminoácidos, p. ej., en residuos de aminoácidos esenciales o no esenciales. Una "sustitución de aminoácidos conservadores" es aquella en la que el residuo de aminoácidos se reemplaza con un residuo de aminoácidos que tiene una cadena lateral similar. Las familias de residuos de aminoácidos que tienen cadenas laterales similares se han definido en la materia, incluyendo cadenas laterales básicas (p. ej., lisina, arginina, histidina), cadenas laterales ácidas (p. ej., ácido aspártico, ácido glutámico), cadenas laterales polares no cargadas (p. ej., glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, tirosina, cisteína), cadenas laterales no polares (p. ej., alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano), cadenas laterales ramificadas en beta (por ejemplo, treonina, valina, isoleucina) y cadenas laterales aromáticas (p. ej., tirosina, fenilalanina, triptófano, histidina). De este modo, un residuo de aminoácidos no esenciales en un polipéptido de unión se reemplaza preferentemente con otro residuo de aminoácidos de la misma familia de cadena lateral. En otra realización, una variable de cadena de aminoácidos puede reemplazarse con una variable de cadena estructuralmente similar que difiere en el orden y/o composición de los miembros de la familia de cadena lateral. Alternativamente, en otra realización, pueden introducirse mutaciones aleatoriamente a lo largo de la totalidad o parte de una secuencia codificante, tal como mediante mutagénesis de saturación, y los mutantes resultantes pueden incorporarse en los polipéptidos de unión de la invención e identificarse sistemáticamente por su capacidad para unirse a la diana deseada.

El término "mejorar" se refiere a cualquier resultado terapéuticamente beneficioso en el tratamiento de un estado de enfermedad, p. ej., un estado de enfermedad autoinmunitaria (por ejemplo, LES), incluyendo profilaxis, disminución en la gravedad o progresión, remisión, o cura del mismo.

La expresión "*in situ*" se refiere a procesos que ocurren en una célula viva que crece separada de un organismo vivo, p. ej., que crece en un cultivo tisular.

La expresión "*in vivo*" se refiere a procesos que ocurren en un organismo vivo.

El término "mamífero" o "sujeto" o "paciente", como se utiliza en la presente invención, incluye tanto seres humanos como no humanos e incluye, entre otros, seres humanos, primates no humanos, caninos, felinos, murinos, bovinos, equinos, y porcinos.

El término porcentaje de "identidad", en el contexto de dos o más secuencias de ácidos nucleicos o de polipéptidos, se refiere a dos o más secuencias o subsecuencias que tienen un porcentaje especificado de nucleótidos o residuos de aminoácidos que son los mismos, cuando se comparan y alinean para la máxima correspondencia, como se mide utilizando uno de los algoritmos de comparación de secuencias descritos a continuación (p. ej., BLASTP y BLASTN u otros algoritmos disponibles para los expertos) o mediante inspección visual. Dependiendo de la aplicación, el porcentaje de "identidad" puede existir sobre una región de la secuencia que compara, p. ej., más de un dominio funcional, o, alternativamente, existe sobre la longitud completa de las dos secuencias a comparar.

Para la comparación de secuencias, normalmente una secuencia actúa como secuencia de referencia con la que se comparan las secuencias de ensayo. Cuando se utiliza un algoritmo de comparación de secuencias, las secuencias de ensayo y de referencia se introducen en un ordenador, las coordenadas posteriores se designan, si es necesario, y se designan los parámetros del programa de algoritmo de secuencias. El algoritmo de comparación de secuencias calcula entonces el porcentaje de identidad de secuencias para la secuencia o secuencias de ensayo con respecto a la secuencia de referencia, en función de los parámetros del programa designados.

El alineamiento óptimo de secuencias para su comparación puede llevarse a cabo, p. ej., mediante el algoritmo de homología local de Smith y Waterman, *Adv. Appl. Math.* 2:482 (1981), mediante el algoritmo de alineamiento de homología de Needleman y Wunsch, *J. Mol. Biol.* 48:443 (1970), mediante la búsqueda del método de similitud de Pearson y Lipman, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU.* 85:2444 (1988), mediante implementaciones computarizadas de estos algoritmos (GAP, BESTFIT, FASTA y TFASTA en el paquete de programas de Wisconsin Genetics, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wis.), o mediante inspección visual (véase en general Ausubel *et al.*, *infra*).

Un ejemplo de un algoritmo que es adecuado para determinar el porcentaje de identidad de secuencia y la similitud de secuencias es el algoritmo BLAST, que se describe en Altschul *et al.*, *J. Mol. Biol.* 215:403-410 (1990). El software para realizar análisis BLAST está disponible públicamente a través de la web del Centro Nacional para la Información Biotecnológica.

La expresión "cantidad suficiente" significa una cantidad suficiente para producir un efecto deseado, p. ej., una cantidad suficiente para modular la agregación de proteínas en una célula.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad que es eficaz para mejorar un síntoma de una enfermedad. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una "cantidad profilácticamente eficaz" cuando la profilaxis puede considerarse terapia.

Cabe señalar que, al igual que se utiliza en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular de "un", "una" y "el", "la" incluyen referentes en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

## Composiciones

5

### Moléculas de nucleasa híbridas

En algunas realizaciones, una composición incluye una molécula de nucleasa híbrida. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida incluye un dominio nucleasa ligado operativamente a un dominio Fc. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida incluye un dominio nucleasa ligado a un dominio Fc. En algunas realizaciones, la molécula de nucleasa híbrida es una proteína nucleasa. En algunas realizaciones, la molécula de nucleasa híbrida es un polinucleótido de nucleasa.

En algunas realizaciones, el dominio nucleasa se liga al dominio Fc por un dominio enlazador. En algunas realizaciones, el dominio enlazador es un péptido enlazador. En algunas realizaciones, el dominio enlazador es un nucleótido enlazador. En algunas realizaciones, la molécula de nucleasa híbrida incluye una molécula líder, p. ej., un péptido líder. En algunas realizaciones, la molécula líder es un péptido líder situado en el extremo N-terminal del dominio nucleasa. En algunas realizaciones, la molécula de nucleasa híbrida incluirá un codón de terminación. En algunas realizaciones, el codón de terminación se encontrará en el extremo C-terminal del dominio Fc.

En algunas realizaciones, la molécula de nucleasa híbrida incluye además un segundo dominio nucleasa. En algunas realizaciones, el segundo dominio nucleasa se liga al dominio Fc por un segundo dominio enlazador. En algunas realizaciones, el segundo dominio enlazador se encontrará en el extremo C-terminal del dominio Fc. La Figura 12 muestra al menos una realización de una molécula de nucleasa híbrida. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida incluye una secuencia mostrada en la Tabla 2.

En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida es una molécula de RNasa o molécula de DNasa o una molécula multienzimática (p. ej., RNasa y DNasa o dos nucleasas de ARN o ADN con diferente especificidad para un sustrato) unida a un dominio Fc que se une específicamente a complejos inmunitarios extracelulares. En algunas realizaciones, el dominio Fc no se une eficazmente a receptores Fcγ. En un aspecto, la molécula de nucleasa híbrida no se une eficazmente a C1q. En otros aspectos, la molécula de nucleasa híbrida comprende un dominio Fc en la región marco de IgG1. En otros aspectos, la molécula de nucleasa híbrida comprende además mutaciones en los dominios bisagra, CH2 y/o CH3. En otros aspectos, las mutaciones son P238S, P331S o N297S, y pueden incluir mutaciones en una o más de tres cisteínas bisagra. En algunos de estos aspectos, las mutaciones en una o más de tres cisteínas bisagra pueden ser SCC o SSS. En otros aspectos, las moléculas contienen la bisagra SCC, pero por lo demás son de tipo natural para los dominios CH2 y CH3 de Fc de IgG1 humana, y se unen eficazmente a receptores Fc, lo que facilita la captación de la molécula de nucleasa híbrida en el compartimento endocítico de las células a las que se unen. En otros aspectos, la molécula tiene una actividad contra los sustratos de ARN monocatenario y/o bicatenario.

En algunos aspectos, la actividad de la molécula de nucleasa híbrida es detectable *in vitro* y/o *in vivo*. En algunos aspectos, la molécula de nucleasa híbrida se une a una célula, a una célula maligna, o a una célula cancerosa e interfiere con su actividad biológica.

En otro aspecto, se proporciona una molécula de RNasa multifuncional que se une a otra enzima o anticuerpo con especificidad de unión, tal como scFv orientado selectivamente a ARN o a un segundo dominio nucleasa con las mismas o diferentes especificidades que el primer dominio.

En otro aspecto, se proporciona una molécula de DNasa multifuncional que se une a otra enzima o anticuerpo con especificidad de unión, tal como scFv orientado selectivamente a ADN o a un segundo dominio nucleasa con las mismas o diferentes especificidades que el primer dominio.

En otro aspecto, una molécula de nucleasa híbrida se adapta para prevenir o tratar una enfermedad o trastorno en un mamífero mediante la administración de una molécula de nucleasa híbrida unida a una región Fc, en una cantidad terapéuticamente eficaz al mamífero en necesidad del mismo, en el que la enfermedad se previene o se trata. En otros aspectos, la enfermedad o trastorno es una enfermedad autoinmunitaria o cáncer. En algunos de estos aspectos, la enfermedad autoinmunitaria es diabetes mellitus dependiente de insulina, esclerosis múltiple, encefalomielite autoinmune experimental, artritis reumatoide, artritis autoinmune experimental, miastenia gravis, tiroiditis, una forma experimental de uveorretinitis, tiroiditis de Hashimoto, mixedema primario, tirotoxicosis, anemia perniciosa, gastritis atrófica autoinmune, enfermedad de Addison, menopausia prematura, infertilidad masculina, diabetes juvenil, síndrome de Goodpasture, pénfigo vulgar, penfigoide, oftalmía simpática, uveítis facogénica, anemia hemolítica autoinmune, leucopenia idiopática, cirrosis biliar primaria, hepatitis Hbs-ve crónica activa, cirrosis criptogénica, colitis ulcerosa, síndrome de Sjogren, esclerodermia, granulomatosis de Wegener, polimiositis, dermatomiositis, LE discoide, lupus eritematoso sistémico, y enfermedad del tejido conectivo.

65

5 En algunas realizaciones, las dianas de la actividad enzimática de RNasa de las moléculas de nucleasa híbridas de RNasa son principalmente extracelulares, que consisten en, p. ej., ARN contenido en complejos inmunitarios con autoanticuerpo anti-RNP y el ARN se expresa en la superficie de las células sometidas a apoptosis. En algunas realizaciones, la molécula de nucleasa híbrida de RNasa está activa en el entorno ácido de las vesículas endocíticas. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida de RNasa incluye un dominio Fc de tipo natural (tn) con el fin de permitir, p. ej., que la molécula se una a FcR y entre en el compartimento endocítico a través de la vía de entrada utilizada por complejos inmunitarios. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida de RNasa que incluye un dominio Fc tn se adapta para que sea activa tanto extracelularmente como en el entorno endocítico (en el que puede expresarse TLR7). En algunos aspectos, esto permite que una molécula de nucleasa híbrida de RNasa que incluye un dominio Fc tn detenga la señalización de TLR7 a través de complejos inmunitarios previamente envueltos o por ARNs que activan TLR7 después de la infección viral. En algunas realizaciones, la RNasa tn de una molécula de nucleasa híbrida de RNasa no es resistente a la inhibición por un inhibidor citoplásmico de RNasa. En algunas realizaciones, la RNasa tn de una molécula de nucleasa híbrida de RNasa no está activa en el citoplasma de una célula.

10

15 En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida que incluye un dominio Fc tn se utiliza para la terapia de una enfermedad autoinmunitaria, por ejemplo, LES.

20 En algunas realizaciones, se aumenta la unión del Fc dominio a un receptor Fc (FcR), p. ej., por alteraciones de glicosilación y/o cambios en la secuencia de aminoácidos. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida tiene una o más alteraciones de Fc que aumentan la unión FcR.

25 Se prevén formas alternativas para la construcción de una molécula de nucleasa híbrida unida a un dominio Fc. En algunas realizaciones, la orientación de dominio puede alterarse para construir una molécula de Ig-RNasa o una molécula de Ig-DNasa o una molécula de RNasa-Ig o una molécula de RNasa-Ig que retiene la unión de FcR y tiene dominios nucleasa activos.

30 En algunas realizaciones, las moléculas de nucleasa híbridas de DNasa incluyen un dominio Fc tn que puede permitir, p. ej., que las moléculas se sometan a endocitosis después de la unión de FcR. En algunas realizaciones, las moléculas de nucleasa híbridas de DNasa pueden ser activas hacia los complejos inmunitarios extracelulares que contienen ADN, p. ej., ya sea en forma soluble o depositado como complejos insolubles.

35 En algunas realizaciones, las moléculas de nucleasa híbridas incluyen tanto DNasa como RNasa. En algunas realizaciones, estas moléculas de nucleasa híbridas pueden mejorar la terapia de LES puesto que pueden, p. ej., digerir los complejos inmunitarios que contienen ARN, ADN, o una combinación de ARN y ADN; y cuando incluyen además un dominio Fc tn, son activas tanto extracelularmente como en el compartimento endocítico en el que pueden localizarse TLR7 y TLR9.

40 En algunas realizaciones, los dominios enlazadores incluyen 3, 4 o 5 variantes (gly4ser) que alteran la longitud del enlazador por progresiones de 5 aminoácidos. En otra realización, un dominio enlazador es de aproximadamente 18 aminoácidos de longitud e incluye un sitio de glicosilación ligado a N, que puede ser sensible a la escisión por proteasas *in vivo*. En algunas realizaciones, un sitio de glicosilación ligado a N puede proteger las moléculas de nucleasa híbridas de la escisión en el dominio enlazador. En algunas realizaciones, un sitio de glicosilación ligado a N puede ayudar en la separación del plegado de dominios funcionales independientes separados por el dominio enlazador.

45

50 En algunas realizaciones, las moléculas de nucleasa híbridas pueden incluir dominios Fc de IgG1 humana mutantes y/o de tipo natural. En algunas realizaciones, las moléculas de nucleasa híbridas pueden expresarse a partir de transfecciones transitorias de COS y CHO estables. En algunas realizaciones, la unión CD80/86 y la actividad de RNasa se conservan en una molécula de nucleasa híbrida. En algunas realizaciones, las moléculas de nucleasa híbridas incluyen construcciones DNasa1L3-Ig-enlazador-RNasa. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida incluye una construcción DNasa1-Ig-enlazador-RNasa o una construcción RNasa-Ig-enlazador-DNasa. En algunas realizaciones, las uniones de fusión entre dominios enzimáticos y los otros dominios de la molécula de nucleasa híbrida se optimizan.

55

60 En algunas realizaciones, las moléculas de nucleasa híbridas incluyen moléculas de nucleasa híbridas DNasa-Ig y/o moléculas de nucleasa híbridas DNasa-RNasa híbrida.

65 En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida incluye TREX1. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida TREX1 puede digerir cromatina. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida TREX1 se expresa por una célula. En algunas realizaciones, la molécula de nucleasa híbrida expresada incluye TREX-1 murino y un dominio Fc (tn o mutante) murino. En algunas realizaciones, un dominio enlazador de 20-25 aminoácidos (aa) entre TREX1 y la bisagra de IgG puede ser necesario para permitir la actividad de DNasa. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida con un dominio enlazador de 15 aa no está activa. En algunas realizaciones, el uso de los dominios enlazadores de 20 y 25 aminoácidos (además de 2 o más aminoácidos para incorporar sitios de restricción) da lugar a la actividad funcional medida por la digestión de la cromatina. En

algunas realizaciones, una región hidrófoba de aproximadamente 72 aa puede ser eliminada desde el extremo COOH de TREX-1 antes de la fusión con el dominio Fc por el dominio enlazador. En algunas realizaciones, una versión de dominio enlazador de 20 aminoácidos de la molécula de nucleasa híbrida exhibe altos niveles de expresión en comparación con los controles y/u otras moléculas de nucleasa híbridas. En algunas realizaciones, los ensayos enzimáticos cinéticos se utilizan para comparar la actividad enzimática de las moléculas de nucleasa híbridas y controles de una manera cuantitativa.

En algunas realizaciones, una optimización adicional de la unión de fusión elegida para el truncamiento de una enzima TREX1 puede utilizarse para mejorar la expresión de las moléculas de nucleasa híbridas.

En algunas realizaciones, la molécula de nucleasa híbrida incluye una molécula de nucleasa híbrida de dominio Fc que incluye TREX1-enlazador-Ig humana con dominios enlazadores de 20 y/o 25 aa. En algunas realizaciones, el dominio o los dominios enlazadores son variantes de un casete (gly4ser)<sup>4</sup> o (gly4ser)<sup>5</sup> con uno o más sitios de restricción unidos para su incorporación en la construcción de moléculas de nucleasa híbridas. En algunas realizaciones, debido a la dimerización cabeza-cola puede corregirse para la actividad enzimática TREX1; puede utilizarse un dominio enlazador flexible mayor para facilitar el plegado apropiado.

En algunas realizaciones, la molécula de nucleasa híbrida es una molécula de nucleasa híbrida que incluye TREX1 en tándem. En algunas realizaciones, un método alternativo para facilitar el plegado cabeza-cola de TREX1 es generar una molécula de nucleasa híbrida de TREX1-TREX1-Ig híbrido que incorpora dos dominios TREX1 en tándem, seguido por un dominio enlazador y un dominio Fc de Ig. En algunas realizaciones, el posicionamiento de casetes de TREX1 de una manera cabeza-cola puede corregirse para el plegado cabeza-cola en cualquiera de los brazos de la inmunoenzima e introducir un único dominio funcional que incluye TREX1 en cada brazo de la molécula. En algunas realizaciones, cada inmunoenzima de una molécula de nucleasa híbrida tiene dos enzimas TREX1 funcionales unidas a un único dominio Fc de IgG.

En algunas realizaciones, la molécula de nucleasa híbrida incluye TREX1-enlazador1-Ig-enlazador2-RNasa.

En algunas realizaciones, la molécula de nucleasa híbrida incluye RNasa-Ig-enlazador-TREX1. En algunas realizaciones, los casetes se derivan de la fusión de amino y carboxilo de cada enzima para su incorporación en las moléculas de nucleasa híbridas en las que se invierte la configuración enzimática. En algunas realizaciones, la enzima RNasa exhibe actividad funcional comparable independientemente de su posición en las moléculas de nucleasa híbridas. En algunas realizaciones, las moléculas de nucleasa híbridas alternativas pueden diseñarse para ensayar si una configuración particular demuestra la mejora de la expresión y/o función de los componentes de molécula de nucleasa híbrida.

En algunas realizaciones, la molécula de nucleasa híbrida incluye 1L3-Ig. En algunas realizaciones, la 1L3 DNasa se construye a partir de una secuencia murina y se expresa. En algunas realizaciones, la enzima está activa. En algunas realizaciones, una nucleasa híbrida que incluye 1L3 DNasa-Ig-RNasa murina se construye y se expresa. En algunas realizaciones, la molécula incluye 1L3-Ig humana, 1L3-Ig-RNasa humana, y/o RNasa-Ig-1L3 humana.

En algunas realizaciones, las moléculas de nucleasa híbridas incluyen DNasa1-Ig. En algunas realizaciones, un alelo variante de origen natural, A114F, que muestra la sensibilidad reducida a actina se incluye en una molécula de nucleasa híbrida que incluye DNasa1-Ig. En algunas realizaciones, esta mutación se introduce en una molécula de nucleasa híbrida para generar un derivado más estable de la DNasa1 humana. En algunas realizaciones, se fabrica un DNasa1-enlazador-Ig que contiene un dominio enlazador de 20 o 25 aa. En algunas realizaciones, las moléculas de nucleasa híbridas incluyen RNasa-Ig-enlazador-DNasa1 en las que se encuentra el dominio DNasa1 en el lado COOH del dominio Fc de Ig. En algunas realizaciones, se fabrican moléculas de nucleasa híbridas que incorporan DNasa1 e incluyen: DNasa1-enlazador-Ig-enlazador2-RNasa, y/o RNasa-Ig-enlazador-DNasa1.

Otro aspecto de la presente divulgación es el uso de métodos de terapia génica para tratar o prevenir trastornos, enfermedades y afecciones con una o más moléculas de nucleasa híbridas. Los métodos de terapia génica se refieren a la introducción de secuencias de ácido nucleico de la molécula de nucleasa híbrida (ADN, ARN y ADN o ARN antisentido) en un animal para conseguir la expresión del polipéptido o polipéptidos de la presente invención. Este método puede incluir la introducción de uno o más polinucleótidos que codifican un polipéptido de la molécula de nucleasa híbrida de la presente invención ligada operativamente a un promotor y otros elementos genéticos necesarios para la expresión del polipéptido por el tejido diana.

En aplicaciones de terapia génica, los genes de moléculas de nucleasa híbridas se introducen en células con el fin de conseguir la síntesis *in vivo* de un producto genético terapéuticamente eficaz. La "terapia génica" incluye las terapias génicas convencionales en las que se consigue un efecto duradero mediante un único tratamiento, y la administración de agentes terapéuticos génicos, que implica la administración única o administración repetida de un ADN o ARNm terapéuticamente eficaz. Los oligonucleótidos pueden modificarse para potenciar su captación, p. ej., mediante la sustitución de sus grupos fosfodiéster cargados negativamente con grupos no cargados.

Dominios Fc

En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida incluye un dominio Fc. Los dominios Fc útiles para producir las moléculas de nucleasa híbridas de la presente invención pueden obtenerse a partir de una serie de fuentes diferentes. En realizaciones preferentes, un dominio Fc de la molécula de nucleasa híbrida se deriva de una inmunoglobulina humana. Se entiende, sin embargo, que el dominio Fc puede derivarse de una inmunoglobulina de otra especie de mamífero, incluyendo, por ejemplo, especies roedoras (p. ej. un ratón, rata, conejo, conejillo de indias) o primates no humanos (p. ej., chimpancé, macaco). Además, el dominio Fc de la molécula de nucleasa híbrida o porción del mismo puede derivarse de cualquier clase de inmunoglobulina, incluyendo IgM, IgG, IgD, IgA e IgE, y cualquier isotipo de inmunoglobulina, incluyendo IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. En una realización preferente, se utiliza el isotipo humano IgG1.

Una variedad de secuencias génicas del dominio Fc (p. ej., secuencias génicas de la región constante humana) se disponen en forma de depósitos accesibles al público. Los dominios de la región constante que comprenden una secuencia del dominio Fc pueden seleccionarse por tener una función efectora particular (o carecer de una función efectora particular) o con una modificación particular para reducir la inmunogenicidad. Muchas secuencias de anticuerpos y genes que codifican al anticuerpo se han publicado y las secuencias del dominio Fc adecuadas (p. ej., secuencias de bisagra, CH2 y/o CH3, o porciones de las mismas) pueden derivarse de estas secuencias utilizando técnicas reconocidas en la materia. El material genético obtenido utilizando cualquiera de los métodos anteriores puede entonces alterarse o sintetizarse para obtener polipéptidos de la presente invención. Se apreciará además que el alcance de esta invención abarque alelos, variantes y mutaciones de las secuencias de ADN de la región constante.

Las secuencias del dominio Fc pueden clonarse, p. ej., utilizando la reacción en cadena de la polimerasa y los cebadores que se seleccionan para amplificar el dominio de interés. Para clonar una secuencia del dominio Fc a partir de un anticuerpo, el ARNm puede aislarse del hibridoma, bazo o células linfáticas, transcribirse de forma inversa en el ADN, y los genes de anticuerpos se amplifican por PCR. Los métodos de amplificación por PCR se describen con detalle en las patentes de Estados Unidos n.º 4.683.195; 4.683.202; 4.800.159; 4.965.188; y en, p. ej., "PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications" Innis *et al.* eds., Academic Press, San Diego, Calif. (1990); Ho *et al.* 1989. *Gene* 77:51; Horton *et al.* 1993. *Methods Enzymol.* 217:270). La PCR puede ser iniciada por cebadores de la región constante consenso o mediante cebadores más específicos basados en las secuencias de ADN de cadena pesada y ligera y de aminoácidos publicadas. Como se ha discutido anteriormente, la PCR también se puede utilizar para aislar clones de ADN que codifican las cadenas pesadas y ligeras del anticuerpo. En este caso, las bibliotecas pueden identificarse sistemáticamente por cebadores consenso o sondas homólogas mayores, tales como sondas de región constante de ratón. Numerosos conjuntos de cebadores adecuados para la amplificación de genes de anticuerpos se conocen en la materia (p. ej., cebadores en 5' basados en la secuencia del extremo N-terminal de los anticuerpos purificados (Benhar y Pastan. 1994. *Protein Engineering* 7:1509); amplificación rápida de los extremos de ADNc (Ruberti, F. *et al.* 1994. *J. Immunol. Methods* 173:33); secuencias líder del anticuerpo (Larrick *et al.* 1989 *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 160:1250). La clonación de secuencias de anticuerpos se describe adicionalmente en Newman *et al.*, patente de Estados Unidos n.º 5.658.570, presentada el 25 de enero de 1995.

Las moléculas de nucleasa híbridas de la invención pueden comprender uno o más dominios Fc (p. ej., 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o más dominios Fc). En una realización, los dominios Fc pueden ser de diferentes tipos. En una realización, al menos un dominio Fc presente en la molécula de nucleasa híbrida comprende un dominio bisagra o porción del mismo. En otra realización, la molécula de nucleasa híbrida de la invención comprende al menos un dominio Fc que comprende al menos un dominio CH2 o porción del mismo. En otra realización, la molécula de nucleasa híbrida de la invención comprende al menos un dominio Fc que comprende al menos un dominio CH3 o porción del mismo. En otra realización, la molécula de nucleasa híbrida de la invención comprende al menos un dominio Fc que comprende al menos un dominio CH4 o porción del mismo. En otra realización, la molécula de nucleasa híbrida de la invención comprende al menos un dominio Fc que comprende al menos un dominio bisagra o porción del mismo y al menos un dominio CH2 o porción del mismo (p. ej., en la orientación bisagra-CH2). En otra realización, la molécula de nucleasa híbrida de la invención comprende al menos un dominio Fc que comprende al menos un dominio CH2 o porción del mismo y al menos un dominio CH3 o porción del mismo (p. ej., en la orientación CH2-CH3). En otra realización, la molécula de nucleasa híbrida de la invención comprende al menos un dominio Fc que comprende al menos un dominio bisagra o porción del mismo, al menos un dominio CH2 o porción del mismo, y al menos un dominio CH3 o porción del mismo, por ejemplo en la orientación bisagra-CH2-CH3, bisagra-CH3-CH2, o CH2-CH3-bisagra.

En ciertas realizaciones, la molécula de nucleasa híbrida comprende al menos una región Fc completa derivada de una o más cadenas pesada de inmunoglobulinas (p. ej., un dominio Fc que incluye los dominios bisagra, CH2 y CH3 aunque estos no tienen que derivarse del mismo anticuerpo). En otras realizaciones, la molécula de nucleasa híbrida comprende al menos dos dominios Fc completos derivados de una o más cadenas pesadas de inmunoglobulina. En realizaciones preferentes, el dominio Fc completo se deriva de una cadena pesada de inmunoglobulina IgG humana (p. ej., IgG1 humana).

En otra realización, una molécula de nucleasa híbrida de la invención comprende al menos un dominio Fc que comprende un dominio CH3 completo. En otra realización, una molécula de nucleasa híbrida de la invención comprende al menos un dominio Fc que comprende un dominio CH2 completo. En otra realización, una molécula de nucleasa híbrida de la invención comprende al menos un dominio Fc que comprende al menos un dominio CH3, y al menos uno de una región bisagra, y un dominio CH2. En una realización, una molécula de nucleasa híbrida de la invención comprende al menos un dominio Fc que comprende un dominio bisagra y CH3. En otra realización, una molécula de nucleasa híbrida de la invención comprende al menos un dominio Fc que comprende un dominio bisagra, CH2 y CH3. En realizaciones preferentes, el dominio Fc se deriva de una cadena pesada de inmunoglobulina IgG humana (p. ej., IgG1 humana).

Los dominios de región constante o porciones de los mismos que componen un dominio Fc de una molécula de nucleasa híbrida de la invención pueden derivarse de diferentes moléculas de inmunoglobulina. Por ejemplo, un polipéptido de la invención puede comprender un dominio CH2 o porción del mismo derivado de una molécula de IgG1 y una región CH3 o porción de la misma derivada de una molécula de IgG3. En otro ejemplo, una molécula de nucleasa híbrida puede comprender un dominio Fc que comprende un dominio bisagra derivado, en parte, de una molécula de IgG1 y, en parte, de una molécula de IgG3. Como se expone en la presente invención, un experto en la materia entenderá que un dominio Fc puede ser alterado de tal forma que varíe la secuencia de aminoácidos de una molécula de anticuerpo de origen natural.

En otra realización, una molécula de nucleasa híbrida de la invención comprende uno o más dominios Fc truncados que son, no obstante, suficientes para conferir propiedades de unión del receptor Fc (FcR) a la región Fc. De este modo, un dominio Fc de una molécula de nucleasa híbrida de la invención puede comprender o consistir en una porción de unión a FcRn. Las porciones de unión a FcRn pueden derivarse de las cadenas pesadas de cualquier isotipo, incluyendo IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. En una realización, se utiliza una porción de unión a FcRn de un anticuerpo del isotipo humano IgG1. En otra realización, se utiliza una porción de unión a FcRn de un anticuerpo de isotipo humano IgG4.

En una realización, una molécula de nucleasa híbrida de la invención carece de uno o más dominios de región constante de una región Fc completa, es decir, se delecionan parcial o totalmente. En ciertas realizaciones, las moléculas de nucleasa híbridas de la invención carecerán de un dominio CH2 completo (construcciones  $\Delta$ CH2). Los expertos en la materia apreciarán que tales construcciones pueden resultar preferentes debido a las propiedades reguladoras del dominio CH2 de la tasa catabólica del anticuerpo. En ciertas realizaciones, las moléculas de nucleasa híbridas de la invención comprenden regiones Fc delecionadas en el dominio CH2 derivadas de un vector (p. e., de IDEC Pharmaceuticals, San Diego) que codifican un dominio de región constante de IgG1 humana (véase, p. ej., el documento WO 02/060955A2 y el documento WO02/096948A2). Este vector a modo de ejemplo se modifica por ingeniería genética para delecionar el dominio CH2 y proporcionar un vector sintético que expresa una región constante de IgG1 delecionada en el dominio. Se observará que estas construcciones a modo de ejemplo están modificadas por ingeniería genética preferentemente para fusionar el dominio CH3 de unión directamente a una región bisagra del respectivo dominio Fc.

En otras construcciones, puede ser deseable proporcionar un espaciador peptídico entre uno o más dominios Fc constituyentes. Por ejemplo, un espaciador peptídico puede colocarse entre una región bisagra y un dominio CH2 y/o entre un dominio CH2 y CH3. Por ejemplo, las construcciones compatibles podrían expresarse cuando se haya delecionado el dominio CH2 y el dominio CH3 restante (sintético o no sintético) se una a la región bisagra con un espaciador peptídico de 1-20, 1-10, o 1-5 aminoácidos. Tal espaciador peptídico puede añadirse, por ejemplo, para asegurar que los elementos reguladores del dominio de la región constante permanezcan libres y accesibles o que la región bisagra siga siendo flexible. Preferentemente, cualquier péptido enlazador compatible con la presente invención será relativamente no inmunogénico y no impedirá el plegado apropiado de Fc.

#### Cambios en los aminoácidos de Fc

En ciertas realizaciones, un dominio Fc empleado en una molécula de nucleasa híbrida de la invención se altera, p. ej., mediante la mutación de aminoácidos (p. ej., adición, delección o sustitución). Como se utiliza en la presente memoria, la expresión "variante del dominio Fc" se refiere a un dominio Fc que tiene al menos una sustitución de aminoácidos en comparación con Fc de tipo natural del que se deriva el dominio Fc. Por ejemplo, cuando el dominio Fc se deriva de un anticuerpo de IgG1 humana, una variante comprende al menos una mutación de aminoácidos (p. ej., sustitución) en comparación con un aminoácido de tipo natural en la posición correspondiente de la región Fc de IgG1 humana.

La sustitución o sustituciones de aminoácidos de una variante Fc pueden situarse en una posición en el dominio Fc referida según corresponda al número de porción que ese residuo daría en una región Fc en un anticuerpo.

En una realización, la variante Fc comprende una sustitución en una posición de aminoácidos situada en un dominio bisagra o porción del mismo. En otra realización, la variante Fc comprende una sustitución en una posición de aminoácidos situada en un dominio CH2 o porción del mismo. En otra realización, la variante Fc comprende una sustitución en una posición de aminoácidos situada en un dominio CH3 o porción del mismo. En otra realización, la

variante Fc comprende una sustitución en una posición de aminoácidos situada en un dominio CH4 o porción del mismo.

5 En ciertas realizaciones, las moléculas de nucleasa híbridas de la invención comprenden una variante Fc que comprende más de una sustitución de aminoácidos. Las moléculas de nucleasa híbridas de la invención pueden comprender, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más sustituciones de aminoácidos. Preferentemente, las sustituciones de aminoácidos están situadas espacialmente separadas unas de otras por un intervalo de al menos 1 posición de aminoácidos o más, por ejemplo, al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 o más posiciones de aminoácidos. Más preferentemente, los aminoácidos modificados por ingeniería genética están situados espacialmente separados  
10 unos de otros por un intervalo de al menos 5, 10, 15, 20, o 25 o más posiciones de aminoácidos.

En ciertas realizaciones, la variante Fc confiere una mejora en al menos una función efectora conferida por un dominio Fc que comprende dicho dominio Fc de tipo natural (p. ej., una mejora en la capacidad del dominio Fc para unirse a receptores Fc (p. ej., FcγRI, FcγRII, o FcγRIII) o proteínas del complemento (por ejemplo, C1q), o para activar la citotoxicidad dependiente de un anticuerpo (CCDA), fagocitosis, o citotoxicidad dependiente del complemento (CDC)). En otras realizaciones, la variante Fc proporciona un residuo de cisteína modificado por ingeniería genética.

20 Las moléculas de nucleasa híbridas de la invención pueden emplear variantes Fc reconocidas en la materia que se conocen por conferir una mejora en la función efectora y/o unión a FcR. Específicamente, una molécula de nucleasa híbrida de la invención puede incluir, por ejemplo, un cambio (p. ej., una sustitución) en una o más de las posiciones de los aminoácidos descritos en las publicaciones PCT internacionales WO88/07089A1, W096/14339A1, WO98/05787A1, W098/23289A1, WO99/51642A1, WO099/58572A1, WO00/09560A2, WO00/32767A, WO00/42072A2, WO02/44215A2, WO02/060919A2, WO03/074569A2, WO04/016750A2, WO04/029207A2, WO04/035752A2, WO04/063351 A2, WO04/074455A2, WO04/099249A2, WO05/040217A2, WO04/044859, WO05/070963A1, WO05/077981A2, WO05/092925A2, WO05/123780A2, WO06/019447A1, WO06/047350A2, y WO06/085967A2; las publicaciones de patentes de Estados Unidos n.º US2007/0231329, US2007/0231329, US2007/0237765, US2007/0237766, US2007/0237767, US2007/0243188, US20070248603, US20070286859, US20080057056.; o las patentes de Estados Unidos n.º 5.648.260; 5.739.277; 5.834.250; 5.869.046; 6.096.871; 6.121.022; 6.194.551; 6.242.195; 6.277.375; 6.528.624; 6.538.124; 6.737.056; 6.821.505; 6.998.253; 7.083.784; y 7.317.091. En una realización, el cambio específico (p. ej., la sustitución específica de uno o más aminoácidos desvelados en la materia) puede efectuarse en una o más de las posiciones de aminoácidos desveladas. En otra realización, puede realizarse un cambio diferente en una o más de las posiciones de aminoácidos desveladas (p. ej., la sustitución diferente de una o más posiciones de aminoácidos desveladas en la materia).

35 En ciertas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida de la invención comprende una sustitución de aminoácidos en un dominio Fc que altera las funciones efectoras independientes del antígeno del anticuerpo, en particular la semivida en circulación del anticuerpo. Tales moléculas de nucleasa híbridas exhiben un aumento o disminución de la unión a FcRn en comparación con las moléculas de nucleasa híbridas que carecen de estas sustituciones y, por lo tanto, tienen un aumento o disminución de la semivida en el suero, respectivamente. Se prevé que las variantes Fc con afinidad mejorada para FcRn tienen semividas en suero más largas, y tales moléculas tienen aplicaciones útiles en métodos para tratar mamíferos en los que se desea un semivida larga del polipéptido administrado, p. ej., para tratar una enfermedad o trastorno crónico. Por el contrario, se espera que las variantes Fc con disminución de la afinidad de unión a FcRn tengan semividas más cortas, y tales moléculas también son útiles, por ejemplo, para la administración a un mamífero en el que un tiempo de circulación acortado puede ser ventajoso, p. ej., en el diagnóstico por imágenes *in vivo* o en situaciones en las que el polipéptido de partida tiene efectos secundarios tóxicos cuando está presente en la circulación durante periodos prolongados. Asimismo es menos probable que las variantes Fc con disminución de la afinidad de unión a FcRn atraviesen la placenta y, en consecuencia, resultan también útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos en mujeres embarazadas.  
40 Además, otras aplicaciones en las que puede ser deseable una afinidad de unión a FcRn reducida incluyen aquellas aplicaciones en las que se desea la localización del cerebro, riñón, y/o hígado. En una realización a modo de ejemplo, las moléculas de nucleasa híbridas de la invención exhiben una reducción del transporte a través del epitelio de los glomérulos del riñón de la vasculatura. En otra realización, las moléculas de nucleasa híbridas de la invención exhiben un transporte reducido a través de la barrera hematoencefálica (BHE) del cerebro en el espacio vascular. En una realización, una molécula de nucleasa híbrida con unión a FcRn alterada comprende al menos un dominio Fc (p. ej., uno o dos dominios Fc) que tienen una o más sustituciones de aminoácidos en el "bucle de unión a FcRn" de un dominio Fc. Las sustituciones de aminoácidos a modo de ejemplo que alteraron la actividad de unión a FcRn se desvelan en la publicación PCT internacional n.º WO05/047327.

60 En otras realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida de la invención comprende una variante Fc que comprende una sustitución de aminoácidos que altera las funciones efectoras dependientes del antígeno del polipéptido, en particular, CDD o la activación del complemento, p. ej., en comparación con una región Fc de tipo natural. En una realización a modo de ejemplo, dichas moléculas de nucleasa híbridas exhiben unión alterada a un receptor gamma Fc (p. ej., CD16). Tales moléculas de nucleasa híbridas exhiben ya sea un aumento o disminución de la unión a gamma FcR en comparación con los polipéptidos de tipo natural y, por lo tanto, median en la función efectora mejorada o reducida, respectivamente. Se prevé que las variantes Fc con afinidad mejorada para FcγRs  
65

potencien la función efectora, y tales moléculas tienen aplicaciones útiles en métodos de tratamiento de mamíferos en los que se desea la destrucción de la molécula diana. Por el contrario, se espera que las variantes Fc con una disminución de la afinidad de unión a FcγR reduzcan la función efectora, y tales moléculas también son útiles, por ejemplo, para el tratamiento de condiciones en las que la destrucción de células diana no es deseable, p. ej., cuando las células normales pueden expresar moléculas diana, o cuando la administración crónica del polipéptido podría dar lugar a la activación del sistema inmunitario no deseada. En una realización, el polipéptido que comprende Fc exhibe al menos una función efectora dependiente del antígeno alterada seleccionada entre el grupo que consiste en opsonización, fagocitosis, citotoxicidad dependiente del complemento, citotoxicidad celular dependiente de un antígeno (CCDA), o modulación de células efectoras en comparación con un polipéptido que comprende una región Fc de tipo natural.

En una realización, las moléculas de nucleasa híbridas exhiben una unión alterada a un FcγR activador (p. ej., FcγI, FcγIIa, o FcγRIIIa). En otra realización, las moléculas de nucleasa híbridas exhiben una afinidad de unión alterada a un FcγR inhibitorio (p. ej. FcγRIIb). Las sustituciones de aminoácidos a modo de ejemplo que alteraron FcR o la actividad de unión al complemento se desvelan en la publicación PCT internacional n.º WO05/063815.

Una molécula de nucleasa híbrida de la invención también puede comprender una sustitución de aminoácidos que altera la glicosilación de la molécula de nucleasa híbrida. Por ejemplo, el dominio Fc de la molécula de nucleasa híbrida puede comprender un dominio Fc que tiene una mutación que conduce a la reducción de la glicosilación (p. ej., glicosilación ligada a N u O) o puede comprender una glicofórmula alterada del dominio Fc de tipo natural (p. ej., un glicano con un contenido bajo en fucosa o exento de fucosa). En otra realización, la molécula de nucleasa híbrida tiene una sustitución de aminoácidos próxima o dentro de un motivo de glicosilación, por ejemplo, un motivo de glicosilación ligada a N que contiene la secuencia de aminoácidos NXT o NXS. Las sustituciones de aminoácidos a modo de ejemplo que reducen o alteran la glicosilación se desvelan en la publicación PCT internacional n.º WO05/018572 y en la publicación de patente de Estados Unidos n.º 2007/0111281.

En otras realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida de la invención comprende al menos un dominio Fc que tiene un residuo de cisteína modificado por ingeniería genética o análogo del mismo que se encuentra en la superficie expuesta al disolvente. Preferentemente, el residuo de cisteína modificado por ingeniería genética o análogo del mismo no interfiere con una función efectora conferida por Fc. Más preferentemente, la alteración no interfiere con la capacidad de Fc para unirse a receptores Fc (p. ej., FcγRI, FcγRII, o FcγRIII) o proteínas del complemento (p. ej., C1q), o para activar la función efectora inmunitaria (p. ej., citotoxicidad dependiente de un anticuerpo (CCDA), fagocitosis o citotoxicidad dependiente del complemento (CDC)). En realizaciones preferentes, las moléculas de nucleasa híbridas de la invención comprenden un dominio Fc que comprende al menos un residuo de cisteína libre modificado por ingeniería genética o análogo del mismo que está esencialmente libre de enlaces disulfuro con un segundo residuo de cisteína. Cualquiera de los residuos de cisteína modificados por ingeniería genética anteriores o análogos de los mismos pueden conjugarse posteriormente con un dominio funcional utilizando técnicas reconocidas en la materia (p. ej., conjugados con un enlazador heterobifuncional reactivo con tiol).

En una realización, la molécula de nucleasa híbrida de la invención puede comprender un dominio Fc fusionado genéticamente que tiene dos o más de sus dominios Fc constituyentes seleccionados independientemente entre los dominios Fc descritos en la presente memoria. En una realización, los dominios Fc son los mismos. En otra realización, al menos dos de los dominios Fc son diferentes. Por ejemplo, los dominios Fc de las moléculas de nucleasa híbridas de la invención comprenden el mismo número de residuos de aminoácidos o pueden diferir en su longitud en uno o más residuos de aminoácidos (p. ej., aproximadamente 5 residuos de aminoácidos (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5 residuos de aminoácidos), aproximadamente 10 residuos, aproximadamente 15 residuos, aproximadamente 20 residuos, aproximadamente 30 residuos, aproximadamente 40 residuos, o aproximadamente 50 residuos). En otras realizaciones, los dominios Fc de las moléculas de nucleasa híbridas de la invención pueden diferir en la secuencia en una o más posiciones de aminoácidos. Por ejemplo, al menos dos de los dominios Fc pueden diferir en aproximadamente 5 posiciones de aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, o 5 posiciones de aminoácidos), aproximadamente 10 posiciones, aproximadamente 15 posiciones, aproximadamente 20 posiciones, aproximadamente 30 posiciones, aproximadamente 40 posiciones, o aproximadamente 50 posiciones).

#### Dominios enlazadores

En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida incluye un dominio enlazador. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida incluye una pluralidad de dominios enlazadores. En algunas realizaciones, el dominio enlazador es un enlazador polipeptídico. En ciertos aspectos, es deseable emplear un enlazador polipeptídico para fusionar uno o más dominios Fc a uno o más dominios de nucleasa para formar una molécula de nucleasa híbrida.

En una realización, el enlazador polipeptídico es sintético. Como se utiliza en la presente memoria, el término "sintético" con respecto a un enlazador polipeptídico incluye péptidos (o polipéptidos) que comprenden una secuencia de aminoácidos (que puede o no puede ser de origen natural) que se liga en una secuencia lineal de aminoácidos a una secuencia (que puede o no puede ser de origen natural) (p. ej., una secuencia de dominio Fc) a la que no se liga naturalmente en la naturaleza. Por ejemplo, el enlazador polipeptídico puede comprender



polipéptidos de origen no natural que son formas modificadas de polipéptidos de origen natural (p. ej., que comprenden una mutación, tal como una adición, sustitución o delección) o que comprenden una primera secuencia de aminoácidos (que puede o no puede ser de origen natural). Los enlazadores polipeptídicos de la invención se pueden emplear, por ejemplo, para asegurar que los dominios Fc se yuxtaponen para asegurar el plegado y formación propios de un dominio Fc funcional. Preferentemente, un enlazador polipeptídico compatible con la presente invención será relativamente no inmunogénico y no inhibe cualquier asociación no covalente entre subunidades monoméricas de una proteína de unión.

En ciertas realizaciones, las moléculas de nucleasa híbridas de la invención emplean un enlazador polipeptídico para unirse a cualquiera de dos o más dominios del marco en una única cadena polipeptídica. En una realización, los dos o más dominios pueden seleccionarse independientemente de cualquiera de los dominios Fc o dominios nucleasa discutidos en la presente memoria. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, un enlazador polipeptídico puede utilizarse para fusionar dominios Fc idénticos, formando con ello una región Fc homomérica. En otras realizaciones, un enlazador polipeptídico puede utilizarse para fusionar diferentes dominios Fc (p. ej., un dominio Fc de tipo natural y una variante de dominio Fc), formando de este modo una región Fc heteromérica. En otras realizaciones, un enlazador polipeptídico de la invención puede utilizarse para fusionar genéticamente el extremo C-terminal de un primer dominio Fc (p. ej., un dominio bisagra o porción del mismo, un dominio CH2 o porción del mismo, un dominio CH3 completo o porción del mismo, una porción de unión a FcRn, una porción de unión a FcγR, una porción de unión al complemento, o porción del mismo) al extremo N-terminal de un segundo dominio Fc (p. ej., un dominio Fc completo).

En una realización, un polipéptido enlazador comprende una parte de un dominio Fc. Por ejemplo, en una realización, un enlazador polipeptídico puede comprender un dominio bisagra de inmunoglobulina de un anticuerpo de IgG1, IgG2, IgG3, y/o IgG4. En otra realización, un enlazador polipeptídico puede comprender un dominio CH2 de anticuerpo de IgG3, IgG1, IgG2, y/o IgG4. En otras realizaciones, un enlazador polipeptídico puede comprender un dominio CH3 de un anticuerpo de IgG3, IgG1, IgG2, y/o IgG4. Otras porciones de una inmunoglobulina (p. ej., una inmunoglobulina humana) pueden utilizarse también. Por ejemplo, un enlazador polipeptídico puede comprender un dominio CH1 o porción del mismo, un dominio CL o porción del mismo, un dominio VH o porción del mismo, o un dominio VL o porción del mismo. Dichas porciones pueden derivarse de cualquier inmunoglobulina, incluyendo, por ejemplo, un anticuerpo de IgG3, IgG1, IgG2, y/o IgG4.

En realizaciones a modo de ejemplo, un enlazador polipeptídico puede comprender al menos una porción de una región bisagra de inmunoglobulina. En una realización, un enlazador polipeptídico comprende un dominio bisagra superior (p. ej., un dominio bisagra superior de IgG1, IgG2, IgG3, o IgG4). En otra realización, un enlazador polipeptídico comprende un dominio bisagra intermedio (p. ej., un dominio bisagra intermedio de IgG1, IgG2, IgG3, o un IgG4). En otra realización, un enlazador polipeptídico comprende un dominio bisagra inferior (p. ej., un dominio bisagra inferior de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4).

En otras realizaciones, los enlazadores polipeptídicos pueden construirse combinando elementos de bisagra derivados de los mismos o diferentes isotipos de anticuerpos. En una realización, el enlazador polipeptídico comprende una bisagra quimérica que comprende al menos una porción de una región bisagra de IgG1 y al menos una porción de una región bisagra de IgG2. En una realización, el enlazador polipeptídico comprende una bisagra quimérica que comprende al menos una porción de una región bisagra de IgG1 y al menos una porción de una región bisagra de IgG3. En otra realización, un enlazador polipeptídico comprende una bisagra quimérica que comprende al menos una porción de una región bisagra de IgG1 y al menos una porción de una región bisagra IgG4. En una realización, el enlazador polipeptídico comprende una bisagra quimérica que comprende al menos una porción de una región bisagra de IgG2 y al menos una porción de una región bisagra de IgG3. En una realización, el enlazador polipeptídico comprende una bisagra quimérica que comprende al menos una porción de una región bisagra de IgG2 y al menos una porción de una región bisagra de IgG4. En una realización, el enlazador polipeptídico comprende una bisagra quimérica que comprende al menos una porción de una región bisagra de IgG1, al menos una porción de una región bisagra de IgG2, y al menos una porción de una región bisagra de IgG4. En otra realización, un enlazador polipeptídico puede comprender una bisagra superior e intermedia de IgG1 y un único motivo de repetición de bisagra intermedia de IgG3. En otra realización, un enlazador polipeptídico puede comprender una bisagra superior de IgG4, una bisagra intermedia de IgG1 y una bisagra inferior de IgG2.

En otra realización, un enlazador polipeptídico comprende o consiste en un enlazador gly-ser. Como se utiliza en la presente memoria, la expresión "enlazador gly-ser" se refiere a un péptido que consiste en los residuos de glicina y serina. Un enlazador gly-ser a modo de ejemplo comprende una secuencia de aminoácidos de la fórmula (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>n</sub>, en la que n es un número entero positivo (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5). Un enlazador gly-ser preferente es (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>. Otro enlazador gly-ser preferente es (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>3</sub>. Otro enlazador gly-ser preferente es (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>5</sub>. En ciertas realizaciones, el enlazador gly-ser puede insertarse entre otras dos secuencias del enlazador polipeptídico (p. ej., cualquiera de las secuencias enlazadoras polipeptídicas descritas en la presente memoria). En otras realizaciones, un enlazador gly-ser está unido en uno o ambos extremos de otra secuencia del enlazador polipeptídico (p. ej., cualquiera de las secuencias enlazadoras polipeptídicas descritas en la presente memoria). En otras realizaciones, dos o más enlazadores gly-ser se incorporan en serie en un enlazador polipeptídico. En una realización, un enlazador polipeptídico de la invención comprende al menos una porción de una región bisagra superior (p. ej., derivada de

una molécula de IgG1, IgG2, IgG3, o IgG4), al menos una porción de una región bisagra intermedia (p. ej., derivada de una molécula de IgG1, IgG2, IgG3, o IgG4) y una serie de residuos de aminoácidos gly/ser (p. ej., un enlazador gly/ser, tal como (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>n</sub>).

- 5 En una realización, un enlazador polipeptídico de la invención comprende un dominio de región bisagra de inmunoglobulina de origen no natural, p. ej., un dominio de región bisagra que no se encuentra de forma natural en el polipéptido que comprende el dominio de región bisagra y/o un dominio de región bisagra que ha sido alterado de manera que difiere en la secuencia de aminoácidos de un dominio de región bisagra de inmunoglobulina de origen natural. En una realización, las mutaciones pueden efectuarse en los dominios de la región bisagra para fabricar un
- 10 enlazador polipeptídico de la invención. En una realización, un enlazador polipeptídico de la invención comprende un dominio bisagra que no comprende un número de cisteínas de origen natural, es decir, el enlazador polipeptídico comprende o bien un menor número de cisteínas o bien un mayor número de cisteínas que una bisagra de molécula de origen natural.
- 15 En otras realizaciones, un enlazador polipeptídico de la invención comprende una secuencia peptídica biológicamente relevante o una porción de la secuencia de la misma. Por ejemplo, una secuencia peptídica biológicamente relevante puede incluir, entre otros, secuencias derivadas de un péptido anti-rechazo o anti-inflamatorio. Dichos péptidos anti-rechazo o anti-inflamatorios pueden seleccionarse entre el grupo que consiste en un péptido inhibidor de citoquina, un péptido inhibidor de la adhesión celular, un péptido inhibidor de la trombina, y un péptido inhibidor de plaquetas. En una realización preferente, un enlazador polipeptídico comprende una
- 20 secuencia peptídica seleccionada entre el grupo que consiste en una secuencia peptídica inhibidora de IL-1 o antagonista, una secuencia peptídica mimética de eritropoyetina (EPO), una secuencia peptídica mimética de trombotopoyetina (TPO), una secuencia peptídica mimética de FGCE, una secuencia peptídica antagonista del FNT, una secuencia peptídica de unión a integrina, una secuencia peptídica antagonista de selectina, una secuencia peptídica anti-patógenos, una secuencia peptídica mimética del péptido intestinal vasoactivo (PIV), una secuencia peptídica antagonista de la calmodulina, un antagonista de mastocitos, una secuencia peptídica antagonista de SH3, una secuencia peptídica antagonista del receptor de uroquinasa (UK), una secuencia peptídica mimética de somatostatina o cortistatina, y una secuencia peptídica que inhibe macrófagos y/o células T. Las secuencias peptídicas a modo de ejemplo, cualquiera de las cuales se pueden emplear como un enlazador polipeptídico, se
- 25 desvelan en la patente de Estados Unidos n.º 6.660.843.
- 30

Se entenderá que las formas variantes de estos enlazadores polipeptídicos a modo de ejemplo pueden crearse introduciendo una o más sustituciones, adiciones o deleciones de nucleótidos en la secuencia de nucleótidos que

35 codifica un enlazador polipeptídico de manera tal que una o más sustituciones, adiciones o deleciones de aminoácidos se introducen en el enlazador polipeptídico. Por ejemplo, las mutaciones pueden introducirse por técnicas convencionales, tales como mutagénesis dirigida al sitio y mutagénesis mediada por PCR.

Los enlazadores polipeptídicos de la invención son al menos un aminoácido en longitud y pueden comprender diferentes longitudes. En una realización, un enlazador polipeptídico de la invención es de aproximadamente 1 a

40 aproximadamente 50 aminoácidos de longitud. Como se utiliza en este contexto, el término "aproximadamente" indica +/- dos residuos de aminoácidos. Ya que la longitud del enlazador debe ser un número entero positivo, la longitud de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 aminoácidos de longitud, significa una longitud de 1 a 48-52 aminoácidos de longitud. En otra realización, un enlazador polipeptídico de la invención es de aproximadamente 10-20 aminoácidos de longitud. En otra realización, un enlazador polipeptídico de la invención es de aproximadamente

45 15 a aproximadamente 50 aminoácidos de longitud.

En otra realización, un enlazador polipeptídico de la invención es de aproximadamente 20 a aproximadamente 45 aminoácidos de longitud. En otra realización, un enlazador polipeptídico de la invención es de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 aminoácidos de longitud. En otra realización, un enlazador polipeptídico de la invención es de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28,

50 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, o más aminoácidos de longitud.

Los enlazadores polipeptídicos pueden introducirse en las secuencias polipeptídicas utilizando técnicas conocidas en la materia. Las modificaciones pueden ser confirmadas por el análisis de secuencia de ADN. El ADN plasmídico puede utilizarse para transformar células huésped para la producción estable de los polipéptidos producidos.

#### Dominios nucleasa

- 60 En ciertos aspectos, una molécula de nucleasa híbrida incluye un dominio nucleasa. Por consiguiente, las moléculas de nucleasa híbridas de la invención comprenden normalmente al menos un dominio nucleasa y al menos un dominio Fc ligado. En ciertos aspectos, una molécula de nucleasa híbrida incluye una pluralidad de dominios nucleasa.
- 65 En algunas realizaciones, un dominio de nucleasa es DNasa. En algunas realizaciones, la DNasa es una DNasa secretada tipo I. En algunas realizaciones, la DNasa es DNasa 1 y/o una enzima similar a DNasa 1 (DNasaL), 1-3.

En algunas realizaciones, la DNasa es TREX1.

En algunas realizaciones, un dominio nucleasa es una RNasa. En algunas realizaciones, la RNasa es una RNasa extracelular o secretora de la superfamilia de la RNasa A, p. ej., RNasa A.

5 En una realización, el dominio nucleasa se liga operativamente (p. ej., conjuga químicamente o fusiona genéticamente (p. ej., ya sea directamente o por un enlazador polipeptídico)) al extremo N-terminal de un dominio Fc. En otra realización, el dominio nucleasa se liga operativamente (p. ej., conjuga químicamente o fusiona genéticamente (p. ej., ya sea directamente o por un enlazador polipeptídico)) al extremo C-terminal de un dominio Fc. En otras realizaciones, un dominio nucleasa se liga operativamente (p. ej., conjuga químicamente o fusiona genéticamente (p. ej., ya sea directamente o por un enlazador polipeptídico)) por una cadena lateral de aminoácidos de un dominio Fc. En ciertas realizaciones a modo de ejemplo, el dominio nucleasa se fusiona a un dominio Fc por un dominio bisagra de inmunoglobulina humana o porción del mismo.

15 En ciertas realizaciones, las moléculas de nucleasa híbridas de la invención comprenden dos o más dominios nucleasa y al menos un dominio Fc. Por ejemplo, los dominios nucleasa pueden ligarse operativamente tanto a los extremos N-terminal y C-terminal de un dominio Fc. En otras realizaciones a modo de ejemplo, los dominios nucleasa pueden ligarse operativamente a los extremos N- y C-terminales de múltiples dominios Fc (p. ej., dos, tres, cuatro, cinco, o más dominios Fc) que se ligan entre sí en serie para formar una matriz en tándem de dominios Fc.

20 En otras realizaciones, dos o más dominios nucleasa se ligan entre sí (p. ej., por un enlazador polipeptídico) en serie, y la matriz en tándem de dominios nucleasa se liga operativamente (p. ej., conjuga químicamente o fusiona genéticamente (p. ej., ya sea directamente o por un enlazador polipeptídico)) ya sea en el extremo C-terminal o N-terminal de un dominio Fc o una matriz en tándem de dominios Fc. En otras realizaciones, la matriz en tándem de dominios nucleasa se liga operativamente tanto al extremo C-terminal como al extremo N-terminal de un dominio Fc o una matriz en tándem de dominios Fc.

25 En otras realizaciones, uno o más dominios nucleasa pueden insertarse entre dos dominios Fc. Por ejemplo, uno o más dominios nucleasa pueden formar la totalidad o parte de un enlazador polipeptídico de una molécula de nucleasa híbrida de la invención.

Las moléculas de nucleasa híbridas preferentes de la invención comprenden al menos un dominio nucleasa (p. ej., RNasa o DNasa), al menos un dominio enlazador, y al menos un dominio Fc.

35 En ciertas realizaciones, las moléculas de nucleasa híbridas de la invención tienen al menos un dominio nucleasa específico para una molécula diana que media un efecto biológico. En otra realización, la unión de las moléculas de nucleasa híbridas de la invención a una molécula diana (p. ej., ADN o ARN) da lugar a la reducción o eliminación de la molécula diana, p. ej., de una célula, un tejido, o de la circulación.

40 En ciertas realizaciones, las moléculas de nucleasa híbridas de la invención pueden comprender dos o más dominios nucleasa. En una realización, los dominios nucleasa son idénticos, p. ej., RNasa y RNasa, o TREX1 y TREX1. En otra realización, los dominios nucleasa son diferentes, p. ej., DNasa y RNasa.

45 En otras realizaciones, las moléculas de nucleasa híbridas de la invención pueden ensamblarse entre sí o con otros polipéptidos para formar proteínas de unión que tienen dos o más polipéptidos ("multímeros"), en los que al menos un polipéptido del multímero es una molécula de nucleasa híbrida de la invención. Las formas multiméricas a modo de ejemplo incluyen proteínas de unión alteradas diméricas, triméricas, tetraméricas, hexaméricas y similares. En una realización, los polipéptidos del multímero son los mismos (es decir, proteínas de unión alteradas homoméricas, p. ej., homodímeros, homotetrámeros). En otra realización, los polipéptidos del multímero son diferentes (p. ej. heteroméricos).

Métodos de fabricación de moléculas de nucleasa híbridas

55 Las moléculas de nucleasa híbridas de la presente invención pueden fabricarse en gran medida en células huésped transformadas utilizando técnicas de ADN recombinante. Para ello, se prepara una molécula de ADN recombinante que codifica el péptido. Los métodos de preparación de tales moléculas de ADN son bien conocidos en la materia. Por ejemplo, las secuencias que codifican los péptidos podrían extirparse del ADN utilizando enzimas de restricción adecuadas. Alternativamente, la molécula de ADN podría sintetizarse utilizando técnicas de síntesis química, tales como el método con fosforamidato. Asimismo, podría utilizarse una combinación de estas técnicas.

60 La invención también incluye un vector capaz de expresar los péptidos en un huésped apropiado. El vector comprende la molécula de ADN que codifica los péptidos ligados operativamente a secuencias de control de expresión apropiadas. Los métodos que afectan a este enlace operativo, antes o después de que se inserte la molécula de ADN en el vector, son bien conocidos. Las secuencias de control de la expresión incluyen promotores, activadores, potenciadores, operadores, dominios nucleasa ribosomales, señales de inicio, señales de terminación, señales de capuchón, señales de poliadenilación y otras señales implicadas en el control de la transcripción o la

traducción.

El vector resultante que tiene la molécula de ADN en el mismo se utiliza para transformar un huésped apropiado. Esta transformación puede realizarse utilizando métodos bien conocidos en la materia.

Cualquiera de un gran número de células huésped disponible y bien conocida puede utilizarse en la práctica de la presente invención. La selección de un huésped particular depende de una serie de factores reconocidos por la materia. Estos incluyen, por ejemplo, compatibilidad con el vector de expresión elegido, toxicidad de los péptidos codificados por la molécula de ADN, tasa de transformación, facilidad de recuperación de los péptidos, características de expresión, bioseguridad y costes. Hay que alcanzar un equilibrio de estos factores para el entendimiento de que no todos los huéspedes pueden ser igualmente eficaces para la expresión de una secuencia de ADN particular. Dentro de estas directrices generales, los huéspedes microbianos útiles incluyen bacterias (tales como *E. coli* sp.), levaduras (tales como *Saccharomyces* sp.) y otros hongos, insectos, plantas, células de mamíferos (incluyendo humanos) en cultivo, u otros huéspedes conocidos en la materia.

A continuación, el huésped transformado se cultiva y se purifica. Las células huésped pueden cultivarse bajo condiciones de fermentación convencionales de forma que se expresan los compuestos deseados. Tales condiciones de fermentación son bien conocidas en la materia. Finalmente, los péptidos se purifican a partir del cultivo por métodos bien conocidos en la materia.

Los compuestos también pueden prepararse por métodos sintéticos. Por ejemplo, pueden utilizarse técnicas de síntesis en fase sólida. Las técnicas adecuadas son bien conocidas en la materia, e incluyen las descritas en Merrifield (1973), *Chem. Polypeptides*, págs. 335-61 (Katsoyannis y Panayotis eds.); Merrifield (1963), *J. Am. Chem. Soc.* 85:2149; Davis *et al.* (1985), *Biochem. Intl.* 10:394-414; Stewart y Young (1969), *Solid Phase Peptide Synthesis*; patente de Estados Unidos. n.º 3.941.763; Finn *et al.* (1976), *The Proteins* (3ª ed.) 2: 105-253; y Erickson *et al.* (1976), *The Proteins* (3ª ed.) 2: 257-527. La síntesis en fase sólida es la técnica preferente para fabricar péptidos individuales ya que es el método más rentable para fabricar pequeños péptidos. Los compuestos que contienen péptidos derivatizados o que contienen grupos no peptídicos pueden sintetizarse por técnicas de química orgánica bien conocidas.

Otros métodos de expresión/síntesis de moléculas se conocen en general en la materia por un experto.

#### Composiciones farmacéuticas y usos terapéuticos

En ciertas realizaciones, solamente se administra una molécula de nucleasa híbrida. En ciertas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida se administra antes de la administración de al menos otro agente terapéutico. En ciertas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida se administra simultáneamente con la administración de al menos otro agente terapéutico. En ciertas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida se administra después de la administración de al menos otro agente terapéutico. En otras realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida se administra antes de la administración de al menos otro agente terapéutico. Como un experto en la materia apreciará, en algunas realizaciones, la molécula de nucleasa híbrida se combina con el otro agente/compuesto. En algunas realizaciones, la molécula de nucleasa híbrida y otro agente se administran simultáneamente. En algunas realizaciones, la molécula de nucleasa híbrida y otro agente no se administran simultáneamente, la molécula de nucleasa híbrida se administra antes o después de que se administre el agente. En algunas realizaciones, el sujeto recibe tanto la molécula de nucleasa híbrida como el otro agente durante un mismo periodo de prevención, aparición de un trastorno, y/o periodo de tratamiento.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse en terapia de combinación, es decir, combinadas con otros agentes. En ciertas realizaciones, la terapia de combinación comprende molécula de nucleasa, en combinación con al menos otro agente. Los agentes incluyen, entre otros, composiciones químicas preparadas sintéticamente *in vitro*, anticuerpos, regiones de unión a antígenos, y combinaciones y conjugados de los mismos. En ciertas realizaciones, un agente puede actuar como un agonista, antagonista, modulador alostérico, o toxina.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una molécula de nucleasa híbrida junto con un diluyente, portador, solubilizante, emulsionante, conservante y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una molécula de nucleasa híbrida y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional, junto con un diluyente, portador, solubilizante, emulsionante, conservante y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

En ciertas realizaciones, los materiales de formulación aceptables son preferentemente no tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones empleadas. En algunas realizaciones, el material o materiales de formulación son para administración SC y/o IV. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica puede contener materiales de formulación para modificar, mantener o conservar, por ejemplo, el pH, la osmolalidad, la

viscosidad, la claridad, el color, la isotonicidad, el olor, la esterilidad, la estabilidad, la velocidad de disolución o liberación, la adsorción o la penetración de la composición. En ciertas realizaciones, los materiales de formulación adecuados incluyen, entre otros, aminoácidos (tales como glicina, glutamina, asparagina, arginina o lisina); antimicrobianos; antioxidantes (tales como ácido ascórbico, sulfito de sodio o hidrogenosulfito de sodio); tampones (tales como borato, bicarbonato, Tris-HCl, citratos, fosfatos u otros ácidos orgánicos); agentes de carga (tales como manitol o glicina); agentes quelantes (tales como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA)); agentes complejantes (tales como cafeína, polivinilpirrolidona, beta-ciclodextrina o hidroxipropil-beta-ciclodextrina); materiales de carga; monosacáridos; disacáridos; y otros carbohidratos (tales como glucosa, manosa o dextrinas); proteínas (tales como seroalbúmina, gelatina o inmunoglobulinas); colorantes, aromatizantes y agentes de dilución; agentes emulsionantes; polímeros hidrófilos (tales como polivinilpirrolidona); polipéptidos de bajo peso molecular; contraiones formadores de sal (tales como sodio); conservantes (tales como cloruro de benzalconio, ácido benzoico, ácido salicílico, timerosal, alcohol fenetílico, metilparabeno, propilparabeno, clorhexidina, ácido sórbico o peróxido de hidrógeno); disolventes (tales como glicerina, propilenglicol o polietilenglicol); alcoholes de azúcar (tales como manitol o sorbitol); agentes de suspensión; tensioactivos o agentes humectantes (tales como plurónicos, PEG, ésteres de sorbitán, polisorbato, tales como polisorbato 20, polisorbato 80, tritón, trometamina, lecitina, colesterol, tiloxapal); agentes potenciadores de la estabilidad (tales como sacarosa o sorbitol); agentes potenciadores de la tonicidad (tales como haluros de metal alcalino, preferentemente cloruro de sodio o potasio, manitol sorbitol); vehículos de administración; diluyentes; excipientes y/o adyuvantes farmacéuticos. (*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª edición, A. R. Gennaro, ed., Mack Publishing Company (1995). En algunas realizaciones, la formulación comprende TFS; 20 mM de NaOAc, pH 5,2, 50 mM de NaCl, y/o 10 mM de NaOAc, pH 5,2, sacarosa al 9 %.

En ciertas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida y/o una molécula terapéutica se liga a un vehículo que extiende la semivida conocida en la materia. Tales vehículos incluyen, entre otros, polietilenglicol, glicógeno (p. ej., glicosilación de la molécula de nucleasa híbrida), y dextrano. Tales vehículos se describen, p. ej., en la solicitud de patente de Estados Unidos número de serie 09/428.082, en la actualidad la patente de Estados Unidos n.º 6.660.843 y la solicitud PCT publicada n.º WO 99/25044.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica óptima será determinada por un experto en la materia dependiendo de, por ejemplo, la vía de administración pretendida, el formato de administración y la dosificación deseada. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences, supra*. En ciertas realizaciones, tales composiciones pueden influir en el estado físico, estabilidad, velocidad de liberación *in vivo* y velocidad de depuración *in vivo* de los anticuerpos de la invención.

En ciertas realizaciones, el vehículo o portador primario en una composición farmacéutica puede ser acuoso o no acuoso en la naturaleza. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, un vehículo o portador adecuado puede ser agua para inyección, solución salina fisiológica o líquido cefalorraquídeo artificial, posiblemente suplementado con otros materiales comunes en composiciones para administración parenteral. En algunas realizaciones, la solución salina comprende solución salina tamponada con fosfato isotónica. En ciertas realizaciones, la solución salina tamponada neutra o solución salina mezclada con seroalbúmina son vehículos a modo de ejemplo adicionales. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden por lo tanto tampón Tris de aproximadamente pH 7,0-8,5, o tampón acetato de aproximadamente pH 4,0-5,5 que puede incluir además sorbitol o un sustituto adecuado. En ciertas realizaciones, una composición que comprende una molécula de nucleasa híbrida, con o sin al menos un agente terapéutico adicional, puede prepararse para el almacenamiento mezclando la composición seleccionada que tiene el grado deseado de pureza con agentes de formulación opcionales (*Remington's Pharmaceutical Sciences, supra*) en forma de una torta liofilizada o una solución acuosa. Además, en ciertas realizaciones, una composición que comprende una molécula de nucleasa híbrida, con o sin al menos un agente terapéutico adicional, puede formularse como un liofilizado utilizando excipientes apropiados, tales como sacarosa.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica puede seleccionarse para la administración parenteral. En ciertas realizaciones, las composiciones pueden seleccionarse para inhalación o para administración a través del tracto digestivo, tal como por vía oral. La preparación de tales composiciones farmacéuticamente aceptables está dentro de la capacidad de un experto en la materia.

En ciertas realizaciones, los componentes de la formulación están presentes en concentraciones que son aceptables en el sitio de administración. En ciertas realizaciones, se utilizan tampones para mantener la composición en un pH fisiológico o un pH ligeramente inferior, normalmente dentro de un intervalo de pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 8.

En ciertas realizaciones, cuando se contempla la administración parenteral, una composición terapéutica puede estar en forma de una solución acuosa parenteralmente aceptable libre de pirógenos que comprende una molécula de nucleasa híbrida deseada, con o sin agentes terapéuticos adicionales, en un vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, un vehículo para la inyección parenteral es agua destilada estéril en la que una molécula de nucleasa híbrida, con o sin al menos un agente terapéutico adicional, se formula como una solución isotónica estéril, apropiadamente preservada. En ciertas realizaciones, la preparación puede implicar la formulación de la molécula deseada con un agente, tal como microesferas inyectables, partículas bioerosionables, compuestos

poliméricos (tales como ácido poliláctico o ácido poliglicólico), perlas o liposomas, que puede proporcionar la liberación controlada o sostenida del producto que puede ser administrado por una inyección de depósito. En ciertas realizaciones, el ácido hialurónico también puede ser utilizado, y puede tener el efecto de favorecer la duración sostenida en la circulación. En ciertas realizaciones, los dispositivos de administración de fármacos implantables pueden utilizarse para introducir la molécula deseada.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica puede formularse para inhalación. En ciertas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida, con o sin al menos un agente terapéutico adicional, se puede formular como un polvo seco para inhalación. En ciertas realizaciones, una solución de inhalación que comprende una molécula de nucleasa híbrida, con o sin al menos un agente terapéutico adicional, puede formularse con un propulsor para la administración en aerosol. En ciertas realizaciones, las soluciones se pueden nebulizar. La administración pulmonar se describe adicionalmente en la solicitud PCT n.º PCT/US94/001875, que describe la administración pulmonar de proteínas modificadas químicamente.

En ciertas realizaciones, se contempla que las formulaciones pueden administrarse por vía oral. En ciertas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida, con o sin al menos un agente terapéutico adicional, que se administra de esta manera puede formularse con o sin los portadores habitualmente utilizados en la composición de formas de dosificación sólidas, tales como comprimidos y cápsulas. En ciertas realizaciones, una cápsula puede diseñarse para liberar la porción activa de la formulación en el punto del aparato digestivo cuando se maximiza la biodisponibilidad y se minimiza la degradación presistémica. En ciertas realizaciones, al menos un agente adicional puede incluirse para facilitar la absorción de una molécula de nucleasa híbrida y/o cualquiera de los agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, diluyentes, aromatizantes, ceras de bajo punto de fusión, aceites vegetales, lubricantes, agentes de suspensión, agentes disgregantes de comprimidos, y aglutinantes también pueden emplearse.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica puede implicar una cantidad eficaz de una molécula de nucleasa híbrida, con o sin al menos un agente terapéutico adicional, en una mezcla con excipientes no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. En ciertas realizaciones, mediante la disolución de los comprimidos en agua estéril, u otro vehículo apropiado, las soluciones pueden prepararse en forma de dosis unitaria. En ciertas realizaciones, los excipientes adecuados incluyen, entre otros, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio o bicarbonato, lactosa o fosfato de calcio; o agentes de unión, tales como almidón, gelatina o acacia; o agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, o talco.

Las composiciones farmacéuticas adicionales resultarán evidentes para los expertos en la materia, incluyendo formulaciones que implican una molécula de nucleasa híbrida, con o sin al menos un agente o agentes terapéuticos adicionales, en formulaciones de administración sostenida o controlada. En ciertas realizaciones, las técnicas para formular una variedad de otros medios de administración sostenida o controlada, tales como vehículos liposomales, micropartículas bioerosionables o perlas porosas e inyecciones de depósito, también son conocidas por los expertos en la materia. Véase, por ejemplo, la solicitud PCT n.º PCT/US93/00829 que describe la liberación controlada de micropartículas poliméricas porosas para la administración de composiciones farmacéuticas. En ciertas realizaciones, las preparaciones de liberación sostenida pueden incluir matrices de polímeros semipermeables en forma de artículos conformados, p. ej., películas o microcápsulas. Las matrices de liberación sostenida pueden incluir poliésteres, hidrogeles, polilactidas (patente de Estados Unidos n.º 3.773.919 y el documento EP 058.481), copolímeros de ácido L-glutámico y gamma etil-L-glutamato (Sidman *et al.*, *Biopolymers*, 22:547-556 (1983)), poli (2-hidroxietil-metacrilato) (Langer *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res.*, 15:167-277 (1981) y Langer, *Chem Tech.*, 12:98-105 (1982)), etilvinilacetato (Langer *et al.*, *supra*) o ácido poli-D(-)-3-hidroxibutírico (documento EP 133.988). En ciertas realizaciones, las composiciones de liberación sostenida también pueden incluir liposomas, que pueden prepararse por cualquiera de varios métodos conocidos en la materia. Véase, p. ej., Eppstein *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU.*, 82:3688-3692 (1985); documento EP 036.676; documento EP 088.046 y documento EP 143.949.

La composición farmacéutica que se utilizará normalmente para la administración *in vivo* es estéril. En ciertas realizaciones, esto se puede lograr por filtración a través de membranas estériles de filtración. En ciertas realizaciones, cuando la composición se liofiliza, la esterilización que utiliza este método puede llevarse a cabo ya sea antes o después de la liofilización y reconstitución. En ciertas realizaciones, la composición para administración parenteral puede almacenarse en forma liofilizada o en una solución. En ciertas realizaciones, las composiciones parenterales se disponen en general en un recipiente que tiene un puerto de acceso estéril, por ejemplo, una bolsa o vial para soluciones intravenosas que tiene un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica.

En ciertas realizaciones, una vez que se ha formulado la composición farmacéutica, esta puede ser almacenada en viales estériles como solución, suspensión, gel, emulsión, un sólido o como un polvo deshidratado o liofilizado. En ciertas realizaciones, dichas formulaciones se pueden almacenar ya sea en una forma lista para su utilización o en una forma (p. ej., liofilizada) que requiere una reconstitución antes de la administración.

En ciertas realizaciones, se proporcionan kits para producir una unidad de administración de una dosis única. En ciertas realizaciones, el kit puede contener tanto un primer recipiente que tiene una proteína seca como un segundo recipiente que tiene una formulación acuosa. En ciertas realizaciones, se incluyen los kits que contienen jeringas

precargadas de una sola cámara y de múltiples cámaras (p. ej., jeringas de líquido y liojeringas).

En ciertas realizaciones, la cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una molécula de nucleasa híbrida, con o sin al menos un agente terapéutico adicional, que va a emplearse terapéuticamente dependerá, por ejemplo, del contexto y de los objetivos terapéuticos. Un experto en la materia apreciará que los niveles de dosificación apropiados para el tratamiento, de acuerdo con ciertas realizaciones, variarán de este modo dependiendo, en parte, de la molécula administrada, de la indicación para la cual se está utilizando la molécula de nucleasa híbrida, con o sin al menos un agente terapéutico adicional, la vía de administración, y el tamaño (peso corporal, superficie corporal o tamaño de órganos) y/o condición (edad y salud general) del paciente. En ciertas realizaciones, el médico clínico puede valorar la dosificación y modificar la vía de administración para obtener el efecto terapéutico óptimo. En ciertas realizaciones, una dosificación típica puede oscilar entre aproximadamente 0,1 g/kg y aproximadamente 100 o más mg/kg, dependiendo de los factores mencionados anteriormente. En ciertas realizaciones, la dosificación puede oscilar entre 0,1 mg/kg y aproximadamente 100 mg/kg; o de 1 g/kg a aproximadamente 100 mg/kg; o de 5 g/kg a aproximadamente 100 mg/kg.

En ciertas realizaciones, la frecuencia de dosificación tendrá en cuenta los parámetros farmacocinéticos de una molécula de nucleasa híbrida y/o cualquiera de los agentes terapéuticos adicionales en la formulación utilizada. En ciertas realizaciones, un médico clínico administrará la composición hasta que se alcance una dosificación que consiga el efecto deseado. En ciertas realizaciones, por lo tanto, la composición se puede administrar como una dosis única, o como dos o más dosis (que pueden contener o no la misma cantidad de la molécula deseada) con el tiempo, o como una infusión continua por un dispositivo de implantación o catéter. El refinamiento adicional de la dosificación apropiada se realiza rutinariamente por los expertos en la materia y está dentro del ámbito de las tareas realizadas rutinariamente por ellos. En ciertas realizaciones, las dosificaciones apropiadas pueden determinarse mediante el uso de datos de dosis-respuesta apropiados.

En ciertas realizaciones, la vía de administración de la composición farmacéutica está de acuerdo con métodos conocidos, p. ej., por vía oral, a través de una inyección por vías intravenosa, intraperitoneal, intracerebral (intraparenquimal), intracerebroventricular, intramuscular, subcutánea, intraocular, intraarterial, intraportal, o intralesional; mediante sistemas de liberación sostenida o mediante dispositivos de implantación. En ciertas realizaciones, las composiciones pueden administrarse por inyección de bolos o de manera continua mediante infusión, o mediante un dispositivo de implantación.

En ciertas realizaciones, la composición puede administrarse localmente por la implantación de una membrana, esponja u otro material apropiado sobre el que se haya absorbido o encapsulado la molécula deseada. En ciertas realizaciones, cuando se utiliza un dispositivo de implantación, el dispositivo puede implantarse en cualquier tejido u órgano adecuado, y la administración de la molécula deseada puede realizarse por difusión, un bolo de liberación retardada, o una administración continua.

En ciertas realizaciones, puede ser deseable utilizar una composición farmacéutica que comprende una molécula de nucleasa híbrida, con o sin al menos un agente terapéutico adicional, de una manera *ex vivo*. En tales casos, células, tejidos y/u órganos que han sido extraídos del paciente se exponen a una composición farmacéutica que comprende una molécula de nucleasa híbrida, con o sin al menos un agente terapéutico adicional, después de lo cual las células, los tejidos y/u los órganos se implantan posteriormente de nuevo en el paciente.

En ciertas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida y/o cualquiera de los agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse por implantación de ciertas células que han sido modificadas por ingeniería genética, utilizando métodos, tales como los descritos en la presente memoria, para expresar y secretar los polipéptidos. En ciertas realizaciones, tales células pueden ser células de animales o humanas, y pueden ser autólogas, heterólogas, o xenogénicas. En ciertas realizaciones, las células pueden ser inmortalizadas. En ciertas realizaciones, con el fin de disminuir la posibilidad de una respuesta inmunológica, las células pueden ser encapsuladas para evitar la infiltración de tejidos circundantes. En ciertas realizaciones, los materiales para encapsulación son normalmente cuerpos o membranas poliméricos semipermeables biocompatibles que permiten la liberación del producto proteico o productos proteicos pero impiden la destrucción de las células por el sistema inmunitario del paciente o por otros factores perjudiciales de los tejidos circundantes.

Las moléculas de nucleasa híbridas de la presente invención son particularmente eficaces en el tratamiento de trastornos autoinmunitarios o respuestas inmunitarias anormales. A este respecto, se apreciará que las moléculas de nucleasa híbridas de la presente invención se puedan utilizar para controlar, suprimir, modular, tratar o eliminar las respuestas inmunitarias no deseadas tanto externas como autoantígenas. En otras realizaciones, los polipéptidos de la presente invención pueden utilizarse para tratar trastornos inmunitarios que incluyen, entre otros, diabetes mellitus dependiente de insulina, esclerosis múltiple, encefalomielitis autoinmune experimental, artritis reumatoide, artritis autoinmune experimental, miastenia gravis, tiroiditis, una forma experimental de uveorretinitis, tiroiditis de Hashimoto, mixedema primario, tirotoxicosis, anemia perniciosa, gastritis atrófica autoinmune, enfermedad de Addison, menopausia prematura, infertilidad masculina, diabetes juvenil, síndrome de Goodpasture, pénfigo vulgar, penfigoide, oftalmía simpática, uveítis facogénica, anemia hemolítica autoinmune, leucopenia idiopática, cirrosis biliar primaria, hepatitis Hbs-ve crónica activa, cirrosis criptogénica, colitis ulcerosa, síndrome de Sjogren,

esclerodermia, granulomatosis de Wegener, polimiositis, dermatomiositis, LE discoide, lupus eritematoso sistémico, y enfermedad del tejido conectivo.

### Ejemplos

A continuación se presentan ejemplos de realizaciones específicas para llevar a cabo la presente invención. Los ejemplos se ofrecen solo a efectos ilustrativos, y no tienen por objeto limitar el alcance de la presente invención en modo alguno. Se han hecho esfuerzos para asegurar la exactitud con respecto a los números utilizados (p. ej., cantidades, temperaturas, etc.), pero algunos errores y desviaciones experimentales deberían, por supuesto, permitirse.

La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique lo contrario, métodos convencionales de química, bioquímica de proteínas, técnicas de ADN recombinante y farmacología, dentro de la capacidad de la materia. Tales técnicas se explican completamente en la literatura. Véase, p. ej., T.E. Creighton, *Structures and Molecular Properties* (W.H. Freeman and Company, 1993); A.L. Lehninger, *Biochemistry* (Worth Publishers, Inc., edición actual); Sambrook, *et al.*, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2ª edición, 1989); *Methods in Enzymology* (S. Colowick y N. Kaplan eds., Academic Press, Inc.); *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª Edición (Easton, Pensilvania: Mack Publishing Company, 1990); Carey y Sundberg *Advanced Organic Chemistry* 3ª Ed. (Plenum Press) vols. A y B (1992).

#### Ejemplo 1: Construcción de genes de fusión que expresa RNasa-Ig.

La RNasa 1 murina se amplificó como un ADNc de longitud completa de una biblioteca EST (del Dr. C. Raine, Albert Einstein School of Medicine, Bronx, NY) que envió el clon a nuestro laboratorio sin MTA. La secuencia de cebadores específicos 5' y 3' utilizados provino a partir de las secuencias publicadas. La secuencia del clon se verificó mediante análisis de secuenciación. El número de acceso a Genbank es el número de ID de CNIB 19752. La RNasa 1 humana de longitud completa se aisló a partir de un ADNc cebado de oligo dT y cebado al azar derivado de un ARN total de páncreas humano (Ambion/Applied Biosystems, Austin, TX).

Una vez aislado un clon de longitud completa, los cebadores se diseñaron para crear un gen de fusión con los dominios Fc de IgG2a de ratón (SEQ ID NO: 114) o IgG1 humana (SEQ ID NO: 110). Dos cebadores diferentes se diseñaron para la secuencia en 5' fusionada en el extremo amino terminal de la cola Fc; el primero incorpora el péptido líder nativo de RNasa de ratón (o de ser humano), mientras que el segundo se une a un sitio Agel al extremo amino terminal de RNasa en el sitio de escisión por el péptido señal predicho con el fin de fundir la RNasa a un péptido líder VKIII humano que ya se había clonado y utilizado para otros estudios de expresión. Para la RNasa murina, la secuencia del primer cebador es:

```
mribNL5'
30 meros (RNasa 5' con líder nativo y HindIII+Kozak)
gTT AAg CTT gCC ACC ATg ggT CTg gAg AAg TCC CTC ATT CTg-3' (SEQ ID NO:1)
```

El segundo cebador crea una unión de fusión génica entre una secuencia líder existente y la secuencia madura en el extremo 5' de la RNasa, en el sitio de escisión del péptido líder predicho o cerca del sitio de escisión del péptido líder predicho.

```
27 meros (secuencia madura 5' de RNasa (sin líder, con sitio Agel)
5'-gAT ACC ACC ggT Agg gAA TCT gCA gCA CAg AAg TTT CAg-3' (SEQ ID NO: 2)
```

La secuencia del cebador 3' para la fusión a IgG2a murina en el extremo carboxi de la RNasa y en el extremo amino terminal de la cola Fc es la siguiente:

```
mrib3NH2
28 meros (extremo 3' de RNasa con sitio XhoI para la fusión a mIgG2a).
```

```
5'-ggC TCg AgC ACA gTA gCA TCA AAg tGG ACT ggT ACg TAg g-3' (SEQ ID NO: 3).
```

Dos más oligos se diseñaron para crear un gen de fusión que expresa Ig-RNasa, en el que la cola de Ig es un extremo amino terminal en el dominio enzimático de la RNasa.

```
mrib5X
Extremo 5' de RNasa de 36 meros con enlazador de aa y sitio XbaI para la fusión a un extremo carboxi del dominio Fc.
```



5'-AAA TCT AgA CCT CAA CCA ggT Agg gAA TCT gCA gCA CAg AAg

TTT CAg-3' (SEQ ID NO:4)

mrib3X

Extremo 3' de RNasa de 31 meros con dos codones de terminación y sitio XbaI para la fusión a un extremo carboxi del dominio Fc.

5'-TCT AgA CTA TCA CAC AgT AgC ATC AAA gTg gAC Tgg TAC gTA g-3' (SEQ ID NO: 5).

Ejemplo 2: Aislamiento de scFvs anti-ARN o anti-ADN a partir de hibridomas que expresan anticuerpos monoclonales.

Un hibridoma anti-ARN designado H564 se utilizó para aislar regiones V específicas para ARN. Antes de la recolección, las células de hibridoma anti-ARN H564 se mantuvieron en crecimiento en fase logarítmica durante varios días en medio RPMI 1640 (Invitrogen/Life Technologies, Gaithersburg, Md.) suplementado con glutamina, piruvato, aminoácidos no esenciales en DMEM y penicilina-estreptomina. Las células se aglomeraron por centrifugación del medio de cultivo, y  $2 \times 10^7$  células se utilizaron para preparar ARN. Se aisló ARN de las células de hibridoma utilizando el kit QIAGEN RNAeasy (Valencia, Calif.), el kit de aislamiento de ARN total y QIAGEN QIAshredder de acuerdo con las instrucciones del fabricante anexas al kit. Cuatro microgramos (4 µg) de ARN total se utilizaron como molde para preparar ADNc mediante transcripción inversa. El ARN, 300 ng de cebadores aleatorios, 500 ng de Oligo dT (12-18), y 1 µl de 25 mM de dNTPs se combinaron y desnaturalizaron a 80 °C durante 5 minutos antes de la adición de enzimas. Se añadió transcriptasa inversa Superscript III (Invitrogen, Life Technologies) al ARN además de una mezcla de cebador en un volumen total de 25 µl en presencia de un tampón de segunda cadena 5 veces y DTT 0,1 M proporcionado con la enzima. La reacción de transcripción inversa se dejó proceder a 50 °C durante una hora.

El ADNc generado en la reacción de la transcriptasa inversa se purificó por kits de purificación por PCR QIAquick (Qiagen, Valencia CA) y se ajustaron con una secuencia poli-G utilizando transferasa terminal (Invitrogen, Carlsbad, CA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El ADNc ajustado se purificó de nuevo por purificación por PCR QIAquick y se eluyó en 30 µl de tampón de elución (tampón TE) provisto de los kits. Dos microlitros de ADNc ajustado se utilizaron como molde junto con un cebador 5' ancla-cola que contiene un dominio poli-C, y una región constante específica, cebadores 3' degenerado para amplificar por PCR las regiones variables de la cadena ligera y pesada del anticuerpo H564. Las dos cadenas variables se diseñaron con sitios de enzimas de restricción de modo que un scFv podría ensamblarse por tres formas de ligamiento de las dos regiones V a una secuencia enlazadora después de la digestión de enzimas de amplificación y restricción.

Un péptido enlazador (gly4ser)<sub>4</sub> que se inserta entre las dos regiones V se incorporó por amplificación de esta secuencia enlazadora por PCR de extensión solapada utilizando los cebadores solapados que codifican las dos mitades de la molécula. Los fragmentos de PCR se aislaron por electroforesis en gel de agarosa, los fragmentos se aislaron mediante el corte de las bandas apropiadas del gel y la purificación del DNA amplificado utilizando kits de extracción de gel QIAquick (QIAGEN, Valencia, CA). Los derivados de scFv del hibridoma H564 se ensamblaron como genes de fusión VP-enlazador-VL que podrían unirse a cualquiera de los extremos de un gen de fusión que expresa Ig más grande. El dominio V.sub.P se amplificó sin un péptido líder, pero incluía un sitio de restricción AgeI en 5' para la fusión al sitio de restricción V.sub.L y BglIII en el extremo 3' para la fusión al dominio enlazador.

El scFv-Ig se ensambló mediante la inserción del fragmento scFv HindIII-XhoI en pDG que contenía la bisagra de IgG1 humana, regiones CH2 y CH3, que se digirió con enzimas de restricción, HindIII y XhoI. Después del ligamento, los productos de ligamento se transformaron en bacterias DH5-alfa. El ADNc de scFv-Ig se sometió a una secuenciación de ciclos en un termociclador PE 9700 con un programa de 25 ciclos por desnaturalización a 96 °C durante 10 segundos, hibridación a 50 °C durante 30 segundos, y extensión a 72 °C durante 4 minutos. Los cebadores de secuenciación eran cebadores directos e inversos pDG que se hibridan con el dominio CH2 humano en la porción de la región constante de IgG. Las reacciones de secuenciación se realizaron utilizando Big Dye Terminator Ready Sequencing Mix v3.1 (PE-Applied Biosystems, Foster City, Calif.) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las muestras se purificaron posteriormente utilizando columnas Autoseq G25 (GE Healthcare) y los eluatos se secaron en un secador de vacío Savant, se desnaturalizaron en el reactivo de supresión para moldes (PE-ABI), y se analizaron en un analizador genético ABI 310 (PE-Applied Biosystems). La secuencia se editó, se tradujo, y se analizó utilizando un Vector Nti versión 10.0 (Informax/Invitrogen, North Bethesda, Md.).

Construcción de un gen de fusión que expresa RNasal-hlgI humana (SEQ ID NO: 125-127).

La RNasa1 humana (SEQ ID NO: 113) se aisló mediante amplificación por PCR a partir de ARN total de páncreas humano obtenido de Ambion/Applied Biosystems (Austin, TX). Cuatro microgramos (4 µg) de ARN total se utilizaron como molde para preparar ADNc mediante transcripción inversa. El ARN, 300 ng de cebadores aleatorios, 500 ng de Oligo dT (12-18), y 1 µl de 25 mM de dNTPs se combinaron y desnaturalizaron a 80 °C durante 5 minutos antes de

la adición de enzima. La transcriptasa inversa Superscrit III (Invitrogen, Life Technologies) se añadió al ARN además de la mezcla de cebador en un volumen total de 25 µl en presencia de un tampón de segunda cadena y DTT 0,1 M proporcionado con la enzima. La reacción de transcripción inversa se dejó proceder a 50 °C durante una hora. Las reacciones se purificaron adicionalmente mediante columnas de purificación de PCR QIAquick, y el ADNc se eluyó en 40 microlitros de tampón TE antes de su uso en reacciones de PCR. Dos microlitros de ADNc eluido se añadieron a reacciones de PCR que contenían 50 pmol de cebadores 5' y 3' específicos para RNasa1 humana, y 45 microlitros de supermezcla de alta fidelidad de PCR (Invitrogen, Carlsbad, CA) se añadieron a tubos de 0,2 ml de reacción de PCR. Las reacciones de PCR se realizaron utilizando un termociclador C1000 (BioRad, Hercules CA). Las reacciones incluyeron una etapa de desnaturalización inicial a 95 °C durante 2 minutos, seguido por 34 ciclos con desnaturalización a 94 °C durante 30 s, hibridación a 50 °C durante 30 s, y una etapa de extensión a 68 °C durante 1 minuto, seguido de una extensión final de 4 minutos a 72 °C. Una vez que se aislaron las colas de tipo natural, los fragmentos se clonaron con TOPO en vectores pCR2.1; el ADN se preparó mediante los kits spin plasmid miniprep de QIAGEN de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El ADN plasmídico se secuenció utilizando una mezcla de reacción preparada ABI Dye Terminator v3.1 de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

### Ejemplo 3: Aislamiento de dominios Fc de ratón y humanos e introducción de mutaciones en la secuencia codificante.

Para el aislamiento de dominios Fc de ratón (SEQ ID NO: 114) y humanos (SEQ ID NO: 110), el RNA se deriva de tejidos de ratón o humanos según se indica. Una suspensión de células individuales se generó a partir del bazo de ratón en un medio de cultivo RPMI. Alternativamente, las CMSP humanas se aislaron a partir de sangre fresca, entera utilizando medios de separación de linfocitos (MSL) de Organon Teknika (Durham, NC), capas leucoplaquetarias recolectadas de acuerdo con las instrucciones del fabricante, y las células se lavaron tres veces en TFS antes de su uso. Las células se aglomeraron por centrifugación del medio de cultivo, y  $2 \times 10^7$  células se utilizaron para preparar ARN. Se aisló el ARN de las células utilizando el kit RNAeasy de QIAGEN (Valencia, Calif.), el kit de aislamiento de ARN total y las columnas QIAshredder de QIAGEN de acuerdo con las instrucciones del fabricante anexas a los kits. Un microgramo (4 µg) de ARN total se utilizó como molde para preparar ADNc mediante transcripción inversa. El ARN, 300 ng de cebadores aleatorios, 500 ng de Oligo dT (12-18), y 1 µl de 25 mM de dNTPs se combinaron y desnaturalizaron a 80 °C durante 5 minutos antes de la adición de enzima. La transcriptasa inversa Superscript III (Invitrogen, Life Technologies) se añadió al ARN además de una mezcla de cebador en un volumen total de 25 µl en presencia de un tampón segunda cadena y DTT 0,1 M proporcionado con la enzima. La reacción de transcripción inversa se dejó proceder a 50 °C durante una hora. El ADNc se purificó utilizando columnas de purificación PCR QIAquick (QIAGEN) de acuerdo con las instrucciones del fabricante, y se eluyó en 40 microlitros de tampón TE antes de su uso en reacciones de PCR.

Los dominios Fc de ratón y humanos de tipo natural se aislaron mediante amplificación por PCR utilizando el ADNc descrito anteriormente como molde. Los siguientes cebadores se utilizaron para la amplificación inicial de secuencias de tipo natural, pero se incorporaron los cambios mutacionales deseados en el dominio bisagra:

40 mahlgG1CH2M: 47 meros  
 5'-tgtccaccgtgtccagcacctgaactcctgggtggatcgctcagctctcc-3' (SEQ ID NO: 6)  
 hlgG1-5scc: 49 meros  
 5'-agatctcgagcccaaatctctgacaaaactcacacatgtccaccgtgt-3' (SEQ ID NO: 7)  
 45 mahlgG1S: 51 meros  
 5'-tctagattatcatttaccggagacagagagaggctctctgctgtagtg-3' (SEQ ID NO: 8)  
 mlgG2aCH2: 58meros  
 5'-cctccatgcaaagcccagcacctaaccttgggtggatcatcggctctcatctcc-3' (SEQ ID NO: 9)  
 mlgG2a-5scc: 47meros  
 50 5'-gaagatctcgagccagaggtccacaatcaagccctctcctcca-3' (SEQ ID NO: 10)  
 mlgG2a3S: 48meros  
 5'-gtttctagattatcatttaccggagtccgagagaagctcttagctgt-3' (SEQ ID NO: 11)

55 Las reacciones de PCR se realizaron utilizando un termociclador C1000 (BioRad, Hercules CA) o un termociclador Eppendorf (ThermoFisher Scientific, Houston TX). Las reacciones incluyeron una etapa inicial de desnaturalización a 95 °C durante 2 minutos, seguido por 34 ciclos con una desnaturalización a 94 °C durante 30 s, hibridación a 50 °C, durante 30 s, y una etapa de extensión a 72 °C durante 1 minuto, seguido de una extensión final de 4 minutos a 72 °C. Una vez que se aislaron las colas de tipo natural, los fragmentos se clonaron con TOPO en vectores pCR2.1, el ADN se preparó utilizando los kits spin plasmid miniprep de QIAGEN de acuerdo con las instrucciones del fabricante y los clones se secuenciaron utilizando reacciones de secuenciación ABI Dye Terminator v3.1 de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

65 El ADN de los clones correctos se utilizó como moldes en PCRs de extensión solapada para introducir mutaciones en las posiciones deseadas en la secuencia de codificación para IgG2a de ratón o IgG1 humana. Las reacciones de PCR se establecieron utilizando clones de tipo natural de longitud completa como molde (1 microlitro), 50 pmol de

cebadores 5' y 3' hasta que se incrementó cada porción de PCR del dominio Fc e incluyendo el sitio de la mutación deseada a partir de cada dirección, y supermezcla de alta fidelidad PCR (Invitrogen, Carlsbad CA) en volúmenes de reacción de 50 microlitros utilizando un ciclo de amplificación corto. Como ejemplo de mutagénesis con PCR solapada, la combinación de cebadores utilizada para introducir la mutación P331S en IgG1 humana, fue según se indica:

Un subfragmento 5' se amplificó utilizando el clon de tipo natural de longitud completa como molde, y el cebador 5' fue hlgG1-5scc: 5'-agatctcgagcccaaatctctgacaaaactcacacatgtccaccgtg-3' (SEQ ID NO: 12), mientras que el cebador 3' era P331AS: 5'-gtttctcgatggaggctgggagggcttgggagacc-3' (SEQ ID NO: 13). Un subfragmento 3' se amplificó utilizando el clon de tipo natural de longitud completa como molde y el cebador 5' fue P331S: 5'aaggtctccaacaaagccctccagcctccatcgagaaaacaatccc-3' (SEQ ID NO: 14), mientras que el cebador 3' era mahlgG1S: 5'-tctagattatcattaccggagacagagagaggctctctgctgtagtg- 3' (SEQ ID NO: 15).

Una vez que los subfragmentos se amplificaron y aislaron por electroforesis en gel de agarosa, estos se purificaron por columnas de purificación en gel QIAquick y se eluyeron en 30 microlitros de tampón TE de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Dos rondas de PCR se realizaron con los dos subfragmentos como moldes solapados en nuevas reacciones. El cicladador se pausó y los cebadores de flanco 5' (hlgG1-5scc, véase anteriormente) y 3' (mahlgG1S, véase anteriormente) se añadieron a las reacciones (50 pmol cada uno). Las amplificaciones por PCR se llevaron a cabo entonces durante 34 ciclos en las condiciones descritas para las moléculas de tipo natural anteriores. Los fragmentos de longitud completa se aislaron por electroforesis en gel, y se clonaron con TOPO en vectores pCR2.1 para el análisis secuencial. Los fragmentos de los clones con la secuencia correcta se subclonaron después en vectores de expresión para la creación de las diferentes moléculas de nucleasa híbridas descritas en la presente memoria.

Ejemplo 4: Expresión de la RNasa-Ig (SEQ ID NO 124, 125, 126, 127, 174 (nucleótido) o 160, 161, 162, 163, 175 (aminoácido)), DNasa-Ig (SEQ ID NO: 118, 119, 120, 121, 122, 123, 186 (nucleótido) o SEQ ID NO 154, 155, 156, 157, 158, 159, 187 (aminoácido)), construcciones de fusión de múltiples subunidades de Ig (SEQ ID NO: 115, 116, 117, 172, 176, 178, 180 (nucleótido) o SEQ ID NO 151, 152, 153, 173, 177, 179, 181 (aminoácido)), y proteínas de fusión que expresa scFv-Ig H564 en estirpes celulares CHO estables.

Este ejemplo ilustra la expresión de los diferentes genes de fusión que expresa Ig descritos en la presente memoria en estirpes celulares eucariotas y la caracterización de las proteínas de fusión expresadas por SDS-PAGE y por ELISA de tipo sándwich de IgG.

Los fragmentos génicos de fusión que expresan Ig con la secuencia correcta se insertaron en el vector de expresión pDG de mamífero, y el ADN de los clones positivos se amplificó utilizando kits de preparación plasmídica de QIAGEN (Qiagen, Valencia, CA). El ADN plasmídico recombinante (100 µg) se linealizó en una región no esencial por digestión con *Ascl*, se purificó mediante extracción con fenol, y se volvió a suspender en un medio de cultivo tisular, Excell 302 (catálogo n.º 14312-79P, JRH Biosciences, Lenexa, Kans./SAFC). Las células para la transfección, las células CHO-DG44, se mantuvieron en crecimiento logarítmico, y  $10^7$  células se recolectaron para cada reacción de transfección. El ADN linealizado se añadió a las células CHO en un volumen total de 0,8 ml para la electroporación.

La producción estable de la proteína de fusión que expresa Ig se consiguió mediante la electroporación de un plásmido amplificable seleccionable pDG que contiene el ADNc de RNasa-Ig bajo el control del promotor de CMV, en células de ovario de hámster chino (CHO). El vector pDG es una versión modificada de pcDNA3 que codifica el marcador seleccionable DHFR con un promotor atenuado para aumentar la presión de selección del plásmido. El ADN plasmídico se preparó utilizando kits maxiprep de Qiagen, y el plásmido purificado se linealizó en un sitio *Ascl* único antes de la extracción con fenol y precipitación con etanol. Se añadió ADN de esperma de salmón (Sigma-Aldrich, St. Louis, Mo.) como ADN portador, y 100 µg de cada ADN plasmídico y portador se utilizaron para transfectar  $10^7$  células CHO-DG44 por electroporación. Las células se cultivaron hasta la fase logarítmica en un medio Excell 302 (JRH Biosciences) que contenía glutamina (4 mM), piruvato, insulina recombinante, penicilina-estreptomocina y aminoácidos no esenciales 2x DMEM (procedentes de Life Technologies, Gaithersburg, Md.), en lo sucesivo referido como medio "Excell 302 completo". Los medios para las células no transfectadas también contenían HT (diluida a partir de una solución 100x de hipoxantina y timidina) (Invitrogen/Life Technologies). Los medios para las transfecciones bajo selección contenían diferentes niveles de metotrexato (Sigma-Aldrich) como agente selectivo, que oscilan desde 50 nM a 1 µM. Las electroporaciones se realizaron a 280 voltios, 950 microfaradios. Se dejó que las células transfectadas se recuperaran durante la noche en medios no selectivos antes de la siembra selectiva en placas de fondo plano de 96 pocillos (Costar) en diferentes diluciones en serie que oscilan de 125 células/pocillo a 2.000 células/pocillo. Los medios de cultivo para la clonación de células eran Excell 302 completo, que contenía 50 nM de metotrexato. Una vez que la excrecencia clonal era suficiente, las diluciones en serie de los sobrenadantes del cultivo de los pocillos maestros se identificaron sistemáticamente para la expresión de la proteína de fusión que expresa Ig mediante el uso de un ELISA tipo sándwich de IgG. Brevemente, las placas NUNC Immulon II se revistieron durante la noche a 4 °C con 7,5 microgramos/ml de F(ab'2) de cabra anti-IgG de ratón (KPL Labs, Gaithersburg, MD) en TFS. Las placas se bloquearon en TFS/ASB al 3 %, y diluciones en serie de sobrenadantes de cultivo se incubaron a temperatura ambiente durante 2-3 horas. Las placas

se lavaron tres veces en TFS/Tween 20 al 0,05 % y se incubaron con F(ab'2) de cabra anti-IgG2a de ratón conjugada con peroxidasa de rábano picante (Southern Biotechnologies) e IgG de cabra anti-ratón (KPL) mezclados entre sí, cada uno a 1:3500 en TFS/ASB al 1,0 %, durante 1-2 horas a temperatura ambiente. Las placas se lavaron cuatro veces en TFS/Tween 20 al 0,05%, y la unión se detectó con SureBlue Reserve, sustrato TMB (laboratorios KPL, Gaithersburg, MD). Las reacciones se detuvieron mediante la adición de un volumen equitativo de HCl IN, y las placas se leyeron a 450 nM en un lector de placas Spectramax Pro (Microdevices, Sunnyvale CA). Los clones con la mayor producción de la proteína de fusión se ampliaron en T25 y luego en matraces T75 para proporcionar un número adecuado de células para la congelación y para incrementar la producción de la proteína de fusión. Los niveles de producción se aumentaron aún más en cultivos a partir de los cuatro mejores clones mediante amplificación progresiva en medios de cultivo que contenían metotrexato. En cada pase sucesivo de células, el medio Excell 302 completo contenían una mayor concentración de metotrexato, de manera tal que solo las células que amplificaron el plásmido DHFR podrían sobrevivir. El nivel de producción de los cuatro mejores pocillos maestros no amplificados de los transfectantes CHO que expresan RNasalg osciló entre 30-50 microgramos/ml de cultivo. Los cultivos amplificados se ensayaron actualmente para determinar los niveles de producción.

Los sobrenadantes se recogieron de las células CHO que expresan RNasa-Ig, se filtraron a través de filtros que expresan PES de 0,2 µm (Nalgene, Rochester, N.Y.) y se pasaron sobre una columna de proteína A-agarosa (agarosa reticulada IPA 300) (Repligen, Needham, Masa.). La columna se lavó con tampón de lavado de columna (90 mM de Tris-Base, 150 mM de NaCl, azida de sodio al 0,05 %, pH 8,7), y la proteína unida se eluyó utilizando tampón citrato 0,1 M, pH 3,0. Las fracciones se recogieron y se determinó la concentración proteínica a 280 nm utilizando un espectrofotómetro de micromuestras Nanodrop (Wilmington DE), y una determinación en blanco utilizando tampón citrato 0,1 M, pH 3,0. Las fracciones que contenían una proteína de fusión se agruparon, y el intercambio de tampón se realizó por espines en serie en TFS utilizando concentradores Centricon seguido de filtración a través de dispositivos con un filtro de 0,2 µm para reducir la posibilidad de contaminación por endotoxinas. Un coeficiente de extinción de 1,05 se determinó utilizando las herramientas de análisis de proteínas en el paquete de programas Vector NTI versión 10.0 (Informax, North Bethesda, Md.) y el sitio de escisión predicho a partir de las herramientas en línea de análisis de proteínas ExPasy.

#### Ejemplo 5: análisis por SDS-PAGE de la proteína de fusión que expresa RNasalg.

La RNasa-Ig purificada (SEQ ID NO: 115) se analizó por electroforesis en geles de poliacrilamida con SDS. Las muestras de proteína de fusión se hirvieron en un tampón de muestra SDS con y sin reducción de los enlaces disulfuro y se aplicaron en geles de Tris-BIS al 10 % SDS (catálogo n.º NP0301, Novex, Carlsbad, CA). Cinco microgramos de cada proteína purificada se cargaron en los geles. Las proteínas se visualizaron después de la electroforesis mediante tinción con azul de Coomassie (reactivo de tinción gel code blue Pierce, catálogo n.º 24590, Pierce, Rockford, Ill.), y decoloración en agua destilada. Los marcadores de peso molecular se incluyeron en el mismo gel (patrones pretintados de Kaleidoscope, catálogo n.º 161-0324, Bio-Rad, Hercules, Calif.). Otras muestras se analizaron según se indica: proteína de fusión que expresan RNasa-Ig en el tampón de muestreo (62,5 mM de Tris-HCl, pH 6,8, SDS al 2 %, glicerol al 10 %, azul de bromofenol al 0,01 %) con y sin 2-mercaptoetanol al 5 %) se cargó en el gel premoldeado al 4-12 % (Bio-RAD). El gel se analizó a 100 voltios hasta que el colorante salga del gel. El gel se tiñó en Gel Code Blue (Thermo Scientific) a temperatura ambiente durante la noche y luego se lavó con agua.

La FIG. 3 muestra la proteína de fusión que expresa RNasa-Ig en comparación con IgG de ratón. RNasa-Ig se purificó a partir del sobrenadante de células CHO transfectadas mediante la unión y elución de proteína A-sefarosa. El gel SDS-PAGE muestra que RNasa-Ig es de aproximadamente 50 kDa cuando se reduce y aproximadamente 110 kDa cuando no se reduce.

#### Ejemplo 6: Detección de RNasa-Ig en sueros de ratón.

##### Ensayo por DERS

El gel de agarosa al 2 % se preparó con agua destilada. Poli-IC (Sigma) se disolvió en agua destilada en 3 mg/ml y la placa de gel se preparó según se indica: 1,5 ml de tampón de reacción (0,2 M de Tris-HCl, pH 7,0, 40 mM de EDTA y 0,1 mg/ml de bromuro de etidio), 1 ml de poli-IC y 0,5 ml de agua se colocaron en el tubo y se mantuvieron a 50 °C durante 5 min. Se añadieron 3 ml de agarosa (mantenida a 50 °C) al tubo. La mezcla se vertió inmediatamente sobre una placa de vidrio. Los pocillos de muestreo se perforaron en el gel. 2 µl de cada muestra de suero se cargaron en pocillos y el gel se incubó a 37 °C durante 4 horas en la cámara húmeda. A continuación, el gel se incubó en un tampón (20 mM de acetato de sodio, pH 5,2, 20 mg/ml de bromuro de etidio) en hielo durante 30 min y se leyó bajo UV.

La FIG. 4 muestra la actividad de RNasa de tres ratones (410, 413, y 418) después de una inyección intravenosa de proteína de fusión que expresa RNasa-Ig (SEQ ID NO: 150) (purificada en este experimento a partir del sobrenadante de células COS transfectadas mediante la unión y elución de la proteína A sefarosa). Un patrón se utilizó en la fila superior. Observe una segunda inyección para el ratón 410 (véase la flecha) después de 2 semanas. 2 µl de suero de cada uno de los tres ratones se cargaron en gel de agarosa al 1 % que contenía 0,5 mg/ml de poli-

C. El gel se incubó durante 4 horas en una cámara húmeda a 37 °C, y luego se sumergió en un tampón que contenía 20 mM de acetato de sodio y 20 ug/ml de bromuro de etidio durante 30 min. La actividad de la RNasa se refleja en el tamaño y la intensidad en torno al pocillo central. Estos datos muestran que la proteína de fusión que expresa RNasa-Ig tiene una semivida prolongada en suero de ratón.

5

Ejemplo 7: Uso de ELISA anti-ARN para medir los anticuerpos específicos de ARN en sueros de ratón.

Una placa de 96 pocillos (Nunc, Thermal Fisher Scientific) se revistió con 50 µg/ml de poli-L-lisina (Sigma) durante la noche. Después de lavarse cinco veces con TFS que contenía Tween al 0,05 %, la placa se revistió con 10 µg/ml de ARN de levadura en TFS a 4 °C durante la noche. Después de lavarse cinco veces, la placa se bloqueó con TFS que contenía ASB al 1 % a temperatura ambiente durante 2 horas. Las muestras de suero en 1:50 de dilución se añadieron a la placa y se incubaron a 4 °C durante la noche. El medio de cultivo de hibridoma H564 (anti-RNA) se utilizó como patrón, utilizando diluciones en serie dobles a partir de 1:300. El anticuerpo de detección fue IgG anti-ratón conjugada con fosfatasa alcalina (Jackson Lab), y se añadió a la placa a 1:5.000 durante 1 hora a temperatura ambiente. El sustrato de fosfatasa (Sigma) se disolvió en tampón de desarrollo (ThermoFisher Scientific) y se añadió a la placa en 50 µl/pocillo. Las muestras se leyeron a 405 nm utilizando un lector de placas Spectramax Plus (Microdevices, Sunnyvale, CA).

La FIG. 5 muestra los resultados del título ELISA del anticuerpo anti-ARN antes y después de la inyección intravenosa de la proteína de fusión que expresa RNasa-Ig (SEQ ID NO: 150) del ratón 410. La placa con poli-L-lisina pre-revestida (50 µg/ml) se revistió con 10 ug/ml de ARN de levadura. El suero (1:50) se cargó en la placa y se incubó durante la noche a 4 °C. El anticuerpo de detección fue IgG anti-ratón con fosfatasa alcalina (Jackson Labs) a 1:5.000 durante 1 hora a temperatura ambiente, y después se añadió sustrato de fosfatasa y se leyó a 405 nm. Los datos muestran que la inyección de la RNasa-Ig causó una reducción en el título de anticuerpo anti-ARN que persistió durante más de 3 semanas.

La FIG. 6 muestra los resultados del título ELISA de anticuerpo anti-ARN antes y después de la inyección de proteína de fusión que expresa RNasa-Ig (SEQ ID NO: 150) a partir de tres semanas del ratón 413. El experimento se efectuó como se describe para el ratón 410. El título del anticuerpo anti-ARN se redujo después de la inyección de la RNasa-Ig.

Ejemplo 8: La producción de IFN-alfa por CMSPs humanas se inhibe por la adición de RNasalg a cultivos *in vitro*.

La adición de RNasa-Ig (SEQ ID NO: 150) abolió la inducción de interferón-α a partir de células mononucleares de sangre periférica humanas estimuladas utilizando complejos inmunitarios formados con suero de un paciente con LES (J11) más extracto nuclear (EN). Brevemente, las placas ELISA se revistieron con 50 microlitros 1:2.500 de anticuerpo de captura (anti-IFN alfa, PBL 21112-1, Piscataway, NJ), y se incubaron durante la noche a 4 °C. Las placas se lavaron con TFS/Tween 20 al 0,05 %, se bloquearon en TFS/ASB al 1 % durante 2 horas a temperatura ambiente, se lavaron con TFS/Tween-20 al 0,05 %, y se incubaron con diluciones estándar de IFN-alfa, o con diluciones en serie de muestras de suero, y se incubaron 2 horas a temperatura ambiente. Las placas se lavaron y se incubaron con 1:2.000 de anticuerpo de detección (PBL 31101-2, Piscataway, NJ) en TFS/ASB al 1 %. Las placas se lavaron en TFS/Tween-20 al 0,05 %, y se incubaron con 50 microlitros de burro anti-conejo-PRP (Jackson Immunoresearch, Westgrove, PA) a 1:12.000 en TFS/ASB al 1 %. Las placas se lavaron cinco veces antes de la adición de sustrato TMB. Las reacciones se detuvieron mediante la adición de ½ volumen H2S04 2N, y las muestras se leyeron a 450 nm en un lector de placas Spectramax Pro (Microdevices, Sunnyvale, CA). Los resultados se muestran en la Fig. 7, que muestra que la adición de RNasa-Ig abolió la inducción de interferón-α partir de células mononucleares de sangre periférica humanas estimuladas utilizando complejos inmunitarios formados con suero de un paciente con LES (J11) más extracto nuclear.

Ejemplo 9: Fenotipo de ratones dobles transgénicos que expresan TLR7.1xRNasaA.

Se crearon ratones que sobreexpresan RNasa A (Tg RNasa). Esta nucleasa se expresa a niveles elevados en ratones Tg que expresan RNasa (véase la Fig. 8). Se desarrolló un método único de difusión radial (DERS) (panel izquierdo) y una ELISA mucho más cuantitativa para cuantificar la RNasa en el suero (véase la Fig. 9). Se cruzó los ratones Tg que expresan RNasa con Tg que expresan TLR7.1 para crear ratones dobles Tg (DTg). Los ratones que expresan TLR7.1 tienen 8-16 copias de TLR7 y desarrollan una enfermedad similar al lupus muy agresiva, rápidamente progresiva y comienzan a morir a los 3 meses de edad con una supervivencia media de 6 meses. En un análisis preliminar, se hizo sangrar a los DTg y a los controles de los miembros de camadas a los 3 meses de edad para ver si los ratones DTg exhibían signos de mejora. Como se muestra en la Fig. 8, los ratones DTg tenían niveles muy altos de RNasa en su suero (equivalente a > 13 U/ml de RNasa basándose en nuestro patrón con actividad específica de 993 U/mg). La concentración de RNasaA en los ratones Tg y DTg también se midió mediante el ensayo de ELISA como se muestra en la Fig. 9. Los ratones Tg que expresan RNasa A y DTg que expresan TLR7.1xRNasaA tenían concentraciones séricas de RNasa A entre 1-2 ng/ml.

65

Método detallado para ELISA que expresa RNasa A (Ejemplo 9, Figura 9)

1. Revestir la placa con An anti-RNasaA de Abcam (ab6610): 2,5-10 ug/ml O/N en 4C.
2. Lavar la placa 3 veces con Tween al 0,05 %/1XTFS.
- 5 3. Bloquear con ASB al 1 % en TFS durante al menos 1 hora.
4. Lavar la placa 3 veces con Tween al 0,05 %/1XTFS.
5. Cargar las muestras. Diluciones de muestra a 1:50.
6. Incubar a temperatura ambiente durante 2 horas.
7. Lavar la placa 3 veces con Tween al 0,05 %/1XTFS.
- 10 8. Preparar la dilución de An anti-RNasa marcado con biotina a una dilución de 1:4.500 (2,2 ug/ml). Dejar a TA durante 1 hora (Rockland 200-4688: 10 mg/ml).
9. Lavar la placa 3 veces.
10. Diluir StrepAV con PRP (Biolegend 405210) 1:2.500. Cubrir con papel de aluminio y dejar a TA durante 25-30 min.
- 15 11. Lavar 6 veces, dejar que el líquido se asiente en los pocillos durante al menos 30 segundos entre lavados.
12. Agregar sustrato BD OptEIA A+B 1:1. Esperar hasta que el color cambie 5-10 minutos máx. No permita que el nivel del pocillo superior exceda 1,0. Agregar 80 ul. (cat n.º: 51-2606KC; reactivo A, 51-2607KC; reactivo B).
13. Agregar 40 ul de ácido sulfúrico 1 M para detener la reacción.

20 Información del producto/reactivo:

- An de RNasaA: ab6610 (90 mg/ml).  
 Tampón de ELISA: ASB al 1 % en TFS.  
 Tampón de lavado de ELISA: Tween al 0,05 %/1XTFS.  
 25 An Anti-RNasaA conjugado con biotina: Rockland: 200-4688 (10 mg/ml).  
 StrepAV con PRP: Biolegend 405210.  
 Reactivo A y B de BD OptEIA: 51-2606KC y 51-2607KC.

30 Ejemplo 10. Curvas de supervivencia para cepas de ratón transgénico que expresa TLR7.1.

Se observó una diferencia altamente significativa entre DTg y los controles de miembros de camadas que expresan TLR7.1 en la supervivencia. Como se muestra en la Figura 10, a los 10 meses, el 61 % de los ratones que expresan TLR7.1 habían muerto, mientras que el 31 % de ratones DTg habían muerto. Estos datos muestran que la sobreexpresión de RNasaA ejerció un fuerte efecto terapéutico. Las razones por las que los ratones que expresan TLR7.1 mueren prematuramente no son del todo claras, aunque la anemia grave, trombocitopenia, y glomerulonefritis podrían desempeñar un papel. Para determinar si el recuento de glóbulos rojos y plaquetas se vio afectado positivamente por la expresión de RNasaA en los ratones DTg, se realizaron los recuentos sanguíneos, pero no se encontraron diferencias entre los ratones que expresan TLR7.1 y DTg. En cambio, no hubo una mejora significativa en la histopatología del riñón en los ratones DTg. Se observó una disminución de la deposición de IgG y C3 en ratones DTg. La tinción PAS, que refleja la inflamación en el mesangio también se redujo en ratones DTg en comparación con los controles de miembros de camada que expresan TLR7.1. Cuando ahora se ha comparado la infiltración de macrófagos de los riñones utilizando anticuerpo anti-MAC-2 (galectina 3) (Lyoda *et al. Nephrol Dial Transplat* 22: 3451, 2007), había muchas menos células positivas mac-2 en los glomérulos de los ratones DTg. Los resultados de recuento de 20 glomérulos por ratón en 5 ratones en cada grupo revelaron una media +/- EE de 3,8 +/- 1,1 y 1,4 +/- 0,2 para los ratones simples frente a DTg respectivamente, p = 0,05. Además, se cuantificó el tamaño del ovillo glomerular y se observó una reducción significativa en el tamaño del ovillo glomerular en los ratones DTg (179 +/- 41 frente a 128 +/- 16,8 um<sup>2</sup> en ratones simples frente a DTg respectivamente, p = 0,037). En resumen, los ratones DTg que expresan TLR7.1XRNasa sobrevivieron durante más tiempo que sus miembros de camada simples Tg que expresan TLR7.1 y tienen menos inflamación y daños en los riñones.

50 Ejemplo 11. Análisis de GRIs en bazos de ratones Tg que expresan TLR.

El análisis de los genes de respuesta de interferón (GRIs) en los bazos de ratones Tg que expresan TLR7.1 y ratones DTg que expresan TLR7.1XRNasaA mostró que la expresión del gen IRF7 era significativamente menor en los ratones DTg (p = 0,03). Algunos GRIs incluyendo MX1 y VIG1 fueron más bajos en los ratones DTg en comparación con los ratones Tg, pero las diferencias no fueron significativas. Véase la Figura 11. La PCR cuantitativa se realizó según se indica: el ARN total se aisló de bazos de ratón utilizando el mini kit RNeasy (Qiagen, Valencia, CA, EE. UU.), la DNasa se trató utilizando Turbo DNA-free (Applied Biosystems, Foster City, CA, EE. UU.) y ADNc de primera cadena se produjo con el kit de ARN-a-ADNc (Applied Biosystems) utilizando cebadores aleatorios. El 260/280 se comprendió entre 1,7 y 2,0 para el ARN aislado medido con un NanoDrop (Thermo Scientific, Waltham, MA, EE. UU.). El ADNc se diluyó hasta un equivalente de 1ng/ul de ARN total y 8 ul se utilizaron por reacción. Los cebadores para el gen de referencia (18s) y los genes de interés (GOI) se sintetizaron (IDT, Coralville, Iowa, EE. UU.) y se diluyeron en las concentraciones apropiadas para PCRc utilizando agua de grado molecular. Los resultados de BLAST de los cebadores muestran homología de secuencia específica solo para el gen de referencia o GOI. Las reacciones por duplicado (20 ul) se analizaron en un sistema ABI Fast 7500 utilizando una mezcla 1:1 de molde y el cebador en mezcla maestra SensiMix SYBR bajo en contenido de ROX (Bioline, Londres,

RU). La cuantificación relativa se calculó utilizando el método  $2^{-ddCT}$  con ratones B6 de tipo natural de la misma edad que el valor basal para determinar los cambios múltiples para cada GOI. Las curvas de disociación para las reacciones muestran un único pico de fusión para cada gen. La curva del patrón mostró eficiencias de amplificación similares para cada gen y que las concentraciones del molde estaban dentro del intervalo dinámico lineal para cada uno de los conjuntos de cebadores.

#### Ejemplo 12. Estructuras para generar moléculas de nucleasa híbridas.

Las moléculas de nucleasa híbridas se diseñaron para incorporar estructuras deseadas y actividad funcional de las estructuras de enzima individuales o de múltiples enzimas como casetes modulares con sitios de enzimas de restricción compatibles para la ida y la vuelta y el intercambio del dominio. La estructura esquemática de diferentes realizaciones de moléculas de nucleasa híbridas se ilustra en la Figura 12. Los cebadores se muestran en la Tabla 1. Las secuencias de nucleótidos y de aminoácidos de las moléculas de nucleasa híbridas representativas se muestran en la Tabla 2.

#### Enfoque general para la generación de moléculas de nucleasa híbridas

Los ADNc humanos se aislaron a partir de ARN de páncreas humano (Ambion) o ARN de CMSPs humanas a partir de linfocitos normales de sangre periférica humanos (aproximadamente  $5 \times 10^6$ ) utilizando kits RNAeasy QIAgen (Valencia, CA) y kits QIAshredder para homogeneizar los lisados celulares (Qiagen, Valencia, CA). Las CMSP humanas se aislaron a partir de sangre humana heparinizada diluida 1:1 en D-TFS y se estratificaron en gradientes de Ficoll por medio de separación de linfocitos MSL (MP Biomedicals, Irvine, CA).

El ARN de bazo de ratón se aisló utilizando kits RNAeasy QIAgen (Valencia, CA) a partir de aproximadamente  $5 \times 10^6$  esplenocitos. Las células se aglomeraron por centrifugación del medio de cultivo, y se utilizaron  $5 \times 10^6$  células para preparar ARN. Se aisló el ARN de las células utilizando el kit RNAeasy QIAGEN (Valencia, Calif.), el kit de aislamiento de ARN total y QIAshredder QIAGEN de acuerdo con las instrucciones del fabricante anexas al kit. Uno a dos microgramos (1-2  $\mu\text{g}$ ) de ARN total se utilizaron como molde para preparar ADNc mediante transcripción inversa. El ARN, 300 ng de cebadores aleatorios, 500 ng de Oligo dT (12-18), y 1  $\mu\text{l}$  de 25 mM de dNTPs se combinaron y desnaturalizaron a 80 °C durante 5 minutos antes de la adición de la enzima. La transcriptasa inversa Superscript III (Invitrogen, Life Technologies) se añadió al ARN además de una mezcla de cebador en un volumen total de 25  $\mu\text{l}$  en presencia de tampón de segunda cadena 5 veces y 0,1 M DTT proporcionado con la enzima. La reacción de transcripción inversa se dejó proceder a 50 °C durante una hora.

Entre 10-100 ng de ADNc se utilizaron en reacciones de amplificación por PCR utilizando cebadores específicos para el gen de la nucleasa de interés (RNasaA, RNasa1, DNasa1, Trex1, DNasa1L3, etc.). Para las reacciones de clonación iniciales, los cebadores se diseñaron para aislar ADNc de longitud completa o productos de truncamiento que codifican el gen de interés. Los fragmentos de PCR de longitud completa o más cortos se aislaron por electroforesis en gel de agarosa, y se purificaron utilizando columnas QIAquick Qiagen para eliminar nucleótidos, cebadores, y productos amplificados no deseados. Los fragmentos purificados se clonaron con TOPO en vectores de clonación pCR2.1 (Invitrogen, Carlsbad, CA) y se transformaron en bacterias competentes TOP10. Las colonias aisladas se recogieron en medios de caldo Luria que contenía 50  $\mu\text{g/ml}$  de carbenicilina, y se cultivaron durante la noche para aislar plásmidos. Los clones con TOPO se identificaron sistemáticamente para insertos del tamaño correcto por digestión con enzimas de restricción EcoRI (NEB, Ipswich, MA) y electroforesis en gel de agarosa de los fragmentos digeridos. El análisis de la secuencia de ADN de clones positivos se realizó con ABI Ready Reaction Mix v 3.1 y se analizó utilizando un secuenciador de ADN ABI 3730 XL. Una vez que se obtuvieron los clones correctos, otras modificaciones de secuencia se diseñaron y se realizaron reacciones de PCR para generar los alelos deseados o casetes de expresión. Los productos de truncamiento y alelos se generaron mediante mutagénesis por PCR utilizando cebadores solapados para la introducción de mutaciones en posiciones específicas en los genes. Los enlazadores se sintetizaron mediante PCR solapada utilizando los cebadores solapados internos y rondas sucesivas de PCR para unir una secuencia adicional a cada extremo terminal. Las moléculas de nucleasa híbridas se ensamblaron como una variable de cadena de varios casetes intercambiables. Las moléculas de la realización preferente contienen un péptido líder fijo, un casete de nucleasa, un casete opcional que codifica una opción de diferentes enlazadores polipeptídicos, un casete de dominio Fc de Ig, ya sea con un codón de terminación o un enlazador en el extremo carboxilo del dominio CH3, y para moléculas de tipo resolviCase, un segundo casete enlazador, seguido de un segundo casete de nucleasa. La Figura 12 ilustra la estructura de tipo casete de estas moléculas de nucleasa híbridas y ejemplos de secuencias potenciales insertadas en cada posición. Una vez que las moléculas de nucleasa híbridas se ensamblaron, se transfirieron a un plásmido de expresión pDG de mamífero apropiado para la expresión transitoria en células COS7 u otras células y la expresión estable en células CHO-DG44 utilizando la selección para DHFR con metotrexato.

#### Expresión transitoria de moléculas de nucleasa híbridas

Las células COS-7 se transfectaron transitoriamente con el vector de expresión pDG que contenía insertos de genes de la molécula nucleasa híbrida. El día antes de la transfección, las células se sembraron en  $4 \times 10^5$  células por placa de Petri de 60 mm en 4 ml de DMEM (crecimiento celular ThermoFisher/Mediatech) + medio de cultivo tisular

de SFB al 10 %. El medio basal DMEM se suplementó con 4,5 g/l de glucosa, piruvato de sodio, 4 mM de L-glutamina, y aminoácidos no esenciales. El suero fetal bovino (Hyclone, Logan, UT ThermoFisher Scientific) se añadió al medio en un volumen final del 10 %. Las células se incubaron a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 % durante la noche y tenían una confluencia de aproximadamente 40-80 % en el día de la transfección. El ADN plasmídico se preparó utilizando kits miniprep QIAprep de Qiagen (Valencia, CA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante, y se eluyó en 50 ul de tampón TE. Las concentraciones de ADN se midieron utilizando un espectrofotómetro Nanodrop 1000 (Thermo Fisher Scientific, Wilmington DE). El ADN plasmídico se transfectó utilizando el reactivo de transfección Polyfect (Qiagen, Valencia, CA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante, utilizando 2,5 ug de ADN plasmídico por placa de Petri de 60 mm y 15 ul de reactivo Polyfect en 150 ul de cócteles de transfección DMEM libres de suero. Después de la formación del complejo, las reacciones se diluyeron en 1 ml de medio de crecimiento celular que contenía suero y todos los suplementos, y se añadieron gota a gota a las placas que contenían 3 ml de medio de cultivo completo DMEM fresco. Las transfecciones transitorias se incubaron durante 48-72 horas antes de recolectar los sobrenadantes del cultivo para su posterior análisis.

#### 15 Generación de transfectantes CHO-DG44 estables que expresan las moléculas de nucleasa híbridas de interés

La producción estable de las moléculas de nucleasa híbridas se logró mediante la electroporación de un plásmido seleccionable amplificable, pDG, que contiene el ADNc que incluye nucleasa-Ig bajo el control del promotor de CMV en células de ovario de hámster chino (CHO). El vector pDG es una versión modificada de pcDNA3 que codifica el marcador seleccionable DHFR con un promotor atenuado para aumentar la presión de selección para el plásmido. El ADN plasmídico se preparó utilizando kits maxiprep Qiagen, y el plásmido purificado se linealizó en un sitio AscI único antes de la extracción con fenol y precipitación con etanol. El ADN de esperma de salmón (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) se añadió como ADN portador, y 100 µg de cada uno de los ADN plasmídicos y portadores se utilizó para transfectar 10<sup>7</sup> células CHO-DG44 por electroporación. Las células se cultivaron hasta la fase logarítmica en medio Excell 302 (JRH Biosciences) que contenía glutamina (4 mM), piruvato, insulina recombinante, penicilina-estreptomicina y aminoácidos no esenciales 2x DMEM (procedentes de Life Technologies, Gaithersburg, Md.), en lo sucesivo referido como medio "Excell 302 completo". Los medios para las células no transfectadas también contenían HT (diluido a partir de una solución 100x de hipoxantina y timidina) (Invitrogen/Life Technologies). Los medios para las transfecciones bajo la selección contenían diferentes niveles de metotrexato (Sigma-Aldrich) como agente selectivo, que oscilan desde 50 nM a 1 µM. Las electroporaciones se realizaron a 280 voltios, 950 microfaradios. Se dejó que las células transfectadas se recuperaran durante la noche en medios no selectivos antes de la siembra en placas selectiva en placas de 96 pocillos de fondo plano (Costar) en diferentes diluciones en serie que oscilan de 125 células/pocillo a 2.000 células/pocillo. Los medios de cultivo para la clonación celular era Excell 302 completo, que contenía 50 nM de metotrexato. Una vez que la excrecencia clonal era suficiente, las diluciones en serie de los sobrenadantes del cultivo de los pocillos maestros se identificaron sistemáticamente para la expresión de moléculas de nucleasa híbridas mediante el uso de un ELISA de tipo sándwich de IgG. Brevemente, las placas NUNC Immulon II se revistieron durante la noche a 4 °C con 7,5 microgramos/ml de F(ab'<sup>2</sup>) de cabra anti-IgG de ratón (KPL Labs, Gaithersburg, MD) o 2 ug/ml de IgG de cabra anti-humano o anti-ratón (Jackson ImmunoResearch, West Grove PA) en TFS. Las placas se bloquearon en TFS/ASB al 2,3 %, y las diluciones en serie de sobrenadantes de cultivo se incubaron a temperatura ambiente durante 2-3 horas. Las placas se lavaron tres veces en TFS/Tween 20 al 0,05 % y se incubaron con F(ab'<sup>2</sup>) de cabra anti-IgG2a de ratón conjugado con peroxidasa de rábano picante (Southern Biotecnologías) e IgG de cabra anti-ratón (KPL) mezclados entre sí, cada uno a 1:3.500 en TFS/ASB al 1,0 %, o F(ab'<sup>2</sup>) de cabra anti-IgG1 de humano conjugado con peroxidasa de rábano picante (Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA) a 1:2.500 durante 1-2 horas a temperatura ambiente. Las placas se lavaron cuatro veces en TFS/Tween 20 al 0,05 %, y la unión se detectó con SureBlue Reserve, sustrato TMB (KPL Labs, Gaithersburg, MD). Las reacciones se detuvieron mediante la adición de un volumen equitativo de HCl 1N, y las placas se leyeron a 450 nm en un lector de placas Spectramax Pro (Microdevices, Sunnyvale CA). Los clones con la mayor producción de la molécula de nucleasa híbrida se ampliaron en matraces T25 y T75 para proporcionar un número adecuado de células para la congelación y para el incremento de la producción de la proteína de fusión. Los niveles de producción se aumentaron aún más en cultivos a partir de los cuatro mejores clones mediante amplificación progresiva de medios de cultivo que contenían metotrexato. En cada pase sucesivo de células, el medio Excell 302 completo contenía una mayor concentración de metotrexato, de manera tal que solo las células que amplificaron el plásmido DHFR podrían sobrevivir.

Los sobrenadantes se recogieron de las células CHO que expresan la molécula de nucleasa híbrida, se filtraron a través de filtros que expresan PES de 0,2 µm (Nalgene, Rochester, N.Y.) y se pasaron sobre una columna de proteína A-agarosa (agarosa reticulada IPA 300) (Repligen, Needham, Mass.). La columna se lavó con tampón de lavado de columna (90 mM de Tris-Base, 150 mM de NaCl, azida de sodio al 0,05 %, pH 8,7), y la proteína unida se eluyó utilizando tampón citrato 0,1 M, pH 3,0. Las fracciones se recogieron y se determinó la concentración de proteínas a 280 nm utilizando un espectrofotómetro de micromuestras Nanodrop (Wilmington DE), y la determinación en blanco utilizando tampón citrato 0,1 M, pH 3,0. Las fracciones que contenían moléculas de nucleasa híbridas se agruparon, y el intercambio de tampón se realizó en espines en serie en TFS utilizando concentradores Centricon seguido de filtración a través de dispositivos de filtro de 0,2 µm para reducir la posibilidad de contaminación por endotoxinas.



Ejemplo 13. Análisis de cinética enzimática para hRNasa1-G88D-hlgG1 [SCCH-P238S-K322S-P331S1.

La secuencia que expresa RNasa1 humana se aisló a partir de ARN de páncreas humano por transcripción inversa y amplificación por PCR de ADNc cebado al azar como se describe en el Ejemplo 12 para las moléculas de nucleasa. Los siguientes cebadores a 50 pmoles por reacción se utilizaron a partir del conjunto de cebadores enumerados en la tabla de cebadores de PCR.

hRNasa5'edad: accggtgaaggaatcccgggccaagaaattcc (SEQ ID NO: 16)  
hRNasa3'bx: ctcgagatctgtagagctccacagaagcatcaaagtgg (SEQ ID NO: 17)

La forma mutante de RNasa G88D humana se creó utilizando los dos cebadores siguientes en PCR y las reacciones de PCR solapada para introducir una mutación en la posición 88 que altera la resistencia de la enzima al inhibidor citoplásmico.

hRNasaG88D-S: agactgccgctgacaaacgactccaggtacc (SEQ ID NO: 18)  
hRNasaG88D-AS: gggtagctggagtcgtttgtcaggcggcagtct (SEQ ID NO: 19)

Las versiones tanto de tipo natural como mutantes de RNasa1 humana se aislaron y se clonaron como se ha descrito anteriormente para las moléculas de nucleasa híbridas. La secuencia de tipo natural se clonó utilizando los dos primeros cebadores enumerados anteriormente. Una vez que los fragmentos de RNasa se clonaron con TOPO y se secuenciaron, los casetes de Agel-XhoI se transfirieron al vector de expresión pDG ya que contiene el inserto VK3LP humano y el casete de IgG1-TN humano. Las construcciones se verificaron mediante digestión, y el ADN plasmídico se preparó para transfecciones transitorias. Una vez que la función se confirmó a partir de las transfecciones transitorias a pequeña escala, las moléculas se transfectaron de forma estable en CHO-DG44 con el fin de expresar cantidades suficientes para su posterior análisis *in vitro*. La proteína de fusión RNasa1 humana de tipo natural se muestra en la Tabla 2, hVK3LP-hRNasa1-TN-hlgGI-TN (SEQ ID NO: 163). Del mismo modo, la RNasa1 humana de tipo natural también se expresó como un gen de fusión con un dominio enlazador (gly4ser)4 (SEQ ID NO: 125 o SEQ ID NO: 161) o (gly4ser)5 (SEQ ID NO: 126 o SEQ ID NO: 162) insertado entre el casete de hRNasa y el dominio Fc de hlgG1. El mutante G88D de RNasa1 humana también se expresó como un gen de fusión designado hVK3LP-hRNasa-G88D-hlgG1-TN (SEQ ID NO: 124 o 160) o hlgG1-SCCH-P238S-K322S-P331S (SEQ ID NO: 174 o 175), enumerado en la Tabla 2.

El gráfico de Lineweaver Burk de la cinética enzimática para la hRNasa1-G88D-hlgG1 mutante [SCCH-P238S-K322S-P331S] (SEQ ID NO: 175) se muestra en la Figura 13. Para definir adicionalmente las características funcionales de la proteína de fusión que expresa RNasa-Ig bivalente, se realizaron determinaciones preliminares de la constante de Michaelis, Km. La cinética enzimática de la proteína de fusión que expresa RNasa1-Ig humana purificada se ensayó utilizando el sustrato RNase Alert (Ambion/IDT, San Diego, CA.) de acuerdo con las instrucciones del fabricante y la fluorescencia ensayó utilizando un lector de microplacas Spectramax M2 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Los datos de fluorescencia se recogieron en intervalos de 30 segundos en el transcurso de una incubación de 30 minutos, y se analizaron utilizando software SoftmaxPro (Molecular Devices). Las velocidades de reacción en las diferentes concentraciones de sustrato se midieron y los datos se muestran en la forma de un gráfico de Lineweaver Burke.

Ejemplo 14. Análisis de la unión de hRNasa1-hl2G a líneas monocíticas humanas.

Las moléculas de nucleasa híbridas purificadas con proteína A que expresan hRNasa1-hlgG1-TN se incubaron con las estirpes celulares monocíticas humanas THP-1 o U937 para evaluar la unión mediada por FcR de moléculas que contienen Fc de tipo natural o mutante. La Figura 14 muestra el patrón de unión de hRNasa1-TN-hlgG1-TN (SEQ ID NO: 161) a estas dos estirpes celulares. Las células se incubaron con 5 ug/ml de proteína de fusión purificada en TFS/SFB al 2 % durante 45 minutos en hielo, se lavaron tres veces en TFS/SFB al 2 %, y se incubaron con IgG de cabra anti-humano con FITC (Fc específico) (Jackson Immunoresearch, West Grove, PA) a 1:200 durante 45 minutos en hielo. Las células se lavaron dos veces en TFS/SFB al 2 % y se analizaron por citometría de flujo utilizando un citómetro de flujo por CCAF Canto (BD, Franklin Lakes, NJ), y el software FlowJo (TreeStar, Ashland, OR).

Ejemplo 15. Bloqueo de IgIV de la unión de hRNasa1-hlgG1 a líneas monocíticas humanas.

Las células THP-1 o U937 se preincubaron con IgIV a partir de 10 mg/ml y se realizaron diluciones en serie 10 veces a través de los pocillos de una placa de 96 pocillos. Las células (aproximadamente 1x10<sup>6</sup> por pocillo) se incubaron en hielo durante 45 minutos. Las células preunidas se lavaron dos veces y la hRNasa1-TN-hlgG1-TN conjugada con AF750 (SEQ ID NO: 161) en aproximadamente 5 ug/ml se añadió a cada pocillo. Las reacciones de unión se incubaron 45 minutos en hielo, se lavaron dos veces en TFS/SFB al 2 %, y se analizaron por citometría de flujo como se ha descrito anteriormente. IgIV fue capaz de bloquear parcialmente la unión de la proteína de fusión de nucleasa marcada, pero incluso a 10 mg/ml, aún existe una unión residual detectable por encima del fondo. La FIG. 15 muestra la actividad de bloqueo de IgIV humana para la unión a células U937 y THP-1 por hRNasa1-TN-hlgG1-TN (SEQ ID NO: 161).

Ejemplo 16. Ensayo de actividad de Trex1-Ig.

Trex1 murino se clonó a partir de ADNc de ratón utilizando los cebadores listados a continuación:

5 mTrex1-5'edad: accggtatgggctcacagacctgccccatggtcaca (SEQ ID NO: 20)  
mTrex1-3'bx: ctcgagatctgtgttccagtggtagccggagtgccgtacatg (SEQ ID NO: 21)

10 Las reacciones de PCR se realizaron utilizando 50 pmol de cada cebador en un volumen total de 50 ul, en virtud de un perfil de amplificación de 94 °C durante 30 s; 50 °C durante 60 s; 68 °C durante 90 s para 35 ciclos de amplificación. Los productos de PCR se clonaron en el vector pCR2.1 y los clones se identificaron sistemáticamente con TOPO como se ha descrito previamente para la clonación de genes de fusión de nucleasa prototipo. Una vez que se verificó la secuencia, los casetes se subclonaron en el vector de expresión pDG fusionado a la cola mlgG o se co-clonaron con uno de los enlazadores (g4s)<sub>n</sub> para construir moléculas Trex1-lnk con diferentes enlazadores de longitud. Los aislados plasmídicos se transfectaron transitoriamente en células COS como se ha descrito y los transfectantes estables CHO se generaron como se describe para los genes de fusión de nucleasa prototipo.

15 Los genes de fusión se construyeron codificando Trex1Ig según se indica: los genes incorporan el péptido líder VK3 humano fusionado a Trex1 murino truncado en el extremo terminal COOH por 72 aminoácidos (para eliminar las secuencias orientadas selectivamente nucleares intracelulares) fusionados a un enlazador (gly4ser)<sub>4</sub> (SEQ ID NO: 130) o (gly4ser)<sub>5</sub> (SEQ ID NO: 131), fusionado al alelo IgG2a/c murino que incorpora algunos cambios de la secuencia de IgGc del alelo de IgG2a Balb/c.

20 Las actividades exonucleasa de Trex1-Ig se midieron en reacciones de 30 ul que contenían 20 mM de Tris (pH 7,5), 5 mM de MgCl<sub>2</sub>, 2 mM de DTT, utilizando un oligonucleótido de 36 meros como sustrato. Las reacciones de incubación se dejaron proceder durante 20-30 min a 37 °C. Las muestras se sometieron a electroforesis de ADN en geles de poliacrilamida al 23 % durante la noche. Los geles se incubaron en tampón TBE que contenía 0,5 ug/ml de bromuro de etidio. El ADN se visualizó mediante transiluminador UV y se fotografió utilizando una cámara digital Kodak EDAS 290 equipada con filtros de bromuro de etidio y se analizó utilizando software Kodak Molecular Imaging. Los resultados del ensayo de actividad trex1 para COS produjeron mTrex1-(g4s)<sub>4</sub>-mlgG2a-c (SEQ ID NO: 166) y mTrex1-(g4s)<sub>5</sub>-mlgG2a-c (SEQ ID NO: 167) se muestran en la Figura 16.

Ejemplo 17. Membrana Western de moléculas de nucleasa híbridas individuales que expresan mTrex1-Ig producidas por transfección transitoria COS-7.

35 Las células COS-7 se transfectaron transitoriamente con plásmidos que contenían moléculas de nucleasa híbridas que codifican Trex1-Ig según se indica: los genes incorporan el péptido líder VK3 humano fusionado a Trex1 murino truncado en el extremo terminal COOH por 72 aminoácidos (para eliminar las secuencias de orientación selectiva de envoltura nuclear) fusionados a un enlazador (gly4ser)<sub>4</sub> o (gly4ser)<sub>5</sub>, fusionados al alelo IgG2a/c murino que incorpora algunos cambios de la secuencia de IgGc del alelo de IgG2a Balb/c. Los sobrenadantes de COS se recolectaron después de 72 horas y las muestras de ,5-1,0 ml (dependiendo del experimento) se inmunoprecipitaron durante la noche a 4 °C con 100 ul de perlas de proteína A-agarosa. Las perlas de proteína A se centrifugaron y lavaron dos veces en TFS antes de la resuspensión en la reducción del tampón de carga de SDS-PAGE. Las muestras se trataron con calor a 100 °C durante 5 minutos, las perlas de proteína A se centrifugaron para aglomerarse, y el tampón de muestra se cargó en geles de SDS-PAGE al 10 %. Las muestras se sometieron a electroforesis a 150 voltios durante 1,5-2 horas, y los geles se transfirieron a membranas de nitrocelulosa a 30 mAmp durante 1 hora. Las membranas Western se bloquearon en TBS/leche descremada al 5 % durante la noche. Las membranas se incubaron con 1:2.500 cabra anti-IgG2a/c de ratón conjugado con PRP (peroxidasa de rábano picante) (específico de Fc, KPL) durante 1,5 horas a temperatura ambiente, se lavaron en TFS/Tween20 al 0,5 % cinco o más veces, y las membranas se desarrollaron utilizando reactivo ECL. La FIG. 17 muestra una membrana Western de inmunoprecipitados a partir de sobrenadantes de cultivo de COS7 que expresan proteínas de fusión mTrex1-(g4s)<sub>4</sub> (SEQ ID NO: 166) o (g4s)<sub>5</sub>-mlgG2a-c: (SEQ ID NO 167).

Ejemplo 18. Actividad de exonucleasa de proteínas de fusión derivadas de CHO que expresan DNasa1L3Iq.

55 DNasa1L3 se clonó a partir de ADNc de bazo de ratón utilizando el siguiente par de cebadores para clonar la mDNasa1L3 incluyendo su secuencia peptídica líder nativa.

60 mdnasa1L3-NL: GTT AAG CTT GCC ACC ATG TCC CTG CAC CCA GCT TCC CCA CGC CTG (SEQ ID NO: 22)  
Mdnasa1L3-3bx: CTC GAG ATC TGA GGA GCG ATT GCC TTT TTT TCT CTT TTT GAG AG (SEQ ID NO: 23)

Alternativamente, las reacciones de PCR se establecieron utilizando el siguiente par de cebadores para unirse al péptido líder VK3 humano en lugar del líder nativo.

65 mdnasa1L3-edad: ACC GGT CTA AGG CTC TGC TCC TTC AAT GTG AGG TCC TTT GGA (SEQ ID NO: 24)  
Mdnasa1L3-3bx: CTC GAG ATC TGA GGA GCG ATT GCC TTT TTT TCT CTT TTT GAG AG (SEQ ID NO: 25)

Las reacciones de PCR se realizaron utilizando 50 pmol de cada cebador en un volumen total de 50  $\mu$ l, en virtud de un perfil de amplificación de 94 °C durante 30 s; 50 °C durante 60 s; 68 °C durante 90 s para 35 ciclos de amplificación. Los productos de PCR se clonaron en el vector pCR2.1 y los clones se identificaron sistemáticamente con TOPO como se ha descrito previamente para la clonación de genes de fusión de nucleasa prototipo. Una vez que se verificó la secuencia, los casetes se subclonaron en el vector de expresión pDG fusionado a la cola mlgG. Los aislados plasmídicos se transfectaron transitoriamente en células COS como se ha descrito y los transfectantes CHO estables se generaron como se describe para los genes de fusión de nucleasa prototipo.

La actividad de exonucleasa en extractos proteínicos de clones de CHO que expresan DNasa1L3lg (SEQ ID NO: 185) se midió en reacciones de 30  $\mu$ l que contenían 20 mM de Tris (pH 7,5), 5 mM de MgCl<sub>2</sub>, 2 mM de DTT, y un sustrato. La incubación duró 20-30 min a 37 °C. Las muestras se analizaron luego en ADN en gel de agarosa durante la noche. El gel se incubó en tampón TBE que contenía bromuro de etidio. El ADN se visualizó bajo UV. Los resultados del análisis de digestión de cromatina se muestran en la Figura 18.

#### Ejemplo 19. Ajuste de la dosis de volúmenes crecientes de sobrenadante de CHO para la actividad exonucleasa.

La Figura 19 muestra el análisis del ajuste de los patrones de digestión de exonucleasa obtenidos a partir de sobrenadantes de COS que expresan proteínas de fusión DNasa1L3lg (SEQ ID NO: 183 o 185). Los ensayos de degradación del ADN nuclear se realizaron según se indica: las células HeLa se cultivaron en medio DMEM y se aislaron los núcleos a partir de 10e5 células utilizando lisis NP-40. Los núcleos se diluyeron en 200  $\mu$ l de tampón de reacción que contenía 10mM de Hepes (pH 7,0), 50 mM de NaCl, 2 mM de MgCl<sub>2</sub>, 2 mM de CaCl<sub>2</sub>, y 40 mM de b-glicerofosfato. Los núcleos se incubaron durante 3 horas a 37 °C en los volúmenes de sobrenadante de cultivo indicados en la figura a partir de células COS transfectadas con DNasa1L3. El ADN nuclear se aisló utilizando minikit blood DNA de QIAmp. El ADN se analizó por electroforesis en gel de agarosa al 1,5 %. Para las reacciones de control, se utilizó heparina a 250 u.i/ml para inhibir la actividad nucleasa.

#### Ejemplo 20: Construcción y expresión de moléculas de nucleasa híbridas de enzimas simple y dobles que expresan DNasa1-Ig.

Se han notificado alelos de origen natural de moléculas que expresan DNasa1 humana o similares a DNasa1. La mutación A114F ha sido notificada previamente para producirse en las variantes naturales de enzimas similares a DNasa1 humana, y para dar como resultado la resistencia de la actina de las enzimas que contienen este cambio de secuencia. Véase Pan, CQ, Dodge TH, Baker DL, Prince WE, Sinicropi DV, y Lazarus RA. *J Biol Chem* 273: 18374-18381, (1998); Zhen A, Parmelee D, Hyaw H, Coleman TA, Su K, Zhang J, Gentz R, Ruben S, Rosen C, y Li Y. *Biochem y Biophys Res Comm* 231: 499-504 (1997); y Rodríguez AM, Rodin D, H Nomura, Morton CC, Weremowicz S, y Schneider MC. *Genomics* 42: 507-513 (1997).

De manera similar, la mutación G105R se ha notificado recientemente como un polimorfismo de un solo nucleótido en el gen que codifica la DNasa 1 humana que es polimórfica en algunas o todas las poblaciones, y que es relevante para la autoinmunidad. (Véase Yasuda T, Ueki M, Takeshita H, Fujihara J, Kimura-Kataoka K, Lida R, Tsubota E, Soejima M, Koda Y, Dato H, Panduro A. *Int J Biochem Cell Biol* 42(7): 1216-25 (2010)). Las variantes alélicas en esta posición dieron como resultado isoformas de DNasa 1 que albergan una alta actividad relativa al tipo natural. Otra mutación polimórfica (R21S) de origen natural también se notificó para conferir una actividad superior. (Véase Yasuda, *supra*).

A pacientes con LES se les notificó que tenían niveles significativamente disminuidos de actividad de DNasa 1 (Véase Martínez-Valle F, Balada E, Ordi-Ros J, Bujan-Rivas S, Sellas-Fernandez A, Vilardell-Tarres M. *Lupus* 18(5): 418-423 (2009)).

Las variantes enzimáticas de origen natural pueden de este modo ser menos inmunogénicas cuando se administran a pacientes, ya que estas isoformas se producen en la población humana. Se razonó que la combinación de propiedades de resistencia a actina de alelos similares a A114F con el aumento de la actividad enzimática de los alelos similares a G105R generaría nuevas variantes alélicas de DNasa1 humana que podrían mostrar una mejor actividad clínica *in vitro* e *in vivo*. Según nuestro conocimiento, el nuestro es la primera notificación de esta nueva forma mutante de DNasa1 generada a partir de una combinación de dos variantes de origen natural G105R y A114F.

La DNasa 1 humana se aisló como se ha descrito previamente a partir de ARN de páncreas humano (Ambion), por ADNc cebado al azar y PCR utilizando los siguientes conjuntos de cebadores:

5'hDNasa1-edad: GTT ACC GGT CTG AAG ATC GCA GCC TTC AAC ATC CAG (SEQ ID NO: 26)

5'hDNasa1-bx: GTT CTC GAG ATC TTT CAG CAT CAC CTC CAC TGG ATA GTG (SEQ ID NO: 27)

Alternativamente, los casetes de DNasa 3' se amplificaron por PCR utilizando el siguiente par de cebadores.

3'hDNasa1-RV: GTT GAT ATC CTG AAG ATC GCA GCC TTC AAC ATC CAG (SEQ ID NO: 28)

3'hDNasa1-terminación: GTT TCT AGA TTA TCA CTT CAG CAT CAC CTC CAC TGG ATA GTG (SEQ ID NO: 29)

Las reacciones de PCR se realizaron utilizando 50 pmol de cada cebador, 2 ul de ADNc, en un volumen total de 50 ul utilizando Platinum PCR Supermix como se ha descrito previamente. El perfil de amplificación era de 94 °C durante 30 s; 55 °C durante 30 s; 68 °C durante 90 s para 35 ciclos.

5 Una vez que el gen de tipo natural se amplificó por PCR, los fragmentos se sometieron a electroforesis en gel y 850 pb de fragmentos se purificaron mediante purificación en columna de QIAquick. Los fragmentos se clonaron en pCR2.1, se transformaron por clonación con TOPO de acuerdo con las instrucciones del fabricante como se describe para las otras construcciones. Una vez que se verificó la secuencia, los cebadores de PCR se utilizaron para generar subfragmentos que contienen alelos de origen natural para DNasa1 que han sido notificados para mejorar la actividad específica y mejorar la resistencia en la actividad inhibidora de la actina. Estos subfragmentos contenían una secuencia de solapamiento, lo que permite la amplificación de subclones de DNasa1 completos que contienen las variaciones alélicas deseadas. Las células COS 7 se transfectaron transitoriamente en placas de Petri de 60 mm utilizando el reactivo de transfección Polyfect (Qiagen, Valencia, CA). El ADN plasmídico se preparó utilizando kits miniprep QIAprep de Qiagen de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los plásmidos se eluyeron en 50 ul de tampón TE. La concentración de ADN se midió utilizando el Nanodrop y una alícuota equivalente a 2,5 ug de ADN plasmídico utilizado para cada reacción de transfección. Cada casete de expresión DNAsalg (SEQ ID NOS: 118, 119, 120, 121, 122 o 123) o RNasa-Ig-DNasa (SEQ ID NOS: 115, 116, 117) se insertó en el vector de expresión de mamífero pDG, una derivado de pcDNA3.1. Se incubaron las células transfectadas durante 72 horas a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 % antes de la recolección de los sobrenadantes del cultivo para su posterior análisis. Los sobrenadantes de cultivo se recolectaron, las células residuales se centrifugaron a partir de la solución, y el líquido se transfirió a tubos nuevos.

Las células COS-7 se transfectaron transitoriamente con plásmidos que contenían alelos mutantes de DNasa1 humana (SEQ ID NO: 118) o DNasa1 de origen natural o tipo salvaje (G105R y/o A114F) (SEQ ID NO: 115, 116, o 117) fusionados al dominio Fc de IgG1 humana de tipo natural. Este casete bisagra-CH2-CH3 contiene una sola mutación C→S en la región bisagra para eliminar la primera cisteína en este dominio, ya que no está apareado debido a la ausencia de su socio de apareamiento presente en la cadena ligera del anticuerpo. Además, las proteínas de fusión de múltiples nucleasas más complejas también se expresaron a partir de transfecciones transitorias de células COS. El análisis por membrana Western se realizó en los sobrenadantes de los transfectantes transitorios. Las moléculas mostradas en la Figura 20 contienen DNasa1 humana fusionada con el dominio Fc de tipo natural de IgG1 humana (SEQ ID NO: 154, 155, 156, o 159) o incluyen RNasa1 humana (tipo natural) fusionada al dominio Fc de bisagra SCC-CH2-CH3 de IgG1 humana, seguido de un nuevo enlazador que contiene un sitio de glicosilación ligado a N para proteger el dominio enlazador de la escisión por proteasa, y las formas de alelo de tipo natural (SEQ ID NO: 153) o mutante (SEQ ID NO: 151 o 152) de DNasa1 humana en el extremo carboxi de la molécula. Los sobrenadantes de COS se recolectaron después de 72 horas y ,5-1,0 ml de muestras (dependiendo del experimento) se inmunoprecipitaron durante la noche a 4 °C con perlas de 100 ul de proteína A-agarosa. Las perlas de proteína A se centrifugaron y lavaron dos veces en TFS antes de la resuspensión en tampón de carga de SDS-PAGE, para la reducción o no reducción de geles NuPAGE del tampón de muestra LDS. Las muestras se calentaron de acuerdo con las instrucciones del fabricante, las perlas de proteína A se centrifugaron para aglomerarse, y el tampón de muestra se cargó en geles de gradiente NuPAGE al 5-12 %. Las muestras se sometieron a electroforesis a 150 voltios durante 1,5-2 horas, y los geles se transfirieron a membranas de nitrocelulosa a 30 mAmp durante 1 hora. Las membranas Western se bloquearon en TBS/leche descremada al 5 % durante la noche. Las membranas se incubaron con 1:2500 IgG de cabra anti-humano conjugada con PRP (peroxidasa de rábano picante) (específico de Fc, Jackson Immunoresearch) o IgG de cabra anti-ratón durante 1,5 horas a temperatura ambiente, se lavaron en TFS/Tween20 al 0,5 % cinco o más veces, y las membranas se desarrollaron utilizando reactivo ECL.

#### Ejemplo 21 Identificación sistemática de los sobrenadantes de COS para la actividad de la enzima nucleasa.

50 La Figura 21 muestra los resultados de ensayos del análisis de la actividad de RNasa (DERS) en sobrenadantes de COS recolectados que expresan proteínas de fusión hDNAsalg y hRNasa1-Ig-hDNasa1 por DERS.

Los sobrenadantes de COS de transfecciones transitorias de las nucleasas individuales o multiespecíficas de hDNAsalg se ensayaron para la actividad de la nucleasa como se indica. Un gel de agarosa al 2 % se preparó con agua destilada. Poli-C (Sigma) se disolvió en agua destilada a 3 mg/ml. La placa de gel se preparó según se indica: 1,5 ml de tampón de reacción (Tris-HCl 0,2 M, pH 7,0, 40 mM de EDTA y 0,1 mg/ml de bromuro de etidio), 1 ml de poli-C y 0,5 ml de agua se colocaron en el tubo y se mantuvieron a 50 °C durante 5 min. Se añadieron 3 ml de agarosa (mantenida a 50 °C) en el tubo. La mezcla se vertió inmediatamente sobre la placa de vidrio. Los pocillos de muestreo se perforaron en el gel. Aproximadamente 2 ul de cada muestra se cargaron y el gel se incubó a 37 °C durante 4 horas en la cámara húmeda. A continuación, el gel se incubó en un tampón (20 mM de acetato de sodio, pH 5,2, 20 mg/ml de bromuro de etidio) en hielo durante 30 min. Los geles se fotografiaron en un transiluminador UV utilizando un sistema DC290 de cámara digital Kodak equipado con filtros de bromuro de etidio y se analizaron utilizando el software Kodak Molecular Imaging.

65 La Figura 22 muestra una figura mixta que presenta los resultados de los ensayos de la actividad de la nucleasa DNasa realizados en sobrenadantes de COS de células transfectadas. Los sobrenadantes de cultivo se recolectaron

72 horas después de la transfección de los siguientes clones de proteínas de fusión que expresan Ig de tipo natural y mutante de DNasa1: (1) 090210-8 = hDNasa1-TN-hlgG1 TN (SEQ ID NO: 154); (2) 090210-9 = hDNasa1-G105R; A114F-hlgG1 TN (SEQ ID NO: 159); (3) 091210-8 = hRNasa1-TN-hlgG1-TN-DNasa1-G105R; A114F (SEQ ID NO: 151), y (4) 091210-14 = hRNasa1-TN-hlgG1-TN-DNasa1-A114F (SEQ ID NO: 152).

El pH de los sobrenadantes se ajustó a 7,0 con tampón de bicarbonato para facilitar la unión de las proteínas de fusión Ig expresada a perlas de proteína A-agarosa. El panel A de la Figura 23 muestra el análisis de electroforesis en gel de la digestión de ADN plasmídico: la suspensión de proteína A-agarosa (50 ul por muestra) se lavó en TFS, y se incubó durante la noche a 4 °C con 100 ul del sobrenadante del cultivo para inmunoprecipitar proteínas de fusión Ig. Los inmunoprecipitados se lavaron 4-5 veces en 750 ul de TFS, se centrifugaron a aproximadamente 3.500 rpm, seguido por la aspiración de TFS. Los precipitados de una proteína A final se resuspendieron en 50 ul de tampón de reacción que contenía 20 mM de Tris pH 7,5, 2 mM de CaCl<sub>2</sub> y 2 mM de MgCl<sub>2</sub> que contiene 1,5 ug de ADN plasmídico (vector de expresión pDG). Las reacciones se incubaron durante 30 minutos a 37 °C, se calentaron a 65 °C durante 5 min, y el ADN presente en las reacciones se analizó por electroforesis en gel de agarosa en TBE-gels de agarosa al 1,5 %.

El panel B muestra los resultados de un ensayo de actividad de la nucleasa realizado en los mismos sobrenadantes de cultivo utilizando el kit DNase Alert (IDT/Ambion). Los tubos de reacción que contienen el sustrato liofilizado DNase Alert (50 pmoles) se resuspendieron con 5 ul de ddH<sub>2</sub>O libre de nucleasa suministrado con el kit, 5 ul 10X de tampón DNase alert, y 40 ul de suspensión de proteína A inmunoprecipitada según se indica: para estas inmunoprecipitaciones, 50 ul de perlas de proteína A-agarosa se incubaron durante la noche con 50 ul del sobrenadante del cultivo. Las muestras se lavaron a continuación 5 veces con 0,75 ml de TFS. Los precipitados de proteína A final se resuspendieron en 80 ul de ddH<sub>2</sub>O libre de nucleasa, y 40 ul de la suspensión (la mitad del precipitado) se transfirió a los tubos de reacción. Los controles negativos con IP transfectada de manera simulada y ddH<sub>2</sub>O también se establecieron. Un control positivo también se estableció conteniendo DNasa1 proporcionada con el kit (2 unidades). Las reacciones se incubaron 1 hora a 37 °C y se expusieron a una longitud de onda corta de transiluminación UV para visualizar la fluorescencia. Las cantidades relativas de la digestión del ADN se indican mediante el grado de fluorescencia.

#### Ejemplo 22. Examen de células positivas mac-2 en ratones DTg.

La mortalidad temprana del lupus se debe en general a nefritis o infección resultante de la inmunosupresión por tratar la nefritis. Por lo tanto, un resultado extremadamente importante para cualquier nueva terapia es la mejora en la nefritis. Mientras que los estudios en seres humanos se limitan a la cuantificación de la proteinuria y creatinina, en ratones se puede obtener una evaluación precisa de la inflamación y el daño a los riñones por histología e inmunocitoquímica. Se notifica que los ratones dobles transgénicos (DTg) que expresan TLR7.1 x RNasa mostraron anticuerpos anti-ARN más bajos, menos activación de células B, menos depósitos inmunitarios y menos glomérulos de tinción de PAS positiva. Se comparó aún más la infiltración de macrófagos de los riñones utilizando el anticuerpo anti-Mac-2 (galectina3) (Iyoda *et al. Nephrol Dial Transplant* 22: 3451, 2007). Las secciones congeladas de los riñones obtenidos de ratones simples o dobles Tg se examinaron para las cantidades de macrófagos Mac-2+, así como el tamaño glomerular como se describe (Iyoda *et al.*). Veinte glomérulos seleccionados al azar (del lado exterior al lado interior del riñón) se contaron para células positivas. Hay muchas menos células de tinción positiva mac-2 en los glomérulos de DTgs en comparación con ratones simples Tg (datos no mostrados). Los resultados del recuento de 20 glomérulos por ratón en un estudio piloto de n = 4-5 en cada grupo revelaron una media +/- EE de 3,8 +/- 1,1 y 1,4 +/- 0,2 para ratones simples frente a DTg respectivamente, p = 0,05. Además, se cuantificó el tamaño del ovillo glomerular y se observó una reducción significativa en el tamaño del ovillo glomerular en los ratones DTg (179,4 +/- 41 frente a 128 +/- 16,8 um<sup>2</sup> en un ratón simple frente a DTg respectivamente, p = 0,037).

#### Ejemplo 23. Valor de Km de la proteína de fusión que expresa RNasaA-Ig murina purificada

Para definir aún más las características funcionales de la proteína de fusión que expresa RNasa-Ig bivalente (SEQ ID NO: 150), se realizaron determinaciones de la constante de Michaelis, Km. Como se muestra en la Fig. 23, la enzima tiene una alta afinidad con un valor Km provisional de 280 nM (como comparación, la RNasa A tiene un valor Km de 34 nM utilizando poliC como sustrato (del Cardayre *et al, Prot Eng* 8:261, 1995)). La Fig. 23 muestra la cinética enzimática que se analizó utilizando el sustrato Rnase Alert (Ambion/IDT) y la fluorescencia se cuantificó con un lector de microplacas Spectramax M2. Los datos se analizaron utilizando el software Softmax Pro (Molecular Devices). Las velocidades de reacción en las diferentes concentraciones de sustrato se midieron y los datos se muestran como un gráfico de Lineweaver- Burk. El valor Km aparente corregido para el volumen es de 280 nM.

#### Ejemplo 24. Análisis de ratones Tg 564Igi para anticuerpos anti-ARN.

Ratones Tg 564Igi: el Dr. Imanishi-Kara insertó los genes VDJ reordenados a partir del hibridoma H564 en el loci *Igh* e *Igk* endógeno para crear el ratón 564Igi en un antecedente B6. Los sueros de estos ratones tiñeron el citoplasma y los nucleolos de las células fijadas indican una especificidad anti-ARN predominante. Consistente con este hallazgo y de especial relevancia para esta solicitud de patente, la producción de anticuerpos se inhibió cuando estos ratones se hicieron deficientes de TLR7 lo que indica que el estímulo para la producción de anticuerpos es de hecho ARN.

Esta cepa de ratón desarrolla glomerulonefritis de aparición tardía. Se analizó la expresión de anticuerpos anti-ARN en ratones transgénicos para H564 y también los ratones dobles transgénicos coexpresan transgenes 564lg y RNasa. La Figura 24 compara los niveles de anticuerpos anti-ARN en suero de ratón en intervalos sucesivos al igual que estos ratones transgénicos de la misma edad.

Véase Gavalchin, J., R.A. Seder, y S.K. Datta. 1987. *The NZB X SWR model of lupus nephritis. I. Crossreactive idiotypes of monoclonal anti-DNA antibodies in relation to antigenic specificity, charge, and allotype. Identification of interconnected idiomotype families inherited from the normal SWR and the autoimmune NZB parents. J. Immunol.* 138:128-137; y Berland, R., L. Fernandez, E. Kari, J.H. Han, I. Lomakin, S. Akira, H.H. Wortis, J.F. Kearney, A.A. Ucci, y T. Imanishi-Kari. 2006. *Toll-like receptor 7-dependent loss of B cell tolerance in pathogenic autoantibody knockin mice. Immunity* 25:429-440.

#### Ejemplo 25. Evaluación *in vitro* de la actividad biológica de la molécula de nucleasa híbrida.

Una o más moléculas de nucleasa híbridas se purifican, p. ej., por cromatografía de afinidad o intercambio iónico como se ha descrito previamente en los ejemplos anteriores. En algunos ejemplos, la molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido. En algunos ejemplos, la molécula de nucleasa híbrida incluye una o más secuencias de la Tabla 2. En algunos ejemplos, la molécula es SEQ ID NO: 161, 162, o 163. En algunos ejemplos, la molécula incluye SEQ ID NO: 145 y SEQ ID NO: 149. En algunos ejemplos, la molécula es SEQ ID NO: 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 166, 167, 169, 170, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, o 207. La molécula de nucleasa híbrida puede ser cualquiera de las desveladas en la presente memoria y cualquiera que pueda ser construida a partir de las secuencias desveladas en la presente memoria (véase la Tabla 2), p. ej., tomando un dominio nucleasa y ligándolo a un dominio Fc; o, p. ej., tomando un dominio nucleasa y ligándolo a un dominio Fc con un dominio enlazador. Varios dominios enlazadores (p. ej., los descritos en la presente memoria) pueden utilizarse para ligar los dominios Fc y/o dominios nucleasa. Por ejemplo, pueden utilizarse los dominios enlazadores de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 o más aminoácidos de longitud. Las moléculas se ensayan para determinar la actividad de nucleasa específica *in vitro* utilizando ensayos cualitativos para verificar que poseen la función de nucleasa deseada. Las actividades específicas se determinan en general por ensayos cinéticos basados en fluorescencia que utilizan sustratos, tales como reactivos del kit RNase o DNase Alert, y un lector de placas de fluorescencia configurado para tomar lecturas como una función del tiempo. Además, las soluciones de proteínas se comprueban en general para la contaminación por endotoxinas utilizando kits disponibles comercialmente, tales como el kit de lisado de amebocitos de Limulus (LAL) de Pyrotell, 0,06 UE/ml de límite de detección de Cape Cod, Inc. (E. Palmouth, MA). Las moléculas se ensayan después utilizando una variedad de ensayos *in vitro* para la actividad biológica.

Una serie de ensayos *in vitro* medirán el efecto de las moléculas en la producción de citoquinas por CMSP humanas en respuesta a diversos estímulos en presencia o ausencia de las moléculas en los cultivos. Las CMSP normales o de un paciente humano (aproximadamente  $1 \times 10^6$  células) se cultivan durante 24, 48, o 96 horas dependiendo del ensayo. Las CMSP se cultivan en presencia de estímulos, tales como ligandos TLR, anticuerpos coestimuladores, complejos inmunitarios, y sueros normales o autoinmunitarios. Los efectos de las moléculas en la producción de citoquinas se miden utilizando reactivos disponibles comercialmente, tales como los kits de par de anticuerpos de Biologend (San Diego, CA) para IL-6, IL-8, IL-10, IL-4, IFN-gamma, FNT-alfa. Los sobrenadantes de cultivo a partir de cultivos *in vitro* se recolectan a las 24, 48 horas o en puntos temporales posteriores para determinar los efectos de las moléculas en la producción de citoquinas. La producción de IFN-alfa se mide utilizando, p. ej., anticuerpos IFN-alfa anti-humanos y reactivos de curva convencionales disponibles a partir de una fuente de interferón PBL (Piscataway, NJ). Un conjunto similar de ensayos se realiza utilizando subpoblaciones de linfocitos humanos (monocitos aislados, células B, pDCs, células T, etc.); purificadas utilizando, p. ej., kits comercialmente disponibles de aislamiento a base de perlas magnéticas disponibles de Miltenyi Biotec (Auburn, CA).

Además, el efecto de las moléculas en la expresión de los receptores de activación de linfocitos, tales como CD5, CD23, CD69, CD80, CD86, y CD25 se evalúa en diversos puntos temporales después de la estimulación. Las CMSP o subpoblaciones celulares aisladas se someten a citometría de flujo de múltiples colores para determinar cómo estas moléculas afectan a la expresión de diferentes receptores asociados con la activación celular inmunitaria.

Otro conjunto de ensayos medirá los efectos de estas moléculas en la proliferación de diferentes subpoblaciones de linfocitos *in vitro*. Estos ensayos utilizarán, p. ej., tinción CFDA-SE (Invitrogen, Carlsbad, CA) de CMSPs humanas antes de la estimulación. CFSE en 5 mM se diluye a 1:3000 en TFS/ASB al 0,5 % con  $10^7$ - $10^8$  CMSPs o subconjuntos de células purificadas y reacciones de marcado se incubaron durante 3-4 minutos a 37 °C antes de lavarse varias veces en RPMI/SFB al 10 % para eliminar CFSE restante. Las células marcadas con CFSE se incuban a continuación en reacciones de co-cultivo con diversos estímulos (ligandos TLR, anticuerpos coestimuladores, etc.) y las moléculas durante 4 días antes del análisis de proliferación celular por citometría de flujo utilizando anticuerpos específicos de la subpoblación celular conjugada con colorante.

El efecto de estas moléculas en la maduración *in vitro* de monocitos en DCs y macrófagos también se evaluó utilizando ambas muestras de CMSP normales y de pacientes.

La eficacia de una molécula de nucleasa híbrida se demuestra comparando los resultados de un ensayo de células tratadas con una molécula de nucleasa híbrida desvelado en la presente memoria con los resultados del ensayo de las células tratadas con formulaciones de control. Después del tratamiento, los niveles de los diversos marcadores (p. ej., citoquinas, receptores de superficie celular, proliferación) descritos anteriormente se mejoran generalmente en un grupo tratado con una molécula efectiva con respecto a los niveles de los marcadores existentes antes del tratamiento, o con relación a los niveles medidos en un grupo de control.

Ejemplo 26: Administración de una molécula de nucleasa híbrida a un mamífero que la necesita.

En el estudio se utilizan mamíferos (p. ej., ratones, ratas, roedores, seres humanos, conejillos de indias). A los mamíferos se les administra (p. ej., por vía intravenosa) una o más moléculas de nucleasa híbridas que comprenden una o más secuencias de la Tabla 2 o un control. En algunos ejemplos, la molécula es SEQ ID NO: 161, 162, o 163. En algunos ejemplos, la molécula incluye SEQ ID NO: 145 y SEQ ID NO: 149. En algunos ejemplos, la molécula es SEQ ID NO: 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 166, 167, 169, 170, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, o 207. La molécula de nucleasa híbrida puede ser cualquiera de las desveladas en la presente memoria y cualquiera que pueda ser construida a partir de las secuencias desveladas en la presente memoria (véase la Tabla 2), p. ej., tomando un dominio nucleasa y ligándolo a un dominio Fc; o, p. ej., tomando un dominio nucleasa y ligándolo a un dominio Fc con un dominio enlazador. Varios dominios enlazadores (p. ej., los descritos en la presente memoria) pueden utilizarse para ligar los dominios Fc y/o dominios nucleasa. Por ejemplo, pueden utilizarse los dominios enlazadores de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 o más aminoácidos de longitud. En algunos ejemplos, la molécula de nucleasa híbrida se formula de un portador farmacéuticamente aceptable. En algunos ejemplos, la molécula se formula como se describe en la sección de composiciones farmacéuticas anterior. La molécula de nucleasa híbrida se orienta selectivamente a RNasa y/o DNasa.

Se utilizan múltiples rondas de dosis cuando se considere útil. Se controlan los efectos en los niveles de IFN-alfa, los niveles de genes de respuesta a IFN-alfa, los títulos de autoanticuerpos, la función y la patología renal, y/o los niveles de complejos inmunitarios circulantes en los mamíferos. Estudios similares se realizan con diferentes protocolos de tratamiento y vías de administración (p. ej., administración intramuscular, etc.). La eficacia de una molécula de nucleasa híbrida se demuestra mediante la comparación de los niveles de IFN-alfa, los niveles de genes de respuesta a IFN-alfa, los títulos de autoanticuerpos, la función y la patología renal, y/o los niveles de complejos inmunitarios circulantes en los mamíferos tratados con una molécula de nucleasa híbrida desvelados en la presente memoria para mamíferos tratados con formulaciones de control.

En un ejemplo, un sujeto humano en necesidad del tratamiento se selecciona o identifica. El sujeto puede estar en necesidad de, p. ej., reducir una causa o síntoma de LES. La identificación del sujeto se puede producir en un entorno clínico, o en otro lugar, p. ej., en el domicilio del sujeto a través de uso propio por parte del sujeto de un kit de autodiagnóstico.

En el tiempo cero, una primera dosis adecuada de una molécula de nucleasa híbrida se administra al sujeto. La molécula de nucleasa híbrida se formula como se describe en la presente memoria. Después de un periodo de tiempo después de la primera dosis, p. ej., 7 días, 14 días, y 21 días, se evalúa la condición del sujeto, por ejemplo, midiendo los niveles de IFN-alfa, los niveles de genes de respuesta a IFN-alfa, los títulos de autoanticuerpos, la función y la patología renal, y/o los niveles de complejos inmunitarios circulantes. Otros criterios pertinentes también se pueden medir. El número y la potencia de las dosis se ajustan de acuerdo a las necesidades del sujeto.

Después del tratamiento, los niveles de IFN-alfa del sujeto, los niveles de genes de respuesta a IFN-alfa, los títulos de autoanticuerpos, la función y la patología renal, y/o los niveles de complejos inmunitarios circulantes se reducen y/o mejoran con respecto a los niveles existentes antes del tratamiento, o con relación a los niveles medidos en un sujeto aquejado de manera similar pero no tratado/de control.

En otro ejemplo, un sujeto roedor en necesidad del tratamiento se selecciona o identifica. La identificación del sujeto puede producirse en un entorno de laboratorio o en otra parte.

En el tiempo cero, una primera dosis adecuada de una molécula de nucleasa híbrida se administra al sujeto. La molécula de nucleasa híbrida se formula como se describe en la presente memoria. Después de un periodo de tiempo después de la primera dosis, p. ej., 7 días, 14 días, y 21 días, se evalúa la condición del sujeto, p. ej., midiendo los niveles de IFN-alfa, los niveles de genes de respuesta a IFN-alfa, los títulos de autoanticuerpos, la función y la patología renal, y/o los niveles de complejos inmunitarios circulantes. Otros criterios pertinentes también se pueden medir. El número y la potencia de las dosis se ajustan de acuerdo a las necesidades del sujeto.

Después del tratamiento, los niveles de IFN-alfa del sujeto, los niveles de genes de respuesta a IFN-alfa, los títulos de autoanticuerpos, la función y la patología renal, y/o los niveles de complejos inmunitarios circulantes se reducen y/o mejoran con respecto a los niveles existentes antes del tratamiento, o con relación a los niveles medidos en un sujeto aquejado de manera similar pero no tratado/de control.

TABLAS

Tabla 1		
SEQ ID NO:	Nombre	Secuencia
	-	<u>Cebadores humanos:</u>
30	mahlgG1CH2M	gtccaccgtgtccagcacctgaactcctgggtggatcgtcagcttcc
31	hulgG1-H1	agatctcgagcccaaatctctgacaaaactcacacatgtccaccgtgt
32	hlgG1-5scc	gaagatctcgagcccaaatctctgacaaaactcacacatgt
33	hlgG1SSSH	gttagatctcgagcccaaatctctgacaaaactcacacatct
34	mahlgG1S	tctagattatcattttaccggagacagagagaggctcttctgcgtgtag tg
35	P331S	aagggtccaacaagccctcccagcctccatcgagaaaacaatctcc
36	P331AS	gtttctcgatggaggctgggagggtttgtggagacc
37	5'hrnasa	AAG CTT GCC ACC ATG GCT CTG GAG AAG TCT CTT GTC CGG CTC C
38	3'hrnasabx	ctcgagatctgtagagtcctccacagaagcatcaaagtg
39	5'hrnasaedad	accggttaaggaatcccgggccaagaaattcc
40	3'hrNasaRV	gatatcccttccctgggcaaggaatcccgggccaagaaattccag
41	3'hrNasa- parada	gtttctagattatgtagagtcctccacagaagcatcaaagtg
42	hdnasa1L3-5NL	GGT AAG CTT GCC ACC ATG TCA CGG GAG CTG GCC CCA CTG CTG CTT
43	hdnasa1L3-3bx	CTC GAG ATC TGA GGA GCG TTT GCT CTT TGT TTT CTT CCT TAG
44	hDNasa1L3- 5edad	accggtatgaggatctgctcctcaacgtcaggctccttgg
45	5'hDNasa1- edad	GTT ACC GGT CTG AAG ATC GCA GCC TTC AAC ATC CAG
46	5'hDNasa1-bx	GTT CTC GAG ATC TTT CAG CAT CAC CTC CAC TGG ATA GTG
47	3'hDNasa1-RV	GTT GAT ATC CTG AAG ATC GCA GCC TTC AAC ATC CAG
48	3'hDNasa1- terminación	GTT TCT AGA TTA TCA CTT CAG CAT CAC CTC CAC TGG ATA GTG
49	hDNasa1 s105- 114	GAT GGC TGC GAG CCC TGC AGG AAC GAC ACC TTC AAC CGA GAG CCA TTC ATT GTC AGG TTC
50	hDNasa1- as114-105	GAA CCT GAC AAT GAA TGG CTC TCG GTT GAA GGT GTC GTT CCT GCA GGG CTC GCA GCC ATC
51	hDNasa1-as114	GGA GAA GAA CCT GAC AAT GAA TGG CTC TCG GTT GAA GGT
52	hDNasa1-s114	ACC TTC AAC CGA GAG CCA TTC ATT GTC AGG TTC TTC TCC
53	hTrex1-5'edad	accggtatgggctcagaccctgcccattggctcaca
54	hTrex1-3'bx	ctcgagatctgtgtccagtggtagccggagtgccatcatg
55	hTrex1 -5' AX	accggtctcgagatgggctcagaccctgcccattggctcaca
56	hTrex1- 3'xhon.º2	ctcgagttgtcctagcagaggctgtgacc
		<u>Cebadores murinos:</u>
57	mTrex1-5'edad	accggtatgggctcagaccctgcccattggctcaca
58	mTrex1-3'bx	ctcgagatctgtgtccagtggtagccggagtgccatcatg
59	mdnasa1L3-5NL	GTT AAG CTT GCC ACC ATG TCC CTG CAC CCA GCT TCC CCA CGC CTG
60	mdnasa1L3-3bx	CTC GAG ATC TGA GGA GCG ATT GCC TTT TTT TCT CTT TTT GAG AG
61	mrib1-NL	gTT AAg CTT gCC ACC ATg ggT CTg gAg AAg TCC CTC ATT CTg
62	mrib3NH2	ggC TCg AgC ACA gTA gCA TCA AAg tGG ACT ggT ACg TAg g



ES 2 626 000 T3

Tabla 1		
SEQ ID NO:	Nombre	Listado de cebadores para las construcciones de genes de fusión que expresan Rnasa-Dnasa-Ig Secuencia
63	mulgG2aCH2	cctccatgcaaatgcccagcacctaacctcttgggtggatcatccgtct tcatcttcc
64	mlgG2a-5	agatctcgagcccagaggtcccacaatcaagccctctcctccatgcaaa tccc
65	mlgG2a-5scc	gaagatctcgagcccagaggtcccacaatcaagccctctcctcca
66	mulgG2aSSSH	atcaagccctctcctccatctaaatccccagcacctaac
67	mlgG2aKP5	agtggcaaggagttaaagtctcgggtcaagaagaagacctcccagcgt ccatcgag
68	mlgG2aKP3	ggttctctcgatggacgctgggaggtctttgttggtgaccgagcatttg aactcc
69	mlgG2a3S	gittctagattatcatttaccggagtcagagagaagctcttagctg
		Otros cebadores para mutaciones de cola diferentes y genes de fusión multiespecíficos:
70	hlgG1-3ns-ns	gctagctccgtcgactttaccggagacagagagagg
71	K322S	gactggctgaatggcaaggagtacaagtgctcggctctccaacaagccc tc
72	K322AS	gagggctttggtggagaccgagcacttgtaagacttgccattcagcca tc
73	hlgG1N297S	ccgcgaggagcagctacagcagcagctaccgtgtggtcagcgtc
74	hlgG1N297S3	gacgctgaccacacggtacgtgctgctgactgctcctcccggg
75	mlgG2aNS	gatctctagatttaccggagtcagagagaagctcttagctg
76	mlgG2a3ns-sal	gatctctccggagtcgactttaccggagtcagagagaagctcttag
77	mlgG2N297S5	cacaaccatagagaggattacagcagctactcgggtggc
78	mlgG2N297S3	gaccaccggagagctactgctgtaactctctatgggttgag
79		
80	g4s4clnk3	GAT ATC ACC GGT AGA ACC ACC TCC ACC ACT CCC ACC TCC TCC AGT GCC TCC
81	g4s4clnk5	GTC GAC TCC GGA GGA GGT GGC TCA GGT GGT GGA GGC AGT GGA GGA GGT GG
82	Nlnkgly5	aaagtcgacggagctagcagccccgtgaacgtgagcagccccagcgtg
83	Nlnkgly3	cccatgatcctgacgctggggtgctc
84	hdnasaedad	ACC GGT ATG AGG ATC TGC TCC TTC AAC GTC AGG TCC TTT GG
85	hdnasa1L3-3S	AGA TCT TTA TCA GGA GCG TTT GCT CTT TGT TTT CTT CCT TAG
86	mdnasa1L3-3S	TCT AGA TTA TCA GGA GCG ATT GCC TTT TTT TCT CTT TTT GAG AG
87	mdnasa1L3- edad	ACC GGT CTA AGG CTC TGC TCC TTC AAT GTG AGG TC TTT GGA
88	mrrib-L5'	gAT ACC ACC ggT Agg gAA TCT gCA gCA CAg AAg TTT CAg
89	mrrib5X	AAA TCT AgA CCT CAA CCA ggT Agg gAA TCT gCA gCA CAg AAg TTT CAg
90	mrrib3X	TCT AgA CTA TCA CAC AgT AgC ATC AAA gTg gAC Tgg
91	hRNAsaG88D-S	agactgccgctgacaaacgactccaggtacc
92	hRNAsaG88D- AS	gggtacctggagtcggtgacggcggcagctc
93	g4s5-5-1	GGC TCA GGT GGT GGA GGA TCT GGA GGA GGT GGC TCA GGT GGT GGA GGA TCT G
94	g4s5-2s	GTT AGA TCT CTC CGG AGG AGG TGG CTC AGG TGG TGG AGG ATC TGG A
95	g4s5-asxho	CTC GAG ACT CCC ACC TCC TCC AGA TCC TCC ACC ACC TGA GCC ACC T

Tabla 1		
SEQ ID NO:	Nombre	Listado de cebadores para las construcciones de genes de fusión que expresan Rnasa-Dnasa-Ig Secuencia
96	g4s4-5'	AAA GAT CTC TCC GGA GGA GGT GGC TCA GGT GGT GGA GGA TCT GGA GGA GG
97	g4s4-3'	CTC GAG ACC GGT AGA ACC ACC TCC ACC ACT CCC ACC TCC TCC AGA TCC TC
98	g4s5-5	GTT AGA TCT CTC CGG AGG AGG TGG CTC A
99	g4s5-3	ACC GGT CTC GAG ACT CCC ACC TCC TCC AGA TC

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
100	g4s4lnk	agatctctccggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtgggag tggaggaggtggttctaccggctctcgag
101	G4S5-1	agatctctccggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtggctc aggtggtggaggatctggaggaggtgggagtaccggctctcgag
102	G4S5-2	agatctctccggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtggctc aggtggtggaggatctggaggaggtgggagtctcgag
103	3' hRNasa G88D	gtcgacggagctagcagccccgtgaacgtgagcagccccagcgtgcaggatatac ccttccctgggcaaggaatccccgggccaagaaattccagcggcagcatatggac tcagacagttccccagcagcagctccacctactgtaaccaaagtatgaggcgc cggaatatgacacagggcggtgcaaaccagtgaaacacctttgtgcacgagccc ctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgcaagaacggg cagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagactgccgctg acaaacgactccaggtaccccaactgtgcataccggaccagccccgaaggagaga cacatcattgtggcctgtgaagggagcccatatgtgccagtcacctttgatgct tctgtggaggactctacctaataatctaga
104	hDNasal- 3' - G105R;A1 14F	gatatacctgaagatcgcagccttcaacatccagacatttggggagaccaagatg tccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctgagccgctatgacatc gccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgccgtggggaagctgctg gacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactacgtggtcagtgagcca ctgggacggaacagctataaggagcgtacctgttcgtgtacaggcctgaccag gtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgcgagccctgcaggaac gacaccttcaaccgagagccattcattgtcaggttcttctccgggtcacagag gtcagggagtttgccattgttccccctgcatgcggccccgggggacgcagtagcc gagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaagagaaatggggcttg gaggacgtcatgtgatgggcgacttcaatgcgggctgcagctatgtgagaccc tcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccaccttccagtggtgatc cccagacgcgtgacaccaagctacaccacgcactgtgcctatgacaggatc gtggttgcaggatgctgctccgagggcgcggtgttcccgactcggctcttccc tttaacttccaggctgcctatggcctgagtgaccaactggcccaagccatcagt gaccactatccagtgagggtgatgctgaagtataatctaga
105	hDNasal- 3' - TN	gatatacctgaagatcgcagccttcaacatccagacatttggggagaccaagatg tccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctgagccgctatgacatc gccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgccgtggggaagctgctg gacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactacgtggtcagtgagcca ctgggacggaacagctataaggagcgtacctgttcgtgtacaggcctgaccag gtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgcgagccctgcgggaac gacaccttcaaccgagagccagccatttgcaggttcttctccgggtcacagag gtcagggagtttgccattgttccccctgcatgcggccccgggggacgcagtagcc

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
		gagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaagagaaatggggcttg gaggacgtcatgttgatgggggacttcaatgcgggctgcagctatgtgagacc tcccagtggtcatccatccgctgtggacaagccccacctccagtggtgatc cccgacagcgctgacaccacagctacacccacgcactgtgcctatgacaggatc gtggtgacaggatgctgctccgaggcgcggttgttcccagactcggtcttccc tttaacttccaggtgcctatggcctgagtgaccaactggccaagccatcagt gaccactatccagtgagggtgatgctgaaatgataatctaga
106	hDNasal-3' A114F	gatatcctgaagatcgcagccttcaacatccagacatttggggagaccaagatg tccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctgagccgctatgacatc gccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcccgtggggaagctgctg gacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactacgtggtcagtgagcca ctgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcggtgacaggcctgaccag gtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgcgagccctgcgggaac gacacctcaaccgagagccattcattgtcaggttcttctcccggttcacagag gtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcccggccggggacgcagtagcc gagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaagagaaatggggcttg gaggacgtcatgttgatgggggacttcaatgcgggctgcagctatgtgagacc tcccagtggtcatccatccgctgtggacaagccccacctccagtggtgatc cccgacagcgctgacaccacagctacacccacgcactgtgcctatgacaggatc gtggtgacaggatgctgctccgaggcgcggttgttcccagactcggtcttccc tttaacttccaggtgcctatggcctgagtgaccaactggccaagccatcagt gaccactatccagtgagggtgatgctgaaatgataatctaga
107	hDNasal-5' - G105R; A114F	accggtctgaagatcgcagccttcaacatccagacatttggggagaccaagatg tccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctgagccgctatgacatc gccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcccgtggggaagctgctg gacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactacgtggtcagtgagcca ctgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcggtgacaggcctgaccag gtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgcgagccctgcaggaa gacacctcaaccgagagccattcattgtcaggttcttctcccggttcacagag gtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcccggccggggacgcagtagcc gagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaagagaaatggggcttg gaggacgtcatgttgatgggggacttcaatgcgggctgcagctatgtgagacc tcccagtggtcatccatccgctgtggacaagccccacctccagtggtgatc cccgacagcgctgacaccacagctacacccacgcactgtgcctatgacaggatc gtggtgacaggatgctgctccgaggcgcggttgttcccagactcggtcttccc tttaacttccaggtgcctatggcctgagtgaccaactggccaagccatcagt gaccactatccagtgagggtgatgctgaaagatctcgag
108	hDNasal-5' - TN	accggtctgaagatcgcagccttcaacatccagacatttggggagaccaagatg tccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctgagccgctatgacatc gccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcccgtggggaagctgctg gacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactacgtggtcagtgagcca ctgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcggtgacaggcctgaccag gtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgcgagccctgcgggaac gacacctcaaccgagagccagccattgtcaggttcttctcccggttcacagag gtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcccggccggggacgcagtagcc gagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaagagaaatggggcttg gaggacgtcatgttgatgggggacttcaatgcgggctgcagctatgtgagacc tcccagtggtcatccatccgctgtggacaagccccacctccagtggtgatc cccgacagcgctgacaccacagctacacccacgcactgtgcctatgacaggatc gtggtgacaggatgctgctccgaggcgcggttgttcccagactcggtcttccc tttaacttccaggtgcctatggcctgagtgaccaactggccaagccatcagt gaccactatccagtgagggtgatgctgaaagatctcgag
109	hDNasal-5' - A114F	accggtctgaagatcgcagccttcaacatccagacatttggggagaccaagatg tccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctgagccgctatgacatc gccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcccgtggggaagctgctg gacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactacgtggtcagtgagcca ctgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcggtgacaggcctgaccag gtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgcgagccctgcgggaac gacacctcaaccgagagccagccattgtcaggttcttctcccggttcacagag gtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcccggccggggacgcagtagcc gagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaagagaaatggggcttg gaggacgtcatgttgatgggggacttcaatgcgggctgcagctatgtgagacc tcccagtggtcatccatccgctgtggacaagccccacctccagtggtgatc cccgacagcgctgacaccacagctacacccacgcactgtgcctatgacaggatc gtggtgacaggatgctgctccgaggcgcggttgttcccagactcggtcttccc tttaacttccaggtgcctatggcctgagtgaccaactggccaagccatcagt gaccactatccagtgagggtgatgctgaaagatctcgag

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
		gtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcgggccccgggggacgcagtagcc gagatcgacgctctctatgacgctctacctggatgtccaagagaaatggggctta gaggacgtcatgttgatggggcgacttcaatgcgggctgcagctatgtgagaccc tcccagtggtcatccatccgctgtggacaagccccaccttccagtggtgatc cccgacagcgtgacaccacagctacacccacgcactgtgcoctatgacaggatc gtggttgcaggatgctgctccgagggcgctgtgttccogactoggtcttccc ttaaacttccaggtgcctatggcctgagtgaccaactggccaagccatcagt gaccactatccagtgagggtgatgctgaaagatctcgag
110	hIgG1TN	agatctcgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgtcccacctgcccagc acctgaactcctgggggacccgtcagcttctcttccccccaaaacccaagga caccctcatgatctcccgggagccctgaggtcacatgctggtggtggacgtgag ccacgaagaccctgaggtcaagtccaactggtacgtggacggcgtggaggtgca taatgccaagacaaaagccgcgggaggagcagtaaacagcagctaccgtgtggt cagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtg caaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaacctctccaagc caaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcccggatga gctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaggctctatcccag cgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagac cacgctcccgtgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcac cgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgca tgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctctctgctccgggtaa atgataatctaga
111	hDNasal+ VK3LP	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttctcctgctactc tggctcccagataccacoggtctgaagatcgcagccttcaacatccagacattt ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctg agccgctatgacatcgccctgggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtgagccactgggacgggaacagctataaggagcgtacctgttcgtg tacaggcctgaccaggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgc gagccctgcggaacgacaccttcaaccgagagccagccattgtcaggttcttc tcccggttcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgcatcgggccccg ggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaaatggggcttggaggacgtcatgttgatggggcgacttcaatgcgggctgc agctatgtgagaccctcccagtggtcatccatccgctgtggacaagccccacc ttccagtggtgatccccgacagcgtgacaccacagctacacccacgcactgt gcctatgacaggatcgtggttgcaggatgctgctccgagggccggttgttccc gactcggctcttcccctttaaacttccaggtgcctatggcctgagtgaccaactg gccaagccatcagtgaccactatccagtgagggtgatgctgaaagtga
112	hDNasalL 3	atgtcacgggagctggcccactgctgcttctcctccttccatccacagcgc ctggccatgagatctgctccttcaacgtcaggtccttggggaaagcaagcag gaagacaagaatgccatggatgtcattgtgaaggtcatcaaacgctgtgacatc atactcgtgatggaaatcaaggacagcaacaacaggatctgccccactgatg gagaagctgaacagaaatcaaggagaggcataacatacaactatgtgattagc tctcggcttggaaagaaacacataaaagaacaatatgccttctctacaaggaa aagctggtgtctgtgaagaggagttatcactaccatgactatcaggatggagac gcagatgtgtttccaggagcccttgtggtctggttccaatctccccacact gctgtcaagacttcgtgattatccccctgcacaccaccccagagacatccggt aaggagatcgatgagttggttgaggctacacggacgtgaaacaccgctggaag gaggagaatttcatttccatgggtgacttcaatgccggctgcagctacgtccc aagaaggcctggaagaacatccgcttgaggactgaccccaggttctgttggctg atcggggaccaagaggacaccacggtgaagaagagcaccacactgtgcatatgac aggattgtgcttagaggacaagaaatcgtcagttctgttgttcccaggtcaaac agtgttttgcactccagaaagcttacaagctgactgaaggaggccctggat gtcagcaccacttccagttgaatttaaactacagctcagtcacagggccctcacc aacagcaaaaaatctgtcacttaaggaagaaaacaagagcaaacgctcctag atgggtctggagaagtctctgtccggctccttctgcttgtcctgatactgctg gtgctgggctgggtccagccttcccgggcaaggaatcccgggccaagaaatcc cagcggcagcatatggactcagacagttccccacgacagctccacctactgt aaccaaatgatgaggcgccggaatatgacacagggggcgggtgcaaaccagtgaa
113	ribonucleasa pancreática	atgggtctggagaagtctctgtccggctccttctgcttgtcctgatactgctg gtgctgggctgggtccagccttcccgggcaaggaatcccgggccaagaaatcc cagcggcagcatatggactcagacagttccccacgacagctccacctactgt aaccaaatgatgaggcgccggaatatgacacagggggcgggtgcaaaccagtgaa

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
	humana	acctttgtgcacgagcccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaag gtcacctgcaagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcac atcacagactgccgctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccgg accagcccgaaggagagacacatcattgtggcctgtgaagggagcccataatgtg ccagtccactttgatgtactgtgtag
114	huVK3LP+ mrib1+mI gG2A-C- 2S	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttctcctcctgctactc tggctcccagataaccacggtagggaatctgcagcacagaagtccagcggcag cacatggatccagatgggttctccatcaacagccccactactgcaaccaaatg atgaaacgcccggatgatgacaaaatgggtcatgcaagcccgtgaacaccttcgtg catgagcccttggcagatgtccaggccgtctgctcccaggaaaatgtcacctgc aagaacaggaagagcaactgctacaagagcagctctgcctgacatcactgac tgccacctgaagggaactccaagtatcccaactgtgactacaagaccactcaa taccagaagcacatcattgtggcctgtgaagggaaacccctacgtaccagtccac tttgatgtactgtgctcgagcccagaggtctcacaatcaagccctctcctcca tgaaaatgcccagcacctaacctcttgggtggatcatccgtcttcatcttccct ccaaagatcaaggatgtactcatgatctccctgagccccatggtcacatgtgtg gtggtggatgtgagcggatgacccagacgtccagatcagctggtttgtgaac aacgtggaagtacacacagctcagacacaaacccatagagaggattacaacagt actctccgggtggtagtgcctcccatccagcaccaggactggatgagtgcc aaggagtcaaatgctcggtaacaacaaaagacctcccagcgtccatcgagaga accatctcaaaacccagagggccagtaagagctccacaggtatgtcttgct ccaccagcagaagagatgactaagaaagagtccagctcgcctgcatgatcaca ggcttcttacctgccaaaatgtctgtggactggaccagcaatgggcgtacagag caaaactacaagaacaccgcaacagctcctggactctgatggttcttacttcatg tacagcaagctcagagtacaaaagagcaactgggaaagaggagtcttttcgcc tgctcagtggtccacaggggtctgcacaatcaccttacgactaagagcttctct cggactccgggtaaatgataatctagaa
115	huVK3LP- hRNasaTN -hIgGTN- NLG- hDNAsa1- 105-114	aaagcttgccgccatggaaaccccagcgcagcttctcttctcctcctgctactctgg ctcccagataaccaccgtaggaaatcccgggccaagaaatccagcggcagcat atggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgtaaccaaagtatg aggcgcgggaatgatgacacagggcggtgcaaaccagtgaaacaccttgtgcac gagcccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtaacctgcaag aacgggagggcaactgctacaagagcaactccagcatgacatcacagactgc cgctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccggaccagcccgaag gagagacacatcattgtggcctgtgaagggagccataatgtccaggtccacttt gatgcttctgtggaggactctacagatctcgagcccaactctctgacacaaact cacacatgtccaccgtgccagcacctgaactcctggggggaccgtcagctctc ctcttcccccaaaaacccaaggacacctcatgatctcccggaccctgaggtc acatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactgg tacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagcccgggaggagcag tacaacagcagctaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg ctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccc atcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaaccacaggtgtac acctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgc ctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatggg cagccggagaaacactacaagaccgcctcccgtgctggactccgacggctcc ttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaac gtcttctcatgctccgtgatgcatgagggctctgcacaaccactacagcagaag agcctctctctgtctccgggtaagtcgacgggtgctagcagccatgtgaatgtg agcagccctagcgtgaggatctcctgaagatcgcagccttcaacatccagaca ttggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatc ctgagccgctatgacatcgccctgggtccaggaggtcagagacagccacctgact gcccgtgggaaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaaccagacacctatcac tacgtggtcagtgagccactgggacggaaacagctataaggagcgtacctgttc gtgtacaggcctgaccaggtgtctgcgggtggacagctactactacgatgatggc tgcgagccctgcgggaacgacaccttcaaccgagagccagccattgtcaggttc ttctcccgggttcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgcatgccc ccgggggacgcagtagccagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtc caagagaaatgggctcggaggacgtcatgttgatgggcgacttcaatgcgggc

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
		tgcagctatgtgagaccctcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagcccc accttccagtggtgatccccgacagcgtgacaccacagctacaccacgcac tgtgcctatgacaggatcgtggttgacgggatgctgctccgagggcgcgttgtt cccgactcggctcttcccttaacttccagctgacctatggcctgagtgaccaa ctggccaagccatcagtgaccactatccagtgagggtgatgctgaagtgataa tctaga
116	huVK3LP- hRNasaTN -hIgGTN- NLG- hDNasa1- 114F	aagcttgccgccatggaacccccagcgcagcttctcttccctcctgctactctgg ctcccagataaccaccgtaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcagcat atggactcagacagtccccagcagcagctccacctactgtaaccaaagtatg aggcgcgggaatgatgacacagggggcgtgcaaaccagtgaaacaccttgtgac gagccccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgcaag aacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagactgc cgctgacaaaacggctccaggtacccccactgtgcataccggaccagcccgaag gagagacacatcatgtggcctgtgaaggagcccatatgtgccagtcacctt gatgcttctgtggaggactctacagatctcgagcccaaatcttctgacaaaact cacacatgtccaccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcagctctc ctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtc acatgctggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactgg tacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagcccgggaggagcag tacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg ctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccc atcgagaaaaccatctccaagccaaagggcagccccgagaaccaaggtgtac accctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgc ctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgaggagcaatggg cagccgggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcc ttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaac gtcttctcatgctccgtgatgcatgagggctctgcacaaccactacacgcagaag agcctctctctgtctccgggtaagtcgacgggtgctagcagccatgtgaatgtg agcagccctgagcgtgacggatctcctgaagatcgacgcctcaacatccagaca tttggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacatgtgacagatc ctgagccgctatgacatcgccctggctccaggaggtcagagacagccacctgact gcccgtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcac tacgtggtcagtgagccactgggacggaaacagctataaggagcgtacctgttc gtgtacagccctgaccaggtgtctgcggtggacagctactactcagatgagtc tgcgagccctgcccgaacgacacctcaaccgagagccattcatgtcaggttct ttctcccgggtcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcccgc ccgggggacgcagtacccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtc caagagaaatgggcttagaggacgtcatgttgatggggcagcttcaatgcccggc tgcagctatgtgagaccctcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagcccc accttccagtggtgatccccgacagcgtgacaccacagctacaccacgcac tgtgcctatgacaggatcgtggttgacgggatgctgctccgagggcgcgttgtt cccgactcggctcttcccttaacttccaggtgacctatggcctgagtgaccaa ctggccaagccatcagtgaccactatccagtgagggtgatgctgaagtgataa tctaga
117	huVK3LP- hRNasaTN -hIgGTN- NLG- hDNasa1-	aagcttgccgccatggaacccccagcgcagcttctcttccctcctgctactctgg ctcccagataaccaccgtaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcagcat atggactcagacagtccccagcagcagctccacctactgtaaccaaagtatg aggcgcgggaatgatgacacagggggcgtgcaaaccagtgaaacaccttgtgac gagccccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgcaag aacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagactgc cgctgacaaaacggctccaggtacccccactgtgcataccggaccagcccgaag gagagacacatcatgtggcctgtgaaggagcccatatgtgccagtcacctt gatgcttctgtggaggactctacagatctcgagcccaaatcttctgacaaaact cacacatgtccaccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcagctctc ctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtc acatgctggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactgg tacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagcccgggaggagcag tacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg ctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccc

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
		atcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtac accctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgc ctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatggg cagccggagaacaactacaagaccacgctcccgtgctggactccgacggctcc ttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaac gtcttctcatgctccgtgatgcatgagggctctgcacaaccactacacgcagaag agcctctctctgctcccggtaaagtgcagcgtgctagcagccatgtgaatgtg agcagccctagcgtgacagatctcctgaagatgcagccttcaacatccagaca tttggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatc ctgagccgctatgacatcgccctgggtccaggaggtcagagacagccacctgact gccgtgggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcac tacgtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgcctacctgttc gtgtacagcctgaccaggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggc tgcgagccctgcccggaaacgacacctcaaccgagagccagccattgtcaggttc ttctcccgttcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcccgc ccgggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtc caagagaaatggggcttggaggacgtcatgttgatgggcgacttcaatgcccgc tgcagctatgtgagaccctcccagtggtcatccatccgctgtggacaagcccc acctccagtggtgatcccgcagcgcgtgacaccacagctacaccacgcac tgtgctatgacaggatcgtggttgcagggatgctgctccgagggcggctgtt cccgactcggctcttccccttaacttccaggctgctatggcctgagtgaccaa ctggcccaagccatcagtgaccactatccagtgagggtgatgctgaaatgataa tctaga
118	hVK3LP- hDNasal (TN) - hIgG1TN	gttaagcttgccaccatggaaacccccagcgcagcttctcttctctctgctactc tggctcccagataaccacgggtctgaagatgcagccttcaacatccagacattt ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctg agccgctatgacatcgccctgggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgcctacctgttcgtg tacaggcctgaccaggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgc gagccctgcccggaaacgacacctcaaccgagagccagccattgtcaggttcttc tcccgttcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcccgc ggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaaatggggcttggaggacgtcatgttgatgggcgacttcaatgcccgc agctatgtgagaccctcccagtggtcatccatccgctgtggacaagccccacc ttccagtggtgatcccgcagcgcgtgacaccacagctacaccacgcactgt gcctatgacaggatcgtggttgcagggatgctgctccgagggcggctgttccc gactcggctcttccccttaacttccaggctgctatggcctgagtgaccaactg gcccagccatcagtgaccactatccagtgagggtgatgaaagatctcagag cccaaatctctgacaaaactcacacatgtccaccgtgccagcactgaactc ctggggggacogtcagctcttctcttccccccaaaacccaaggacacctcatg atctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagac cctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaag acaaagcccgggaggagcagtaacaacagcagctaccgtgtggtcagcgtcctc accgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaggctctcc aaciaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcag ccccgagaaccacaggtgtacacctgcccccctcccgggatgagctgaccaag aaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgcc gtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctccc gtgctggactcgcagcggctccttctctctacagcaagctaccogtggacaag agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctg cacaaccactacacgcagaagagcctctctctgtctccgggtaaatgataatct aga
119	hVK3LP- hDNasal- A114F- hIgG1TN	gttaagcttgccaccatggaaacccccagcgcagcttctcttctctctgctactc tggctcccagataaccacgggtctgaagatgcagccttcaacatccagacattt ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctg agccgctatgacatcgccctgggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgcctacctgttcgtg gtgctggactcgcagcggctccttctctctacagcaagctaccogtggacaag agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctg cacaaccactacacgcagaagagcctctctctgtctccgggtaaatgataatct aga

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
		tacaggcctgaccaggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgc gagccctgcggaacgacaccttcaaccgagagccattcatgttcaggttcttc tcccggttcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcgccccc ggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaaatggggcttagaggacgtcatgttgatggggcacttcaatgcggtgc agctatgtgagacctcccagtggtcatccatccgctgtggacaagccccacc ttccagtggtgatccccgacagcgtgacaccacagctacacccacgcaactgt gcctatgacaggatcgtggttgacaggatgctgctccgaggcgccgtgttccc gactcggtcttccccttaacttccaggtgcctatggcctgagtgaccaactg gcccagccatcagtgaccactatccagtgagggtgatgctgaaagatctcgag cccaaatctctgacaaaactcacacatgtccaccgtgccagcaccctgaactc ctgggggacccgtcagttctctcttcccccaaaacccaaggacacctcag atctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgaccacgaagac cctgaggtcaagtccaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaa gacaaagccgcgaggaggacagtaaacagcagctaccgtgtggtcagcgtctc accgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctcc aacaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaaggcag ccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatccccggatgagctgaccaag aaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaggctctctatcccagcgacatcgcc gtggagtgggagagcaatggggcagccggagaacaactacaagaccagcctccc gtgctggactccgacggtctctctctctctacagcaagctcaccgtggacaag agcaggtggcagcaggggaacgtctctctcatgctcgtgatgcatgaggtctg cacaaccaactacagcagaagagcctctctctgtctccgggtaaatgataatct aga
120	hVK3LP- hDNasa1- G105R;A1 14F- (G4S) 4- hIgG1TN	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttctctctgctactc tggtcccagataccaccggtctgaagatcgcagccttcaacatccagacatct ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctg agccgctatgacatgccttggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgtacctgttcgtg tacaggcctgaccaggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgc gagccctgcaggaacgacaccttcaaccgagagccattcatgttcaggttcttc tcccggttcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcgccccc ggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaaatggggcttagaggacgtcatgttgatggggcacttcaatgcggtgc agctatgtgagacctcccagtggtcatccatccgctgtggacaagccccacc ttccagtggtgatccccgacagcgtgacaccacagctacacccacgcaactgt gcctatgacaggatcgtggttgacaggatgctgctccgaggcgccgtgttccc gactcggtcttccccttaacttccaggtgcctatggcctgagtgaccaactg gcccagccatcagtgaccactatccagtgagggtgatgctgaaagatctctcc ggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtgggagtggtggaggt ggttctaccggtctcgagccccaaatctctgacaaaactcacacatgtccaccg tgcccagcaccctgaactcctggggggaccgtcagttctctcttcccccaaaa cccaaggacacctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtg gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtg gaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggaggacagtaaacagcagctac cgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag tacaagtgaaggtctccaacaagccctcccagccccatcgagaaaaccatc tccaaagccaaaggcagccccgagaaccaacaggtgtacacctgccccatcc cgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaggctct tatcccagcgacatcgccgtggagtgaggagcaatggggcagccggagaacaac tacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggtcctctctctctacagc aagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtctctctcatgctcc gtgatgcatgaggtctgcacaaccaactacagcagaagagcctctctctgtct ccgggtaaatgataatctaga
121	hVK3LP- hDNasa1- G105R;A1 14F-	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttctctctgctactc tggtcccagataccaccggtctgaagatcgcagccttcaacatccagacatct ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctg agccgctatgacatgccttggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc



TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
	(G4S) 5-1-hIgG1TN	gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgtacctgttcgtg tacaggcctgaccagggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgc gagccctgcaggaacgacacctcaaccgagagccattcatgtgcaggttcttc tcccggttcacagaggtcaggaggtttgccattgttcccctgcatgcccggcccg ggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaaatggggcttggaggacgtcatgttgatgggacgactcaatgcccggctgc agctatgtgagaccctcccagtggtcatccatccgctgtggacaagccccacc ttccagtggtgatccccgacagcgtgacaccaagctacacccacgcactgt gcctatgacaggatcgtggttgcagggatgctgctccgagggccgctgttccc gactcggctcttccctttaacttccaggctgcctatggcctgagtgaccaactg gcccagccatcagtgaccactatccagtgaggatgctgaaagatctctcc ggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtggctcaggtggtgga ggatctggaggaggtgggagtaccggtctcgagcccaaactctctgacaaaact cacacatgtcccaggtcccagcacctgaactcctggggggaccgtcagctctc ctcttcccccaaaaacccaaggacacctcatgatctcccggacacctgaggtc acatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagtcaactgg tacgtggacggcgtggagggtgcataatgccaagacaaaagccgaggagcag tacaacagcagctaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg ctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccc atcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaaccacaggtgtac acctgccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgc ctggtcaaaaggttctatcccagcagacatcgccgtggagtgggagagcaatggg cagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcc ttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaac gtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaag agcctctctctgctccgggtaaatgataatctaga
122	hVK3LP-hDNAsa1-G105R;A114F-(G4S) 5-2-hIgG1-TN	gttaagcttgccaccatggaaacccccagcgcagcttctcttctctctgctactc tggctcccagataaccaccggtctgaagatcgcagccttcaacatccagacattt ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctg agccgctatgacatcgccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgtacctgttcgtg tacaggcctgaccagggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgc gagccctgcaggaacgacacctcaaccgagagccattcatgtgcaggttcttc tcccggttcacagaggtcaggaggtttgccattgttcccctgcatgcccggcccg ggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaaatggggcttggaggacgtcatgttgatgggacgactcaatgcccggctgc agctatgtgagaccctcccagtggtcatccatccgctgtggacaagccccacc ttccagtggtgatccccgacagcgtgacaccaagctacacccacgcactgt gcctatgacaggatcgtggttgcagggatgctgctccgagggccgctgttccc gactcggctcttccctttaacttccaggctgcctatggcctgagtgaccaactg gcccagccatcagtgaccactatccagtgaggatgctgaaagatctctcc ggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtggctcaggtggtgga ggatctggaggaggtgggagtctcgagcccaaactctctgacaaaactcacaca tgtccacogtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcagctcttctcttc cccccaaaaacccaaggacacctcatgatctcccggacacctgaggtcacatgc gtggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagtcaactggtacgtg gacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaaagccgaggagcagctacaac agcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat ggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgag aaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaaccacaggtgtacacctg ccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtc aaagcttctatcccagcagacatcgccgtggagtgggagagcaatgggacccg gagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttc ctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttc tcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctc tctctgtctccgggtaaatgataatctaga
123	hVK3LP-	gttaagcttgccaccatggaaacccccagcgcagcttctcttctctctgctactc

TABLA 2

SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
	hDNasa1-G105R;A114F-hIgG1TN	<p>tggctcccagataaccaccggtctgaagatcgcagccttcaacatccagacattt                      ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctg                      agccgctatgacatcgccttgggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc                      gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac                      gtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgtacctgttcgtg                      tacaggcctgaccagggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgc                      gagcctcgcaggaacgacaccttcaaccgagagccattcattgtcagggtcttc                      tcccggttcacagaggtcagggagtgtgccattgttcccctgcatggccccc                      ggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa                      gagaaatggggcttggaggacgtcatgttgatggggcacttcaatgcccggctgc                      agctatgtgagacctcccagtggtccatccatccgctgtggacaagccccacc                      ttccagtggtgatccccgacagcgtgacaccacagctacaccacagcactgt                      gctatgacaggatcgtggttgcagggatgctgctccgaggcgcgtgtgtccc                      gactcggctcttccccttcaacttccaggtgctctatggcctgagtgaccaactg                      gcccagccatcagtgaccactatccagtggagggtgatgctgaaagatctcgag                      cccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgccagcactgaactc                      ctggggggaccgtcagctcttccctcttccccccaaaacccaaggacacctcatg                      atctcccggaccctgaggtcacatgctggtggtgggacgtgagccacgaagac                      cctgaggtcaagtcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaag                      acaaagccgcccggaggagcagtaacaacagcagctaccgtgtggtcagcgtctc                      accgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctcc                      acaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcag                      ccccgagaaccacaggtgtacacctgcccccatccccgggatgagctgaccaag                      aaccagtcagcctgacctgctggtcaaaggcttctatcccagcagcatcgcc                      gtggagtgaggagcaatggggacggcggagaaactacaagaccagcctccc                      gtgctgactccgacggctccttcttctctacagcaagctcaccgtggacaag                      agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcagaggtctc                      cacaaccactacagcagaagagcctctctctgtctccgggtaaatgataatct                      aga</p>
124	hVK3LP-hRNas (MT)-hIgG1TN	<p>gttaagcttgccaccatggaacccccagcgcagcttctcttctcctgctactc                      tggctcccagataaccaccggtgaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcag                      catatggactcagacagtccccccagcagcagctccacctactgtaaccaaaatg                      atgaggcgcgggaatgatgacacaggggcccgtgcaaacagtgaaacacctttgtg                      cagcagccccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaagggtcacctgc                      aagaacgggcagggaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagac                      tgccgctgacaaaacgactccaggtacccccactgtgcataccggaccagccc                      aaggagagacacatcattgtggcctgtgaaggagcccataatgtgcccagtcac                      tttgatgcttctgtggaggactctacagatctcgagccaaaatcttctgacaaa                      actcacacatgtccaccgtgccagcactgaactcctggggggaccgtcagtc                      ttcctcttccccccaaaacccaaggacacctcatgatctcccggaccctgag                      gtcacatgctggtggtgggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaac                      tggtagctggacggcgtggagggtgcataatgccaaagacaaagccgcccggaggag                      cagtaacaacagcagctaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggac                      tggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaaacaaagccctcccagcc                      cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg                      tacacctgccccctcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacc                      tgccgtgcaaaaggcttctatcccagcagacatcgccgtggagtgaggagcaat                      gggcagccggagaaactacaagaccagcctcccgtgctggactccgacggc                      tccctcttctctacagcaagctcaccgtggacaagacaggtggcagcagggg                      aacgtcttctcatgctccgtgatgcagaggtctgcacaaccactacacgcag                      aagagcctctctgtctccgggtaaatgataatctaga</p>
125	hVK3LP-hRNasa (N) - (G4S) 41n k-hIgG1TN	<p>gttaagcttgccaccatggaacccccagcgcagcttctcttctcctgctactc                      tggctcccagataaccaccggtgaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcag                      catatggactcagacagtccccccagcagcagctccacctactgtaaccaaaatg                      atgaggcgcgggaatgatgacacaggggcccgtgcaaacagtgaaacacctttgtg                      cagcagccccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaagggtcacctgc                      aagaacgggcagggaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagac                      tgccgctgacaaaacgctccaggtacccccactgtgcataccggaccagccc                      aaggagagacacatcattgtggcctgtgaaggagcccataatgtgcccagtcac</p>

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
		<p>tttgatgcttctgtggaggactctacagatctctccggaggagggtggctcaggt                      ggtggaggatctggaggagggtgggagtggagggtgggtctaccgggtctcgag                      cccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgccagcacctgaactc                      ctggggggaccgtcagctcttctctccccccaaaaccaaggacacctcatg                      atctcccggaccctgaggtcacatgctggtgggtggagcgtgagccacgaagac                      cctgagggtcaagttcaactggtagctggacggcgtggagggtgataatgccaa                      acaaagccggggaggagcagtagaacagcagctaccgtgtgggtcagcgtctc                      accgtctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaagggtctcc                      acaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaaggcag                      ccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatcccgggatgagctgaccaag                      aaccaggtcagcctgacctgctgggtcaaaggctctatcccagcgacatcgcc                      gtggagtgggagagcaatgggcagccgggagaacaactacaagaccagcctccc                      gtgctggactccgacggctctcttctctctacagcaagctcacctggacaag                      agcaggtggcagcaggggaacgtcttctctatgctccgtgatgcatgaggctctg                      cacaaccctacacgcagaagagcctctctctgtctccgggtaaatgataatct                      aga</p>
126	hVK3LP-hRNasa (T N) - (G4S) 5-2-1nk-hIgG1TN	<p>gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttctctctgctactc                      tggctcccagataaccaccggtaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcag                      catatggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgtaaccaaag                      atgaggcgcgggaatatgacacagggggcgtgcaaaccagtgaaacctttgtg                      cagagcccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaagggtcacctgc                      aagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagac                      tgccgcctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccggaccagccc                      aaggagagacacatcatgtggcctgtgaaggagcccataatgtgccagtcacac                      tttgatgcttctgtggaggactctacagatctctccggaggagggtcaggt                      ggtggaggatctggaggagggtggctcaggtgggtggaggatctggaggagggtggg                      agtctcgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgccagca                      cctgaactcctggggggaccgtcagctcttctcttccccccaaaaccaaggac                      acctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgctggtgggtggacgtgagc                      cacgaagaccctgagggtcaagttcaactggtagctggacggcgtggagggtgcat                      aatgccaagacaaagccggcggaggagcagtagaacagcaagcaccgtgtggct                      agcgtctcaccgtctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtg                      aaggctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagcc                      aaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatcccgggatgag                      ctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctgggtcaaaggcttctatcccagc                      gacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccgggagaacaactacaagacc                      acgctcccgtgctggactccgacggctctcttctctctacagcaagctcacc                      gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctctatgctccgtgatgcat                      gaggctctgcacaaccctacacgcagaagagcctctctctgtctccgggtaa                      tgataatctaga</p>
127	hVK3LP-hRNasa (T N) - hIgG1TN	<p>gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttctctctgctactc                      tggctcccagataaccaccggtaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcag                      catatggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgtaaccaaag                      atgaggcgcgggaatatgacacagggggcgtgcaaaccagtgaaacctttgtg                      cagagcccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaagggtcacctgc                      aagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagac                      tgccgcctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccggaccagccc                      aaggagagacacatcatgtggcctgtgaaggagcccataatgtgccagtcacac                      tttgatgcttctgtggaggactctacagatctcgagcccaaatcttctgacaaa                      actcacacatgtccaccgtgcccagcactgaactcctggggggaccgtcagtc                      tctctcttccccccaaaaccaaggacacctcatgatctcccggaccctgag                      gtcacatgctggtgggtggtagcgtgagccacgaagaccctgagggtcaagttcaac                      tggtagctggacggcgtggagggtgataatgccaagacaaagccggggaggag                      cagtagaacagcagctaccgtgtggtagcgtctcaccgtctgcaccaggac                      tggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggctctccaaacaaagccctcccagcc                      cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaaggcagccccgagaaccacaggtg                      tacaccctgccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacc                      tgctgggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaat                      gggcagccgggagaacaactacaagaccagcctcccgtgctggactccgacggc</p>

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
		tccttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg aacgttcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcacaaccactacacgcag aagagcctctctctgtctccgggtaaatgataatctaga
128	variante 1 de la transcripción (FL) de Trex1 murino	atgggctcacagaccctgccccatggtcacatgcagaccctcatctctttagac ctggaagccactggcctgccttcgtctcggcccgaagtacacagagctgtgcctg ctggctgtccacagacgtgctctggagaacacttccatttctcagggacatcca cctccagtgcccagaccgccccgtgtgggtggacaagctctctctgtgcattgct ccagggaaagcctgtagccctggggccagtgagatcacaggtctgagcaaaagct gagctggaagtacaggggctcaacgcttcgatgacaacctggccatcctgctc cgagccttcttgcagcggccagccacagccttgcctgccttgtggcacacaacggt gaccgctatgacttctctctgctccagacagagcttgcctaggtgagcactccc agtcccctagatggtagcttctgtgtggacagcatcgtgcctaaaggccttg gaacaagctagcagcccctcagggaaatgggttcgaggaaaagctacagcctgggc agcatctacaccgctgtactggcaagcaccgacagactcacatctgctgaa ggtgatgttctaaccctgctcagcatctgtcagtggaagccacagggcctactg cagtggtggacgaacatgcccggccctttagcaccgtcaagcccatgtacggc actccggctaccactggaacaaccaacctaaaggccacatgctgccacagctact acaccctggccacagccaatggaagtcccagcaatggcaggagcagggcact aagagtcctcctccagagaaggtcccagaagcccatcacaggaggggctgctg gccccactgagcctgctgacctcctgaccttggcaatagccactctgtatgga ctcttctggcctcaactgggcagtaa
129	mTREX1mi nec	atgggctcacagaccctgccccatggtcacatgcagaccctcatctctttagac ctggaagccactggcctgccttcgtctcggcccgaagtacacagagctgtgcctg ctggctgtccacagacgtgctctggagaacacttccatttctcagggacatcca cctccagtgcccagaccgccccgtgtgggtggacaagctctctctgtgcattgct ccagggaaagcctgtagccctggggccagtgagatcacaggtctgagcaaaagct gagctggaagtacaggggctcaacgcttcgatgacaacctggccatcctgctc cgagccttcttgcagcggccagccacagccttgcctgccttgtggcacacaacggt gaccgctatgacttctctctgctccagacagagcttgcctaggtgagcactccc agtcccctagatggtagcttctgtgtggacagcatcgtgcctaaaggccttg gaacaagctagcagcccctcagggaaatgggttcgaggaaaagctacagcctgggc agcatctacaccgctgtactggcaagcaccgacagactcacatctgctgaa ggtgatgttctaaccctgctcagcatctgtcagtggaagccacagggcctactg cagtggtggacgaacatgcccggccctttagcaccgtcaagcccatgtacggc actccggctaccactggaacaacagatctcgag
130	Trex1 murino-(G4S) 4-mIgG2a-c	aagcttggccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttctcctcctgctactctgg ctcccagataccaccggatgggctcacagaccctgccccatggtcacatgcag accctcatcttctttagacctggaagccactggcctgccttcgtctcggcccga gtcacagagctgtgcctgctggctgtccacagacgtgctctggagaacacttcc atctctcagggacatccacctccagtgcccagaccgccccgttgggtggacaag ctctctctgcatgctccagggaaagcctgtagccctggggcctgagatc acaggtctgagcaaaagctgagctggaagtacaggggctcaacgcttcgatgac aacctggccatcctgctccgagccttcttgcagcggccagccacagccttgcctgc cttgtggcacacaacgggtgaccgctatgacttctctctgctccagacagagctt gctaggctgagcactcccagtcacctagatggtagcttctgtgtggacagcatc gctgcctaaaggccttggaaacagctagcagcccctcagggaaatgggttcgagg aaaagctacagcctgggcagcatctacaccgctgtactggcaagcaccgaca gactcacatactgctgaaggtgatgttctaaccctgctcagcatctgtcagtg aagccacagggcctactgagtggtggacgaacatgcccggccctttagcacc gtcaagcccatgtacggcactccggctaccactggaacaacagatctctccgga ggaggtggctcaggtgggtggaggatctggaggaggtggctcagggagtggtgga ggtggttctaccggctctcgagcccagaggtcccacaatcaagccctctctcca tgcaaatgcccagcactaacctcttgggtggatcatccgtcttcatcttccct ccaaagatcaaggatgactcatgatctcctgagccccatgggtcacatgtgtg gtggtggaagtgtgagcaggatgaccacagcgtccagatcagctgggttgtgaa aacgtggaagtacacacagctcagacacaaacccatagagaggattacaacagt actctccgggtggctcagtgccctcccctccagcaccaggaactggatgagtgcc aaggagttcaaatgctcgggtcaacaacaagacctcccagcctccatcgagaga accatctcaaaacccagagggccagtaagagctccacaggtatattgtcttgcct

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
		ccaccagcagaagagatgactaagaaagagttcagttctgacctgcatgatcaca ggcttcttacctgccgaaattgctgtggactggaccagcaatgggctacagag caaaactacaagaacaccgcaacagtcctggactctgatggttcttacttcatg tacagcaagctcagagtacaaaagagcacttgggaaagagggaagtcttttcgcc tgctcagtggtccacgagggctctgcacaatcaccttacgactaagagcttctct cggactccgggtaaatgataatctaga
131	Trex1 murino- (G4S) 5- mIgG2a-c	aagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttctctctgctactctgg ctcccagataccaccggatgggctcacagaccctgccccatggtcacatgcag accctcatcttcttagacctggaagccactggcctgccttcgtctcggccccgaa gtcacagagctgtgctgctggctgtccacagacgtgctctggagaacacttcc atctctcagggacatccacctccagtgcccagaccgccccgtgtgggggacaag ctctctctgtgcatgtctccagggaaagcctgtagccctggggccagtgagatc acaggtctgagcaaaagctgagctggaagtacaggggctcaacgcttcgatgac aacctggccatcctgctccgagccttctctcagcgcaccagccacagccttctgctg cttctgtggcacacaacggtagccgctatgacttctctctgctccagacagagctt gctaggctgagcactcccagtcacctagatggtaccttctgtgtggacagcctc gctgccctaaaggccttggaaacaagctagcagccccagggaaatggttcgagg aaaagctacagcctgggcagcactctacaccgctgtactggcaagcaccgaca gactcacatactgctgaaggtgatgttctaacctgctcagcatctgtcagtg aagccacagggcctactgagtggtggagcaaatgccccgccccttagcacc gtcaagcccatgtacggcactccggctaccactggaacaacagatctctccgga ggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtggctcaggtggtggagga tctggaggaggtgggagctctcagagcccagaggtcccacaatcaagccctctct ccatgcaaatgcccagcactaacctcttgggtggatcatcogtcttcatcttc ctccaaagatcaaggatgtagctcatgatctccctgagccccatggtcacatgt gtggtggtggatgtgagcagggatgaccacagcgtccagatcagctggtttgtg aacaagctggaagtacacacagctcagacacaaacccatagagaggattacaac agtactctccgggtggtcagtgccctccccatccagcaccagagctggatgagt ggcaaggagttcaaatgctcggctcaacaacaaagacctcccagcgtccatcgag agaacctctcaaaacccagagggccagtaagagctccacaggtataatgtcttg ctccaccagcagaagagatgactaagaaagagttcagctcagcctgcatgatc acaggttcttacctgccgaaattgctgtggactggaccagcaatgggctgaca gagcaaaactacaagaacaccgcaacagtcctggactctgatggttcttacttc atgtacagcaagctcagagtacaaaagagcacttgggaaagaggaagtcttttc gcctgctcagtggtccacgagggctctgcacaatcaccttacgactaagagcttc tctcggactccgggtaaatgataatctaga
132	enlazador NLG	gtcgacggcgggccgcccagccccgtgaacgtgagcagccccagcgtgcaggat atc
133	Trex1 murino- Trex1- (G4S) 5- mIgG2a-c	aagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttctctctgctactctgg ctcccagataccaccggatgggctcacagaccctgccccatggtcacatgcag accctcatcttcttagacctggaagccactggcctgccttcgtctcggccccgaa gtcacagagctgtgctgctggctgtccacagacgtgctctggagaacacttcc atctctcagggacatccacctccagtgcccagaccgccccgtgtgggggacaag ctctctctgtgcatgtctccagggaaagcctgtagccctggggccagtgagatc acaggtctgagcaaaagctgagctggaagtacaggggctcaacgcttcgatgac aacctggccatcctgctccgagccttctctcagcgcaccagccacagccttctgctg cttctgtggcacacaacggtagccgctatgacttctctctgctccagacagagctt gctaggctgagcactcccagtcacctagatggtaccttctgtgtggacagcctc gctgccctaaaggccttggaaacaagctagcagccccagggaaatggttcgagg aaaagctacagcctgggcagcactctacaccgctgtactggcaagcaccgaca gactcacatactgctgaaggtgatgttctaacctgctcagcatctgtcagtg aagccacagggcctactgagtggtggagcaaatgccccgccccttagcacc gtcaagcccatgtacggcactccggctaccactggaacaacagatctctcggc tcacagaccctgccccatggtcacatgcagaccctcatcttcttagacctggaa gccactggcctgccttcgtctcggccccgaagtacagagctgtgctgctggct gtccacagacgtgctctggagaacacttccatttctcagggacatccacctcca gtgccacagaccgccccgtgtgggtggacaagctctctctgtgcatgtctccaggg

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
		aaagcctgtagccctggggccagtgagatcacaggtctgagcaaagctgagctg gaagtacagggggcgtcaacgcttcgatgacaacctggccatcctgctccgagcc ttcctgcagcggccagccacagccttgctgccttggtggcacacaacggtgaccgc tatgactttcctctgctccagacagagcttgctaggtgagcactcccagtcctc ctatagtggtacctctgtgtggacagcatcgctgccctaaaggccttggaacaa gctagcagccctcaggaatgggttcgaggaaagctacagcctgggcagcctc tacaccgcctgtactggcaagcaccgacagactcacatactgctgaaggtgat gtctaacctctgctcagcatctgtcagtggaagccacagggcctactgcagtg gtggacgaacatgcccgccctttagcaccgtcaagcccatgtacggcactccg gctaccactggaacaacagatctctccggagggtggctcaggtggtggagga tctggaggaggtggctcaggtgggtggaggatctggaggaggtgggctcgag cccagaggtcccacaatcaagccctctcctccatgcaaatgccagcacctaac ctctgggtggatcctccgtcttcatcttccctccaaagatcaaggatgactc atgatctccctgagccccatggctacatgtgtgggtggatgtgagcaggat gaccagacgtccagatcagctgggtttgtgaacaacgtggaagtacacacagct cagacacaaacctagagaggattacaacagtaactctccgggtggtcagtgcc ctccccatccagcaccaggactggatgagtggcaaggagtcaaatgctcggct aacaacaaagacctcccagcgtccatcgagagaacctctcaaaaccagaggg ccagtaagagctccacaggtatatgtcttgcctccaccagcagaagagatgact aagaaagagttcagctctgacctgcatgatcacaggttcttacctgccgaaatt gctgtggactggaccagcaatggggcgtacagagcaaaactacaagaacaccgca acagtcctggactctgatgggtcttacttcatgtacagcaagctcagagtacaa aagagcacttgggaaagaggaagtcttttcgctgctcagtggtccacaggggt ctgcacaatcacctacgactaagagcttctctcggactccgggtaaatgataa tctaga
134	huVK3LP- huTREX1- 72aa- (g4s) 4- hIgG1-TN	aagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttctcctctactctgg ctcccagataaccacggatggtggccctggagctcgcagacagggcaggattgtg caggaaggcctgagatgtgctcttgcacccccctaccacacccctcccctc cggatcttaacactgggcactcacacaccccaccccatgctcctctccaggtca gcagcaggtacgtacccaacctatgggctcgcagggcctgccccggggcccatg cagaccctcatcttttcgacatggaggccactggcttgccctctcccagccc aaggtcacggagctgtgctctggtgctccacagatgtgacctggagagcccc cccacctctcaggggcccacctcccacagttcctcccaccacggcgtgtggtagac aagctctcccctgtgtgtggctccgggggaaggcctgcagccctgcagcagag atcacaggtctgagcacagctgtgctggcagcgcacatggcgctcaatggtttgat gacaacctggccaacctgctcctagccttctgctggggcgcagccacagccctgg tgctggtggcacacaatggtgaccgctacgacttccccctgctccaagcagag ctggctatgctgggctcaccagtgctctggatggtgcttctgtgtggatagc atcaactgctgaaggccctggagcagcaagcagccccctcagaacacggccc aggaagagctacagcctaggcagcatctacactgectgtatgggcagctccc ccagactcgcacacggctgaggggtgatgctcctggccctgctcagcatctgtcag tggagaccacaggccctgctgctgggtgggtggatgctcagcgcaggccttccggc accatcaggcccctgtatggggctcacagcctctgctaggaccaaaagatctctcc ggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtgggagtggtggaggt ggttctaccggctctcagccccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccg tgcccagcactgaactcctggggggaccgtcagttctctctccccccccaaaa cccaaggacacctcatgatctccggacccctgaggtcacatgctggtgggtg gacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtg gaggtgcataatgccaagacaaagccgcgaggaggagcagtaaacagcagctac cgtgtggtcagcctcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag tacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagccccctcagagaaaaccatc tccaaagccaaaggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccctcc cgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaagcttc tatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaaac tacaagaccacgctcccgtgctggactccgacggctccttctctctacagc aagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctcc gtgatgcatgaggtctgcacaaccactacacgcagaagagcctctctctgtct ccgggtaaatgataatctaga
135	huVK3LP-	aagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttctcctctactctgg

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
	huTREG1-72aa-(g4s)5-hIgG1-TN	ctcccagataccaccggatggtggccctggagctcgcagacagggcaggattgtg caggaaggcctgagatgtgcttctgccccccccctaccocactccctccctt cggatcttaacactgggcaactcacacccccccccatgctcctctccaggctca gcagcaggtacgtacccaacatgggctcgcagggccctgccccggggcccatg cagaccctcatcttttcgacatggaggccactggcttgccttctcccagccc aaggtcacggagctgtgctgctggctgtccacagatgtgcccctggagagcccc cccactctcaggggcccactcccacagttcctccaccaccgctgtggtagac aagctctccctgtgtggtcctcggggaaggcctgcagccctgcagccagcgag atcacaggtctgagcacagctgtgctggcagcgcatggcgctcaatgttttgat gacaacctggccaacctgctcctagccttctgctggcggccagccacagccctgg tgctggtggcacaatggtgaccgctacgacttccccctgctccaagcagag ctggctatgctgggctcaccagtgctctggatggtgccttctgtgtggatagc atcactgcgctgaaggcctggagcagcaagcagccctcagaacacggccca aggaagagctacagcctaggcagcatctacactcgcctgtatgggcagctccct ccagactcgcacacggctgagggtgatgtcctggccctgctcagcatctgtcag tggagaccacagccctgctgctgggtgggtggatgctcagccaggccttctggc accatcaggcccatgtatggggtcacagcctctgctaggaccaaagatctctcc ggaggagggtgctcaggtggtggaggatctggaggagggtgctcaggtggtgga ggatctggaggagggtggagctctcagcccaaatctctgacaaaactcacaca tgtccaccgtgccagcacctgaactcctggggggaccgtcagctctctctctc ccccaaaacccaaggacacctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgc gtggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtg gacggcgtggaggtgcataatgccaaagacaagccgcgggaggagcagtaaac agcagctaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgaccaggactgctgtaat ggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgag aaaacctctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctg ccccatccccggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctgctc aaaggcttctatcccagcagatcgcctgaggtggagtggaagcaatgggagccg gagaacaactacaagaccagcctcccgtgctggactccgacggctcctctctc ctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgctctc tcatgctcctgatgcatgaggctctgcacaaccactacagcagaagagcctc tctctgtctccgggtaaatgataatctaga
136	g4s4lnk	dlsgggsgggsgggsgggsgggsgtgle
137	G4S5-1	dlsgggsgggsgggsgggsgggsgggsgtgle
138	G4S5-2	dlsgggsgggsgggsgggsgggsgggsgle
139	hDNasa1-3'-G105R;A114F	dilkiaafniqtfggetkmsnatlvsyivqilsrydialvqevrdshltavgkll dnlngdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdqvsavdsyyyddgcepcrn dtfnrepfivrffsrftvevrefai vplhaapgdavaeidalydvyl dvqekwgl edvmlmgdfnagcsyvrrpsqwssirlwtsptfqwlipdsadttatpthcaydri vvagmllrgavvpdsalpfnfqaaayglsdqqlaqaishypvevmlk*
140	hDNasa1-3'-TN	dilkiaafniqtfggetkmsnatlvsyivqilsrydialvqevrdshltavgkll dnlngdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdqvsavdsyyyddgcepcgn dtfnrepaiivrffsrftvevrefai vplhaapgdavaeidalydvyl dvqekwgl edvmlmgdfnagcsyvrrpsqwssirlwtsptfqwlipdsadttatpthcaydri vvagmllrgavvpdsalpfnfqaaayglsdqqlaqaishypvevmlk*
141	hDNasa1-3' A114F	dilkiaafniqtfggetkmsnatlvsyivqilsrydialvqevrdshltavgkll dnlngdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdqvsavdsyyyddgcepcgn dtfnrepfivrffsrftvevrefai vplhaapgdavaeidalydvyl dvqekwgl edvmlmgdfnagcsyvrrpsqwssirlwtsptfqwlipdsadttatpthcaydri vvagmllrgavvpdsalpfnfqaaayglsdqqlaqaishypvevmlk*
142	hDNasa1-5'-G105R;A114F	tgk iaafniqtfggetkmsnatlvsyivqilsrydialvqevrdshltavgkll dnlngdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdqvsavdsyyyddgcepcrn dtfnrepfivrffsrftvevrefai vplhaapgdavaeidalydvyl dvqekwgl edvmlmgdfnagcsyvrrpsqwssirlwtsptfqwlipdsadttatpthcaydri



TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
		vvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqalaqaisdhypvevmlkdle
143	hDNasa1-5' - TN	tglkiaafniqtfggetkmsnatlvsvyivqilsrydialvqevrdshltavgkll dnlngdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrdqvsavdsyyyddgcepcgn dtfnrepaivrffsrftevrefaiivplhaapgdavaeidalydvylvdvqekwgl edvmlmgdfnagcsyvrrpsqwssirlwtsptfqwlipdsadttatpthcaydri vvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqalaqaisdhypvevmlkdle
144	hDNasa1-5' -A114F	tglkiaafniqtfggetkmsnatlvsvyivqilsrydialvqevrdshltavgkll dnlngdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrdqvsavdsyyyddgcepcgn dtfnrepfiivrffsrftevrefaiivplhaapgdavaeidalydvylvdvqekwgl edvmlmgdfnagcsyvrrpsqwssirlwtsptfqwlipdsadttatpthcaydri vvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqalaqaisdhypvevmlkdle
145	hIgG1TN	dlepksdkthtppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvs hedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykc kvsnkcalpapiektiskakgqprepvytlppsrdeletknqvsltclvkgyfyps diavewesngqpenyktppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmh ealhnhytqkslslspgk
146	hRNasa-G88D-3'	vdgasspvnvsspsvqdipslgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrr rnmtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngqgnocyksnssmhitdcr1 tndsrpncayrtspkerhiivacegspypvvhfdasvedst*
147	DNasa1 humana+V K3LP	metpaqlflllllwlpdttglkiaafniqtfggetkmsnatlvsvyivqilsrydi alvqevrdshltavgkllldnlngdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrdq vsavdsyyyddgcepcgnntfnrepaivrffsrftevrefaiivplhaapgdava eidalydvylvdvqekwgl edvmlmgdfnagcsyvrrpsqwssirlwtsptfqwli pdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqalaqais dhypvevmlk*
148	DNasa1L3	msrelapl11111sihsalamricsfnvrsfgeskqedknamdvivkvikredi ilvmeikdsnnricpilmeklnrnsrrgitynyvissrlgrntykeqyaflyke klvsvkrsyhyhdyqgdadvfsrepfvvfwgsphtavkdsviip1lhttpetsv keidelvevytdvkhwrkaenfiimgdfnagcsyvppkawknir1rtdprfvl igdqedttvkkstncaydrivlrgqeivssvvpksnsvfdqkayklteeeald vsdhfpvefklqssraftnskksvtlrkktkskrs*
149	ribonucleasa pancreática humana	Mglekslvr11111vl1111vl1111vl1111vl1111vl1111vl1111vl1111 nqmmrrrnmtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngqgnocyksnssmh itdcr1tngsrpncayrtspkerhiivacegspypvvhfdatv*
150	huVK3LP+ mrib1+mI gG2A-C+2S	metpaqlflllllwlpdttgresaaqkfqqrhmdpdgssinsptycnqmmkrd mtngsckpvntfvhepladvqavcsqenvtcknrksncyksssalhitdch1kg nskypncdykttqyqkhiivacegspypvvhfdatvleprgltikpsppckcpa pnllggssvfi fppkikdv1mis1spmvtcvvvdvseddpdvqiswfvnnvevh taqtqthredynst1rvvsalpihqdwmsgkefkcsvnnkd1pasiertiskp rgpvrapqvylpppaeemtkkfe1stcm1tgflpaeiavdwt1ngrteqnykn tatvldsdgsyfmysklrvqkstwergslfacsvvheglhnh1l1tksf1rtpgk *
151	huVK3LP-hRNasaTN -hIgGW-NLG-hDNasa1-105-114	metpaqlflllllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngqgnocyksnssmhitdcr1tn gsrypncayrtspkerhiivacegspypvvhfdasvedstdlepksdkthtcp pcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvs hedpevkfnwyvdg vevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeyckkvsnkcalpapiekt iskakgqprepvytlppsrdeletknqvsltclvkgyfypsdiavewesngqpen nyktppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmh eg1hnh1tqkslsl



TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
		spgkvdgasshvnvsspsvqdilkiaafniqtfggetkmsnatlvsyivqilsrydialvqevrdshltavgkllldnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykeryl fvyvrpdqvsavdsyyyddgcepcgndtfnrepaivrffsrftevrefaivplhaapgdavaeidalydvyl dvqekwgsedvmlmgdfnagcsyvrvpsqwssirlwtsptfqwlipdsadtatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqayglsdqlaqa isdhypvevmlk**
152	huVK3LP-hRNasaTN-hIgGTN-NLG-hDNasa1-114F	metpaqllfllllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsststycnqmrrrnmtggrckpvntfvheplvdvqnvfcgkvtckngqgncyksnssmhitdcrln gsrpncayrtspkerhii vacegspypvhfdasvedstdlepksdkthtcp pcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqpprepqvytlppsrdeletknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpen nykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhheglhnhytqkslslspgkvdgasshvnvsspsvqdilkiaafniqtfggetkmsnatlvsyivqilsrydialvqevrdshltavgkllldnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykeryl fvyvrpdqvsavdsyyyddgcepcgndtfnrepfivrrffsrftevrefaivplhaapgdavaeidalydvyl dvqekwgl edvmlmgdfnagcsyvrvpsqwssirlwtsptfqwlipdsadtatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqayglsdqlaqa isdhypvevmlk*
153	huVK3LP-hRNasaTN-hIgGTN-NLG-hDNasa1-TN	metpaqllfllllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsststycnqmrrrnmtggrckpvntfvheplvdvqnvfcgkvtckngqgncyksnssmhitdcrln gsrpncayrtspkerhii vacegspypvhfdasvedstdlepksdkthtcp pcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqpprepqvytlppsrdeletknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpen nykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhheglhnhytqkslslspgkvdgasshvnvsspsvqdilkiaafniqtfggetkmsnatlvsyivqilsrydialvqevrdshltavgkllldnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykeryl fvyvrpdqvsavdsyyyddgcepcgndtfnrepaivrffsrftevrefaivplhaapgdavaeidalydvyl dvqekwgl edvmlmgdfnagcsyvrvpsqwssirlwtsptfqwlipdsadtatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqayglsdqlaqa isdhypvevmlk*
154	hVK3LP-hDNasa1 (TN)-hIgG1TN	metpaqllfllllwlpdttgkiaafniqtfggetkmsnatlvsyivqilsrydi alvqevrdshltavgkllldnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykeryl fvyvrpdqvsavdsyyyddgcepcgndtfnrepaivrffsrftevrefaivplhaapgdavaeidalydvyl dvqekwgl edvmlmgdfnagcsyvrvpsqwssirlwtsptfqwli pdsadtatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqayglsdqlaqa isdhypvevmlkdlepksdkthtccppapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhq dwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqpprepqvytlppsrdeletknqvsl tclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhhealnhnhytqkslslspgk*
155	hVK3LP-hDNasa1-A114F-hIgG1TN	metpaqllfllllwlpdttgkiaafniqtfggetkmsnatlvsyivqilsrydi alvqevrdshltavgkllldnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykeryl fvyvrpdqvsavdsyyyddgcepcgndtfnrepfivrrffsrftevrefaivplhaapgdavaeidalydvyl dvqekwgl edvmlmgdfnagcsyvrvpsqwssirlwtsptfqwli pdsadtatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqayglsdqlaqa isdhypvevmlkdlepksdkthtccppapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhq dwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqpprepqvytlppsrdeletknqvsl tclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhhealnhnhytqkslslspgk*

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
156	hVK3LP-hDNasa1-G105R;A114F-(G4S)4-hIgG1 TN	metpaqlflfllllwlpdttgkiaafniqtfggetkmsnatlvsyivqilsrydi alvqevrdshltavgkllidnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyvrdq vsavdsyyyddgcepcrndtfnrepfivrffsrftevrefaivplhaapgdava eidalydvyladvqekwglvedvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwli pdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqaaayglsdqlaqais dhypvevmlkdlsggggsgggsgggsgggsgggsgggstglepkssdkthtppcpape llggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevha ktpreeqynstyrvsvltvlhqdlngkeykckvsnkalpapiektiskakg qprepvytlppsrdeletknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttp pvldsdgsgfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgk*
157	hVK3LP-hDNasa1G105R;A114F(G4s)5-hIgG1 TN	metpaqlflfllllwlpdttgkiaafniqtfggetkmsnatlvsyivqilsrydi alvqevrdshltavgkllidnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyvrdq vsavdsyyyddgcepcrndtfnrepfivrffsrftevrefaivplhaapgdava eidalydvyladvqekwglvedvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwli pdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqaaayglsdqlaqais dhypvevmlkdlsggggsgggsgggsgggsgggsgggstglepkssdkthtpp cpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvev evhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdlngkeykckvsnkalpapiekti skakgqprepvytlppsrdeletknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpenn ykttpvldsdgsgfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsls pgk*
158	hVK3LP-hDNasa1-G105R;A114F-(G4S)5-2-hIgG1 TN	metpaqlflfllllwlpdttgkiaafniqtfggetkmsnatlvsyivqilsrydi alvqevrdshltavgkllidnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyvrdq vsavdsyyyddgcepcrndtfnrepfivrffsrftevrefaivplhaapgdava eidalydvyladvqekwglvedvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwli pdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqaaayglsdqlaqais dhypvevmlkdlsggggsgggsgggsgggsgggsgggstglepkssdkthtppcp apellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvev hnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdlngkeykckvsnkalpapiektisk akgqprepvytlppsrdeletknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennyk tppvldsdgsgfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspg k*
159	hVK3LP-hDNasa1-G105R;A114F-hIgG1 TN	metpaqlflfllllwlpdttgkiaafniqtfggetkmsnatlvsyivqilsrydi alvqevrdshltavgkllidnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyvrdq vsavdsyyyddgcepcrndtfnrepfivrffsrftevrefaivplhaapgdava eidalydvyladvqekwglvedvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwli pdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqaaayglsdqlaqais dhypvevmlkdlepkssdkthtppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrt evtcvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhq dlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepvytlppsrdeletknqvs lclvkgfypsdiavewesngqpennyktpvldsdgsgfflyskltvdksrwq gnvfscsvmhealhnhytqkslslspgk*
160	hVK3LP-hRNasa1(MT)-hIgG1TN	metpaqlflfllllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsstycnqmmrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngggncyksnssmhitdcrln dsrypncayrtspkerhiivacegspyvvhfdasvedstdlepkssdkthtcp ppapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdg vevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdlngkeykckvsnkalpapiekt iskakgqprepvytlppsrdeletknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpen nyktpvldsdgsgfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsl spgk*
161	hVK3LP-hRNasa1(TN)-(G4S)4ln	metpaqlflfllllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsstycnqmmrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngggncyksnssmhitdcrln gsrypncayrtspkerhiivacegspyvvhfdasvedstdlsgggsgggsgg ggsgggstglepkssdkthtppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrt

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
	k-hIgG1	evtcvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvvhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqpprepqvytlppsrdeitknqvsitclvkgyfypsdiavewesngqpennyktppvldsdsdfflyskltvdksrwqggnvfscsvmhealhnhytqkslsispgk*
162	hVK3LP-hRNasa (TN) - (G4S) 5-2lnk-hIgG1 TN	metpaqlflfllllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrnmtqgrckpvnfvheplvdvqnvfcqekvtckngggncyksnssmhitdcrln gsrypncayrtsperhiiivacegspypvvhfdasvedstdlsgggsgggsgggsgggsgggsglepkssdkthtppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvvhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqpprepqvytlppsrdeitknqvsitclvkgyfypsdiavewesngqpennyktppvldsdsdfflyskltvdksrwqggnvfscsvmhealhnhytqkslsispgk*
163	hVK3LP-hRNasa (TN) - hIgG1 TN	metpaqlflfllllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrnmtqgrckpvnfvheplvdvqnvfcqekvtckngggncyksnssmhitdcrln gsrypncayrtsperhiiivacegspypvvhfdasvedstdlepkssdkthtppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvvhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqpprepqvytlppsrdeitknqvsitclvkgyfypsdiavewesngqpennyktppvldsdsdfflyskltvdksrwqggnvfscsvmhealhnhytqkslsispgk*
164	variante 1 de transcripción (FL) trex1 murino	mgsqtlphghmqtlifldleatglpssrpevtelcllavhrralentsisqghppvprpprvvdklsiciapgkacspgaseitglskaelevqgrqrfddnlaillrafllqrgppccclvahngdrydfpdlqtelarlstpspldgtfcvdsiaalkaleqasspsngsrksyslgsiytrlywqaptdshtaegdvltllsicqwkqpallqwvdeharpfstvkpmygt pattgttnlrphaatattplatangspngsrspksppekvpeapsqegllaplslltlltlatlyglflaspgg*
165	Trex1minec ratón	mgsqtlphghmqtlifldleatglpssrpevtelcllavhrralentsisqghppvprpprvvdklsiciapgkacspgaseitglskaelevqgrqrfddnlaillrafllqrgppccclvahngdrydfpdlqtelarlstpspldgtfcvdsiaalkaleqasspsngsrksyslgsiytrlywqaptdshtaegdvltllsicqwkqpallqwvdeharpfstvkpmygt pattgttdle
166	Trex1 murino-(G4S) 4-mIgG2a-c	metpaqlflfllllwlpdttgmgsqtlphghmqtlifldleatglpssrpevtelcllavhrralentsisqghppvprpprvvdklsiciapgkacspgaseitglskaelevqgrqrfddnlaillrafllqrgppccclvahngdrydfpdlqtelarlstpspldgtfcvdsiaalkaleqasspsngsrksyslgsiytrlywqaptdshtaegdvltllsicqwkqpallqwvdeharpfstvkpmygt pattgttdlsgggsgggsgggsgggsgggsgleprgptikpsppckcpapnllggssvfi fppki kvdlmislspmvtcvvdvseddvdvqiswfvnnvevhtaqtqthredynstlr vvsalpihqdwmsgkefkcsvnnkdlpasiertiskprgpprapqvyvlppaeemtkefsltcmitgflpaeiavdwtsngrteqnykntatvldsdsyfymsklrvqk stwergslfacsvvheglhnhlttkfsrtpgk*
167	Trex1 murino-(G4S) 5-mIgG2a-c	metpaqlflfllllwlpdttgmgsqtlphghmqtlifldleatglpssrpevtelcllavhrralentsisqghppvprpprvvdklsiciapgkacspgaseitglskaelevqgrqrfddnlaillrafllqrgppccclvahngdrydfpdlqtelarlstpspldgtfcvdsiaalkaleqasspsngsrksyslgsiytrlywqaptdshtaegdvltllsicqwkqpallqwvdeharpfstvkpmygt pattgttdlsgggsgggsgggsgggsgggsgleprgptikpsppckcpapnllggssvfi fppki kvdlmislspmvtcvvdvseddvdvqiswfvnnvevhtaqtqthredynstlr vvsalpihqdwmsgkefkcsvnnkdlpasiertiskprgpprapqvyvlppaeemtkefsltcmitgflpaeiavdwtsngrteqnykntatvldsdsyfymsklrvqk stwergslfacsvvheglhnhlttkfsrtpgk*
168	NLGlnk	vdgaaaspvnvsspsvqdi
169	Trex murino-Trex1-(G4s) 5-	metpaqlflfllllwlpdttgmgsqtlphghmqtlifldleatglpssrpevtelcllavhrralentsisqghppvprpprvvdklsiciapgkacspgaseitglskaelevqgrqrfddnlaillrafllqrgppccclvahngdrydfpdlqtelarlstpspldgtfcvdsiaalkaleqasspsngsrksyslgsiytrlywqaptdshtaegdvltllsicqwkqpallqwvdeharpfstvkpmygt pattgttdlmgstl

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
	mIgG2a-c	phghmqtllifldleatgplssrpevtelcllavhrralentsisqghpppvrpr prvvdklslciapgkacspgaseitglskaelevqgrqrfddnlaillraflqr qqppcclvahngdrydfpdlqtelarlstpspldgtfcvdsiaalkaleqassp sgngsrksyslgsiytrlywqaptdshtaegdvltllicicqwkqpallqvwdeh arpfstvkpmygt pattgttdlsgggsgggsgggsgggsgggsgleprqp tikpsppckcpapnllggssvfifppkikdvlmlslspmvtcvvvdvseddpdv qiswfvnnvevhtaqtqthredynstlrsvsalpihqdwmsgkefkcsvnnkd lpasiertiskprgprvapqvylpppaeentkkefsltcmigtflpaeiavdw tsngrteqnykntatvldsdsqsyfmysklrvqkstwerslfacsvvheglhnh ltsksfstrtpgk*
170	huVK3LP- huTREX1- 72aa- (g4s) 4- hIgG1 TN	metpaqlfllllwlpdttgmqpgarrqgrivqgrpemcfcppptplpprlilt lgthtptpcsspgsaagt yptmgsqalppgpmqtliffdmeatglpfsqpkvte lcllavhrcalaspptsqgppptvpppprvvdklslcvapgkacspaaseitgl stavlaahgrqcfdnlanlllaflrrqppwclvahngdrydfpdlqaelaml gltsaldgafcvdsitalkalerasspsehgrprksyslgsiytrlyggsppdsh taegdvlallsicqwrpqaallrvvdaharpfgtirpmygvtasartkdlsgggg sgggsgggsgggsgggsgggsgggsgggsgggsgggsgggsgggsgggsgggsg isrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvl tvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgpprepqvylppsrdeltk nqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdsqsflyskltvdk srwqgggnvfscsvmhealhnhytqkslslspgk*
171	huVK3LP- huTREX1- 72aa- (g4s) 5- hIgG1 TN	metpaqlfllllwlpdttgmqpgarrqgrivqgrpemcfcppptplpprlilt lgthtptpcsspgsaagt yptmgsqalppgpmqtliffdmeatglpfsqpkvte lcllavhrcalaspptsqgppptvpppprvvdklslcvapgkacspaaseitgl stavlaahgrqcfdnlanlllaflrrqppwclvahngdrydfpdlqaelaml gltsaldgafcvdsitalkalerasspsehgrprksyslgsiytrlyggsppdsh taegdvlallsicqwrpqaallrvvdaharpfgtirpmygvtasartkdlsgggg sgggsgggsgggsgggsgggsgggsgggsgggsgggsgggsgggsgggsgggsg kdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyr vsvl tvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgpprepqvylppsr deltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdsqsflysk ltvdksrwqgggnvfscsvmhealhnhytqkslslspgk*
172	huVK3LP- hDNasa1- G105R; A1 14F- (G4S) 4- hIgG1- TN-NLG- hRNasa1- TN	gttaagcttgccaccatggaacccccagcgcagcttctcttctcctcctgctactc tggtcccagataaccacgggtctgaagatcgcagccttcaacatccagacatctt ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacatgtgacagatcctg agccgctatgacatcgccctgggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgtacctgttctgtg tacaggctgaccaggtgtctgcgggtggacagctactactacgatgtggctgc gagccctgcaggaacgacacctcaaccgagagccattcatgtcaggtctctc tcccggttcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgcagcggccccg ggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgctcactcggatgtccaa gagaaatggggcttgaggagcgtcatgttgatggggcacttcaatgccccgctgc agctatgtgagaccctcccagtggtcatccatccgctgtggacaagccccacc ttccagtggtgatccccgacagcgtgacaccacagctacacccacgcactgt gcctatgacaggatcgtggttgccaggatgctgctccgaggcgcctgtgtccc gactcggctcttccccttaacttccaggctgcoctatggcctgagtgaccaactg gcccagccatcagtgaccactatccagtgagggtgatgctgaaagatctctcc ggaggaggtggctcagtggtggaggatctggaggaggtgggagtggtggaggt ggttctaccggctctcgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccg tgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcagcttctcctcttcccccaaaa cccaaggacacctcatgatctcccggacctgagggtcactgctgggtgggtg gacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtg gaggtgcataatgccaagacaaagccgoggaggagcagtaacaacagcacgtac cgtgtggtcagcgtcctcaccgctcctgaccaggactggctgaatggcaaggag tacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatc tccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcc cgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaggtctc

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
		tatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatggggcagccggagaacaac tacaagaccacgctcccgtgctggactccgacggctccttcttctctacagc aagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctcc gtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctctctgtct ccgggtaaagtgcagggagctagcagccccgtgaacgtgagcagccccagcgtg caggatatcccttccctgggcaaggaatccggggccaagaaattccagcggcag catatggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgtaaccaaatg atgaggcgccggaatatgacacagggcggtgcaaaccagtgaacacctttgtg cacgagccccctgtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgc aagaacgggcaggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagac tgccgcctgacaaaaggctccaggtacccccactgtgcataccggaccagcccg aaggagagacacatcattgtggcctgtgaagggagcccatatgtgccagctccac tttgatgcttctgtggaggactctacctaataatctaga
173	huVK3LP- hDNasa1- G105R;A1 14F- (G4S) 4- hIgG1- TN-NLG- hRNasa1- TN	metpaqlflflflflwlpdttgklkiaafniqtfggetkmsnatlvsvivqilsrydi alvqevrdshltavgklldnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylffvyrpdq vsavdsyyyddgcepcrntdfnrepfivrrffsrftevrefaivplhaapgdava eidalydvyladvqekwglcdvmlmgdfnagcsyvrsqswssirlwtsptfwli pdsadttatpthcaydrivvagmlrgavvpdsalpfnfqaaayglsdqlaais dhypvevmlkdlsgggsgggsgggsgggsgggstglepkssdkthtppcpape llggpsvflfppkpkdtlmiisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhna ktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakg qprepvytlppsrdeltnkqvsltclvkgyfypsdiavewesngqpennykttp pvl dsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgkvd gasspvnvsspsvqdipslgkesrakkkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngggncyksnssmhitdcrln gsrypncayrtsperhiiivacegspypvvhfdasvedst*
174	huVK3LP- hRNasaG8 8D- hIgG1- P238S;K3 22S;P331 S	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttctcctcctgctactc tggctcccagataccaccggtccttccctgggcaaggaatccggggccaagaaa tccagcggcagcatatggactcagacagttccccagcagcagctccacctac tgtaaccaaaatgatgagggcgggaatgatgacacagggcggtgcaaacagctg aacacctttgtgcacagccccctgtagatgtccagaatgtctgtttccaggaa aaggtcacctgcaagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatg cacatcacagactgccgctgacaaaagcactccaggtacccccactgtgcatac cggaccagcccgaaggagagacacatcattgtggcctgtgaagggagcccatat gtgccagtcactttgatgcttctgtggaggactctacagatctcgagcccaaa tcttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgtccagcactgaactcctgggt ggatcgtcagcttctcttcccccaaaaaccaaggacactctcatgatctcc cggacccctgaggtcacgtgcgtggtggacgtgagccaggaagaccccagag gtccagttcaactggtacgtggacggcatggaggtgcataatgccaagacaaag ccacgggaggagcagttcaacagcagttccgtgtggtcagcgtctccagctc gtgcaccaggactggctgcaacggcaaggagtaaaagtgcaaggtccaacaaa gccctcccagcctccatcgagaaaacaatctccaaaaccaaggcagccccga gaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccag gtcagcctgacctgctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag tgggagagcaatgggcagccggagaaactacaacaccacgcctcccgtgctg gactccgacggctccttctcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcagg tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaac cactacacgcagaagagcctctctctgctccgggtaaatgataatctaga
175	huVK3LP- hRNasaG8 8D- hIgG1- P238S;K3 22S;P331 S	metpaqlflflflflwlpdttgpslgkesrakkkfqrqhmdsdsspsssstycnqmm rrrntqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngggncyksnssmhitdc rlndsrpncayrtsperhiiivacegspypvvhfdasvedstdlepkssdktht cpcpapellggssvflfppkpkdtlmiisrtpevtcvvvdvsqedpevgfnw yvdgmevhnaaktkpreeqfnstfrvsvltvvhqdwlngkeykckvsnkalpas iektisktkgqprepvytlppsrreemtkqvsltclvkgyfypsdiavewesng qpennyntppvl dsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqk slslspgk*
176	huVK3LP- hDNasa1- G105R;A1	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttctcctcctgctactc tggctcccagataccaccggtctgaagatcgcagccttcaacatccagacattt ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctg

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
	14F- (G4S) 5- 1-hIgG1- TN-NLG- hRNasa1- TN	agccgctatgacatcgccctgggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgcctacctgttcgtg tacaggcctgaccaggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgc gagccctgcaggaacgacaccttcaaccgagagccattcattgtcaggttcttc tcccggttcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcccggccc gggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaaatgggcttgaggacgtcatgttgatgggagacttcaatgcccgtgc agctatgtgagacctcccagtggtcatccatccgctgtggacaagccccacc tccagtggtgatcccagacagcgtgacaccacagctacaccaacgcactgt gcctatgacaggatcgtggttgacaggtatgctgctccgaggcggcgtgttccc gactcggctcttccccttaacttccaggctgcctatggcctgagtgaccaactg gccaagccatcagtgaccactatccagtgagggtgatgtaagatctctcc ggaggaggtggctcaggtgggtggaggatctggaggaggtggctcaggtgggtgga ggatctggaggaggtgggagtaccggtctcgagcccaaatctctgacaaaact cacacatgtccaccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcagctctc ctcttcccccaaaaaccaaggacacctcatgatctcccggacctgaggtc acatgctgggtgggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactgg tacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggagagcag tacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacgctcctgcaccaggactgg ctgaatggcaaggagtacaagtgaaggctccaacaaagccctcccagcccc atcgagaaaaccatctccaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtac acctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgc ctggtcaaaggctctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatggg cagccggagaacaactacaagaccacgctcccgtgctggactccgacggctcc tcttccctctacagcaagctcacggtggacaagagcaggtggcagcaggggaac gtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaag agcctctctctgtctccgggtaagtcgacggagctagcagccccgtgaacgtg agcagccccagcgtgaggatataccttcccctgggcaaggaatcccggggcaag aaatccagcggcagcatatggactcagacagttccccccagcagcagctccacc tactgtaaccaaatgatgaggcgcgggaatatgacacaggggctgggcaaacca gtgaacacctttgtgcacgagccccctggtagatgtccagaatgtctgtttccag gaaaaggctcacctgcaagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagc atgcacatcacagactcggcctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgca taccggaccagccccgaaggagagacacatcattgtggcctgtgaagggagccca tatgtgccagtcactttgatgcttctgtggaggactctacctcaataatctaga
177	huVK3LP- hDNasa1- G105R;A1 14F- (G4S) 5- 1-hIgG1- TN-NLG- hRNasa1- TN	metpaqlflfllllwlpdttglkiaafniqtfggetkmsnatlvsvivqilsrydi alvqevrdshltavgkllldlnqdapdtyhyvseplgrnsykerylvfyrpdq vsavdsyyyddgcepcrndtfnrepfivrfisrftevrefaivplhaapgdava eidalydvylvdvqekwglcdvmlmgdfnagcsyvrsqswssirlwtsptfgwli pdsadttatpthcaydrivvagmlrgavvpsalpfnfqaaayglsdqlaais dhypvevmlkdlsgggsgggsgggsgggsgggstglepkssdkthtcpp cpapellggpsvflfppkpkdtlmsrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgv evhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekti skakgpprepqvytlppsrdeletknqvsletclvkgfypsdiavewesngqpenn ykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhhnytqkslsls pgkvdgasspvnvsspsvqdipslgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqm mrrrnmtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngqgnnyksnssmhitd crltngsrypncayrtspkerhiivacegspypvvhfdasvedst*
178	huVK3LP- hDNasa1- G105R;A1 14F- (G4S) 5- 2-hIgG1- TN-NLG- hRNasa1- TN	gttaagcttgccaccatggaacccccagcgcagcttctcttctcctcctgctactc tggtcccagataaccaccggtctgaagatcgcagccttcaacatccagacattt ggggagaccaagatgtccaatgccacctcgtcagctacattgtgcagactcctg agccgctatgacatcgccctgggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgcctacctgttcgtg tacaggcctgaccaggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgc gagccctgcaggaacgacaccttcaaccgagagccattcattgtcaggttcttc tcccggttcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcccggccc gggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
		<p>gagaaatggggccttgaggagcgtcatgttgatggggcacttcaatgoggggctgc                      agctatgtgagaccctcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccacc                      tccagtggtgatccccgacagcgtgacaccacagctacacccacgcactgt                      gcctatgacaggatcgtggttgaggatgctgctccgaggcgccgttgttccc                      gactcggctcttccctttaacttccaggctgcctatggcctgagtgaccaactg                      gccaagccatcagtgaccactatccagtgagggtgatgctgaaagatctctcc                      ggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtggctcaggtggtgga                      ggatctggaggaggtgggagctcagagcccaaatcttctgacaaaactcacaca                      tgtccaccgtgccagcacctgaactcctggggggaccgctcagcttctctcttc                      cccccaaaacccaaggacacccctcatgatctccggaccctgaggtcacatgc                      gtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtg                      gacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcggaggagcagtaaac                      agcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggatggcgtgaat                      ggcaaggagtaacaagtccaaggtctccaacaaagccctccagccccctcagag                      aaaaccatctccaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctg                      cccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtc                      aaaggttctatcccagcgacatcgccgtggagtgaggagcaatgggcagccg                      gagaacaactacaagaccacgctcccgtgctggactccgacggctccttcttc                      ctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttc                      tcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagacctc                      tctctgtctccgggtaaagtgcagggagctagcagccccgtgacgtgagcagc                      cccagcgtgcaggatctcccttccctgggcaaggaatcccgggccaagaattc                      cagcggcagcatatggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgt                      aaccaaatgatgaggcgcgggaatgatcacagggggcggtgcaaacaggtgac                      accttgtgcacagccctggtagatgtccagaatgtctgttccaggaaaag                      gtcacctgcaagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcac                      atcacagactgcccctgacaaacggctccaggtacccccactgtgcataccgg                      accagcccgaaggagagacacatcatgtggcctgtgaaggagccccatgtg                      ccagtcacacttctgatgcttctgtggaggactctacctaataatctaga</p>
179	huVK3LP-hDNasal-G105R;A114F-(G4S)5-2-hIgG1-TN-NLG-hRNasal-TN	<p>metpaqlflfllllwlpdttglkiaafniqtfgtkmsnatlvsvyivqilsrydi                      alvqevrdshltavgkllldnlndapdtyhyvvseplgrnsykerlylfvyrpdq                      vsavdsyyyddgcepcrntdfnrepfiivrffsrftevrefaivplhaapgdava                      eidalydvylvdqekwglvedvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwli                      pdsadtatpthcaydri vvagmllrgavvpdsalpfnfgaayglsdqlaqais                      dhypvevmlkdlsgggsgggsgggsgggsgggsgggsgggsgggsgggsgggsgg                      lepksdkthtccppcp                      apellggpsvflfppkpkdtlmsrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvev                      hnaaktpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektisk                      akqgpreppqvytlppsrdeltnkqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennyk                      tppvldsdgsfflyskltvdksrwqgnvfscsvmhealnhhytqklsllspg                      kvdqasspvnvsspsvqdipslgkesrakkfqrqhmdsdspsssstycnqmmr                      rrrnmtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngggncyksnssmhitder                      ltnsrypncayrtspkerhiivacegspyvvpvhfdasvedst</p>
180	huVK3LP-hDNasal-G105R;A114F-hIgG1-TN-NLG-hRNasal-TN	<p>gttaagcttgccaccatggaaacccccagcgcagcttctcttccctcctgctactc                      tggctcccagataccaccggtctgaagatcgcagccttcaacatccagacattt                      ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctg                      agccgctatgacatcgccctgggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc                      gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac                      gtggtcagtgagccactgggacggaaacagctataaggagocgtacctgttcgtg                      tacaggcctgaccaggtgtctcgggtggacagctactactacgatgatggctgc                      gagccctgcaggaacgcacacctcaaccogagagccattcattgtcaggttcttc                      tcccggttcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcccggccccg                      ggggacgcagtagccagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa                      gagaaatggggccttgaggagcgtcatgttgatggggcacttcaatgoggggctgc                      agctatgtgagaccctcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccacc                      tccagtggtgatccccgacagcgtgacaccacagctacacccaogcactgt                      gcctatgacaggatcgtggttgaggatgctgctccgaggcgccgttgttccc                      gactcggctcttccctttaacttccaggctgcctatggcctgagtgaccaactg                      gccaagccatcagtgaccactatccagtgagggtgatgctgaaagatctcag                      ccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgccagcaccctgaactc</p>

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
		ctggggggaccgtcagttctctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatg atctcccggaccctgaggtcacatgctgggtgggacgtgagccaogaagac cctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaag acaaagccgcgaggagcagtagacaacagcagctaccgtgtggctcagcgtcctc accgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctcc aacaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcag ccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatcccgggatgagctgaccaag aaccaggtcagcctgacctgacctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgcc gtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctccc gtgctggactccgacggctccttctctctctacagcaagctcaccgtggacaag agcaggtggcagcaggggaacgtctctcatgctccgtgatgcatgaggtctg cacaaccactacaocgagaagacctctctctctctcctcgggtaagtcoga gctagcagccccgtgaacgtgagcagccccagcgtgcaagatcccttccctg ggcaaggaatcccgggccaagaaatccagcggcagcatatggactcagacagt tccccagcagcagctccacctactgtaaccaaagtatgagggcggcgaatag acacagggggcgggtgcaaacaggtgaacaccttggcgcagagccccctggtagat gtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgcaagaacgggcagggcaac tgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagactgcccgtgacaaaagc tccaggtacccaactgtgcataccggaccagccccgaaggagagacacatcatt gtggcctgtgaaggagcccataatgtgccagctccactttgatgcttctgtggag gactctacctaatatctaga
181	huVK3LP- hDNasa1 G105R;A1 14F- hIgG1- TN-NLG- hRNasa1 - TN	metpaqllfllllwlpdttglkiaafniqtfggetkmsnatlvsyivqilsrydi alvqevrdshltavgkllldnlngdapdtyhyvvseplgrnsykerlyfvyrpdq vsavdsyyyddgcepcrndtfnrepfivrffsrftevrefaivplhaapgdava eidalydvylvdvqekwglcdvmlmgdfnagcsyvvrpsqwsirlwtspftqwli pdsadtatpthcaaydrivvagmlrgavvpdsalpfnfqaayglstdqlaqaais dhypvevmlkdlepksdkthtccppcappelggpsvflfppkpkdtlmisrtp evtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhq dwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqytlppsrdektknqvs1 tclvkgfypsdiavewesngqpennyktppvldsdgsfflyskltvdksrwqq gnvfscsvmhealhhytqkslslspgkvdgasspvnvsspsvqdipslgkesr akkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrrnmqtggrckpvntfvheplvdvqnc fqekvtckngggncyknssmhitdcr1tngsrypncayrtsperhiivaceg spyvvhfdasvedst *
182	huVK3LP- mDNasa1L 3- mIgG2A-C (mut)	gaccaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctctctctctctact ctggctcccagataccaacgggtctaaaggctctgctccttcaatgtgaggtcctt tggagcagcaagaaggaaaacccatgaagccatggatcatctgtgaagatcat caaacgctgtgacctatactgttgatggaaatcaaggacagcagcaacaacat ctgtcccagctgatggagaagctgaatggaaattcaogaagaagcacaacata caactatgtgattagtctcgcacttggaaagaacacgtacaagaagcagtatgc ctctcgtctacaaggagaagctgggtgtctgtgaagacaaaataccactaccatga ctatcaggatggagacacagacgtgtttccagggagccctttgtggtttgggt ccattcccccttactgctgtcaaggacttctgtgattgtccccttgacacacaac tcccagacacctccgttaagagatagatgagctggctgatgtctacacggatgt gagaagccagtggaagacagagaatttcattcttcattgggtgatttcaacgccg ctgtagctatgtccccagaaggcctggcagaacattcgtttgaggacggacc caagtttgtttggctgattggggaccaagaggacactacggctcaagaagagtac cagctgtgcctatgacaggattgtgctttgtggacaagagatagtcaactccgt ggttccccgttccagtgccgtctttgactttcagaaagcttatgacttgtctga agaggagccctggatgtcagtgatcactttccagttgagtttaagctacagtc ttcaaggccttccaacaacagaaaatctgtttctctcaaaaagagaaaaa aggcaatcgctcctcagatctcagagcccagaggtctcacaatcaagccctctcc tccatgcaaatgccagcacctaacctcttgggtggatcatccgtcttcatctt ccctccaaagatcaaggatgtactcatgatctccttgagccccatggtcacatg tgtggtgggtggatgtgagcagggatgacccagacgtccagatcagctggtttgt gaacaacgtggaagtacacacagctcagacacaaaaccatagagaggattacaa cagtactctccgggtggtcagtgccctccccatccagcaccaggactggatgag tggcaaggagtccaatgctcgggtcaacaacaaagacctcccagcgtccatoga gagaaccatctcaaacccagagggccagtaagagctccacaggtatattgtctt



TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
		gcctccaccagcagaagagatgactaagaaagagttcagctctgacctgcatgat cacaggcttcttacctgccgaaattgctgtggactggaccagcaatggcgctac agagcaaaactacaagaacacccgcaacagtcctggactctgatggttcttactt catgtacagcaagctcagagtacaaaagagcacttgggaaagaggagctcttt cgctgctcagtggtccacgagggtctgcacaatcaccttacgactaagagctt ctctcggactccgggtaaatgataatctagaa
183	huVK3LP- mDNasa1L 3- mIgG2A-C (mut)	metpaqllfllllwlpdttglrlcsfnvrsfgaskkenheamdiivkiikrctl illmeikdssnnicpmlmeklngnsrrsttynyvissrlgrntykeqyafvyke klvsvkkyhyhdyqgdtdvfsrepfvvfhspftavkdfvivplhttpetsv keidelvdvytdvrsqwktenfifmgdfnagcsyvpkkawqnirlrtdpkfvl igdqedtvtkkstscaydrivlccgeivnsvvrssgvdfdqkaydlseeald vsdhfpvefklqssraftnnrksvslkkrkkgnrssdleprgltikpsppckcp apnllggssvfi fppkikdvmlislspmvtcvvvdvseddpdvqiswfvnnev htaqtqthredynstlrvsalpiqhgdwmsgkefkcsvnnkdlpasierisk prgpvrappqvylpppaeemtkkfsltcmitgflpaeiavdwtsgnrtqnyk ntatvldsdgsyfmysklrvqkstwergslfacsvvheglhnhlhttkfsrtpg k*
184	mDNasa1L 3-NL- mIgG2A_C (mut)	gagaccagcttgccccatgtccctgcacccagcttccccacgcctggcctccct gctgctcttcatccttgccctccatgacaccctggccctaaggctctgctcctt caatgtgaggtccttggagcgcagcaagaaggaaaaccatgaagccatggatat cattgtgaagatcatcaaacgctgtgacctatactgttgatggaaatcaagga cagcagcaacaacatctgtcccatgctgatggagaagctgaatggaaatcacg aagaagcacaacatacaactatgtgattagttctcgacttggaaagaaacacgta caaagagcagatagccttcgtctacaaggagaagctgggtgctgtgaagacaaa ataccactaccatgactatcaggatggagacacagacgtgtttccaggaggcc cttctgtggtttgggtccatcccccttactgctgaaggactctggtattgt ccccctgcacacaactcccgagacctccgttaaagagatagatgagctgggtcga tgtctacacggatgtgagaagccagtggaagacagagaatttcatctcatggg tgattcaacgcccggctgtagctatgtcccaagaaggcctggcagaacattcg tttgaggacggaccccaagttgtttggctgattggggaccaagaggacactac ggtcaagaagagtaccagctgtgacctatgacaggattgtgctttgtggacaaga gatagcaactccgtggttccccgttccagtgccgtcttactgacttccagaaagc ttatgacttgtctgangaggangccctggatgtcagtgatcactttccagttga gtttaagctacagctctcaagggccttccaacaacagaaaaatctgtttctct caaaaagagaaaaaaaggcaatcgctcctcagatctcgagcccagaggtctcac aatcaagccctctcctccatgcaaatgcccagcacctaacctcttgggtggatc atccgtcttcatcttccctccaagatcaaggatgtactcatgatctccctgag ccccatggtcacatctgtggtggtgatgtgagcaggatgaccagactcca gatcagctggtttgtgaacaacgtggaagtacacacagctcagacacaaacca tagagaggattacaacagtaactctccgggtggtcagtgccctccccatccagca ccaggactggatgagtggaaggagttcaaatgctcggtaacaacaagaacct cccagcgtccatcgagagaacctctcaaaaccagagggccagtaagagctcc acaggtatagctcttgcctccaccagcagaagagatgactaagaaagagttcag tctgacctgcatgacacaggcttcttacctgccgaaattgctgtggactggac cagcaatggcgctacagagcaaaactacaagaacaccgcaacagctcctggactc tgatggttcttacttcatgtacagcaagctcagagtacaaaagagcacttggga aagaggaagtcttttcgctgctcagtggtccacgagggtctgcacaatcacct tacgactaagagcttctctcggactccgggtaaatgataatctagaa
185	mDNasa1L 3-NL- mIgG2A_C (mut)	mslhpasprlaslllfilalhdtlalrlcsfnvrsfgaskkenheamdiivkii krctlillmeikdssnnicpmlmeklngnsrrsttynyvissrlgrntykeqya fyvekeklvsvkkyhyhdyqgdtdvfsrepfvvfhspftavkdfvivplhttp etsvkeidelvdvytdvrsqwktenfifmgdfnagcsyvpkkawqnirlrtdp kfvligdqedttvkkstscaydrivlccgeivnsvvrssgvdfdqkaydlx exaldvsdhfpvefklqssraftnnrksvslkkrkkgnrssdleprgltikpsp pckcpapnllggssvfi fppkikdvmlislspmvtcvvvdvseddpdvqiswfv nnevhtaqqtthredynstlrvsalpiqhgdwmsgkefkcsvnnkdlpasie rtiskprgpvrappqvylpppaeemtkkfsltcmitgflpaeiavdwtsgnrt eqnykntatvldsdgsyfmysklrvqkstwergslfacsvvheglhnhlhttkfs srtpgk*

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
186	huVK3LP-hDNasa1L3-hIgG1TN-NLG-hRNasa1-TN	gttaagcttgccaccatggaacccccagcgcagcttctcttctctctgctactc tggctcccagataccaccggatgaggatctgctccttcaacgtcaggctcctt gggaaagcaagcaggaagacaagaatgccatggatgtcattgtgaaggctc aaacgctgtgacatcatactcgtgatggaatcaaggacagcaacaacaggatc tgccccatactgatggagaagctgaacagaaatcaaggagaggcataacatac aactatgtgattagctctcggcttggagaacacataataagaacaatatgcc tttctctacaaggaaaagctgggtgtctgtgaagaggagtatcactaccatgac tatcaggatggagacgcagatgtgtttccaggagccctttgtggtctggttc caatctccccacactgctgtcaaaagacttctgtattatccccctgcacacc ccagagacatccgtaaggagatcgatgagttggttgaggtctacacggacgtg aaacaccgctggaaggcggagaatttcatcttcatgggtgacttcaatgccggc tgcagctacgtccccagaaggcctggaagaacatccgcttgaggactgacccc aggtttgtttggctgatcggggaccaagaggacaccaagggaagaagagcacc aactgtgcatatgacaggatgtgcttagaggacaagaatcgtcagttctgtt gttcccaagtcaaacagtggttttctgacttccagaaagcttacaagctgactgaa gaggaggccctggatgtcagcagaccactttccagttgaatttaaactacagtct tcaaggcccttccaacacagcaaaaaatctgtcacttaaggaagaaaacaaag agcaaacgctcagatctcgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgtcca ccgtgccagcactgaactcctggggggaccgtcagcttctctcttccccca aaacccaaggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgctggtg gtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggc gtggaggtgcataatgccaagacaagccgaggaggagcagtaaacagcagc taccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaag gagtacaagtgaaggcttccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaacc atctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccca tccccggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggctcaaaggc ttctatcccagcagacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaac aactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttctctctac agcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgc tccgtgatgatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctctctg tctccgggtaaagtgcagcagctagcagccccgtgaacgtgagcagccccagc gtgcaggataatcccttccctgggcaaggaatccccggccaagaattccagcgg cagcatalggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgtaaccaa atgatgagcgcgggaatagacacagggcgggtgcaaaccagtgaaacacctt gtgcacagccccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggcacc tgcaagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagatgcacatcaca gactgcccctgacaaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccggaccagc ccgaaggagagacacatcattgtggcctgtgaaggagcccatatgtgccagtc cactttgatgcttctgtggaggactctacctaataatctaga
187	huVK3LP-hDNasa1L3-hIgG1-TN-NLG-hRNasa1-TN	metpaqlflfllllwlpdttgmricsfnvrsfgeskqedknamdvi vkikrcdi ilvmeikdsnnricpilmeklnrnsrrgitynyvissrlgrntykeqyaflyke klsvkrshyhydyqgdadvfsrepfvvwfqsphatavkdfviiphttpetsv keidelvevytdvkhwrkaenfimgdfnagcsyvpkkawknirldrprfwl igdqedttvkkstncaydrivlrqqeivssvvpksnsvdfdqkayklteeeald vsdhfpvefklqssraftnskksvtlrkktkskrsdlepkssdkthtppcpap ellggpsvflfppkpkdtlmisrtpvctvvdvshedpevkfnwyvdgvevhn aktkpreeqynstyrvsvltvlhgdwlngkeykckvsnkalpapiektiskak gpprepqvytlppsrdeletknqvsltclvkgyfypsdiavewesnggpennykt ppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgkv dgasspvnvsspsvqdipslgkesrakkfqrqhmdsdspsssstycnqmmrrr nmtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngqgnicyksnsmhitdrlt ngsrypncayrtspkerhiivacegspypvvhfdasvedst*
188	huVK3LP-hRNasa1-TN-hIgG1-TN-NLG-hRNasa1-	aagcttgccgcatggaacccccagcgcagcttctcttctctctgctactctg ctcccagataccaccggtaaggaatccccggccaagaatccagcggcagcat atggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgtaaccaaataatgatg aggcggcgaatagacacagggcgggtgcaaaccagtgaacaccttgtgacac gagccccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggctacctgcaag aacgggcagggaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagactgc cgctgacaaaaggctccaggtaccccaactgtgcataccggaccagccccgaag

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
		gagagacacatcattgtggcctgtgaagggagcccatatgtgccagtcaccctt gatgcttctgtggaggactctacagatctcagagcccaatcttctgacaaaact cacacatgtccaccgtgccagcaactgaactcctggggggaccgtcagttctc ctcttcccccaaaaacccaaggacacctcatgatctccgggacccctgaggtc acatgctggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactgg tacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaaagccggggaggagcag tacaacagcagtaaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaaccaggactgg ctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccc atcgaaaaacccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtac accctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgc ctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgaggagagcaatggg cagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcc tcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaac gtcttctcatgctccgtgatgcatgagggctctgcacaaccactacagcagaag agcctctctctgtctccgggtaagtcgacgggtgctagcagccatgtgaatgtg agcagccctagcgtgcaggatattccttccctgggcaaggaatcccggccaag aaatccagcggcagcataltgactcagacagttccccagcagcagctccacc tactgtaaccaaattgatgaggcgcgggaatatgacacagggcggtgcaaacca gtgaacaccttgtgcacgagccctggtagatgtccagaatgtctgtttccag gaaaaggtcacctgcaagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagc atgcacatcacagactgcccctgacaaaacggctccaggtaccccaactgtgca taccggaccagcccgaaggagagacacatcattgtggcctgtgaagggagccca tatgtgccagtcacccttctgtggaggactctacctataaatctaga
189	huVK3LP- hRNas1- TN- hIgG1- TN-NLG- hRNas1- TN	metpaqlflfllllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsstycnqmmrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngqgnicyknsnmhitdcrln gsrypncayrtspkerhiivacegspypvvhfdasvedstdlepkssdkthtcp pcpapellggpsvflfppkpkdtlmsrtpevtcvvdvshedpevkfnwyvdg vevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekt iskakgpprepqvytlppsrdeltnqvsltclvkgfypsdiavewesngqpen nykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqgnvfscsvmhglhnhytqkslsl spgkvdgasshvnvsspsvqdiplsgkesrakkfqrqhmdsdsspsstycnq mmrrrnmqtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngqgnicyknsnmhit dcrlngsrypncayrtspkerhiivacegspypvvhfdasvedst*
190	huVK3LP- hRNas1- TN- (G4S) 4- hIgG1- TN-NLG- hRNas1- TN	aagcttgcggccatggaacccccagcagcttctctctcctcctgctactctgg ctcccagataccaccggttaaggaatcccgggccaagaaatccagcggcagcat atggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgtaaccaaattgatg aggcgcccgaatatgacacagggcggtgcaaacagtgaaaccttctgtgcac gagccctggttagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgcaag aacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagactgc cgctgacaaaacggctccaggtacccccactgtgcataccggaccagccgaag gagagacacatcattgtggcctgtgaagggagcccatatgtgccagtcaccctt gatgcttctgtggaggactctacagatctctccggaggaggtggctcaggtggt ggaggatctggaggaggtgggagtggtggaggtggttctaccggtctcagccc aaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgccagcaactgaactcctg ggggaccgtcagttctctcttcccccaaaaacccaaggacacctcatgac tcccggaccctgaggtcacatgcgtgggtggagctgagccaagacacct gaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagaca aagccggggaggagcagtaaacagcagctaccgtgtggtcagcgtcctcacc gtctctgaccaggactggtgaaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaac aaagccctcccagcccccatcgagaaaacccatctccaaagccaaagggcagccc cgagaaccacaggtgtacacctgccccatcccgggatgagctgaccaagaac caggtcagcctgacctgctgtgcaaggcttctatcccagcagcatcgccgtg gagtgggagagcaatgggcagccggagaaacaactacaagaccagcctcccgtg ctggactccgacggctccttctctctctacagcaagctcaccgtggacaagagc aggtggcagcaggggaacgtcttctctcatgctccgtgatgcatgagggctctgcac aaccactacacgcagaagagcctctctctgtctccgggtaagtcgacgggtgc agcagccatgtgaatgtgagcagccctagcgtgcaggatattccttcccgtggc aaggaatcccgggccaagaaatccagcggcagcatatgactcagacagttcc cccagcagcagctccacctactgtaaccaaattgatgaggcgcgggaatatgaca

TABLA 2

SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
		cagggcggtgcaaaccagtgaacacctttgtgcacgagcccctggtagatgtc cagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgcaagaacgggcagggcaactgc tacaagagcaactccagcatgcacatcacagactgcccctgacaaaocgctcc aggtaccccaactgtgcataccggaccagcccgaaggagagacacatcattgtg gcctgtgaagggagcccatagtgccagtccactttgatgcttctgtggaggac tctacctaataatctaga
191	huVK3LP- hRNasal- TN- (G4S) 4- hIgG1- TN-NLG- hRNasal- TN	metpaqlflfllllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsststycnqmmrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngggncyksnssmhitdcrln gsrypncayrtspkerhiivacegspypvvhfdasvedstdlsgggsgggsg ggsggggstglepkssdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtp evtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhq dwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgpprepqvytlppsrdeletknqvs tclvkgfypsdiavewesngqpennyktppvldsdgsfflyskltvdksrwqq gnvfscsvmhglhnhytqkslsispkgvdgasshvnvsvsvqdipslgkesr akkfqrqhmdsdsspsststycnqmmrrnmtqgrckpvntfvheplvdvqnv cfqekvtckngggncyksnssmhitdcrlnsrypncayrtspkerhiivaceg spypvvhfdasvedst*
192	huVK3LP- hTRES1- 72AA- (G4S) 4- hIgG1- TN-NLG- hRNasal- TN	aagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttctctctctgctactctgg ctcccagataccaccggtatggggccctggagctcgcagacagggcaggatgtg caggaagggcctgagatgtgcttctgcccaccccctaccccactccctccctt cggatcttaacactgggcaactcacacaccccaccccagctctctccaggtca gcagcaggtacgtacccaacccatgggctcgcagcgcctgccccggggcccatg cagaccctcatcttttctgacatggaggccactggcttgcccttctcccagccc aaggtcacggagctgtgctgctggctgtccacagatgtgcccgggagagcccc cccactctcaggggcccactcccacagttcctccaccaccgctgtggttagac aagctctccctgtgtgtggctccggggaagggcctgcagccctgcagccagcag atcacaggtctgagcacagctgtgctggcagcgcctggcgctcaatgtttgat gacaacctggccaacctgctcctagccttctgcccggccagccacagccctgg tgccctggtggcacacaatggtgaccgctacgacttccccctgctccaagcagag ctggctatgctgggcccaccagtgctctggatggtgcccctctgtgtggtatagc atcaactgctgaagggcctggagcgcagcaagcagcccctcagaacacggccc aggaagagctacagcctaggcagcatctacaactcgcctgtatgggcaagcct ccagactcgcacacggctgagggatgctcctggcctgctcagcatctgtcag tgagaccacagggcctgctgcgggtgggtggatgctcacgccagggccttccggc accatcagggccatgtatggggtcacagcctctgctagggacaaagatctctcc ggaggaggtggctcaggtggaggatctggaggaggtgggagtggtggaggt ggttctaccggtctcagcccacaaatctctgacaaaactcacacatgtccaccg tgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcagcttctctcttcccccaaaa cccaggacacctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgctggtgggtg gacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtg gaggtgcataatgccaagacaaagccgaggaggagcagtaaacagcacgtac cgtgtggtcagcgtctcaccgctcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag tacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatc tccaaagccaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcc cgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaggcttc tatcccagcagatcgcctggagtgaggagcaatgggagcgggagacaac tacaagaccaagcctcccgctgctggactccgacggctccttctctctacagc aagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctctatgctcc gtgatgcatgaggtctctgcacaaccactacaagcagaagagcctctctctgct ccgggtaaaagtcagcggagctagcagccccgtgaactgagcagccccagcgtg caggatcccttccctgggcaaggaatcccgggccaagaaatccagcggcag catatggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgtaaccacatg atgagcgccggaatagacacagggcggtgcaaacacagtgaaacacctttgtg cagcagccccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgc aagaacggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagac tgccgctgacaaacggctccaggtacccaactgtgcataccggaccagccc aaggagagacacatcattgtggcctgtgaagggagcccatagtgccagtccac tttgatgcttctgtggaggactctacctaataatctaga
193	huVK3LP-	metpaqlflfllllwlpdttgmppgarrqgrivqgrpemcfcppptplpplrlt

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
	hTREX1-72AA-(G4S)4-hIgG1-TN-NLG-hRNasa1-TN	lgthtptpcsspsgsaagtyptmgsqalppgpmqtliffdmeatglpfsqpkvte lcllavhrcalespptsqgppptvpppprvvdklslcvapgkacsapaaseitgl stavlaahgrqcfddnlanlllflrrqqpwclvahngdrydfpllqaelaml gltaldgafcvdsitalkalerasspsehgrksyslgsiytrlygqspddsh taegdvlallsicqwrpqaallrwvdaharpfgtirpmygvtasartkdlsgggg sgggsgggsgggstglepkssdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdt lmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvs vltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqpprepqvytlppsrdel tknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennyktppvldsdgfflyskltv dkrwwqgnvfscsvmhleahnyhtqkslslspgkvdgasspvnvsspsvqddip slgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrrnmrtggrckpvntfvhepl vdvqnvcfqekvtckngqgnncyksnssmhitdcrlnsrypncayrtspkerh iivacegspypvvhfdasvedst*
194	huVK3LP-hRNasa1-TN-hIgG1-TN-NLG-hTREX1-72AA	aagcttgccgccaatggaaacccccagcgcagcttctcttctctctgctactctgg ctcccagataaccaccggttaaggaatccccgggccaagaaattccagcggcagcat atggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgtaaccaaattgatg aggcgcoggaatatgacacagggcggtgcaaacaccagtgaacacctttgtgac gagccccctgtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggcaccctgcaag aacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagactgc cgctgacaaaacggctccaggtacccaactgtgcataccggaccagcccgaag gagagacacatcattgtggcctgtgaagggagcccatatgtgcccagtcacctt gatgcttctgtggaggactctacagatctcgagcccaaatctcttgacaaaact cacacatgtcccaccgtgcccagcactgaactcctggggggaccctgactcttc ctctccccccaaaacccaaggacacctcatgatctcccgaccctgaggtc acatgctggtggtgagcgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactgg tacgtggaccgctgagggtgcataatgccaaagcaaaagccgaggaggagcag tacaacagcagctaccgtggtcagcgtcctcaccgtcctgaccagggactgg ctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaagccctcccagcccc atcgagaaaaccatctccaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtac accctgcccccatccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgc ctggtcaaaggttctatcccagcgacatcgccgtggagtgaggagcaatggg cagccggagaacaactacaagaccagcctcccgtgctggactccgacggctcc ttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaaac gtcttctcatgctccgtgatgcatgagggctctgcacaaccactacacgcagaag agcctctctctgtctccgggtaagtcagcgggtgctagcagccatgtgaatgtg agcagccctagcgtgcaggatcatgaggccctggagctcgacagcagggcagc attgtgcagggaaaggcctgagatgtgcttctgccccccccctacccccctcc cccttcggatcttaacactgggcaactcacacaccaaccctgctctctcca ggctcagcagcaggtacgtacccaaccatgggctcgcagggcctgccccgggg cccatgcagaccctcatctttctgacatggaggccactggcttgcccttctcc cagcccaaggtcaccggagctgtgctgctggctgtccacagatgtgcoctggag agccccccacctctcaggggccaacctcccacagttcctccaccaccggctgtg gtagacaagctctccctgtgtggtcctggggaaggcctgcagccctgcagcc agcgagatcacaggtctgagcacagctgtgctggcagcgcagcagcagcagc tttgatgacaacctggccaacctgctcctagccttctcggcgccagccacag ccctggtgctggtggcacacaatggtgaccgctacgacttcccctgctccaa gcagagctggctatgctgggctcaccagtgctctggatgggtgcttctgtgtg gatagcatcactgcgtgaaggccctggagcagcaagcagccctcagaacac ggccaaggaagagctacagcctaggcagcatctacactgcctgtatgggcag tcccctccagactcgcacacggctgaggggtgatgtcctggcctgctcagcctc tgtcagtgagaccacaggccctgctgcggtgggtggatgctcagccaggcct ttcggcaccatcagggccatgatggggtcacagcctctgctagaccaaaatga taatctaga
195	huVK3LP-hRNasa1-TN-hIgG1-TN-NLG-hTREX1-	metpaql1f1111wlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrrn mtggrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngqgnncyksnssmhitdcrln gsrypncayrtspkerhiivacegspypvvhfdasvedstdlepksdkthtc pcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdg vevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekt iskakgqpprepqvytlppsrdeltnknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpen

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
	72AA	nykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhheglhnhytqksls spgkvdgasshvnvsspsvqdimpggarrqgrivqgrpemcfcppptlplplri ltlgthtptpcsspgsaagtyptmgsqalppgpmqtliffdmeatglpfsqpkv telc1lavhrcalespptsqgppptvppprvvdklslcvapgkacspaaseit glstavlaahgrqcfddnlanlllaflrrqppwclvahngdrydfpllaela mlgltalsaldgafcvdsitalkalerasspsehgrksyslgsiytrlygqspdp shtaegdvlallsicqwrpqa11rwvdaharpfgtirpmvgvtasartk*
196	huVK3LP- hDNasall 3- (G4S) 4- hIgG1TN- NLG- hRNasal- TN	gtaagcttgccaccatggaacccccagcgcagcttctctctctctctctctc tggctcccagataccaccggtatgaggatctgctccttcaacgctcaggtccttt gggaaagcaagcaggaagacaagaatgccatggatgctcattgtgaaggtcctc aaacgctgtgacatcatactcgtgatggaatcaaggacagcaacaacagatc tgccccatactgatggagaagctgaacagaaattcaaggagagccataaacatac aactatgtgattagctctcggcttgaagaacacataaaagaacaatatgcc ttctctacaaggaaaagctggtgctctggaagaggagtatcactaccatgac tatcaggatggagacgcagatggttttccagggagccctttgtggtctggttc caatctccccacactgctgtcaagacttcgtgattatccccctgcacaccacc ccagagacatccgttaaggagatcgatgagttggttggagctacacagcagctg aaacaccgctggaaggcggagaatttcattttcatgggtgacttcaatgccggc tgcagctacgtccccagaaggcctggaagaacatccgcttgaggactgacccc aggtttggttggctgatccgggaccaagaggacaccaccggtgagaagagcacc aactgtgcatatgacaggattgtgcttagaggacaagaaatcgtcagttctggt gttccccagtcacaacagtggttttctgacttccagaagccttacaagctgactgaa gaggaggccctggatgtcagcagacccttccagttgaaatataaactcagctct tcaaggcccttcaccaacagcaaaaaatctgtcactctaaggaagaaaacaag agcaaacgctcagatctctccggaggaggtggctcaggtggtggaggatctgga ggaggtgggagtggtggaggtggttctaccggtctcgagcccaaatcttctgac aaaactcacacatgtccaccgtcccagcactgaactcctggggggaccgctca gtctctctctcccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctccccgaccct gaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagtcc aactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaagacaagccgoggag gagcagtaacaacagcagctaccgtgtggtcagcgtcctcaccgctcctgaccag gactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaagccctccca gccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaaggcagccccgagaaccacag gtgtacaccctgccccatccccggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctg acctgctggtcaaaggcttctatcccagcagacatcgccgtggagtgaggagc aatgggcagccggagaacaactacaagaccacgctcccgctgctggactccgac ggctccttctctctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcag gggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgagggctgcacaaccactacacg cagaagagcctctctctgctccgggtaagtcgacgggtgctagcagcattgtg aatgtgagcagccctagcgtgcaggatatacccttccctgggcaaggatccccg gccaagaaattccagcggcagcatatggactcagacagttccccccagcagcagc tccacctactgtaaccaaattgatgaggcgcgggaatatgacacagggggcgtgc aaaccagtgaacacctttgtgcacagccccctggtagatgtccagaatgtctgt ttccagaaaaggctcacctgcaagaacgggcagggcaactgctacaagagcaac tccagcatgcacatcacagactgccgctgacaaacggctccaggtaccccaac tgtgcataccggaccagcccgaaggagagacacatcattgtggcctgtgaaggg agcccatatgtgccagctccactttgatgcttctgtggaggactctacctaataa tctaga
197	huVK3LP- hDNasall 3- (G4S) 4- hIgG1TN- NLG- hRNasal- TN	metpaqlfl1111wlpdttgmricsfnvrsfgeskqedknamdvivkvikrcdi ilvmeikdsnnricpilmeklnrnsrgitynyvisr1grntykeqyaflyke klvsvkrsyhyhdydqgdadvfsrepfvvfwsphtavkdfviiplhttpetsv keidelvevytdvkhwrkaenfirmgdfnagcsyvpkkawknirlrtprfvl igdqedttvkstncaydrivlrqgeivssvvpksnsvdfdqkayklteeald vsdhfpvefklqssraftnskksvtlrrkktkskrndlsgggsgggsgggsgg ggstglepkssdkthtccppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcv vvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlng keykckvsnkalpapiektiskakgpprepqvytlppsrdeltnqvs1tclvk gfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfsc svmhheglhnhytqksls1spgkvdgasshvnvsspsvqdiplsgkesrakkfq

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
		rqhmdsdsspsssstycnqmmrrrnmqtggrckpvnfvheplvdvqnvfcqkv tckngggncyksnssmhitdcrlnsrypncayrtspkerhiivacegspypv vhfdasvedst*
198	huVK3LP- hRNasa1- TN- (G4S) 4- hIgG1- TN-NLG- hDNasa1L 3	gttaagcttgccaccatggaaccccagcgcagcttctcttctctctgctactc tggctcccagataccaccggtaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcag catatggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgtaaccaaatg atgagggcgggaatgatgacacaggggggtgcaaaccagtgaacacctttgtg cacgagccccgttagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgc aagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgacatcacagac tgccgctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccggaccagcccg aaggagagacacatcattgtggcctgtgaagggagcccatatgtgccagtcac ttgatgcttctgtggaggactctacagatctctccggaggagggtggctcaggt ggtggaggatctggaggagggtgggagtggtggagggtggttctaccggctctcgag ccaaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgccagacactgaactc ctggggggaccgtcagctcttctcttccccccaaaacccaaggacacctcatg atctccggaccctgaggtcacatgcgtggtggaggcgtgagccacgaagac cctgaggtcaagtccaactggtacgtggacggcgtggagggtgcaaatgcaag acaaagccggggaggagcagtaaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtctctc accgtctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctcc aacaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcag ccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcccgggatgagctgaccaag aaccaggtcagcctgacctgctggtcaaggcttctatcccagcgacatcgcc gtggagtgaggagcaatgggagcgggagaaactacaagaccacgcctccc gtgctggactccgacggctccttctctctacagcaagctcaccgtggacaag agcaggtggcagcaggggaactcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctg cacaaccactacacgcagaagacctctctctgtctccgggtaaaagtcgacgg gctagcagccatgtgaatgtgagcagccctagcgtgcagatcatgaggatc tgctccttcaacgtcaggtccttggggaaagcaagcaggaagacaagaatgcc atggatgtcattgtgaaggtcatcaaacgctgtgacatcatactcgtgatggaa atcaaggacagcaacaacaggatctgccccatctgatggagaagctgaacaga aattcaaggagaggcataacatacaactatgtgattagctctcggttggaga aacacataaaagaacaatatgcttctctacaaggaaagctggtgctctgtg aagaggagttatcactaccatgactatcaggatggagacgcagatgtgtttcc aggagcccttgtggtctggttccaatctcccacactgctgtcaagacttc gtgattatccccctgcacaccacccagagacatccgttaaggagatcgatgag ttggttgaggctacacggacgtgaaacaccgctggaagggcggagaatttcatt tcatgggtgacttcaatgcccggctgcagctacgtccccaagaaggcgtggaag aacatccgcttgaggactgaccccaggttggttggctgatccgggaccaagag gacaccacggtgaagaagagcaccactgtgcatatgacaggatgtgcttaga ggacaagaaatcgtcagttctgttggttcccaagtcaaacagtggttttgacttc cagaaagcttacaagctgactgaagaggaggccctggatgtcagcgaccacttt ccagttgaatttaaactacagcttcaaggccctcaccaacagcaaaaaatct gtcactctaaggaagaaaacaaagagcaaacgctcctaatgatctaga
199	huVK3LP- hRNasa1- TN- (G4S) 4- hIgG1- TN-NLG- hDNasa1L 3	metpaqlflfllllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrrn mtggrckpvnfvheplvdvqnvfcqkvvtckngggncyksnssmhitdcrln gsrypncayrtspkerhiivacegspypvvhfdasvedstdlsgggsgggsg ggsggggstglepkssdkthtccppcapellggpsvflfppkpkdtlmsrtp evtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhq dwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvylppsrldeltnqvs lctlvkgfypsdiavewesngqpennyktppvldsdgsfflyskltvdksrwq gnvfscsvmhealhnhytqkslslspgkvdgasshvnvsspsvqdimricsfn rsfgeskqedknamdvivkvikrcdiilvmeikdsnnricpilmeiklnrnsrg itynyvissrlgrntykeqyaflykeklsvkrsyhyhdyqgdadvfsrepfv vwfqsphtavkdfviiplhttpetsvkeidelvevytdvkhkrwaenifimgdf nagcsyvpkkawknirltdprfvlidqdedttvkkstncaydrivlrgqeiv ssvypksnsvfdqkayklteeealdvsdhfpvefklqssraftnsskksvtrk ktskrs*
200	huVK3LP- hDNasa1-	gttaagcttgccaccatggaaccccagcgcagcttctcttctctctgctactc tggctcccagataccaccggctctgaagatcgcagccttcaacatccagacattt



TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
	G105R;A1 14F- (G4S) 4- hIgG1- TN-NLG- hTREG1- 72AA	ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctg agccgctatgacatcgccctgggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcgtg tacaggcctgaccaggtgtctcggtggacagctactactacgatgatggctgc gagccctgcaggaacgacacctcaaccgagagccattcattgtcagggttcttc tcccgggttcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgcacgcccggc ggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaaatggggcttggaggacgtcatgtgatgggcgactcaatgcccggctgc agctatgtgagacctcccagtggtcatccatccgctgtggacaagcccacc ttccagtggtgatccccgacagcgtgacaccacagctacaccacgcactgt gcctatgacaggatcggtgtgacagggatgctgctccgaggcgcggtgttccc gactcggctcttccctttaacttccagggtgcctatggcctgagtgaccaactg gccaagccatcagtgaccactatccagtgagggtgatgctgaaagatctctcc ggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtgggagtggtggaggt ggttctaccggtctcgagcccaatctctgacaaaactcacacatgtccaccg tgcccagcacctgaactcctggggggacgctcagcttctcttcccccaaaa cccaaggacacctcatgatctcccggacctgaggtcacatgctggtggtggtg gacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtg gaggtgcataatgccaagacaaaagccgcccggaggagcagtaacaacagcactac cgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag tacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatc tccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgcccccatcc cgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaggcttc taccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggacgcccggagacaac tacaagaccacgctcccgtgctggactccgacggtccttcttctctacagc aagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtctctcatgctcc gtgatgcatgaggtctgcacaaccactacacgcagaagagcctctctctgct ccgggtaagtcgacggtgctagcagccatgtgaatgtgagcagccctagcgtg caggatatcatggccctggagctcgacagcagggcaggattgtgcaaggaagg cctgagatgtgcttctgcccacccctaccccactcctccccttcggatctta aactgggcaactcacacccccccccatgctcctctccagggtcagcagcaggt acgtacccaacctgggctcgcaggcctgccccggggcccaatgcagaccctc atctttttcgacatggaggccactggcttgcccttctcccagcccaaggctcacg gagctgtgctcgtggctgtccacagatgtgcccggagccccccacctct caggggcccactcccacagttcctccaccaccgctggtggtagacaagctctcc ctgtgtgtggctccggggaaggcctgcagccctgcagccagcagatcacaggt ctgagcacagctgtgctggcagcgcacatgggctcaatgttttgatgacaacctg gccaacctgctcctagccttctgcccggccagccacagccagctggctgctggtg gcacacaatggtgaccgctacgacttcccctgctccaagcagcagctggctatg ctgggctcaccagtgctctggatggtgccttctgtgtggatagcatcactgctg ctgaaggccctggagcagcaagcagccctcagaacacggcccaaggaagagc tacagcctaggcagcatctacactcgctgtatgggcagctcccctccagactcg cacacggctgagggatgctcctggccctgctcagcatctgtcagtgaggagcca cagccctgctgcccgtgggtggatgctcagccaggccttccggaccatcagg cccatgtatgggtcacagcctctgctaggaccaaataataatctaga
201	huVK3LP- hDNasa1- G105R;A1 14F- (G4S) 4- hIgG1- TN-NLG- hTREG1- 72AA	metpaqlflfllllwlpdttgkllaa fniqt fgetkmsnat lvsyivqilsrydi alvqevrdshltavgkllldlnqdapdtyhyvseplgrnsykerylfvyrpdq vsavdsyyyddgcepcrntd fnrepfivrffsrftevrefaivplhaapgdava eidalydvyladvqekwgldevlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwli pdsadttatpthcaydrivvagmlrgavvpdsalpfnfqaaaylsgdlaqais dhypvevmlkdlsgggsgggsgggsgggsgggstglepkssdkthtppcpape llggpsvflfppkpkdtlmsirtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhna ktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakg qprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgyfypsdiavewesngqpennykttp pvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqklslspsgkvd gasshvnvsspsvqdimpggarrqgrivqgrpemcfcppptplpprlrltlgth tptpcsspgsaagtyptmgsqalppgpmqtliffdmeatglpfsqpkvtelcll avhrcalespptsqggppptvpppprvvdklslevapgkacspaaseitglstav laahgrqcfdnlanlllafllrrqqpwclvahngdrydfpllqaelamlglts



TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
		aldgafcvdsitalkalerasspsehgrksyslgsiytrlyggsppdshtaeg dvlallsicqwrpqallrwdaharpfgtirpmygvtsartk*
202	huVK3LP- hTREX1- 72AA (G4S) 4- hIgG1- TN-NLG- hDNasa1- G105R;A1 14F	aagcttgccaccatggaaccccagcgcagcttctcttctctctgctactctgg ctcccagataaccaccggtatgggcccctggagctcgcagacagggcaggattgtg caggaaggcctgagatgtgcttctgcccaccccctaccccactccctcccctt cggatcttaacactgggcaactcacacaccccaccccattgctcctctccaggctca gcagcaggtacgtacccaacccaatgggctcgcagggccctgccccggggcccatg cagaccctcatctttttcgacatggaggccaactggcttgcccttctcccagccc aaggtcacggagctgtgctgctggctgtccacagatgtgcccctggagagcccc cccactctcagggggccacctcccacagttcctcccaccaccggctgtggttagac aagctctccctgtgtgtggctccggggaaggcctgcagccctgcagccagcagag atcacaggtctgagcacagctgtgctggcagcgcagatggggcgtcaatggtttgat gacaacctggccaacctgctcctagccttctcgggcccagccacagcctgg tgctggtggcacacaatgggtgaccgctacgacttccccctgctccaagcagag ctggctatgctgggctcaccagtgctctggatggtgcttctgtgtggatagc atcactgcgctgaaggccctggagcgcagcaagcagccccctcagaacacggcccc aggaagagctacagcctaggcagcatctacactcgccctgtatgggcagtcacct ccagactcgcacacggctgagggtgatgtcctggccctgctcagcatctgtcag tggagaccacagggccctgctgcggtgggtggatgctcacgcccagcccttcggc accatcaggccccatgtaagggtcacagcctctgctaggaccaaaagatctctcc ggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtgggagtggtggaggt ggttctaccggctctcgagcccaaatctcttgacaaaactcacacatgtccaccg tgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcagcttctctctcccccaaaa cccaaggacacctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgctggtggtg gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggagcggctg gaggtgcataatgccaagacaaagccgcccggaggagcagtaaacagcacgtac cgtgtggtcagcgtcctcaccgctcctgcaccaggactggctgaaatggcaaggag tacaagtgaaggctctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatc tccaagccaaagggcagccccgagaaccaaggtgtacacctgccccatcc cgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaagctct tatcccagcgacatcgccgtggagtgaggagcaatgggcagccggagaacaac tacaagaccacgctcccgtgctggactccgacggctccttcttctctacagc aagctcacogtggaacagagcaggtggcagcaggggaacgtctctctcatgctcc gtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctctctgtct ccgggtaaagtgcagcgtgctagcagccatgtgaatgtgagcagccctagcgtg caggatacctgaagatcgcagccttcaacatccagacatttggggagaccaag atgtccaatgccacctcgtcagctacattgtgcagatcctgagccgctatgac atcgccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcccgtggggaagctg ctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactacgtggtcagtgag ccactgggacggaacagctataaggagcgtacctgttctgttacaggccctgac caggtgtctgcccgtggacagctactactacgatgatggctgcagccctgcccgg aacgacaccttcaaccgagagccagccattgtcaggttcttctcccgggtcaca gaggtcagggagtttgccattggtcccctgcatgcccggcgggggagcagta gcccagatcgacgctctctatgacgtctacctggaatgtccaagagaaatggggc tcggaggacgtcatgttgatggggcacttcaatgcccggctgcagctatgtgaga ccctcccagtggtcatccatccgctgtggacaagccccacctccagtggtctg atccccgacagcgtgacaccacagctacaccaacgcaactgtgctatgacagg atcgtggttgagggatgctgctccgaggcggctgttcccgaactcggtctt cccttaacttccagntgctatggcctgagtgaccaactggccaagccatc agtgaccactatccagtgagggtgatgctgaagtgataatctaga
203	huVK3LP- hTREX1- 72AA (G4S) 4- hIgG1- TN-NLG- hDNasa1- G105R;A1	metpaqlflfllllwlpdttgmppgarrrqgrivqgrpemcfcppptplpprlrlt lgthtptpcsspgsaagtyptmgsqalppgpmqtliffdmeatglpfsqpkvte lcilavhrcalespptsqgppptvpppprvvdklsclvmapgkacspaaseitgl stavlaahgrqcfdnlanlllafllrrqpqpwcclvahngdrydfpllqaelaml gltsaldgafcvdsitalkalerasspsehgrksyslgsiytrlyggsppdsh taegdvlallsicqwrpqallrwdaharpfgtirpmygvtsartkdlsgggg sgggsgggsgggstglepkssdkthtccppcpapellggpsvflfppkpkdt lmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvs vltvlhqdwlngkeykckvsnkakalpapiektiskakgpprepqvylppsrdel

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
	14F	tknqvsltclvkgyfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltv dksrwqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspsgkvdgasshvnvsspsvqdi kiaafniqtfggetkmsnatlvsyivqilsrydialvqevrdshltavgkllnd nqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdqvsavdsyyyddgcepcgndt nrepaivrffsrftevrefaivplhaapgdavaeidalydvlyldvqekwgsedv mlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwt.spt.fqwlipdsadttatpthcaydrivva gmllrgavvpdsalpfnfqxyglsdqlaqaishypvevmlk*
204	huVK3LP- hRNasa1- TN- (G4S) 4- hIgG1- TN-NLG- hTREX1- 72AA	gttaagcttgccaccatggaaacccagcgcagcttctcttctctctgctactc tggctcccagataaccaccggtaaggaatcccgggccaagaaatccagcggcag catatggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgtaaccaaattg atgaggcgccggaatatgacacagggcggtgcaaacacagtgaaacacctttgtg cacgagcccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgc aagaacggcgagggaactgctacaagagcaactccagcagtcacatcacagac tgccgctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccggaccagcccg aaggagagacacatcattgtggcctgtgaaggagcccatatgtgccagtcac tttgatgcttctgtggaggactctacagatctctccggaggaggtggctcaggt ggtggaggatctggaggaggtgggagtggtggagtggttctaccggtctcgag cccaaatctctgacaaaactcacacatgtccaccgtgccagcactgaaactc ctggggggaccgtcagcttctctctctcccccaaaaaccaaggacacctcatg atctcccgaccctgaggtcacatgctgtggtgggacgtgagccacgaagac cctgaggtcaagtccaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaa gcaaaagccgaggaggagcagtaacaacagcagctaccgtgtggctcagcgtctc accgctctgcaaccagactggctgaatggcaaggagtaacaagtgcaaggtctcc aacaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcag ccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatcccgggatgagctgaccaag aaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaggcttctatcccagcagatcgcc gtggagtgaggagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgctccc gtgctggactccgacggctctctctctctctacagcaagctaccgtggacaag agcaggtggcagcaggggaactctctctcatgctccgtgatgcatgaggctctg cacaaccactacaagcagaagagcctctctctctctccgggtaagtcgacggt gctagcagccatgtgaatgtgagcagccctagcgtgaggatcatgaggccct ggagctcgagacagggcaggatgtgaggggaaggcctgagatgtgctctctgc ccaccctaccctactccctccctctggatcttaacactgggactcacaca ccccccccatgctctctctccaggctcagcagcaggtacgtaccacaacctgggc tcgagggccctgccccggggcccatgcagaccctcatcttttcgacatggag gccactggcttgccctctcccagcccaaggtcaccggagctgtgctgctggct gtccacagatgtgcccggagagccccccacctctcaggggcccacctcccaca gttctctcaccacccgctgtggtagacaagctctccctgtgtggtcggggg aaggcctgcagccctgcagccagcagatcacaggtctgagcacagctgtgctg gcagcgcatggcgctcaatgtttgatgacaacctggccaacctgctcctagcc ttctctgaggcggccagccacagccctggtgctggtggcacacaatggtgaccgc tacgacttccccctgctccaagcagagctggctatgctgggctcaccagtgct ctggatggtgctctgtgtggatagcatcactgcgctgaaggccctggagcga gcaagcagccctcagaacacggcccaaggaagagctacagcctaggcagcatc tacactcgctgtatgggcagctccctccagactcgcacacggctgagggtgat gtcctggccctgctcagcatctgtcagtgagaccacagggccctgctgagggtg gtggatgctcagccaggccttccggcaccatcaggcccatgtatggggtcaca gcctctgctaggacaaatgataatctaga
205	huVK3LP- hRNasa1- TN- (G4S) 4- hIgG1- TN-NLG- hTREX1- 72AA	metpaqlfllllwlpldttgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngggncyksnssmhitdcrln gsrypncayrtspkerhiivacegspypvvhfdasvedstdlsgggsggggsg ggsggggsgtlepkssdkthtppcpapellggpsvflfppkpkdltlmisrtp evtcvvvdvshedpevkfnwyyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhq dwlngkeykckvsnkalpapiektiiskakgpprepqvytlppsrdeltknqvs lclvkgyfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwq gnvfscsvmhealhnhytqkslslspsgkvdgasshvnvsspsvqdimppgarrq grivqgrpemcfcppptplpplrilrltltgthtptccspsgsaagtyptmgsqalp pgpmqtlifdmeatglpfsqpkvtelcllavhrcalespptsqgppptvpppp rvvdklslcvapgkacspaaseitglstavlaahgrqcfdnlanlllaflrrq

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
		pqpwclvahngdrydfpllqaelamlgltsaldgafcvdsitalkalerassps ehgprksyslgslytrlygqspdshtaegdvlallsicqwrpqaillrvvdaha rpfgtirpmygvtasartk*
206	huVK3LP- hDNasa1L 3-hIgG1- TN-NLG- hTREX1- 72AA	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttctctctgctactc tggctcccagataccacccggtatgaggatctgctccttcaacgtcaggtccttt gggaaagcaagcaggaagacaagaatgccatggatgtcattgtgaaggtcatc aaacgctgtgacatcatactcgtgtaggaaatcaaggacagcaacaacaggtc tgccccatactgtaggagaagctgaacagaaaattcaaggagagcataaacatac aactatgtgattagctctcggcttggagaacacacataaaagaacaatatgcc tttctctacaaggaaaagctgggtgtctgtgaagaggagttatcactaccatgac tatcaggatggagacgcagatgtgtttccagggagccctttgtggtctggttc caatctccccacactgctgtcaaagacttcgtgattatccccctgcacaccacc ccagagacatccgttaaggagatcgatgagttgggttgaggtctacacggacgtg aaacaccgctggaaggcggagaatttcattttcatgggtgacttcaatgccggc tgcagctacgtccccagaaggcctggagaacatccgcttgaggactgacccc aggtttgggttgctgacggggaccaagaggacaccacgggtgagaagagcacc aactgtgcatatgacaggattgtgcttagaggacaagaaatcgtcagttctgtt gttcccaagtcaaacagtggttttgaacttccagaaaagcttacaagctgactgaa gaggaggccctggatgtcagcagaccactttccagttgaatttaaacacagctc tcaaggcccttcaacaacagcaaaaaatctgtcactctaaggagaagaaacaaag agcaaacgctcagatctcgagcccaaatctctgacaaaactcacacatgtcca ccgtgcccagcactgaactcctggggggaccgtcagctctctctctccccca aaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacaatgctggtg gtggacgtgagccaagacccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggc gtggaggtgcataatgccaagacaagccgcccggaggagcagtaacaacagcag taccgtgtggtcagcgtctcaccgtctcgcaccaggactggctgaatggcaag gagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaacc atctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccca tcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaggc ttctatcccagcagatcgccgtggagtgggagagcaatgggacgcccggagaac aactacaagaccacgctcccgtgctggactcagcagggctcctctctctctac agcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtctctctcatg tccgtgatgcatgaggtctcgcacaaccactacagcagaagagcctctctctg tctccgggtaagtcagcaggagctagcagcccgtgaacgtgagcagccccagc gtgcaggatcatgggcccctggagctcgcagacagggcaggatgtgagcagga aggcctgagatgtgctctgcccacccccataccccactccctcccttcggatc ttaacactgggcaactcacacccccccccatgctcctctccaggtctcagcaga ggtagctacccaaccatgggctcgcagggcctgccccgggcccagcagcagc ctcatcttttcgacatggaggccactggcttgccctctcccagcccaaggtc acggagctgtgctgctggctgtccacagatgtgcccctggagagccccccacc tctcaggggcccactcccacagttcctccaccaccgctgtggtagacaagctc tcctgtgtgtggtccgggggaaggcctgcagccctgcagccagcagatcaca ggtctgagcacagctgtgctggcagcgcagggcgtcaatgctttgatgacaac ctggccaacctgctcctagccttctcggcgccagccacagccctgggtgctg gtggcacacaatggtgaccgctacgacttccccctgctccaagcagagctggct atgctgggctcaccagtgctctggatggtgcttctgtgtggatagcatcact gctgtaaggccctggagcagcaagcagccctcagaacacggccaaggaag agctacagcctaggcagcatctacactcgcctgtatgggcagctcccctccagac tcgcacacggctgagggtagtctcctggcctgctcagcatctgtcagtgagga ccacagccctgctcgggtgggtggtgctcagccagcccttccggcaccatc aggcccatgtatggggtcacagcctctgctaggaccaaaatgataatctaga
207	huVK3LP- hDNasa1L 3-hIgG1- TN-NLG- hTREX1- 72AA	metpaqlflfllllwlpdttgmricsfnvrsfgeskqedknamdvivkvikrcdi ilvmeikdsnnricpilmeklnrnsrrgitynyvissrlgrntykeqyaflyke klvsvkrshyhdvqgdadvfsvrepfvwvqsphtavkdfviplhttpetsv keidelvevytdvkhwrkaenfirmgdfnagcsyvppkkawknirlrtdprfwl igdqedttvkstncaydrivlrqgeivssvvpksnsvdfqkayklteeeald vsdhfpvefklqssraftnsskksvtrkktkskrsdlepkssdkthtppcpap ellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhn aktkpreeqynstyrvsvlvtvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskak

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
		gqprepqvytlppsrdeitknqvsitclvkgfypsdiavewesngqpennyktt ppvltdsgsflyskltvdkstrwqqgnvfscsvmhealthnhytqkslslspgkv dgasspvnvsspsvqdimggarrqgrivqgrpemcfcppptplpplriltlgt htptpcsspgsaagtyptmgsqalppgpmqtliiffdmeatglpfsqpkvtelcl lavhrcalespptsqgppptvpppprvdklslcvapgkacspaaseitglsta vlaahgrqcfdnlanillaflrrqpqpwclvahngdrydfllqaelamglgt saldgafcvsitalkalerasspsehgrksyslgsiytrlygqspdshtae gdvlallsicqwrpqallrwwdaharpfgtirpmygvvtasartk*

LISTADO DE SECUENCIAS

- 5 <110> UNIVERSITY OF WASHINGTON
- <120> COMPOSICIONES TERAPEUTICAS DE NUCLEASAS Y MÉTODOS
- <130> 27067-17583 PCT
- 10 <140> PCT/US10/55131
- <141> 02-11-2010
- <150> 61/370.752
- 15 <151> 04-08-2010
- <150> 61/257.458
- <151> 02-11-2009
- 20 <160> 223
- <170> PatentIn versión 3.5
- <210> 1
- 25 <211> 42
- <212> ADN
- <213> Secuencia Artificial
- <220>
- 30 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
- <400> 1
- gttaagcttg ccaccatggg tctggagaag tcctcattc tg 42
- 35 <210> 2
- <211> 39
- <212> ADN
- <213> Secuencia Artificial
- 40 <220>
- <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
- <400> 2
- gataccaccg gtagggaatc tgcagcacag aagtttcag 39
- 45 <210> 3
- <211> 40
- <212> ADN
- <213> Secuencia Artificial
- 50 <220>
- <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 3  
 ggctcgagca cagtagcatc aaagtgact ggtacgtagg 40

5  
 <210> 4  
 <211> 48  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

10  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 4  
 aaatctagac ctcaaccagg tagggaatct gcagcacaga agtttcag 48

15  
 <210> 5  
 <211> 43  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

20  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 5  
 tctagactat cacacagtag catcaaagtg gactggtacg tag 43

25  
 <210> 6  
 <211> 49  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

30  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 6  
 tgtccaccgt gtccagcacc tgaactcctg ggtggatcgt cagtctcc 49

35  
 <210> 7  
 <211> 49  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

40  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 7  
 agatctogag cccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgt ccaccgtg 49

45  
 <210> 8  
 <211> 51  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

50  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 8  
 tctagattat catttaccg gagacagaga gaggctcttc tgcgtgtagt g 51

55  
 <210> 9  
 <211> 58  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

60  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

65

<400> 9  
 cctccatgca aatgccagc acctaacctc ttgggtggat catccgttct catcttcc 58

5 <210> 10  
 <211> 45  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 10  
 gaagatctcg agcccagagg tcccacaatc aagccctctc ctcca 45

15 <210> 11  
 <211> 48  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

25 <400> 11  
 gtttctagat tatcatttac ccggagtccg agagaagctc ttagtctg 48

30 <210> 12  
 <211> 49  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

35 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 12  
 agatctcgag cccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgt ccaccgtgt 49

40 <210> 13  
 <211> 39  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

45 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 13  
 gtttctcga tggaggctgg gagggcttgg ttggagacc 39

50 <210> 14  
 <211> 48  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

55 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 14  
 aaggtctcca acaaagccct ccagcctcc atcgagaaaa caatctcc 48

60 <210> 15  
 <211> 51  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

65 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 15  
 tctagattat catttaccg gagacagaga gaggctcttc tgcgtgtagt g 51

5 <210> 16  
 <211> 31  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 16  
 accggttaagg aatcccgggc caagaaattc c 31

15 <210> 17  
 <211> 40  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

25 <400> 17  
 ctcgagatct gtagagtctt ccacagaagc atcaaagtgg 40

30 <210> 18  
 <211> 33  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

35 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 18  
 agactgccgc ctgacaaacg actccaggta ccc 33

40 <210> 19  
 <211> 33  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

45 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 19  
 gggtagcttg agtcgtttgt caggcggcag tct 33

50 <210> 20  
 <211> 37  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

55 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 20  
 accggtatgg gctcacagac cctgccccat ggtcaca 37

60 <210> 21  
 <211> 43  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

65 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 21  
 ctcgagatct gttgtccag tggtagccgg agtgccgtac atg 43

5  
 <210> 22  
 <211> 45  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

10  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 22  
 gtttagcttg ccaccatgct cctgcacca gcttccccac gcctg 45

15  
 <210> 23  
 <211> 44  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

20  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

25  
 <400> 23  
 ctcgagatct gaggagcgtat tgccttttt tctcttttg agag 44  
 <210> 24

30  
 <211> 42  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

35  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 24  
 accggtctaa ggctctgctc ctcaatgtg aggtccttg ga 42

40  
 <210> 25  
 <211> 44  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

45  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 25  
 ctcgagatct gaggagcgtat tgccttttt tctcttttg agag 44

50  
 <210> 26  
 <211> 36  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

55  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 26  
 gttaccggtc tgaagatcgc agcctcaac atccag 36

60  
 <210> 27  
 <211> 39  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

65  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético



	<400> 27 gttctcgaga tctttcagca tcacctccac tggatagtg	39
5	<210> 28 <211> 36 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
10	<220> <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético	
	<400> 28 gttgatatcc tgaagatcgc agccttcaac atccag	36
15	<210> 29 <211> 42 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
20	<220> <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético	
25	<400> 29 gtttctagat tatcactca gcatcacctc cactggatag tg	42
30	<210> 30 <211> 49 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
35	<220> <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético	
	<400> 30 tgtccaccgt gtccagcacc tgaactcctg gttggatcgt cagtctcc	49
40	<210> 31 <211> 49 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
45	<220> <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético	
	<400> 31 agatctcgag cccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgt ccaccgtg	49
50	<210> 32 <211> 42 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
55	<220> <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético	
	<400> 32 gaagatctcg agcccaaadc ttctgacaaa actcacacat gt	42
60	<210> 33 <211> 43 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
65	<220> <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético	

<400> 33  
 gttagatctc gagcccaaatt ctctgacaa aactcacaca tct 43

5  
 <210> 34  
 <211> 51  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

10  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 34  
 tctagattat catttaccgc gagacagaga gaggtcttc tgcgtgtagt g 51

15  
 <210> 35  
 <211> 48  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

20  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

25  
 <400> 35  
 aaggctcca acaaagccct cccagcctcc atcgagaaaa caatctcc 48

30  
 <210> 36  
 <211> 39  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

35  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 36  
 gtttctcga tggaggctgg gagggcttg ttggagacc 39

40  
 <210> 37  
 <211> 43  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

45  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 37  
 aagcttgcca ccatggctct ggagaagtct ctgtccggc tcc 43

50  
 <210> 38  
 <211> 40  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

55  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 38  
 ctcgatct gtagtctc ccaagaagc atcaaagtg 40

60  
 <210> 39  
 <211> 31  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

65  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 39  
 accggttaagg aatcccgggc caagaaattc c 31

5  
 <210> 40  
 <211> 45  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

10  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 40  
 gatatccctt cctgggcaa ggaatcccgg gccaaagaaat tccag 45

15  
 <210> 41  
 <211> 45  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

20  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

25  
 <400> 41  
 gtttctagat tattaggtag agtctccac agaagcatca aagtg 45

30  
 <210> 42  
 <211> 45  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

35  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 42  
 ggtaagcttg ccaccatgtc acgggagctg gcccactgc tgctt 45

40  
 <210> 43  
 <211> 42  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

45  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 43  
 ctcgagatct gaggagcgtt tgctctttgt ttcttctt ag 42

50  
 <210> 44  
 <211> 41  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

55  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 44  
 accggtatga ggatctgctc ctcaacgtc aggtccttg g 41

60  
 <210> 45  
 <211> 36  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

65  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

ES 2 626 000 T3

<400> 45  
 gttaccggtc tgaagatcgc agcctcaac atccag 36

5 <210> 46  
 <211> 39  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 46  
 gttctcgaga tcttccagca tcacctccac tggatagtg 39

15 <210> 47  
 <211> 36  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

25 <400> 47  
 gttgatatcc tgaagatcgc agcctcaac atccag 36

30 <210> 48  
 <211> 42  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

35 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 48  
 gtttctagat tatacttca gcatcacctc cactggatag tg 42

40 <210> 49  
 <211> 60  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

45 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 49  
 gatggctgcg agcctgcag gaacgacacc ttaaccgag agccattcat tgcaggctc 60

50 <210> 50  
 <211> 60  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

55 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 50  
 gaacctgaca atgaatggct ctcggttgaa ggtgtcgttc ctgcaggct cgcagccatc 60

60 <210> 51  
 <211> 39  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

65 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

	<400> 51 ggagaagaac ctgacaatga atggctctcg gttgaaggt	39
5	<210> 52 <211> 39 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
10	<220> <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético	
	<400> 52 acctcaacc gagagccatt cattgtcagg ttctctcc	39
15	<210> 53 <211> 35 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
20	<220> <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético	
25	<400> 53 accggtatgg gccctggagc tcgagacag ggcag	35
30	<210> 54 <211> 34 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
35	<220> <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético	
	<400> 54 ctcgatctc ttggtctag cagaggctgt gacc	34
40	<210> 55 <211> 37 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
45	<220> <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético	
	<400> 55 accggtctcg agatgggccc tggagctcgc agacagg	37
50	<210> 56 <211> 31 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
55	<220> <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético	
	<400> 56 ctcgagtgtg gtctagcag aggctgtgac c	31
60	<210> 57 <211> 37 <212> ADN <213> Secuencia Artificial	
65	<220> <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético	

<400> 57  
 accggtatgg gctcacagac cctgcccacat ggtcaca 37

5  
 <210> 58  
 <211> 43  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

10  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 58  
 ctcgagatct gttgtccag tggtagccgg agtgccgtac atg 43

15  
 <210> 59  
 <211> 45  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

20  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

25  
 <400> 59  
 gtttaagcttg ccaccatgct cctgcacca gctcccccac gcctg 45

30  
 <210> 60  
 <211> 44  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

35  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 60  
 ctcgagatct gaggagcgat tgccttttt tctcttttg agag 44

40  
 <210> 61  
 <211> 42  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

45  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 61  
 gtttaagcttg ccaccatggg tctggagaag tcctcattc tg 42

50  
 <210> 62  
 <211> 40  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

55  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 62  
 ggctcgagca cagtagcatc aaagtgact ggtacgtagg 40

60  
 <210> 63  
 <211> 58  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

65  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

# ES 2 626 000 T3

<400> 63  
cctccatgca aatgccagc acctaacctc ttgggtggat catccgttct catcttc 58

5 <210> 64  
<211> 53  
<212> ADN  
<213> Secuencia Artificial

10 <220>  
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 64  
agatctcgag cccagaggtc ccacaatcaa gccctctcct ccatgcaaat gcc 53

15 <210> 65  
<211> 45  
<212> ADN  
<213> Secuencia Artificial

20 <220>  
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

25 <400> 65  
gaagatctcg agcccagagg tcccacaatc aagccctctc ctcca 45

30 <210> 66  
<211> 39  
<212> ADN  
<213> Secuencia Artificial

35 <220>  
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 66  
atcaagccct ctctccatc taaatcccca gcacctaac 39

40 <210> 67  
<211> 57  
<212> ADN  
<213> Secuencia Artificial

45 <220>  
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 67  
agtggcaagg agtcaaatg ctctggtaag aagaaagacc tcccagcgtc catcgag 57

50 <210> 68  
<211> 55  
<212> ADN  
<213> Secuencia Artificial

55 <220>  
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 68  
ggttctctcg atggagcgtg ggaggtcttt gttgtgacc gagcattga actcc 55

60 <210> 69  
<211> 48  
<212> ADN  
<213> Secuencia Artificial

65 <220>  
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 69  
 gtttctagat tatcatttac ccggagtccg agagaagctc ttagtcgt 48

5  
 <210> 70  
 <211> 37  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

10  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 70  
 gctagctccg tcgactttac ccggagacag agagagg 37

15  
 <210> 71  
 <211> 51  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

20  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

25  
 <400> 71  
 gactggctga atggcaagga gtacaagtgc tcggtctcca acaaagccct c 51

30  
 <210> 72  
 <211> 51  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

35  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 72  
 gagggtcttg ttggagaccg agcacttgta agacttgcca ttcagccagt c 51

40  
 <210> 73  
 <211> 45  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

45  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 73  
 ccgctggagg agcagtacag cagcacgtac cgtgtgtca gcgtc 45

50  
 <210> 74  
 <211> 45  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

55  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 74  
 gacgctgacc acacggtacg tgctgctgta ctgctctcc cgctg 45

60  
 <210> 75  
 <211> 45  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

65  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético



<400> 75  
 gatattctta gatttaccgg gagtccgaga gaagctctta gtcgt 45

5  
 <210> 76  
 <211> 47  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

10  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 76  
 gatattcccg gagtgcgactt taccgggagt ccgagagaag ctcttag 47

15  
 <210> 77  
 <211> 44  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

20  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

25  
 <400> 77  
 cacaaccca tagagaggat tacagcagta ctctccgggt ggtc 44

30  
 <210> 78  
 <211> 44  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

35  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 78  
 gaccacccgg agagtactgc tgtaatcctc tctatgggtt tgag 44

40  
 <210> 79  
 000

45  
 <210> 80  
 <211> 51  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

50  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 80  
 gatattaccg gtagaacac ctcaccact cccactctc ccagtcctc c 51

55  
 <210> 81  
 <211> 50  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

60  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 81  
 gtcgactccg gaggaggtgg ctcaggtgtt ggaggcagtg gaggaggtgg 50

65  
 <210> 82  
 <211> 48  
 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético  
 5  
 <400> 82  
 aaagtcgacg gagctagcag ccccggaac gtgagcagcc ccagcgtg 48  
 <210> 83  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético  
 15  
 <400> 83  
 cccatgatat cctgcacgct ggggctgctc 30  
 <210> 84  
 <211> 41  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético  
 25  
 <400> 84  
 accggtatga ggatctgctc ctcaacgtc aggtccttg g 41  
 <210> 85  
 <211> 42  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 35  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético  
 <400> 85  
 agatcttat caggagcgtt tgctctttgt ttcttcctt ag 42  
 <210> 86  
 <211> 44  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético  
 50  
 <400> 86  
 tctagattat caggagcgtt tgctctttt tctcttttg agag 44  
 <210> 87  
 <211> 42  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético  
 60  
 <400> 87  
 accggtctaa ggctctgctc ctcaatgag aggtccttg ga 42  
 <210> 88  
 <211> 39  
 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético  
 5  
 <400> 88  
 gataccaccg gtagggaatc tgagcacag aagtttcag 39  
 <210> 89  
 10 <211> 48  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 15 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético  
 <400> 89  
 aaatctagac ctcaaccagg tagggaatct gcagcacaga agtttcag 48  
 20 <210> 90  
 <211> 42  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 25 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético  
 <400> 90  
 30 tctagactat cacacagtag catcaaagtg gactggtacg ta 42  
 <210> 91  
 <211> 33  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 35 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético  
 <400> 91  
 40 agactgccgc ctgacaaacg actccaggta ccc 33  
 <210> 92  
 <211> 33  
 <212> ADN  
 45 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético  
 50 <400> 92  
 gggtacctgg agtcgtttgt caggcggcag tct 33  
 <210> 93  
 <211> 52  
 55 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético  
 60 <400> 93  
 ggctcaggtg gtggaggatc tggaggaggt ggctcaggtg gtggaggatc tg 52  
 <210> 94  
 65 <211> 46  
 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético  
 5  
 <400> 94  
 gttagatctc tccggaggag gtggctcagg tggaggagga tctgga 46  
 <210> 95  
 <211> 46  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético  
 15  
 <400> 95  
 ctgagactc ccacctctc cagatcctcc accacctgag ccacct 46  
 <210> 96  
 <211> 50  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético  
 25  
 <400> 96  
 aaagatctct cggaggagg tggctcagg tggaggagat ctggaggagg 50  
 <210> 97  
 <211> 50  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 35  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético  
 <400> 97  
 ctgagaccg gtagaaccac ctccaccact cccacctctc ccagatcctc 50  
 <210> 98  
 <211> 28  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 45  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético  
 <400> 98  
 gttagatctc tccggaggag gtggctca 28  
 <210> 99  
 <211> 32  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético  
 60  
 <400> 99  
 accggtctcg agactccac ctctccaga tc 32  
 <210> 100  
 <211> 82  
 <212> ADN

ES 2 626 000 T3

<213> Secuencia Artificial  
 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético  
 5 <400> 100  
     agatctctcc ggaggaggtg gctcaggtgg tggaggatct ggaggaggtg ggagtgggtg 60  
     aggtggttct accggtctcg ag 82  
 10 <210> 101  
     <211> 97  
     <212> ADN  
     <213> Secuencia Artificial  
 15 <220>  
     <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético  
     <400> 101  
     agatctctcc ggaggaggtg gctcaggtgg tggaggatct ggaggaggtg gctcaggtgg 60  
 20 tggaggatct ggaggaggtg ggagtaccgg tctcagag 97  
     <210> 102  
     <211> 91  
     <212> ADN  
 25 <213> Secuencia Artificial  
     <220>  
     <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético  
 30 <400> 102  
     agatctctcc ggaggaggtg gctcaggtgg tggaggatct ggaggaggtg gctcaggtgg 60  
     tggaggatct ggaggaggtg ggagtctcga g 91  
     <210> 103  
     <211> 462  
     <212> ADN  
     <213> Secuencia Artificial  
 35 <220>  
     <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético  
 40 <400> 103  
     gtcgcaggag ctagcagccc cgtgaacgtg agcagcccca gcgtgcagga tatcccttcc 60  
     ctgggcaagg aatcccgggc caagaaattc cagcggcagc atatggactc agacagttcc 120  
     cccagcagca gctccaccta ctgtaaccaa atgatgaggc gccggaatat gacacagggg 180  
     cggtgcaaac cagtgaacac ctttgtgcac gagcccctgg tagatgtcca gaatgtctgt 240  
     ttccaggaaa aggtcacctg caagaacggg cagggcaact gctacaagag caactccagc 300  
     atgcacatca cagactgccc cctgacaaac gactccaggt accccaactg tgcataccgg 360  
     accagcccga aggagagaca catcattgtg gcctgtgaag ggagcccata tgtgccagtc 420  
     cactttgatg cttctgtgga ggactctacc taataatcta ga 462  
 45

ES 2 626 000 T3

<210> 104  
 <211> 798  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 104

10

```

gatatcctga agatcgcagc cttcaacatc cagacatttg gggagaccaa gatgtccaat      60
gccaccctcg tcagctacat tgtgcagatc ctgagccgct atgacatcgc cctgggccag      120
gaggtcagag acagccacct gactgccgtg gggaaagctgc tggacaacct caatcaggat      180
gcaccagaca cctatcacta cgtgggtcagt gagccactgg gacggaacag ctataaggag      240
cgctacctgt tcgtgtacag gcctgaccag gtgtctgctg tggacagcta ctactacgat      300
gatggctgcg agccctgcag gaacgacacc ttcaaccgag agccattcat tgtcaggttc      360
ttctcccggg tcacagaggt caggaggttt gccattgttc cctgcatgac ggccccgggg      420
gacgcagtag ccgagatcga cgctctctat gacgtctacc tggatgtcca agagaaatgg      480
ggcttgaggg acgtcatggt gatgggagac ttcaatgctg gctgcagcta tgtgagacc      540
tcccagtggt catccatccg cctgtggaca agccccacct tccagtggct gatccccgac      600
agcgtgaca ccacagctac acccagcac tgtgcctatg acaggatcgt ggttgcaggg      660
atgtgtctcc gagggcgcgt tgttccgac tcggtctctc cctttaactt ccaggtgcc      720
tatggcctga gtgaccaact ggccaagcc atcagtgacc actatccagt ggaggtgatg      780
ctgaagtgat aatctaga                                     798
    
```

<210> 105  
 <211> 798  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

15

<400> 105

20

```

gatatcctga agatcgcagc cttcaacatc cagacatttg gggagaccaa gatgtccaat      60
gccaccctcg tcagctacat tgtgcagatc ctgagccgct atgacatcgc cctgggccag      120
gaggtcagag acagccacct gactgccgtg gggaaagctgc tggacaacct caatcaggat      180
gcaccagaca cctatcacta cgtgggtcagt gagccactgg gacggaacag ctataaggag      240
cgctacctgt tcgtgtacag gcctgaccag gtgtctgctg tggacagcta ctactacgat      300
gatggctgcg agccctgcag gaacgacacc ttcaaccgag agccagccat tgtcaggttc      360
    
```

ES 2 626 000 T3

```

ttctcccggt tcacagaggt cagggagttt gccattgttc ccctgcatgc ggccccgggg      420
gacgcagtag ccgagatcga cgctctctat gacgtctacc tggatgtcca agagaaatgg      480
ggcttagagg acgtcatggt gatgggagac ttcaatgcgg gctgcagcta tgtgagacct      540
tcccagtggg catccatccg cctgtggaca agccccacct tccagtgggt gatccccgac      600
agcgctgaca ccacagctac acccacgcac tgtgcctatg acaggatcgt ggttgcaggg      660
atgctgctcc gagggcgcgt tgttcccgac tcggctcttc cctttaactt ccaggctgcc      720
tatggcctga gtgaccaact ggcccaagcc atcagtgacc actatccagt ggaggtgatg      780
ctgaaatgat aatctaga                                                    798

```

5 <210> 106  
 <211> 798  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético  
 <400> 106

```

gatatacctga agatcgcagc cttcaacatc cagacatttg gggagaccaa gatgtccaat      60
gccaccctcg tcagctacat tgtgcagatc ctgagccgct atgacatcgc cctggtccag      120
gaggtcagag acagccacct gactgccgtg ggaagctgc tggacaacct caatcaggat      180
gcaccagaca cctatcacta cgtggtcagt gagccactgg gacggaacag ctataaggag      240
cgctacctgt tcgtgtacag gcctgaccag gtgtctgcgg tggacagcta ctactacgat      300
gatggctgcg agccctgcgg gaacgcaccc ttcaaccgag agccattcat tgtcaggttc      360
ttctcccggt tcacagaggt cagggagttt gccattgttc ccctgcatgc ggccccgggg      420
gacgcagtag ccgagatcga cgctctctat gacgtctacc tggatgtcca agagaaatgg      480
ggcttagagg acgtcatggt gatgggagac ttcaatgcgg gctgcagcta tgtgagacct      540
tcccagtggg catccatccg cctgtggaca agccccacct tccagtgggt gatccccgac      600
agcgctgaca ccacagctac acccacgcac tgtgcctatg acaggatcgt ggttgcaggg      660
atgctgctcc gagggcgcgt tgttcccgac tcggctcttc cctttaactt ccaggctgcc      720
tatggcctga gtgaccaact ggcccaagcc atcagtgacc actatccagt ggaggtgatg      780
ctgaaatgat aatctaga                                                    798

```

15 <210> 107  
 <211> 795  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético  
 <400> 107

ES 2 626 000 T3

accggtctga agatcgcagc cttcaacatc cagacatttg gggagaccaa gatgtccaat 60  
gccaccctcg tcagctacat tgtgcagatc ctgagccgct atgacatcgc cctgggtccag 120  
gaggtcagag acagccacct gactgccgtg gggaaagctgc tggacaacct caatcaggat 180  
gcaccagaca cctatcacta cgtgggtcagt gagccactgg gacggaacag ctataaggag 240  
cgctacctgt tcgtgtacag gcctgaccag gtgtctgctg tggacagcta ctactacgat 300  
gatggctgcg agccctgcag gaacgacacc ttcaaccgag agccattcat tgtcaggttc 360  
ttctcccggg tcacagaggt cagggagttt gccattgttc ccctgcatgc ggccccgggg 420  
gacgcagtag ccgagatcga cgctctctat gacgtctacc tggatgtcca agagaaatgg 480  
ggcttggagg acgtcatgtt gatggggcagc ttcaatgctg gctgcagcta tgtgagaccc 540  
tcccagtggg catccatccg cctgtggaca agccccacct tccagtggct gatccccgac 600  
agcgtgaca ccacagctac acccagcac tgtgcctatg acaggatcgt ggttgcaggg 660  
atgctgctcc gagggcgcgt tgttcccagc tcggctcttc cctttaactt ccaggctgcc 720  
tatggcctga gtgaccaact ggccaagcc atcagtgacc actatccagt ggaggtgatg 780  
ctgaaagatc tcgag 795

<210> 108  
<211> 795  
<212> ADN  
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 108

accggtctga agatcgcagc cttcaacatc cagacatttg gggagaccaa gatgtccaat 60  
gccaccctcg tcagctacat tgtgcagatc ctgagccgct atgacatcgc cctgggtccag 120  
gaggtcagag acagccacct gactgccgtg gggaaagctgc tggacaacct caatcaggat 180  
gcaccagaca cctatcacta cgtgggtcagt gagccactgg gacggaacag ctataaggag 240  
cgctacctgt tcgtgtacag gcctgaccag gtgtctgctg tggacagcta ctactacgat 300  
gatggctgcg agccctgcag gaacgacacc ttcaaccgag agccagccat tgtcaggttc 360  
ttctcccggg tcacagaggt cagggagttt gccattgttc ccctgcatgc ggccccgggg 420  
gacgcagtag ccgagatcga cgctctctat gacgtctacc tggatgtcca agagaaatgg 480  
ggcttggagg acgtcatgtt gatggggcagc ttcaatgctg gctgcagcta tgtgagaccc 540  
tcccagtggg catccatccg cctgtggaca agccccacct tccagtggct gatccccgac 600  
agcgtgaca ccacagctac acccagcac tgtgcctatg acaggatcgt ggttgcaggg 660  
atgctgctcc gagggcgcgt tgttcccagc tcggctcttc cctttaactt ccaggctgcc 720  
tatggcctga gtgaccaact ggccaagcc atcagtgacc actatccagt ggaggtgatg 780  
ctgaaagatc tcgag 795

10

<210> 109  
<211> 795



ES 2 626 000 T3

<212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

5 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 109

```

accggctctga agatogcagc cttcaacatc cagacatttg gggagaccaa gatgtccaat      60
gccaccctcg tcagctacat tgtgcagatc ctgagccgct atgacatcgc cctgggccag      120
gaggtcagag acagccacct gactgccgtg gggaaagctgc tggacaacct caatcaggat      180
gcaccagaca cctatcacta cgtggtcagt gagccactgg gacggaacag ctataaggag      240
cgctacctgt tcgtgtacag gcctgaccag gtgtctgcgg tggacagcta ctactacgat      300
gatggctgcg agccctgcgg gaacgacacc ttcaaccgag agccattcat tgtcaggttc      360
ttctcccggg tcacagaggt cagggagttt gccattgttc ccctgcatgc ggccccgggg      420
gacgcagtag ccgagatcga cgctctctat gacgtctacc tggatgtcca agagaaatgg      480
ggcttagagg acgtcatggt gatgggagac ttcaatgcgg gctgcagcta tgtgagaccc      540
tcccagtggt catccatccg cctgtggaca agccccacct tccagtggtt gatccccgac      600
agcgcctgaca ccacagctac acccacgcac tgtgcctatg acaggatcgt ggttgcaggg      660
atgctgctcc gaggcgccgt tgttcccagc tcggctcttc cctttaactt ccagcctgcc      720
tatggcctga gtgaccaact ggcccagcc atcagtgacc actatccagt ggaggtgatg      780
ctgaaagatc tcgag
                                                                                   795
    
```

10 <210> 110  
 <211> 715  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 110

```

agatctcgag cccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgt ccaccgtgcc cagcacctga      60
actcctgggg ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat      120
ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt      180
caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaca agccgcggga      240
ggagcagtac aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcttc accgtcctgc accaggactg      300
gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cccccatcga      360
gaaaaccatc tccaaagcca aaggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc      420
atcccgggat gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc tgctgtgtca aaggcttcta      480
tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac      540
cacgcctccc gtgetggact cegacggctc cttcttctc tacagcaagc tcaccgtgga      600
caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca      660
caaccactac acgcagaaga gcctctctt gtctccgggt aatgataat ctaga
                                                                                   715
    
```

ES 2 626 000 T3

<210> 111  
 <211> 858  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 111

10

```

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc      60
ccagatacca ccggctctgaa gatcgcagcc ttcaacatcc agacatttgg ggagaccaag      120
atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc      180
ctgggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc      240
aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc      300
tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggt ggacagctac      360
tactacgatg atggctgcga gccctgcggg aacgacacct tcaaccgaga gccagccatt      420
gtcaggttct tctcccgggt cacagaggtc agggagtttg ccattgttcc cctgcatgcg      480
gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa      540
gagaaatggg gcttgagaga cgtcatgttg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat      600
gtgagaccct ccagtggtc atccatccgc ctgtggaaa gcccacactt ccagtggtg      660
atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgtg      720
gttgcaggga tgctgctccg aggcgccgtt gttcccgact cggtcttcc ctttaacttc      780
caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccaggcca tcagtgacca ctatccagtg      840
gaggtgatgc tgaagtga                                     858
    
```

<210> 112  
 <211> 918  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

15

<400> 112

ES 2 626 000 T3

atgtcacggg agctggcccc actgctgctt ctctctctct ccatccacag cgccctggcc 60  
atgaggatct gctccttcaa cgtcaggtcc tttggggaaa gcaagcagga agacaagaat 120  
gccatggatg tcattgtgaa ggtcatcaaa cgctgtgaca tcatactcgt gatggaaatc 180  
aaggacagca acaacaggat ctgccccata ctgatggaga agctgaacag aaattcaagg 240  
agaggcataa catacaacta tgtgattagc tctcggcttg gaagaaacac atataaagaa 300  
caatatgcct ttctctacaa ggaaaagctg gtgtctgtga agaggagtta tcaactacat 360  
gactatcagg atggagacgc agatgtgttt tccagggagc cttttgtggt ctggttccaa 420  
  
tctccccaca ctgctgtcaa agacttcgtg attatcccc tgcacaccac cccagagaca 480  
tccgttaagg agatc gatga gttggtttag gtctacacgg acgtgaaaca ccgctggaag 540  
gcggagaatt tcattttcat gggtgacttc aatgccggct gcagctacgt cccaagaag 600  
gcctggaaga acatccgctt gaggactgac cccaggtttg tttggctgat cggggaccaa 660  
gaggacacca cgggtaagaa gagcaccaac tgtgcatatg acaggattgt gcttagagga 720  
caagaaatcg tcagttctgt tgttcccaag tcaaacagtg tttttgactt ccagaaagct 780  
tacaagctga ctgaagagga ggccctggat gtcagcgacc actttccagt tgaatttaaa 840  
ctacagtctt caagggcctt caccaacagc aaaaaatctg tcaacttaag gaagaaaaca 900  
aagagcaaac gctcctag 918

<210> 113  
<211> 459  
<212> ADN  
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 113

atgggtctgg agaagtctct tgtccggctc cttctgcttg tcttgatact gctggtgctg 60  
ggctgggtcc agccttcctt gggcaaggaa tcccgggcca agaaattcca gcggcagcat 120  
atggactcag acagttcccc cagcagcagc tccacctact gtaaccaaat gatgaggcgc 180  
cggaatatga cacaggggcg gtgcaaacca gtgaacacct ttgtgcacga gcccttgta 240  
gatgtccaga atgtctgttt ccaggaaaag gtcacctgca agaacgggca gggcaactgc 300  
tacaagagca actccagcat gcacatcaca gactgccgcc tgacaaaacgg ctccaggtac 360  
cccaactgtg cataccggac cagcccgaag gagagacaca tcattgtggc ctgtgaaggg 420  
agcccatatg tgccagtcca ctttgatgct actgtgtag 459

10

<210> 114  
<211> 1162  
<212> ADN  
<213> Secuencia Artificial

15

<220>  
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

20

<400> 114

ES 2 626 000 T3

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60  
 ccagatacca ccggtaggga atctgcagca cagaagtttc agcggcagca catggatcca 120  
 gatggttcct ccatcaacag ccccacctac tgcaaccaa tgatgaaacg ccgggatatg 180  
 acaaatgggt catgcaagcc cgtgaacacc ttcgtgcatg agcccttggc agatgtccag 240  
 gccgtctgct ccaggaaaa tgtcacctgc aagaacagga agagcaactg ctacaagagc 300  
 agctctgccc tgcacatcac tgactgccac ctgaagggca actccaagta tcccaactgt 360  
  
 gactacaaga cactcaata ccagaagcac atcattgtgg cctgtgaagg gaaccctac 420  
 gtaccagtcc actttgatgc tactgtgctc gagcccagag gtctcacaat caagccctct 480  
 cctccatgca aatgcccagc acctaacctc ttgggtggat catccgtctt catcttcctt 540  
 ccaaagatca aggatgtact catgatctcc ctgagcccca tggtcacatg tgtggtggtg 600  
 gatgtgagcg aggatgacc agacgtccag atcagctggg ttgtgaacaa cgtggaagta 660  
 cacacagctc agacacaaac ccatagagag gattacaaca gtactctccg ggtggtcagt 720  
 gccctcccca tccagcacca ggactggatg agtggaagg agttcaaatg ctcggtcaac 780  
 aacaaagacc tccagcgtc catcgagaga accatctcaa aaccagagg gccagtaaga 840  
 gctccacagg tatatgtctt gcctccacca gcagaagaga tgactaagaa agagttcagt 900  
 ctgacctgca tgatcacagg cttcttacct gccgaaattg ctgtggactg gaccagcaat 960  
 gggcgtacag agcaaaacta caagaacacc gcaacagtcc tggactctga tggttcttac 1020  
 ttcattgaca gcaagctcag agtacaaaag agcacttggg aaagaggaag tcttttcgcc 1080  
 tgctcagtgg tccacgaggg tctgcacaat caccttacga ctaagagctt ctctcggact 1140  
 ccgggtaaat gataatctag aa 1162

- 5 <210> 115
- <211> 2004
- <212> ADN
- <213> Secuencia Artificial
  
- 10 <220>
- <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético
  
- 15 <220>
- <221> base modificada
- <222> (1921)..(1921)
- <223> a, c, t, g, desconocida u otra
  
- <400> 115

ES 2 626 000 T3

aagcttgccg ccatggaaac cccagcgcag cttctcttcc tectgctact ctggctccca	60
gataccaccg gtaaggaatc ccgggccaag aaattccagc ggcagcatat ggactcagac	120
agttccccca gcagcagctc cacctactgt aaccaaatga tgaggcgcog gaatatgaca	180
caggggcggt gcaaaccagt gaacaccttt gtgcacgagc ccctggtaga tgtccagaat	240
gtctgtttcc aggaaaaggt cacctgcaag aacgggcagg gcaactgcta caagagcaac	300
tccagcatgc acatcacaga ctgccgcctg acaaacggct ccaggtaccc caactgtgca	360
taccggacca gcccgaagga gagacacatc attgtggcct gtgaaggag cccatatgtg	420
ccagtccact ttgatgcttc tgtggaggac tctacagatc tcgagcccaa atcttctgac	480
aaaactcaca catgtccacc gtgcccagca cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc	540
ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc	600

ES 2 626 000 T3

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 660  
 gtggagggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 720  
 gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 780  
 aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctcca agccaaaggg 840  
 cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggatgagct gaccaagaac 900  
 caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 960  
 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1020  
 ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1080  
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgagggt ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1140  
 tctctgtctc cgggtaaagt cgacggtgct agcagccatg tgaatgtgag cagccctagc 1200  
 gtgcaggata tcctgaagat cgcagccttc aacatccaga catttgggga gaccaagatg 1260  
 tccaatgcca ccctcgtcag ctacattgtg cagatcctga gccgctatga catcgcacctg 1320  
 gtccaggagg tcagagacag ccacctgact gccgtgggga agctgctgga caacctcaat 1380  
 caggatgcac cagacaccta tcaactacgtg gtcagtgagc cactgggacg gaacagctat 1440  
 aaggagcgcct acctgttcgt gtacaggcct gaccaggtgt ctgcgggtgga cagctactac 1500  
 tacgatgatg gctgcgagcc ctgogggaac gacaccttca accgagagcc agccattgtc 1560  
 aggttcttct cccggttcac agaggtcagg gagtttgcca ttgttcccct gcatgcggcc 1620  
 ccgggggacg cagtagccga gatcgacgct ctctatgacg tctacctgga tgtccaagag 1680  
 aaatggggct cggaggacgt catgttgatg ggcgacttca atgcgggctg cagctatgtg 1740  
 agaccctccc agtggtcac ccatccgctg tggacaagcc ccaccttcca gtggctgac 1800  
 cccgacagcg ctgacaccac agctacacc acgcaactgtg cctatgacag gatcgtgggt 1860  
 gcagggatgc tgctccgagg cgcggttgtt cccgactcgg ctcttccctt taacttccag 1920  
 nctgcctatg gcctgagtga ccaactggcc caagccatca gtgaccacta tccagtggag 1980  
 gtgatgctga agtgataatc taga 2004

<210> 116  
 <211> 2004  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

10

<400> 116

aagcttgccg ccatggaaac cccagcgcag cttctcttcc tcctgctact ctggctccca 60  
 gataccacog gtaaggaatc cggggccaag aaattccagc ggcagcatat ggactcagac 120  
 agttccccca gcagcagctc cacctactgt aaccaaataa tgaggcggcg gaatatgaca 180

ES 2 626 000 T3

caggggcggt gcaaaccagt gaacaccttt gtgcacgagc ccctggtaga tgtccagaat 240  
 gtctgtttcc aggaaaaggt cacctgcaag aacgggagcagg gcaactgcta caagagcaac 300  
 tccagcatgc acatcacaga ctgccgcctg acaaacggct ccaggtaccc caactgtgca 360  
 taccggacca gcccgaagga gagacacatc attgtggcct gtgaaggag cccatatgtg 420  
 ccagtccact ttgatgcttc tgtggaggac tctacagatc tcgagcccaa atcttctgac 480  
 aaaactcaca catgtccacc gtgccagca cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc 540  
 ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc 600  
 gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 660  
 gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 720  
 gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 780  
 aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaa ccatctcaa agccaaaggg 840  
 cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggatgagct gaccaagaac 900  
 caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatgc cgtggagtgg 960  
 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1020  
 ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1080  
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgagggt ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1140  
 tctctgtctc cgggtaaagt cgacggtgct agcagccatg tgaatgtgag cagccctagc 1200  
 gtgcaggata tcctgaagat cgcagccttc aacatccaga catttgggga gaccaagatg 1260  
 tccaatgcca ccctcgtcag ctacattgtg cagatcctga gccgctatga catcgccctg 1320  
 gtccaggagg tcagagacag ccacctgact gccgtgggga agctgctgga caacctcaat 1380  
 caggatgcac cagacaccta tcactacgtg gtcagtgagc cactgggacg gaacagctat 1440  
 aaggagcgt acctgttctg gtacaggcct gaccaggtgt ctgcggtgga cagctactac 1500  
 tacgatgatg gctgagagcc ctgcgggaac gacacctca accgagagcc attcattgtc 1560  
 aggttcttct cccggttcac agaggtcagg gagtgtgcca ttgttcccct gcatgcgcc 1620  
 ccgggggacg cagtagccga gatcgacgct ctctatgacg tctacctgga tgtccaagag 1680  
 aatggggct tagaggacgt catggtgatg ggcgacttca atgcgggctg cagctatgtg 1740  
 agaccctccc agtggctatc catccgctg tggacaagcc ccaccttcca gtggctgatc 1800  
 cccgacagcg ctgacaccac agctacaccc acgcactgtg cctatgacag gatcggtggt 1860  
 gcagggatgc tgctccgagg cgccgttgtt cccgactcgg ctcttccctt taacttccag 1920  
 gctgcctatg gcctgagtga ccaactggcc caagccatca gtgaccacta tccagtggag 1980  
 gtgatgctga agtgataatc taga 2004

<210> 117  
 <211> 2004  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

ES 2 626 000 T3

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

5

<400> 117

aagcttgccg	ccatggaac	cccagcgcag	cttctcttcc	tcctgctact	ctggctccca	60
gataccaccg	gtaaggaatc	ccgggccaag	aaattccagc	ggcagcatat	ggactcagac	120
agttccccc	gcagcagctc	cacctactgt	aaccaaata	tgaggcgccg	gaatatgaca	180
caggggcggt	gcaaaccagt	gaacaccttt	gtgcacgagc	ccctggtaga	tgtccagaat	240
gtctgtttcc	aggaaaaggt	cacctgcaag	aacgggcagg	gcaactgcta	caagagcaac	300
tccagcatgc	acatcacaga	ctgccgcctg	acaaacggct	ccaggtaccc	caactgtgca	360
taccggacca	gcccgaagga	gagacacatc	attgtggcct	gtgaaggag	cccatatgtg	420
ccagtccact	ttgatgcttc	tgtggaggac	tctacagatc	tcgagcccaa	atcttctgac	480
aaaactcaca	catgtccacc	gtgccagca	cctgaactcc	tggggggacc	gtcagtcttc	540
ctcttcccc	caaaacccaa	ggacaccctc	atgatctccc	ggaccctga	ggtcacatgc	600
gtggtggtgg	acgtgagcca	cgaagaccct	gaggtcaagt	tcaactggta	cgtggacggc	660
gtggaggtgc	ataatgccaa	gacaaagccg	cgggaggagc	agtacaacag	cacgtaccgt	720
gtggtcagcg	tcctcaccgt	cctgcaccag	gactggctga	atggcaagga	gtacaagtgc	780
aaggtctcca	acaaagccct	cccagcccc	atcgagaaaa	ccatctcaa	agccaaaggg	840
cagccccgag	aaccacaggt	gtacaccctg	ccccatccc	gggatgagct	gaccaagaac	900
caggtcagcc	tgacctgcct	ggtcaaaggc	ttctatccca	ggacatcgc	cgtggagtgg	960
gagagcaatg	ggcagccgga	gaacaactac	aagaccacgc	ctcccgtgct	ggactccgac	1020
ggctccttct	tcctctacag	caagctcacc	gtggacaaga	gcaggtggca	gcaggggaac	1080
gtcttctcat	gctccgtgat	gcatgaggg	ctgcacaacc	actacacgca	gaagagcctc	1140
tctctgtctc	cgggtaaagt	cgacgggtgct	agcagccatg	tgaatgtgag	cagccctagc	1200
gtgcaggata	tcctgaagat	cgcagccttc	aacatccaga	catttgggga	gaccaagatg	1260
tccaatgcca	ccctcgtcag	ctacattgtg	cagatcctga	gccgctatga	catcgccctg	1320
gtccaggagg	tcagagacag	ccaactgact	gccgtgggga	agctgctgga	caacctcaat	1380
caggatgcac	cagacaccta	tcactacgtg	gtcagtgagc	cactgggacg	gaacagctat	1440
aaggagcgt	acctgttcgt	gtacaggcct	gaccaggtgt	ctgcgggtgga	cagctactac	1500
tacgatgatg	gctgcgagcc	ctgcccgaac	gacacctca	accgagagcc	agccattgtc	1560
aggttcttct	cccggttcac	agaggtcagg	gagtttgcca	ttgttcccct	gcatgcggcc	1620
ccgggggacg	cagtagccga	gatcgacgct	ctctatgacg	tctacctgga	tgtccaagag	1680
aaatggggct	tggaggacgt	catgttgatg	ggcacttca	atgcgggctg	cagctatgtg	1740



ES 2 626 000 T3

```
agaccctccc agtggtcac ccatccgctg tggacaagcc ccaccttcca gtggctgac 1800
cccgacagcg ctgacaccac agctacaccc acgcactgtg cctatgacag gatcgtggtt 1860
gcagggatgc tgctccgagg cgcggttggt cccgactcgg ctcttccctt taacttccag 1920
gctgcctatg gcttgagtga ccaactggcc caagccatca gtgaccacta tccagtggag 1980
gtgatgctga aatgataatc taga 2004
```

5 <210> 118  
<211> 1569  
<212> ADN  
<213> Secuencia Artificial

10 <220>  
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético  
<400> 118

ES 2 626 000 T3

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60  
 ccagatacca ccggtotgaa gatcgcagcc ttcaacatcc agacatttgg ggagaccaag 120  
 atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc 180  
 ctggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc 240  
 aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc 300  
 tataaggagc gctacctggt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggt ggacagctac 360  
 tactacgatg atggctgcga gccctgcggg aacgacacct tcaaccgaga gccagccatt 420  
 gtcagttct tctcccggtt cacagaggtc agggagtttg ccattgttcc cctgcatgcg 480  
 gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa 540  
 gagaaatggg gcttggagga cgtcatgttg atgggcgact tcaatgctgg ctgcagctat 600  
 gtgagaccct cccagtggtc atccatccgc ctgtggacaa gccccacctt ccagtggctg 660  
 atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgtg 720  
 gttgcaggga tgctgctccg aggcgcctgt gttcccgact cggctcttcc ctttaacttc 780  
 caggtgcct atggcctgag tgaccaactg gcccaagcca tcagtgacca ctatccagtg 840  
 gaggtgatgc tgaagatct cgagcccaa tcttctgaca aaactcacac atgtccaccg 900  
 tgcccagcac ctgaaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 960  
 gacaccctca tgatctcccg gaccctgag gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac 1020  
 gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 1080  
 acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcacctgc 1140  
 ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctcaa caaagccctc 1200  
 ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1260  
 tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1320  
 gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1380  
 acaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1440  
 aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1500  
 catgaggctc tgcacaacca ctacacgag aagagcctct ctctgtctcc gggtaaatga 1560  
 taatctaga 1569

<210> 119  
 <211> 1569  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

10

<400> 119

ES 2 626 000 T3

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60  
 ccagatacca ccggtctgaa gatcgcagcc ttcaacatcc agacatttgg ggagaccaag 120  
 atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc 180  
 ctggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc 240  
 aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc 300  
 tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgoggt ggacagctac 360  
 tactacgatg atggctgca gccctgcggg aacgacacct tcaaccgaga gccattcatt 420  
 gtcaggttct tctcccgtt cacagaggtc agggagttt ccattgttcc cctgcatgcg 480  
 gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa 540  
 gagaaatggg gcttagagga cgtcatgttg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat 600  
 gtgagaccct cccagtgtc atccatccgc ctgtggacaa gcccacctt ccagtggctg 660  
 atccccgaca ggcgtgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgtg 720  
 gttgcaggga tgctgctcog aggcgcgctt gttcccact cggtcttcc ctttaacttc 780  
 caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccagcca tcagtgacca ctatccagtg 840  
 gaggtgatgc tgaaagatct cgagcccaa tcttctgaca aaactcacac atgtccaccg 900  
 tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 960  
 gacaccctca tgatctcccg gaccctgag gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac 1020  
 gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 1080  
 acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcacctc 1140  
 ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc 1200  
 ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1260  
 tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1320  
  
 gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1380  
 aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1440  
 aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1500  
 catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ctctgtctcc gggtaaatga 1560  
 taatctaga 1569

<210> 120  
 <211> 1641  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

10

<400> 120

ES 2 626 000 T3

gtaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60  
 ccagatacca cgggtctgaa gatcgcagcc ttcaacatcc agacatttgg ggagaccaag 120  
 atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc 180  
 ctggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc 240  
 aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc 300  
 tataaggagc gctacctggt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggt ggacagctac 360  
 tactacgatg atggctgca gccctgcagg aacgacacct tcaaccgaga gccattcatt 420  
 gtcaggttct tctccgggtt cacagaggtc agggagtgtt ccattgttcc cctgcatgcg 480  
 gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa 540  
 gagaaatggg gcttggagga cgtcatgttg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat 600  
 gtgagacctt cccagtggtc atccatccgc ctgtggacaa gccccacctt ccagtggctg 660  
 atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgtg 720  
 gttgcaggga tgctgctccg aggcgcctgt gttcccgact cggctcttcc ctttaacttc 780  
 caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccagcca tcagtgacca ctatccagtg 840  
 gaggtgatgc tgaagatct ctccggagga ggtggctcag gtggtggagg atctggagga 900  
 ggtgggagtg gtggaggtgg ttctaccggt ctcgagccca aatcttctga caaaactcac 960  
 acatgtccac cgtgccacgc acctgaactc ctggggggac cgtcagtctt cctcttcccc 1020  
 ccaaaaacca aggacacctt catgatctcc cggacccttg aggtcacatg cgtggtggtg 1080  
 gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1140  
 cataatgcca agacaaagcc gggggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1200  
 gtctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc 1260  
 aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1320  
 gaaccacagg tgtaaccctt gccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1380  
 ctgacctgcc tggtaaaagg cttctatccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1440  
 gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1500  
 ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1560  
 tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctctctgtct 1620  
 ccgggtaaat gataatctag a 1641

5 <210> 121  
 <211> 1656  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 121

ES 2 626 000 T3

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60  
 ccagatacca cgggtctgaa gatcgcagcc ttcaacatcc agacatttgg ggagaccaag 120  
 atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc 180  
 ctggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc 240  
 aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc 300  
 tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctcgggt ggacagctac 360  
 tactacgatg atggctgca gccctgcagg aacgacacct tcaaccgaga gccattcatt 420  
 gtcaggttct tctcccgtt cacagaggtc agggagtttg ccattgttcc cctgcatgcg 480  
 gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa 540  
 gagaaatggg gcttggagga cgtcatgttg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat 600  
 gtgagaccct cccagtggtc atccatccgc ctgtggacaa gccccacctt ccagtggctg 660  
 atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgtg 720  
 gttgcaggga tgctgctccg aggcgcctgt gttcccgaact cggctcttcc ctttaacttc 780  
 caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccaagcca tcagtacca ctatccagtg 840  
 gaggtgatgc taaaagatct ctccggagga ggtggctcag gtgggtggagg atctggagga 900  
 ggtggctcag gtgggtggagg atctggagga ggtgggagta ccggtctcga gcccaaactc 960  
 tctgacaaaa ctcacacatg tccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca 1020  
 gtcttctct tcccccaaaa aoccaaggac accctcatga tctcccggac cctgaggtc 1080  
 acatgcgtgg tgggtggact gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg 1140  
 gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta caacagcacg 1200  
 taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac 1260  
  
 aagtgcaagg tctccaacaa agccctccca gccccatcg agaaaaccat ctccaaagcc 1320  
 aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga tgagctgacc 1380  
 aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg 1440  
 gagtgggaga gcaatgggca gccggagAAC aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac 1500  
 tccgacggct ctttcttct ctacagcaag ctaccctggg acaagagcag gtggcagcag 1560  
 gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggtctctgc acaaccacta cacgcagaag 1620  
 agcctctctc tgtctccggg taaatgataa tctaga 1656

<210> 122  
 <211> 1650  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

10

<400> 122

ES 2 626 000 T3

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60  
 ccagatacca cgggtctgaa gatogcagcc ttcaacatcc agacatttgg ggagaccaag 120  
 atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc 180  
 ctggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc 240  
 aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc 300  
 tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggt ggacagctac 360  
 tactacgatg atggctgcga gccctgcagg aacgacacct tcaaccgaga gccattcatt 420  
 gtcaggttct tctcccgggt cacagaggtc agggagtttg ccattgttcc cctgcatgcg 480  
 gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa 540  
 gagaaatggg gcttggagga cgtcagtgtg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat 600  
 gtgagaccct cccagtggtc atccatccgc ctgtggacia gccccacctt ccagtggctg 660  
 atccccgaca ggcctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgctg 720  
 gttgcagggg tgctgctccg aggcgcctgt gttcccgact cggctcttcc ctttaacttc 780  
 caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccaagcca tcagtgacca ctatccagtg 840  
 gaggtgatgc tgaagatct ctccggagga ggtggctcag gtggtggagg atctggagga 900  
 ggtggctcag gtggtggagg atctggagga ggtgggagtc tcgagcccaa atcttctgac 960  
 aaaactcaca catgtccacc gtgcccagca cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc 1020  
 ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc 1080  
 gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactgta cgtggacggc 1140  
 gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 1200  
  
 gtggtcagcg tcctcacct cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 1260  
 aaggtctcca acaaagccct cccagcccc atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg 1320  
 cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggatgagct gaccaagaac 1380  
 caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1440  
 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccagc ctcccgtgct ggactccgac 1500  
 ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1560  
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacagca gaagagcctc 1620  
 tctctgtctc cgggtaaatg ataatctaga 1650

5 <210> 123  
 <211> 1569  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

ES 2 626 000 T3

<400> 123

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tectcctgct actctggctc	60
ccagatacca ccggtctgaa gatogcagcc ttcaacatcc agacatttgg ggagaccaag	120
atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc	180
ctggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc	240
aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc	300
tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggt ggacagctac	360
tactacgatg atggctgcca gccctgcagg aacgcacact tcaaccgaga gccattcatt	420
gtcaggttct tctcccgtt cacagaggtc agggagtttg ccattgttcc cctgcatgcg	480
gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa	540
gagaaatggg gcttggagga cgtcatgttg atgggcgact tcaatgoggg ctgcagctat	600
gtgagaccct cccagtggtc atccatccgc ctgtggaaa gccccacctt ccagtggctg	660
atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgtg	720
gttgcaggga tgctgctccg agggcccggt gttcccgact cggctcttcc ctttaacttc	780
caggctgect atggcctgag tgaccaactg gcccaagcca tcagtgacca ctatccagtg	840
gaggtgatgc tgaaagatct cgagcccaaa tcttctgaca aaactcacac atgtccaccg	900
tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag	960
gacaccctca tgatctcccg gaccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac	1020
gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag	1080
acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcacgctc	1140
ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc	1200
ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg	1260
tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgctg	1320
gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag	1380
aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc	1440
aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg	1500
catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ctctgtctcc gggtaaatga	1560
taatctaga	1569

5

<210> 124  
 <211> 1173  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

10

<220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

15

<400> 124

ES 2 626 000 T3

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60  
 ccagatacca cgggtaagga atcccgggcc aagaaattcc agcggcagca tatggactca 120  
 gacagttccc ccagcagcag ctccacctac tgtaaccaa tgatgaggcg ccggaatatg 180  
 acacaggggc ggtgcaaacc agtgaacacc tttgtgcacg agcccctggt agatgtccag 240  
 aatgtctgtt tccaggaaaa ggtcacctgc aagaacgggc agggcaactg ctacaagagc 300  
 aactccagca tgcaatcac agactgccgc ctgacaaaag actccaggta cccaactgt 360  
 gcataccgga ccagcccga ggagagacac atcattgtgg cctgtgaagg gagcccatat 420  
 gtgccagtcc actttgatgc ttctgtggag gactctacag atctcgagcc caaatcttct 480  
 gacaaaactc acacatgtcc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 540  
 ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 600  
 tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 660  
 ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 720  
 cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 780  
 tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 840  
 gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag 900  
 aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 960  
 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgctcccgt gctggactcc 1020  
 gacggctcct tcttctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1080  
 aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1140  
 ctctctctgt ctccgggtaa atgataatct aga 1173

5 <210> 125  
 <211> 1245  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 125



ES 2 626 000 T3

gttaagcttg ccacatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60  
 ccagatacca ccggttaagga atcccgggcc aagaaattcc agcggcagca tatggactca 120  
 gacagttccc ccagcagcag ctccacctac tgtaaccaa tgatgaggcg ccggaatag 180  
 acacaggggc ggtgcaaacc agtgaacacc tttgtgcacg agcccctggt agatgtccag 240  
 aatgtctggt tccaggaaaa ggtcacctgc aagaacgggc agggcaactg ctacaagagc 300  
 aactccagca tgcacatcac agactgccgc ctgacaaacg gctccaggta ccccaactgt 360  
 gcataccgga ccagcccga ggagagacac atcattgtgg cctgtgaagg gagcccatat 420  
 gtgccagtcc actttgatgc ttctgtggag gactctacag atctctccgg aggaggtggc 480  
 tcaggtggtg gaggatctgg aggaggtggg agtgggtggag gtggttctac cggctctcag 540  
 cccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgt ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 600  
 ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 660  
 cctgaggtca catgctggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 720  
 tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaca agccgcggga ggagcagtac 780  
 aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 840  
 aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc 900  
 tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgggat 960  
 gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcttggtea aaggctteta tcccagcgac 1020  
 atcgccgtgg agtgggagag caatgggag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1080  
 gtgctggact ccgacggctc cttcttctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1140  
 tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1200  
 acgcagaaga gcctctctct gtctccgggt aatgataat ctaga 1245

<210> 126  
 <211> 1254  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

10

<400> 126

ES 2 626 000 T3

gtaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc	60
ccagatacca ccggttaagga atcccgggccc aagaaattcc agcggcagca tatggactca	120
gacagttccc ccagcagcag ctccacctac tgtaacccaaa tgatgaggcg ccggaatatg	180
acacaggggc ggtgcaaacc agtgaacacc tttgtgcacg agcccctggt agatgtccag	240
aatgtctggt tccaggaaaa ggtcacctgc aagaacgggc agggcaactg ctacaagagc	300
aactccagca tgcacatcac agactgccgc ctgacaaaacg gctccaggta ccccaactgt	360
gcataccgga ccagcccga ggagagacac atcattgtgg cctgtgaagg gagcccatat	420
gtgccagtcc actttgatgc ttctgtggag gactctacag atctctccgg aggaggtggc	480
tcaggtggtg gaggatctgg aggaggtggc tcaggtggtg gaggatctgg aggaggtggg	540
agtctcgagc ccaaactctc tgacaaaact cacacatgtc cacctgccc agcacctgaa	600
ctcctggggg gaccgtcagt ctctctctc cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc	660
tcccggacc ctaggtcac atgctgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc	720
aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag	780
gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg	840
ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaaag ccctcccagc ccccatcgag	900
aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca	960
tcccgggatg agctgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gctgtgtcaa aggtctctat	1020
cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc	1080
acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttctct acagcaagct caccgtggac	1140
aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac	1200
aaccactaca cgcagaagag cctctctctg tctccgggta aatgataatc taga	1254

<210> 127  
 <211> 1173  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

10

<400> 127

ES 2 626 000 T3

```

gttaagcttg ccaccatgga aaccccageg cagctttctt tectcctgct actctggctc      60
ccagatacca ccggttaagga atcccgggcc aagaaattcc agcggcagca tatggactca      120
gacagttccc ccagcagcag ctccacctac tgtaaccaa tgatgaggcg ccggaatatg      180
acacaggggc ggtgcaaacc agtgaacacc tttgtgcacg agcccctggt agatgtccag      240
aatgtctggt tccaggaaaa ggtcacctgc aagaacgggc agggcaactg ctacaagagc      300

aactccagca tgcacatcac agactgccgc ctgacaaacg gctccaggta ccccaactgt      360
gcataccgga ccagcccga ggagagacac atcattgtgg cctgtgaagg gagcccatat      420
gtgccagtcc actttgatgc ttctgtggag gactctacag atctcgagcc caaatcttct      480
gacaaaactc acacatgtcc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc      540
ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca      600
tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac      660
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtaca cagcacgtac      720
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag      780
tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa      840
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag      900
aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag      960
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc     1020
gacggctcct tcttctctta cagcaagctc accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg     1080
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc     1140
ctctctctgt ctccgggtaa atgataatct aga                                     1173

```

<210> 128  
 <211> 945  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

10

<400> 128

ES 2 626 000 T3

atgggctcac agaccctgcc ccatgggtcac atgcagaccc tcctcttctt agacctggaa	60
gccactggcc tgccttcgtc tgggccgaa gtcacagagc tgtgcctgct ggctgtccac	120
agacgtgctc tggagaacac ttocatttct cagggacatc cacctccagt gccagaccg	180
ccccgtgtgg tggacaagct ctctctgtgc attgctccag ggaaagcctg tagccctggg	240
gccagtgaga tcacaggtct gagcaaagct gagctggaag tacaggggag tcaacgcttc	300
gatgacaacc tggccatcct gctccgagcc ttctgcagc gccagccaca gccttgctgc	360
cttgtggcac acaacgggtga ccgctatgac tttcctctgc tccagacaga gcttgctagg	420
ctgagcactc ccagtcctct agatgggtacc ttctgtgtgg acagcatcgc tgccctaaag	480
gccttggaac aagctagcag cccctcaggg aatggttcga ggaaaagcta cagcctgggc	540
agcatctaca cccgcctgta ctggcaagca ccgacagact cacatactgc tgaaggtgat	600
gttctaaccg tgctcagcat ctgtcagtg aagccacagg ccctactgca gtgggtggac	660
gaacatgcc gcccttttag caccgtcaag cccatgtacg gcactccggc taccactgga	720
acaaccaacc taaggccaca tgctgccaca gctactacac ccctggccac agccaatgga	780
agtcccagca atggcaggag caggcgacct aagagtctc ctccagagaa ggtcccagaa	840
gccccatcac aggaggggct gctggcccca ctgagcctgc tgaccctcct gaccttgga	900
atagccactc tgatggact ctctctggcc tcacctgggc agtaa	945

<210> 129

<211> 735

5 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 129

ES 2 626 000 T3

atgggctcac agaccctgcc ccatgggtcac atgcagaccc tcatcttctt agacctggaa 60  
 gccactggcc tgccttcgtc tgggcccga gtcacagagc tgtgctgct ggctgtccac 120  
 agacgtgctc tggagaacac ttccatttct cagggacatc cacctccagt gccagaccg 180  
 ccccggtgtg tggacaagct ctctctgtgc attgctccag ggaaagcctg tagccctggg 240  
 gccagtgaga tcacaggtct gagcaaagct gagctggaag tacaggggcg tcaacgcttc 300  
 gatgacaacc tggccatcct gctccgagcc ttctctgcgc gccagccaca gccttgctgc 360  
 cttgtggcac acaacgggtga ccgctatgac ttctctctgc tccagacaga gcttgctagg 420  
 ctgagcactc ccagtcccct agatgggtacc ttctgtgtgg acagcatcgc tgcctaaag 480  
 gccttggaac aagctagcag cccctcaggg aatggttcga ggaaaagcta cagcctgggc 540  
 agcatctaca ccgcctgta ctggcaagca ccgacagact cacatactgc tgaaggtgat 600  
 gttctaacc tgctcagcat ctgtcagtg aagccacagg ccctactgca gtgggtggac 660  
 gaacatgcc ggcccttag caccgtcaag cccatgtacg gcactccggc taccactgga 720  
 acaacagatc tcgag 735

<210> 130  
 <211> 1593  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

10

<400> 130

aagcttgcca ccatggaaac cccagcgcag cttctcttcc tcttgetact ctggctccca 60  
 gataccaccg gtatgggtc acagaccctg ccccatggtc acatgcagac cctcatcttc 120  
 ttagacctgg aagccactgg cctgccttcg tctggcccg aagtcacaga gctgtgcctg 180  
 ctggctgtcc acagacgtgc tctggagaac acttccattt ctcagggaca tccacctcca 240  
 gtgcccagac cgccccgtgt ggtggacaag ctctctctgt gcattgctcc agggaaagcc 300

ES 2 626 000 T3

tgtagccctg gggccagtga gatcacaggt ctgagcaaag ctgagctgga agtacagggg	360
cgtaaacgct tcgatgacaa cctggccatc ctgctccgag ccttcctgca gcgccagcca	420
cagccttgct gccttggtgc acacaacggg gaccgctatg actttcctct gctccagaca	480
gagcttgcta ggctgagcac tcccagtccc ctagatggta ccttctgtgt ggacagcatc	540
gctgcctaa aggccttga acaagctagc agcccctcag ggaatggtc gaggaaaagc	600
tacagcctgg gcagcatcta caccgcctg tactggcaag caccgacaga ctacatact	660
gctgaagggtg atgttctaac cctgctcagc atctgtcagt ggaagccaca ggccctactg	720
cagtgggtgg acgaacatgc cgggcccttt agcacctgca agcccatgta cggcactccg	780
gctaccactg gaacaacaga tctctccgga ggaggtggct caggtggtgg aggatctgga	840
ggaggtggct cagggagtgg tggaggtggg tctaccggtc tcgagcccag aggtcccaca	900
atcaagccct ctccctccatg caaatgccca gcacctaac tcttggtggtg atcatccgtc	960
ttcatcttcc ctccaaagat caaggatgta ctcatgatct ccctgagccc catggtcaca	1020
tgtgtggtgg tggatgtgag cgaggatgac ccagacgtcc agatcagctg gtttgtgaac	1080
aacgtggaag tacacacagc tcagacacaa acccatagag aggattaca cagtactctc	1140
cgggtggtca gtgccctccc catccagcac caggactgga tgagtggcaa ggagttcaaa	1200
tgctcgggtca acaacaaaga cctcccagcg tccatcgaga gaaccatctc aaaaccacaga	1260
gggccagtaa gagctccaca ggtatatgtc ttgcctccac cagcagaaga gatgactaag	1320
aaagagttca gtctgacctg catgatcaca ggcttcttac ctgccgaaat tgctgtggac	1380
tggaccagca atgggcttac agagcaaac tacaagaaca ccgcaacagt cctggactct	1440
gatggttctt acttcatgta cagcaagctc agagtacaaa agagcacttg ggaaagagga	1500
agtcttttcg cctgctcagt ggtccacgag ggtctgcaca atcaccttac gactaagagc	1560
ttctctcggg ctccgggtaa atgataatct aga	1593

<210> 131  
 <211> 1596  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

10

<400> 131

ES 2 626 000 T3

aagcttgcca ccatggaaac cccagcgcag cttctcttcc tccctgctact ctggetecca 60  
gataccaccg gtatgggctc acagaccctg ccccatggtc acatgcagac cctcatcttc 120  
ttagacctgg aagccactgg cctgccttcc tctcggcccg aagtcacaga gctgtgcctg 180  
ctggctgtcc acagacgtgc tctggagaac acttccattt ctcagggaca tccacctcca 240  
gtgcccagac cgcctcgtgt ggtggacaag ctctctctgt gcattgctcc agggaaagcc 300  
tgtagccctg gggccagtga gatcacaggt ctgagcaaag ctgagctgga agtacagggg 360  
cgtcaacgct tcgatgacaa cctggccatc ctgctccgag ccttcctgca gcgccagcca 420  
cagccttgct gccttgtggc acacaacggg gaccgctatg actttcctct gctccagaca 480  
gagcttgcta ggctgagcac tcccagtccc ctagatggta ccttctgtgt ggacagcatc 540  
gctgccctaa aggccttggg acaagctagc agcccctcag ggaatgggtc gaggaaaagc 600  
tacagcctgg gcagcatcta caccgcctg tactggcaag caccgacaga ctacatact 660  
gotgaagggt atgttctaac cctgctcagc atctgtcagt ggaagccaca ggccctactg 720  
cagtggtggt acgaacatgc ccggccctt agcacctgca agcccatgta cggcactccg 780  
gctaccactg gaacaacaga tctctccgga ggaggtggct caggtggtgg aggatctgga 840  
ggaggtggct caggtggtgg aggatctgga ggaggtggga gtctcgagcc cagaggtccc 900  
acaatcaagc cctctcctcc atgcaaagc ccagcaccta acctcttggg tggatcatcc 960  
gtcttcatct tccctccaaa gatcaaggat gtactcatga tctccctgag ccccatggtc 1020  
acatgtgtgg tgggtgatgt gagcgaggat gaccagacg tccagatcag ctggtttgtg 1080  
aacaacgtgg aagtacacac agctcagaca caaacccata gagaggatta caacagtact 1140  
ctccgggtgg tcagtgcctt ccccatccag caccaggact ggatgagtgg caaggagttc 1200  
aaatgctcgg tcaacaacaa agacctcca gctccatcg agagaacct ctcaaaacct 1260  
agagggccag taagagctcc acaggtatat gtcttgctc caccagcaga agagatgact 1320  
aagaaagagt tcagtctgac ctgcatgatc acaggttct tacctgccga aattgctgtg 1380  
gactggacca gcaatggcg tacagagcaa aactacaaga acaccgcaac agtccctggac 1440  
tctgatggtt ctacttcat gtacagcaag ctcagagtac aaaagagcac ttgggaaaga 1500  
ggaagtcttt tcgcctgctc agtgggtccac gagggtctgc acaatcacct tacgactaag 1560  
agcttctctc ggactccggg taaatgataa tctaga 1596

<210> 132  
<211> 57  
<212> ADN  
<213> Secuencia Artificial

5

<220>  
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

10

<400> 132  
gtcgacggcg cggcccgag ccccgtaac gtgagcagcc ccagcgtgca ggatc 57

<210> 133  
<211> 2328  
<212> ADN  
<213> Secuencia Artificial

5

<220>  
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

10

<400> 133



ES 2 626 000 T3

aagcttgcca ccatggaaac cccagcgcag cttctcttcc tcctgctact ctggctocca 60  
gataccaccg gtatgggctc acagaccctg ccccatggtc acatgcagac cctcatcttc 120  
ttagacctgg aagccactgg cctgccttcg tctcggcccc aagtcaacaga gctgtgcttg 180  
ctggctgtcc acagacgtgc tctggagaac acttccattt ctcagggaca tccacctcca 240  
gtgcccagac cgccccgtgt ggtggacaag ctctctctgt gcattgctcc agggaaagcc 300  
tgtagccctg gggccagtga gatcacaggt ctgagcaaag ctgagctgga agtacagggg 360  
cgtcaacgct tcgatgacaa cctggccatc ctgctccgag ccttctgca gcgccagcca 420  
cagccttgct gccttgtggc acacaacggt gaccgctatg actttctctt gctccagaca 480  
gagcttgcta ggctgagcac tcccagtcct ctagatggta ccttctgtgt ggacagcatc 540  
gctgccctaa aggccttggg acaagctagc agcccctcag ggaatggttc gaggaaaagc 600  
tacagcctgg gcagcatcta caccgcctg tactggcaag caccgacaga ctacatact 660  
gctgaagggt atgttctaac cctgctcagc atctgtcagt ggaagccaca ggcctactg 720  
cagtgggtgg acgaacatgc ccggcccttt agcaccgtca agcccatgta cggcactccg 780  
gctaccactg gaacaacaga tctcatgggc tcacagacc tgccccatgg tcacatgcag 840  
accctcatct tcttagacct ggaagccact ggctgcctt cgtctcggcc cgaagtcaca 900  
gagctgtgcc tgctggctgt ccacagacgt gctctggaga acacttccat ttctcagggg 960  
catccacctc cagtgccag accgcccctg gtggtggaca agctctctct gtgcattgct 1020  
ccagggaaag cctgtagccc tggggccagt gagatcacag gtctgagcaa agctgagctg 1080  
gaagtacagg ggcgtcaacg cttcgatgac aacctggcca tcctgctccg agccttctg 1140  
cagcgcagc cacagccttg ctgccttgtg gcacacaacg gtgaccgcta tgactttct 1200  
ctgctccaga cagagcttgc taggctgagc actcccagtc ccctagatgg taccttctgt 1260  
gtggacagca tcgctgccct aaaggccttg gaacaagcta gcagccctc agggaaatgg 1320  
tcgaggaaaa gctacagcct gggcagcatc tacaccgcc tgtactggca agcaccgaca 1380  
gactcacata ctgctgaagg tgatgttcta accctgctca gcatctgtca gtggaagcca 1440  
caggccctac tgcagtgggt ggacgaacat gcccgccct ttagcaccgt caagccatg 1500  
tacggcactc cggctaccac tggaaacaac gatctctccg gaggaggtgg ctcaggtgg 1560  
ggaggatctg gaggaggtgg ctcaggtgg ggaggatctg gaggaggtgg gactctogag 1620  
cccagaggtc ccacaatcaa gccctctct ccatgcaaat gccagcacc taacctctg 1680  
ggtgatcat ccgtcttcat ctccctcca aagatcaagg atgtactcat gatctcctg 1740  
agcccatgg tcacatgtgt ggtggtgat gtgagcgagg atgaccaga cgtccagatc 1800  
agctggtttg tgaacaacgt ggaagtacac acagctcaga cacaaacca tagagaggat 1860

ES 2 626 000 T3

```
tacaacagta ctctcgggt ggtcagtgcc ctccccatcc agcaccagga ctggatgagt 1920
ggcaaggagt tcaaatgctc ggtcaacaac aaagacctcc cagcgtccat cgagagaacc 1980
atctcaaaac ccagagggcc agtaagagct ccacaggtat atgtcttgcc tccaccagca 2040
gaagagatga ctaagaaaga gttcagtctg acctgcatga tcacaggett cttacctgcc 2100
gaaattgctg tggactggac cagcaatggg cgtacagagc aaaactaaa gaacaccgca 2160
acagtcttg actctgatgg ttcttacttc atgtacagca agctcagagt acaaaagagc 2220
acttgggaaa gaggaagtct tttcgctgc tcagtgggtcc acgaggtct gcacaatcac 2280
cttacgacta agagcttctc tcggactccg ggtaaatgat aatctaga 2328
```

<210> 134

<211> 1749

5

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

10

<400> 134

ES 2 626 000 T3

aagcttgcca ccatggaaac cccagcgcag cttctcttcc tcctgctact ctggctccca 60  
gataccaccg gtatgggccc tggagctcgc agacagggca ggattgtgca ggggaaggcct 120  
gagatgtgct tctgcccacc ccctacccca ctccctcccc ttcggatctt aacctgggc 180  
actcacacac ccaccccatg ctccctctca ggctcagcag caggtacgta cccaacctg 240  
ggctcgcagg ccctgcccc ggggcccctg cagaccctca tctttttcga catggaggcc 300  
actggcttgc ccttctccca gcccaaggtc acggagctgt gcctgctggc tgtccacaga 360  
tgtgccttgg agagcccccc cacctctcag gggccacctc ccacagtcc tccaccaccg 420  
cgtgtggtag acaagctctc cctgtgtgtg gctccgggga aggctgcag ccctgcagcc 480  
agcgagatca caggtctgag cacagctgtg ctggcagcgc atgggcgtca atgttttgat 540  
gacaacctgg ccaacctgct cctagccttc ctgoggcgcc agccacagcc ctggtgcctg 600  
gtggcacaca atggtgaccg ctacgacttc ccctgctcc aagcagagct ggctatgctg 660  
ggcctcacca gtgctctgga tgggaccttc tgtgtggata gcatcactgc gctgaaggcc 720  
ctggagcgag caagcagccc ctcagaacac ggcccaagga agagctacag cctaggcagc 780  
atctacactc gcctgtatgg gcagtcacct ccagactcgc acacggctga gggtgatgtc 840  
ctggccctgc tcagcatctg tcagtggaga ccacaggccc tgctgcggtg ggtggatgct 900  
cacgccaggc ctttcggcac catcaggccc atgtatgggg tcacagcttc tgctaggacc 960  
aaagatctct ccggaggagg tggctcaggt ggtggaggat ctggaggagg tgggagtgg 1020  
ggaggtgggt ctaccggtct cgagcccaa tcttctgaca aaactcacac atgtccaccg 1080  
tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 1140  
gacaccctca tgatctccc gaccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac 1200  
gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaa 1260  
acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 1320  
ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctcaa caaagcctc 1380  
ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1440  
tacaccctgc ccccatccc ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1500  
gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1560  
aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1620  
aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1680  
catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ctctgtctcc gggtaaata 1740  
taatctaga 1749

<210> 135  
<211> 1758  
<212> ADN  
<213> Secuencia Artificial

ES 2 626 000 T3

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 135

5

```

aagcttgcca ccatggaac cccagcgcag cttctcttcc tcctgctact ctggctccca      60
gataccaccg gtatgggcc tggagctcgc agacagggca ggattgtgca gggaaggcct      120
gagatgtgct tctgcccacc ccctacccca ctccctcccc ttcggatctt aacactgggc      180
actcacacac ccaccccatg ctctctcca ggctcagcag caggtacgta cccaaccatg      240
ggctcgcagg ccctgcccc ggggcccatg cagaccctca tctttttcga catggaggcc      300
actggcttgc cttctccca gcccaggtc acggagctgt gcctgctggc tgtccacaga      360
tgtgccctgg agagcccccc cacctctcag gggccacctc ccacagttcc tccaccaccg      420
cgtgtggtag acaagctctc cctgtgtgtg gctccgggga aggcctgcag ccctgcagcc      480
agcgagatca caggtctgag cacagctgtg ctggcagcgc atggggtca atgttttgat      540
gacaacctgg ccaacctgct cctagccttc ctgcggcgcc agccacagcc ctggtgcctg      600
gtggcacaca atggtgaccg ctacgacttc ccctgctcc aagcagagct ggctatgctg      660
ggcctcacca gtgctctgga tggcgccttc tgtgtggata gcatcactgc gctgaaggcc      720
ctggagcgag caagcagccc ctcagaacac ggcccaggga agagctacag cctaggcgagc      780
atctacactc gcctgtatgg gcagtccctc ccagactcgc acacggctga ggtgatgtc      840
ctggccctgc tcagcatctg tcagtggaga ccacaggccc tgctgcgggtg ggtggatgct      900
cacgccaggc ctttcggcac catcaggccc atgtatgggg tcacagcctc tgctaggacc      960
aaagatctct ccggaggagg tggctcaggt ggtggaggat ctggaggagg tggctcaggt     1020
ggtggaggat ctggaggagg tgggagtctc gagccc aaat cttctgacaa aactcacaca     1080
tgtccaccgt gcccagcacc tgaactcctg gggggaccgt cagtcttctc cttcccccca     1140
aaacccaagg acaccctcat gatctcccg gaccctgagg tcacatgctg ggtggtggac     1200
gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat     1260
aatgccaaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc     1320
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggtgaat ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac     1380
aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaggga gccccgagaa     1440
ccacaggtgt acaccctgcc ccatcccg gtagagctga ccaagaacca ggtcagcctg     1500
acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg     1560
cagccggaga acaactacaa gaccacgct cccgtgctgg actccgacg ctccttcttc     1620
ctctacagca agctcacctg ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc     1680
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc tctgtctccg     1740
ggtaaagtat aatctaga                                     1758

```

<210> 136

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

10

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

5 <400> 136

**Asp Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly**  
 1 5 10 15

**Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Gly Leu Glu**  
 20 25

<210> 137

10 <211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 137

**Asp Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly**  
 1 5 10 15

**Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Gly Leu Glu**  
 20 25 30

20 <210> 138

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

25 <220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 138

30 <210> 138

**Asp Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly**  
 1 5 10 15

**Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu**  
 20 25 30

<210> 139

35 <211> 262

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

40 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 139

ES 2 626 000 T3

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

ES 2 626 000 T3

Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp  
 145 150 155 160

Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser  
 165 170 175

Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro  
 180 185 190

Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro  
 195 200 205

Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg  
 210 215 220

Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala  
 225 230 235 240

Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro  
 245 250 255

Val Glu Val Met Leu Lys  
 260

<210> 140  
 <211> 262  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 140

ES 2 626 000 T3

Asp Ile Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr  
 1 5 10 15

Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser  
 20 25 30

Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu Thr  
 35 40 45

Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro Asp Thr  
 50 55 60

Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr Lys Glu  
 65 70 75 80

Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val Asp Ser  
 85 90 95

Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly Asn Asp Thr Phe Asn  
 100 105 110



ES 2 626 000 T3

Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu Val Arg  
 115 120 125

Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala  
 130 135 140

Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp  
 145 150 155 160

Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser  
 165 170 175

Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro  
 180 185 190

Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro  
 195 200 205

Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg  
 210 215 220

Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala  
 225 230 235 240

Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro  
 245 250 255

Val Glu Val Met Leu Lys  
 260

- <210> 141
- <211> 262
- 5 <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial
- <220>
- 10 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético
- <400> 141

ES 2 626 000 T3

Asp Ile Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr  
1 5 10 15

Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser  
20 25 30

Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu Thr  
35 40 45

Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro Asp Thr  
50 55 60

ES 2 626 000 T3

Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr Lys Glu  
65 70 75 80

Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val Asp Ser  
85 90 95

Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly Asn Asp Thr Phe Asn  
100 105 110

Arg Glu Pro Phe Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu Val Arg  
115 120 125

Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala  
130 135 140

Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp  
145 150 155 160

Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser  
165 170 175

Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro  
180 185 190

Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro  
195 200 205

Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg  
210 215 220

Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala  
225 230 235 240

Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro  
245 250 255

Val Glu Val Met Leu Lys  
260

<210> 142  
<211> 265  
5 <212> PRT  
<213> Secuencia Artificial

<220>  
10 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 142

Thr Gly Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr



<210> 143  
<211> 265  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 143

ES 2 626 000 T3

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

ES 2 626 000 T3

225 230 235 240

Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro  
245 250 255

Val Glu Val Met Leu Lys Asp Leu Glu  
260 265

<210> 144  
<211> 265  
<212> PRT  
<213> Secuencia Artificial

5

<220>  
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

10

<400> 144

Thr Gly Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr  
1 5 10 15

Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser  
20 25 30

Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu Thr  
35 40 45

Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro Asp Thr  
50 55 60

Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr Lys Glu  
65 70 75 80

Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val Asp Ser  
85 90 95

Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly Asn Asp Thr Phe Asn  
100 105 110

Arg Glu Pro Phe Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu Val Arg  
115 120 125

Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala  
130 135 140

Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp  
145 150 155 160

Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser  
165 170 175

ES 2 626 000 T3

Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro  
 180 185 190

Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro  
 195 200 205

Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg  
 210 215 220

Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala  
 225 230 235 240

Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro  
 245 250 255

Val Glu Val Met Leu Lys Asp Leu Glu  
 260 265

<210> 145  
 <211> 234  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 145



ES 2 626 000 T3

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

<210> 146  
 <211> 150  
 <212> PRT

ES 2 626 000 T3

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

5

<400> 146

Val Asp Gly Ala Ser Ser Pro Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln  
1 5 10 15

Asp Ile Pro Ser Leu Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg  
20 25 30

Gln His Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys  
35 40 45

Asn Gln Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro  
50 55 60

Val Asn Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys  
65 70 75 80

Phe Gln Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys  
85 90 95

Ser Asn Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Asp Ser  
100 105 110

Arg Tyr Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile  
115 120 125

Ile Val Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala  
130 135 140

Ser Val Glu Asp Ser Thr  
145 150

10

<210> 147

<211> 280

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

15

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 147

ES 2 626 000 T3

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly  
20 25 30

Glu Thr Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile  
35 40 45

Leu Ser Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His  
50 55 60

Leu Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro  
65 70 75 80

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr  
85 90 95

Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val  
100 105 110

Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly Asn Asp Thr  
115 120 125

Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu  
130 135 140

Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala  
145 150 155 160

Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu  
165 170 175

Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly

ES 2 626 000 T3

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

<210> 148  
 <211> 305  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

10

<400> 148

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

ES 2 626 000 T3

Val Lys Arg Ser Tyr His Tyr His Asp Tyr Gln Asp Gly Asp Ala Asp  
 115 120 125

Val Phe Ser Arg Glu Pro Phe Val Val Trp Phe Gln Ser Pro His Thr  
 130 135 140

Ala Val Lys Asp Phe Val Ile Ile Pro Leu His Thr Thr Pro Glu Thr  
 145 150 155 160

Ser Val Lys Glu Ile Asp Glu Leu Val Glu Val Tyr Thr Asp Val Lys  
 165 170 175

His Arg Trp Lys Ala Glu Asn Phe Ile Phe Met Gly Asp Phe Asn Ala  
 180 185 190

Gly Cys Ser Tyr Val Pro Lys Lys Ala Trp Lys Asn Ile Arg Leu Arg  
 195 200 205

Thr Asp Pro Arg Phe Val Trp Leu Ile Gly Asp Gln Glu Asp Thr Thr  
 210 215 220

Val Lys Lys Ser Thr Asn Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Leu Arg Gly  
 225 230 235 240

Gln Glu Ile Val Ser Ser Val Val Pro Lys Ser Asn Ser Val Phe Asp  
 245 250 255

Phe Gln Lys Ala Tyr Lys Leu Thr Glu Glu Glu Ala Leu Asp Val Ser  
 260 265 270

Asp His Phe Pro Val Glu Phe Lys Leu Gln Ser Ser Arg Ala Phe Thr  
 275 280 285

Asn Ser Lys Lys Ser Val Thr Leu Arg Lys Lys Thr Lys Ser Lys Arg  
 290 295 300

Ser  
 305

<210> 149  
 <211> 152  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
  
 <400> 149

5

ES 2 626 000 T3

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

Leu Leu Val Leu Gly Trp Val Gln Pro Ser Leu Gly Lys Glu Ser Arg  
 20 25 30

Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser  
 35 40 45

Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr  
 50 55 60

Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val  
 65 70 75 80

Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly  
 85 90 95

Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys  
 100 105 110

Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser  
 115 120 125

Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val  
 130 135 140

Pro Val His Phe Asp Ala Thr Val  
 145 150

- <210> 150
- <211> 378
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial
- <220>
- <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético
- <400> 150

ES 2 626 000 T3

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Arg Glu Ser Ala Ala Gln Lys Phe Gln Arg Gln His  
 20 25 30

Met Asp Pro Asp Gly Ser Ser Ile Asn Ser Pro Thr Tyr Cys Asn Gln  
 35 40 45

Met Met Lys Arg Arg Asp Met Thr Asn Gly Ser Cys Lys Pro Val Asn  
 50 55 60

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Ala Asp Val Gln Ala Val Cys Ser Gln  
 65 70 75 80

Glu Asn Val Thr Cys Lys Asn Arg Lys Ser Asn Cys Tyr Lys Ser Ser  
 85 90 95

ES 2 626 000 T3

Ser Ala Leu His Ile Thr Asp Cys His Leu Lys Gly Asn Ser Lys Tyr  
100 105 110

Pro Asn Cys Asp Tyr Lys Thr Thr Gln Tyr Gln Lys His Ile Ile Val  
115 120 125

Ala Cys Glu Gly Asn Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Thr Val  
130 135 140

Leu Glu Pro Arg Gly Leu Thr Ile Lys Pro Ser Pro Pro Cys Lys Cys  
145 150 155 160

Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro  
165 170 175

Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys  
180 185 190

Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp  
195 200 205

Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg  
210 215 220

Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln  
225 230 235 240

His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Ser Val Asn Asn  
245 250 255

Lys Asp Leu Pro Ala Ser Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Arg Gly  
260 265 270

Pro Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Ala Glu Glu  
275 280 285

Met Thr Lys Lys Glu Phe Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Gly Phe Leu  
290 295 300

Pro Ala Glu Ile Ala Val Asp Trp Thr Ser Asn Gly Arg Thr Glu Gln  
305 310 315 320

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

Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Gln Lys Ser Thr Trp Glu Arg Gly Ser  
340 345 350



ES 2 626 000 T3

Leu Phe Ala Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His Leu Thr  
 355 360 365

Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys  
 370 375

5 <210> 151  
 <211> 660  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (637)..(637)  
 <223> Cualquier aminoácido

<400> 151

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His  
 20 25 30

Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln  
 35 40 45

Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn  
 50 55 60

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln  
 65 70 75 80

Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn  
 85 90 95

Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr  
 100 105 110

Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val  
 115 120 125

Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val  
 130 135 140

Glu Asp Ser Thr Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr  
 145 150 155 160

ES 2 626 000 T3

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
 165 170 175

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
 180 185 190

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val  
 195 200 205

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
 210 215 220

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val  
 225 230 235 240

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
 245 250 255

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
 260 265 270

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
 275 280 285

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
 290 295 300

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
 305 310 315 320

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
 325 330 335

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 340 345 350

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Gly Leu His  
 355 360 365

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val Asp  
 370 375 380

Gly Ala Ser Ser His Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile  
 385 390 395 400

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

Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser Arg Tyr

ES 2 626 000 T3

			420					425				430			
Asp	Ile	Ala	Leu	Val	Gln	Glu	Val	Arg	Asp	Ser	His	Leu	Thr	Ala	Val
		435					440					445			
Gly	Lys	Leu	Leu	Asp	Asn	Leu	Asn	Gln	Asp	Ala	Pro	Asp	Thr	Tyr	His
	450					455					460				
Tyr	Val	Val	Ser	Glu	Pro	Leu	Gly	Arg	Asn	Ser	Tyr	Lys	Glu	Arg	Tyr
465					470					475					480
Leu	Phe	Val	Tyr	Arg	Pro	Asp	Gln	Val	Ser	Ala	Val	Asp	Ser	Tyr	Tyr
				485					490					495	
Tyr	Asp	Asp	Gly	Cys	Glu	Pro	Cys	Gly	Asn	Asp	Thr	Phe	Asn	Arg	Glu
			500					505					510		
Pro	Ala	Ile	Val	Arg	Phe	Phe	Ser	Arg	Phe	Thr	Glu	Val	Arg	Glu	Phe
		515					520					525			
Ala	Ile	Val	Pro	Leu	His	Ala	Ala	Pro	Gly	Asp	Ala	Val	Ala	Glu	Ile
	530					535					540				
Asp	Ala	Leu	Tyr	Asp	Val	Tyr	Leu	Asp	Val	Gln	Glu	Lys	Trp	Gly	Ser
545					550					555					560
Glu	Asp	Val	Met	Leu	Met	Gly	Asp	Phe	Asn	Ala	Gly	Cys	Ser	Tyr	Val
			565						570					575	
Arg	Pro	Ser	Gln	Trp	Ser	Ser	Ile	Arg	Leu	Trp	Thr	Ser	Pro	Thr	Phe
			580					585					590		
Gln	Trp	Leu	Ile	Pro	Asp	Ser	Ala	Asp	Thr	Thr	Ala	Thr	Pro	Thr	His
		595					600					605			
Cys	Ala	Tyr	Asp	Arg	Ile	Val	Val	Ala	Gly	Met	Leu	Leu	Arg	Gly	Ala
	610					615					620				
Val	Val	Pro	Asp	Ser	Ala	Leu	Pro	Phe	Asn	Phe	Gln	Xaa	Ala	Tyr	Gly
625					630					635					640
Leu	Ser	Asp	Gln	Leu	Ala	Gln	Ala	Ile	Ser	Asp	His	Tyr	Pro	Val	Glu
				645					650					655	
Val	Met	Leu	Lys												
			660												

<210> 152  
<211> 660  
<212> PRT  
<213> Secuencia Artificial

5

<220>  
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

10

<400> 152

ES 2 626 000 T3

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His  
20 25 30

Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln  
35 40 45

Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn  
50 55 60

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln  
65 70 75 80

Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn  
85 90 95

Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr  
100 105 110

Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val  
115 120 125

Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val  
130 135 140

Glu Asp Ser Thr Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr  
145 150 155 160

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
165 170 175

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
180 185 190

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val  
195 200 205

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
210 215 220

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val



Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu  
 500 505 510  
 Pro Phe Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe  
 515 520 525  
 Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile  
 530 535 540  
 Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu  
 545 550 555 560  
 Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val  
 565 570 575  
 Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe  
 580 585 590  
 Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His  
 595 600 605  
 Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala  
 610 615 620  
 Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly  
 625 630 635 640  
 Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val Glu  
 645 650 655  
 Val Met Leu Lys  
 660

<210> 153  
 <211> 660  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

<220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 153

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





ES 2 626 000 T3

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
 305 310 315 320

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
 325 330 335

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 340 345 350

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Gly Leu His  
 355 360 365

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val Asp  
 370 375 380

Gly Ala Ser Ser His Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile  
 385 390 395 400

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

Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser Arg Tyr  
 420 425 430

Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu Thr Ala Val  
 435 440 445

Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro Asp Thr Tyr His  
 450 455 460

Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr Lys Glu Arg Tyr  
 465 470 475 480

Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val Asp Ser Tyr Tyr  
 485 490 495

Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu  
 500 505 510

Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe  
 515 520 525

Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile  
 530 535 540

Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu  
 545 550 555 560

ES 2 626 000 T3

Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val  
 565 570 575

Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe  
 580 585 590

Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His  
 595 600 605

Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala  
 610 615 620

Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly  
 625 630 635 640

Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val Glu  
 645 650 655

Val Met Leu Lys  
 660

<210> 154

<211> 514

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 154

ES 2 626 000 T3

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly  
 20 25 30

Glu Thr Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile  
 35 40 45

Leu Ser Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His  
 50 55 60

Leu Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro  
 65 70 75 80

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr  
 85 90 95

Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val  
 100 105 110

ES 2 626 000 T3

Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly Asn Asp Thr  
 115 120 125

Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu  
 130 135 140

Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala  
 145 150 155 160

Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu  
 165 170 175

Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly  
 180 185 190

Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr  
 195 200 205

Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala  
 210 215 220

Thr Pro Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu  
 225 230 235 240

Leu Arg Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln  
 245 250 255

Ala Ala Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His  
 260 265 270

Tyr Pro Val Glu Val Met Leu Lys Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp  
 275 280 285

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly  
 290 295 300

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
 305 310 315 320

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
 325 330 335

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 340 345 350

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
 355 360 365

ES 2 626 000 T3

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 370 375 380

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
 385 390 395 400

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
 405 410 415

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

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 435 440 445

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
 450 455 460

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
 465 470 475 480

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 485 490 495

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 500 505 510

Gly Lys

<210> 155  
 <211> 514  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

<220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 155

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly  
 20 25 30

Glu Thr Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile  
 35 40 45

Leu Ser Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His  
 50 55 60

ES 2 626 000 T3

Leu Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro  
 65 70 75 80  
 Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr  
 85 90 95  
 Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val  
 100 105 110  
 Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly Asn Asp Thr  
 115 120 125  
 Phe Asn Arg Glu Pro Phe Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu  
 130 135 140  
 Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala  
 145 150 155 160  
 Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu  
 165 170 175  
 Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly  
 180 185 190  
 Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr  
 195 200 205  
 Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala  
 210 215 220  
 Thr Pro Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu  
 225 230 235 240  
 Leu Arg Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln  
 245 250 255  
 Ala Ala Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His  
 260 265 270  
 Tyr Pro Val Glu Val Met Leu Lys Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp  
 275 280 285  
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly  
 290 295 300  
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
 305 310 315 320

ES 2 626 000 T3

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
 325 330 335

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 340 345 350

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
 355 360 365

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 370 375 380

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
 385 390 395 400

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
 405 410 415

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

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 435 440 445

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
 450 455 460

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
 465 470 475 480

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 485 490 495

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 500 505 510

Gly Lys

<210> 156  
 <211> 538  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

<220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 156

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
 1 5 10 15

ES 2 626 000 T3

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



ES 2 626 000 T3

Tyr Pro Val Glu Val Met Leu Lys Asp Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr  
 290 300

Gly Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
 305 310 315 320

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
 325 330 335

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
 340 345 350

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
 355 360 365

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
 370 375 380

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
 385 390 395 400

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
 405 410 415

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
 420 425 430

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu  
 435 440 445

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
 450 455 460

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
 465 470 475 480

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
 485 490 495

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
 500 505 510

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
 515 520 525

ES 2 626 000 T3

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
530 535

5 <210> 157  
<211> 543  
<212> PRT  
<213> Secuencia Artificial

10 <220>  
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético  
<400> 157

ES 2 626 000 T3

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly  
20 25 30

Glu Thr Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile  
35 40 45

Leu Ser Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His  
50 55 60

Leu Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro  
65 70 75 80

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr  
85 90 95

Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val  
100 105 110

Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Arg Asn Asp Thr  
115 120 125

Phe Asn Arg Glu Pro Phe Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu  
130 135 140

Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala  
145 150 155 160

Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu  
165 170 175

Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly  
180 185 190

Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr  
195 200 205

ES 2 626 000 T3

Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala  
 210 215 220

Thr Pro Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu  
 225 230 235 240

Leu Arg Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln  
 245 250 255

Ala Ala Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His  
 260 265 270

Tyr Pro Val Glu Val Met Leu Lys Asp Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 290 295 300

Gly Gly Gly Ser Thr Gly Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His  
 305 310 315 320

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 325 330 335

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 340 345 350

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 355 360 365

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 370 375 380

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 385 390 395 400

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 405 410 415

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 420 425 430

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 435 440 445

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 450 455 460

ES 2 626 000 T3

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
465 470 475 480

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
485 490 495

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
500 505 510

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
515 520 525

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
530 535 540

<210> 158

<211> 541

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 158

5

10

ES 2 626 000 T3

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly  
 20 25 30

Glu Thr Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile  
 35 40 45

Leu Ser Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His  
 50 55 60

Leu Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro  
 65 70 75 80

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr  
 85 90 95

Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val  
 100 105 110

Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Arg Asn Asp Thr  
 115 120 125

Phe Asn Arg Glu Pro Phe Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu  
 130 135 140

ES 2 626 000 T3

Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala  
 145 150 155 160

Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu  
 165 170 175

Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly  
 180 185 190

Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr  
 195 200 205

Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala  
 210 215 220

Thr Pro Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu  
 225 230 235 240

Leu Arg Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln  
 245 250 255

Ala Ala Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His  
 260 265 270

Tyr Pro Val Glu Val Met Leu Lys Asp Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 290 295 300

Gly Gly Gly Ser Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys  
 305 310 315 320

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
 325 330 335

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
 340 345 350

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
 355 360 365

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
 370 375 380

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
 385 390 395 400

ES 2 626 000 T3

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 405 410 415  
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 420 425 430  
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 435 440 445  
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 450 455 460  
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 465 470 475 480  
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 485 490 495  
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 500 505 510  
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 515 520 525  
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 530 535 540

<210> 159  
 <211> 514  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

<220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 159



ES 2 626 000 T3

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly  
20 25 30

Glu Thr Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile  
35 40 45

Leu Ser Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His  
50 55 60

Leu Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro  
65 70 75 80

ES 2 626 000 T3

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr  
 85 90 95

Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val  
 100 105 110

Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Arg Asn Asp Thr  
 115 120 125

Phe Asn Arg Glu Pro Phe Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu  
 130 135 140

Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala  
 145 150 155 160

Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu  
 165 170 175

Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly  
 180 185 190

Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr  
 195 200 205

Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala  
 210 215 220

Thr Pro Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu  
 225 230 235 240

Leu Arg Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln  
 245 250 255

Ala Ala Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His  
 260 265 270

Tyr Pro Val Glu Val Met Leu Lys Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp  
 275 280 285

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly  
 290 295 300

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
 305 310 315 320

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
 325 330 335

ES 2 626 000 T3

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
340 345 350

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
355 360 365

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
370 375 380

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
385 390 395 400

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
405 410 415

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

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
435 440 445

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
450 455 460

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
465 470 475 480

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
485 490 495

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
500 505 510

Gly Lys

<210> 160

<211> 382

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 160

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His  
20 25 30

ES 2 626 000 T3

Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln  
 35 40 45

Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn  
 50 55 60

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln  
 65 70 75 80

Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn  
 85 90 95

Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Asp Ser Arg Tyr  
 100 105 110

Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val  
 115 120 125

Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val  
 130 135 140

Glu Asp Ser Thr Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr  
 145 150 155 160

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
 165 170 175

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
 180 185 190

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val  
 195 200 205

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
 210 215 220

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val  
 225 230 235 240

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
 245 250 255

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
 260 265 270

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
 275 280 285

ES 2 626 000 T3

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
 290 295 300

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
 305 310 315 320

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
 325 330 335

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 340 345 350

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
 355 360 365

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 370 375 380

<210> 161

<211> 406

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 161

ES 2 626 000 T3

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His  
 20 25 30

Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln  
 35 40 45

Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn  
 50 55 60

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln  
 65 70 75 80

Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn  
 85 90 95

Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr  
 100 105 110

Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val  
 115 120 125

ES 2 626 000 T3

Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val  
130 135 140

Glu Asp Ser Thr Asp Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
145 150 155 160

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Gly Leu Glu Pro  
165 170 175

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu  
180 185 190

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp  
195 200 205

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
210 215 220

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
225 230 235 240

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn  
245 250 255

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp  
260 265 270

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro  
275 280 285

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
290 295 300

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn  
305 310 315 320

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile  
325 330 335

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
340 345 350

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys  
355 360 365

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys  
370 375 380

ES 2 626 000 T3

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
385 390 395 400

Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
405

- 5 <210> 162
- <211> 409
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial
  
- 10 <220>
- <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético
  
- <400> 162



ES 2 626 000 T3

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His  
20 25 30

Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln  
35 40 45

Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn  
50 55 60

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln  
65 70 75 80

Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn  
85 90 95

Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr  
100 105 110

Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val  
115 120 125

Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val  
130 135 140

Glu Asp Ser Thr Asp Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
145 150 155 160

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
165 170 175

Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro  
180 185 190

ES 2 626 000 T3

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 195 200 205

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 210 215 220

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 225 230 235 240

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 245 250 255

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 260 265 270

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 275 280 285

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 290 295 300

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 305 310 315 320

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 325 330 335

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 340 345 350

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 355 360 365

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 370 375 380

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 385 390 395 400

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 405

<210> 163  
 <211> 382  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

<220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 163

ES 2 626 000 T3

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His  
20 25 30

Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln  
35 40 45

Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn  
50 55 60

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln  
65 70 75 80

Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn  
85 90 95

Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr  
100 105 110

Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val  
115 120 125

Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val  
130 135 140

Glu Asp Ser Thr Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr  
145 150 155 160

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
165 170 175

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
180 185 190

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val  
195 200 205

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
210 215 220

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val  
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
245 250 255

ES 2 626 000 T3

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
 260 265 270

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
 275 280 285

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
 290 295 300

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
 305 310 315 320

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
 325 330 335

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 340 345 350

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
 355 360 365

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 370 375 380

<210> 164

<211> 314

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 164

ES 2 626 000 T3

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

ES 2 626 000 T3

Arg Gln Arg Phe Asp Asp Asn Leu Ala Ile Leu Leu Arg Ala Phe Leu  
 100 105 110

Gln Arg Gln Pro Gln Pro Cys Cys Leu Val Ala His Asn Gly Asp Arg  
 115 120 125

Tyr Asp Phe Pro Leu Leu Gln Thr Glu Leu Ala Arg Leu Ser Thr Pro  
 130 135 140

Ser Pro Leu Asp Gly Thr Phe Cys Val Asp Ser Ile Ala Ala Leu Lys  
 145 150 155 160

Ala Leu Glu Gln Ala Ser Ser Pro Ser Gly Asn Gly Ser Arg Lys Ser  
 165 170 175

Tyr Ser Leu Gly Ser Ile Tyr Thr Arg Leu Tyr Trp Gln Ala Pro Thr  
 180 185 190

Asp Ser His Thr Ala Glu Gly Asp Val Leu Thr Leu Leu Ser Ile Cys  
 195 200 205

Gln Trp Lys Pro Gln Ala Leu Leu Gln Trp Val Asp Glu His Ala Arg  
 210 215 220

Pro Phe Ser Thr Val Lys Pro Met Tyr Gly Thr Pro Ala Thr Thr Gly  
 225 230 235 240

Thr Thr Asn Leu Arg Pro His Ala Ala Thr Ala Thr Thr Pro Leu Ala  
 245 250 255

Thr Ala Asn Gly Ser Pro Ser Asn Gly Arg Ser Arg Arg Pro Lys Ser  
 260 265 270

Pro Pro Pro Glu Lys Val Pro Glu Ala Pro Ser Gln Glu Gly Leu Leu  
 275 280 285

Ala Pro Leu Ser Leu Leu Thr Leu Leu Thr Leu Ala Ile Ala Thr Leu  
 290 295 300

Tyr Gly Leu Phe Leu Ala Ser Pro Gly Gln  
 305 310

<210> 165  
 <211> 245  
 <212> PRT  
 <213> *Mus* sp.  
 <400> 165

ES 2 626 000 T3

Met Gly Ser Gln Thr Leu Pro His Gly His Met Gln Thr Leu Ile Phe  
1 5 10 15

Leu Asp Leu Glu Ala Thr Gly Leu Pro Ser Ser Arg Pro Glu Val Thr  
20 25 30

Glu Leu Cys Leu Leu Ala Val His Arg Arg Ala Leu Glu Asn Thr Ser  
35 40 45

Ile Ser Gln Gly His Pro Pro Pro Val Pro Arg Pro Pro Arg Val Val  
50 55 60

Asp Lys Leu Ser Leu Cys Ile Ala Pro Gly Lys Ala Cys Ser Pro Gly  
65 70 75 80

Ala Ser Glu Ile Thr Gly Leu Ser Lys Ala Glu Leu Glu Val Gln Gly  
85 90 95

Arg Gln Arg Phe Asp Asp Asn Leu Ala Ile Leu Leu Arg Ala Phe Leu  
100 105 110

Gln Arg Gln Pro Gln Pro Cys Cys Leu Val Ala His Asn Gly Asp Arg  
115 120 125

Tyr Asp Phe Pro Leu Leu Gln Thr Glu Leu Ala Arg Leu Ser Thr Pro  
130 135 140

Ser Pro Leu Asp Gly Thr Phe Cys Val Asp Ser Ile Ala Ala Leu Lys  
145 150 155 160

Ala Leu Glu Gln Ala Ser Ser Pro Ser Gly Asn Gly Ser Arg Lys Ser  
165 170 175

Tyr Ser Leu Gly Ser Ile Tyr Thr Arg Leu Tyr Trp Gln Ala Pro Thr  
180 185 190

Asp Ser His Thr Ala Glu Gly Asp Val Leu Thr Leu Leu Ser Ile Cys  
195 200 205

Gln Trp Lys Pro Gln Ala Leu Leu Gln Trp Val Asp Glu His Ala Arg  
210 215 220

Pro Phe Ser Thr Val Lys Pro Met Tyr Gly Thr Pro Ala Thr Thr Gly  
225 230 235 240

Thr Thr Asp Leu Glu  
245



<210> 166  
<211> 519  
<212> PRT  
<213> Secuencia Artificial

5

<220>  
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

10

<400> 166

ES 2 626 000 T3

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Met Gly Ser Gln Thr Leu Pro His Gly His Met Gln  
20 25 30

Thr Leu Ile Phe Leu Asp Leu Glu Ala Thr Gly Leu Pro Ser Ser Arg  
35 40 45

Pro Glu Val Thr Glu Leu Cys Leu Leu Ala Val His Arg Arg Ala Leu  
50 55 60

Glu Asn Thr Ser Ile Ser Gln Gly His Pro Pro Pro Val Pro Arg Pro  
65 70 75 80

Pro Arg Val Val Asp Lys Leu Ser Leu Cys Ile Ala Pro Gly Lys Ala  
85 90 95

Cys Ser Pro Gly Ala Ser Glu Ile Thr Gly Leu Ser Lys Ala Glu Leu  
100 105 110

Glu Val Gln Gly Arg Gln Arg Phe Asp Asp Asn Leu Ala Ile Leu Leu  
115 120 125

Arg Ala Phe Leu Gln Arg Gln Pro Gln Pro Cys Cys Leu Val Ala His  
130 135 140

Asn Gly Asp Arg Tyr Asp Phe Pro Leu Leu Gln Thr Glu Leu Ala Arg  
145 150 155 160

Leu Ser Thr Pro Ser Pro Leu Asp Gly Thr Phe Cys Val Asp Ser Ile  
165 170 175

Ala Ala Leu Lys Ala Leu Glu Gln Ala Ser Ser Pro Ser Gly Asn Gly  
180 185 190

Ser Arg Lys Ser Tyr Ser Leu Gly Ser Ile Tyr Thr Arg Leu Tyr Trp  
195 200 205

Gln Ala Pro Thr Asp Ser His Thr Ala Glu Gly Asp Val Leu Thr Leu  
210 215 220

Leu Ser Ile Cys Gln Trp Lys Pro Gln Ala Leu Leu Gln Trp Val Asp



Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His Leu Thr Thr Lys Ser  
 500 505 510

Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys  
 515

<210> 167  
 <211> 524  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

<220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 167

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Met Gly Ser Gln Thr Leu Pro His Gly His Met Gln  
 20 25 30

Thr Leu Ile Phe Leu Asp Leu Glu Ala Thr Gly Leu Pro Ser Ser Arg  
 35 40 45

Pro Glu Val Thr Glu Leu Cys Leu Leu Ala Val His Arg Arg Ala Leu  
 50 55 60

Glu Asn Thr Ser Ile Ser Gln Gly His Pro Pro Pro Val Pro Arg Pro  
 65 70 75 80

Pro Arg Val Val Asp Lys Leu Ser Leu Cys Ile Ala Pro Gly Lys Ala  
 85 90 95

Cys Ser Pro Gly Ala Ser Glu Ile Thr Gly Leu Ser Lys Ala Glu Leu  
 100 105 110

Glu Val Gln Gly Arg Gln Arg Phe Asp Asp Asn Leu Ala Ile Leu Leu  
 115 120 125

Arg Ala Phe Leu Gln Arg Gln Pro Gln Pro Cys Cys Leu Val Ala His  
 130 135 140

Asn Gly Asp Arg Tyr Asp Phe Pro Leu Leu Gln Thr Glu Leu Ala Arg  
 145 150 155 160

Leu Ser Thr Pro Ser Pro Leu Asp Gly Thr Phe Cys Val Asp Ser Ile  
 165 170 175

Ala Ala Leu Lys Ala Leu Glu Gln Ala Ser Ser Pro Ser Gly Asn Gly

ES 2 626 000 T3

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

ES 2 626 000 T3

Phe Leu Pro Ala Glu Ile Ala Val Asp Trp Thr Ser Asn Gly Arg Thr  
 450 455 460

Glu Gln Asn Tyr Lys Asn Thr Ala Thr Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
 465 470 475 480

Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Gln Lys Ser Thr Trp Glu Arg  
 485 490 495

Gly Ser Leu Phe Ala Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His  
 500 505 510

Leu Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys  
 515 520

5 <210> 168  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético  
 <400> 168

Val Asp Gly Ala Ala Ala Ser Pro Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val  
 1 5 10 15

Gln Asp Ile

15 <210> 169  
 <211> 768  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético  
 <400> 169

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Met Gly Ser Gln Thr Leu Pro His Gly His Met Gln  
 20 25 30

Thr Leu Ile Phe Leu Asp Leu Glu Ala Thr Gly Leu Pro Ser Ser Arg  
 35 40 45

25 Pro Glu Val Thr Glu Leu Cys Leu Leu Ala Val His Arg Arg Ala Leu  
 50 55 60

ES 2 626 000 T3

Glu Asn Thr Ser Ile Ser Gln Gly His Pro Pro Pro Val Pro Arg Pro  
 65 70 75 80  
 Pro Arg Val Val Asp Lys Leu Ser Leu Cys Ile Ala Pro Gly Lys Ala  
 85 90 95  
 Cys Ser Pro Gly Ala Ser Glu Ile Thr Gly Leu Ser Lys Ala Glu Leu  
 100 105 110  
 Glu Val Gln Gly Arg Gln Arg Phe Asp Asp Asn Leu Ala Ile Leu Leu  
 115 120 125  
 Arg Ala Phe Leu Gln Arg Gln Pro Gln Pro Cys Cys Leu Val Ala His  
 130 135 140  
 Asn Gly Asp Arg Tyr Asp Phe Pro Leu Leu Gln Thr Glu Leu Ala Arg  
 145 150 155 160  
 Leu Ser Thr Pro Ser Pro Leu Asp Gly Thr Phe Cys Val Asp Ser Ile  
 165 170 175  
 Ala Ala Leu Lys Ala Leu Glu Gln Ala Ser Ser Pro Ser Gly Asn Gly  
 180 185 190  
 Ser Arg Lys Ser Tyr Ser Leu Gly Ser Ile Tyr Thr Arg Leu Tyr Trp  
 195 200 205  
 Gln Ala Pro Thr Asp Ser His Thr Ala Glu Gly Asp Val Leu Thr Leu  
 210 215 220  
 Leu Ser Ile Cys Gln Trp Lys Pro Gln Ala Leu Leu Gln Trp Val Asp  
 225 230 235 240  
 Glu His Ala Arg Pro Phe Ser Thr Val Lys Pro Met Tyr Gly Thr Pro  
 245 250 255  
 Ala Thr Thr Gly Thr Thr Asp Leu Met Gly Ser Gln Thr Leu Pro His  
 260 265 270  
 Gly His Met Gln Thr Leu Ile Phe Leu Asp Leu Glu Ala Thr Gly Leu  
 275 280 285  
 Pro Ser Ser Arg Pro Glu Val Thr Glu Leu Cys Leu Leu Ala Val His  
 290 295 300  
 Arg Arg Ala Leu Glu Asn Thr Ser Ile Ser Gln Gly His Pro Pro Pro  
 305 310 315 320

ES 2 626 000 T3

Val Pro Arg Pro Pro Arg Val Val Asp Lys Leu Ser Leu Cys Ile Ala  
 325 330 335

Pro Gly Lys Ala Cys Ser Pro Gly Ala Ser Glu Ile Thr Gly Leu Ser  
 340 345 350

Lys Ala Glu Leu Glu Val Gln Gly Arg Gln Arg Phe Asp Asp Asn Leu  
 355 360 365

Ala Ile Leu Leu Arg Ala Phe Leu Gln Arg Gln Pro Gln Pro Cys Cys  
 370 375 380

Leu Val Ala His Asn Gly Asp Arg Tyr Asp Phe Pro Leu Leu Gln Thr  
 385 390 395 400

Glu Leu Ala Arg Leu Ser Thr Pro Ser Pro Leu Asp Gly Thr Phe Cys  
 405 410 415

Val Asp Ser Ile Ala Ala Leu Lys Ala Leu Glu Gln Ala Ser Ser Pro  
 420 425 430

Ser Gly Asn Gly Ser Arg Lys Ser Tyr Ser Leu Gly Ser Ile Tyr Thr  
 435 440 445

Arg Leu Tyr Trp Gln Ala Pro Thr Asp Ser His Thr Ala Glu Gly Asp  
 450 455 460

Val Leu Thr Leu Leu Ser Ile Cys Gln Trp Lys Pro Gln Ala Leu Leu  
 465 470 475 480

Gln Trp Val Asp Glu His Ala Arg Pro Phe Ser Thr Val Lys Pro Met  
 485 490 495

Tyr Gly Thr Pro Ala Thr Thr Gly Thr Thr Asp Leu Ser Gly Gly Gly  
 500 505 510

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
 515 520 525

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro  
 530 535 540

Ser Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Ser Ser  
 545 550 555 560

Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu  
 565 570 575

Ser Pro Met Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro



ES 2 626 000 T3

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

<210> 170

<211> 573

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 170

Met	Glu	Thr	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Leu	Trp	Leu	Pro
1				5					10					15	
Asp	Thr	Thr	Gly	Met	Gly	Pro	Gly	Ala	Arg	Arg	Gln	Gly	Arg	Ile	Val
			20					25					30		

ES 2 626 000 T3

Gln Gly Arg Pro Glu Met Cys Phe Cys Pro Pro Pro Thr Pro Leu Pro  
 35 40 45

Pro Leu Arg Ile Leu Thr Leu Gly Thr His Thr Pro Thr Pro Cys Ser  
 50 55 60

Ser Pro Gly Ser Ala Ala Gly Thr Tyr Pro Thr Met Gly Ser Gln Ala  
 65 70 75 80

Leu Pro Pro Gly Pro Met Gln Thr Leu Ile Phe Phe Asp Met Glu Ala  
 85 90 95

Thr Gly Leu Pro Phe Ser Gln Pro Lys Val Thr Glu Leu Cys Leu Leu  
 100 105 110

Ala Val His Arg Cys Ala Leu Glu Ser Pro Pro Thr Ser Gln Gly Pro  
 115 120 125

Pro Pro Thr Val Pro Pro Pro Pro Arg Val Val Asp Lys Leu Ser Leu  
 130 135 140

Cys Val Ala Pro Gly Lys Ala Cys Ser Pro Ala Ala Ser Glu Ile Thr  
 145 150 155 160

Gly Leu Ser Thr Ala Val Leu Ala Ala His Gly Arg Gln Cys Phe Asp  
 165 170 175

Asp Asn Leu Ala Asn Leu Leu Leu Ala Phe Leu Arg Arg Gln Pro Gln  
 180 185 190

Pro Trp Cys Leu Val Ala His Asn Gly Asp Arg Tyr Asp Phe Pro Leu  
 195 200 205

Leu Gln Ala Glu Leu Ala Met Leu Gly Leu Thr Ser Ala Leu Asp Gly  
 210 215 220

Ala Phe Cys Val Asp Ser Ile Thr Ala Leu Lys Ala Leu Glu Arg Ala  
 225 230 235 240

Ser Ser Pro Ser Glu His Gly Pro Arg Lys Ser Tyr Ser Leu Gly Ser  
 245 250 255

Ile Tyr Thr Arg Leu Tyr Gly Gln Ser Pro Pro Asp Ser His Thr Ala  
 260 265 270

Glu Gly Asp Val Leu Ala Leu Leu Ser Ile Cys Gln Trp Arg Pro Gln  
 275 280 285

Ala Leu Leu Arg Trp Val Asp Ala His Ala Arg Pro Phe Gly Thr Ile

ES 2 626 000 T3

290						295										300
Arg	Pro	Met	Tyr	Gly	Val	Thr	Ala	Ser	Ala	Arg	Thr	Lys	Asp	Leu	Ser	
305					310					315					320	
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
				325					330					335		
Gly	Gly	Gly	Ser	Leu	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	
			340					345					350			
Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	
		355					360						365			
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	
	370					375					380					
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	
385					390					395					400	
Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	
				405					410					415		
Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	
			420					425					430			
Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	
		435					440					445				
Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	
	450					455					460					
Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	
465					470					475					480	
Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	
				485					490					495		
Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	
			500					505					510			
Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	
		515					520					525				
Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	
	530					535					540					
Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	
545					550					555					560	

ES 2 626 000 T3

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 565 570

5 <210> 171  
 <211> 578  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 171

```

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1                               5                               10                               15

Asp Thr Thr Gly Met Gly Pro Gly Ala Arg Arg Gln Gly Arg Ile Val
                               20                               25                               30

Gln Gly Arg Pro Glu Met Cys Phe Cys Pro Pro Pro Thr Pro Leu Pro
                               35                               40                               45

Pro Leu Arg Ile Leu Thr Leu Gly Thr His Thr Pro Thr Pro Cys Ser
50                               55                               60

Ser Pro Gly Ser Ala Ala Gly Thr Tyr Pro Thr Met Gly Ser Gln Ala
65                               70                               75                               80

Leu Pro Pro Gly Pro Met Gln Thr Leu Ile Phe Phe Asp Met Glu Ala
                               85                               90                               95

Thr Gly Leu Pro Phe Ser Gln Pro Lys Val Thr Glu Leu Cys Leu Leu
100                              105                              110

Ala Val His Arg Cys Ala Leu Glu Ser Pro Pro Thr Ser Gln Gly Pro
115                              120                              125

Pro Pro Thr Val Pro Pro Pro Pro Arg Val Val Asp Lys Leu Ser Leu
130                              135                              140

Cys Val Ala Pro Gly Lys Ala Cys Ser Pro Ala Ala Ser Glu Ile Thr
145                              150                              155                              160

Gly Leu Ser Thr Ala Val Leu Ala Ala His Gly Arg Gln Cys Phe Asp
165                              170                              175

Asp Asn Leu Ala Asn Leu Leu Leu Ala Phe Leu Arg Arg Gln Pro Gln
180                              185                              190

Pro Trp Cys Leu Val Ala His Asn Gly Asp Arg Tyr Asp Phe Pro Leu
    
```

ES 2 626 000 T3

	195							200								205
Leu	Gln	Ala	Glu	Leu	Ala	Met	Leu	Gly	Leu	Thr	Ser	Ala	Leu	Asp	Gly	
	210					215					220					
Ala	Phe	Cys	Val	Asp	Ser	Ile	Thr	Ala	Leu	Lys	Ala	Leu	Glu	Arg	Ala	
225					230					235					240	
Ser	Ser	Pro	Ser	Glu	His	Gly	Pro	Arg	Lys	Ser	Tyr	Ser	Leu	Gly	Ser	
				245					250					255		
Ile	Tyr	Thr	Arg	Leu	Tyr	Gly	Gln	Ser	Pro	Pro	Asp	Ser	His	Thr	Ala	
			260					265					270			
Glu	Gly	Asp	Val	Leu	Ala	Leu	Leu	Ser	Ile	Cys	Gln	Trp	Arg	Pro	Gln	
		275					280					285				
Ala	Leu	Leu	Arg	Trp	Val	Asp	Ala	His	Ala	Arg	Pro	Phe	Gly	Thr	Ile	
290						295					300					
Arg	Pro	Met	Tyr	Gly	Val	Thr	Ala	Ser	Ala	Arg	Thr	Lys	Asp	Leu	Ser	
305					310						315				320	
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
				325					330					335		
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Leu	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	
			340					345					350			
Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	
		355					360					365				
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	
370						375					380					
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	
385					390					395					400	
Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	
				405					410					415		
Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	
			420					425					430			
Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	
		435					440					445				
Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	
450						455					460					

ES 2 626 000 T3

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
 465 470 475 480

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 485 490 495

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 500 505 510

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
 515 520 525

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
 530 535 540

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 545 550 555 560

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 565 570 575

Gly Lys

<210> 172  
 <211> 2091  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

<220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 172

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60  
 ccagatacca ccggtctgaa gatcgcagcc ttcaacatcc agacatttgg ggagaccaag 120  
 atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc 180  
 ctggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc 240  
 aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc 300  
 tataaggagc gctacctggt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggt ggacagctac 360  
 tactacgatg atggctgcga gccctgcagg aacgacacct tcaaccgaga gccattcatt 420  
 gtcaggttct tctcccgtt cacagaggtc agggagtttg ccattgttcc cctgcatgcg 480  
 gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa 540  
 gagaaatggg gcttgaggga cgtcatgttg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat 600  
 gtgagaccct cccagtgttc atccatccgc ctgtggacaa gccccacctt ccagtggctg 660

ES 2 626 000 T3

atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgtg 720  
 gttgcagggga tgctgctccg agggcgccgtt gttcccgact cggtctttcc ctttaacttc 780  
 caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccaagcca tcagtgacca ctatccagtg 840  
 gaggtgatgc tgaagatct ctccggagga ggtggctcag gtggtggagg atctggagga 900  
 ggtgggagtg gtggaggtgg ttctaccggt ctcgagccca aatcttctga caaaactcac 960  
 acatgtccac cgtgcccagc acctgaactc ctggggggac cgtcagtctt cctcttcccc 1020  
 ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggaccctcg aggtcacatg cgtggtggtg 1080  
 gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1140  
 cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1200  
 gtccctaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc 1260  
 aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1320  
 gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1380  
 ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctatccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1440  
 gggcagccgg agaacaacta caagaccagc cctcccgctg tggactccga cggctccttc 1500  
 ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1560  
 tgctccgtga tgcattgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctctctgtct 1620  
 ccgggtaaag tcgacggagc tagcagcccc gtgaacgtga gcagccccag cgtgcaggat 1680  
 atcccttccc tgggcaagga atcccgggcc aagaaattcc agcggcagca tatggactca 1740  
 gacagttccc ccagcagcag ctccacctac tgtaacccaa tgatgaggcg ccggaatatg 1800  
 acacaggggc ggtgcaaacc agtgaacacc tttgtgcacg agcccctggt agatgtccag 1860  
 aatgtctgtt tccaggaaaa ggtcacctgc aagaacgggc agggcaactg ctacaagagc 1920  
 aactccagca tgcacatcac agactgccgc ctgacaaacg gctccaggta ccccaactgt 1980  
 gcataaccgga ccagcccga ggagagacac atcattgtgg cctgtgaagg gagcccatat 2040  
 gtgccagtcc actttgatgc ttctgtggag gactctacct aataatctag a 2091

<210> 173  
 <211> 688  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

10

<400> 173

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly

ES 2 626 000 T3

			20						25						30			
Glu	Thr	Lys	Met	Ser	Asn	Ala	Thr	Leu	Val	Ser	Tyr	Ile	Val	Gln	Ile			
		35					40					45						
Leu	Ser	Arg	Tyr	Asp	Ile	Ala	Leu	Val	Gln	Glu	Val	Arg	Asp	Ser	His			
	50					55					60							
Leu	Thr	Ala	Val	Gly	Lys	Leu	Leu	Asp	Asn	Leu	Asn	Gln	Asp	Ala	Pro			
65				70						75					80			
Asp	Thr	Tyr	His	Tyr	Val	Val	Ser	Glu	Pro	Leu	Gly	Arg	Asn	Ser	Tyr			
			85						90					95				
Lys	Glu	Arg	Tyr	Leu	Phe	Val	Tyr	Arg	Pro	Asp	Gln	Val	Ser	Ala	Val			
			100					105						110				
Asp	Ser	Tyr	Tyr	Tyr	Asp	Asp	Gly	Cys	Glu	Pro	Cys	Arg	Asn	Asp	Thr			
		115					120						125					
Phe	Asn	Arg	Glu	Pro	Phe	Ile	Val	Arg	Phe	Phe	Ser	Arg	Phe	Thr	Glu			
	130					135						140						
Val	Arg	Glu	Phe	Ala	Ile	Val	Pro	Leu	His	Ala	Ala	Pro	Gly	Asp	Ala			
145					150					155					160			
Val	Ala	Glu	Ile	Asp	Ala	Leu	Tyr	Asp	Val	Tyr	Leu	Asp	Val	Gln	Glu			
				165					170					175				
Lys	Trp	Gly	Leu	Glu	Asp	Val	Met	Leu	Met	Gly	Asp	Phe	Asn	Ala	Gly			
			180					185					190					
Cys	Ser	Tyr	Val	Arg	Pro	Ser	Gln	Trp	Ser	Ser	Ile	Arg	Leu	Trp	Thr			
		195					200						205					
Ser	Pro	Thr	Phe	Gln	Trp	Leu	Ile	Pro	Asp	Ser	Ala	Asp	Thr	Thr	Ala			
	210					215						220						
Thr	Pro	Thr	His	Cys	Ala	Tyr	Asp	Arg	Ile	Val	Val	Ala	Gly	Met	Leu			
225					230					235					240			
Leu	Arg	Gly	Ala	Val	Val	Pro	Asp	Ser	Ala	Leu	Pro	Phe	Asn	Phe	Gln			
				245					250					255				
Ala	Ala	Tyr	Gly	Leu	Ser	Asp	Gln	Leu	Ala	Gln	Ala	Ile	Ser	Asp	His			
			260					265						270				
Tyr	Pro	Val	Glu	Val	Met	Leu	Lys	Asp	Leu	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser			
		275					280						285					



ES 2 626 000 T3

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr  
 290 295 300

Gly Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
 305 310 315 320

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
 325 330 335

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
 340 345 350

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
 355 360 365

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
 370 375 380

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
 385 390 395 400

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
 405 410 415

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
 420 425 430

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu  
 435 440 445

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
 450 455 460

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
 465 470 475 480

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
 485 490 495

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
 500 505 510

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
 515 520 525

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val Asp Gly Ala Ser Ser  
 530 535 540

ES 2 626 000 T3

Pro Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile Pro Ser Leu Gly  
545 550 555 560

Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His Met Asp Ser Asp  
565 570 575

Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln Met Met Arg Arg  
580 585 590

Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn Thr Phe Val His  
595 600 605

Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln Glu Lys Val Thr  
610 615 620

Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn Ser Ser Met His  
625 630 635 640

Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr Pro Asn Cys Ala  
645 650 655

Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val Ala Cys Glu Gly  
660 665 670

Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val Glu Asp Ser Thr  
675 680 685

<210> 174

<211> 1185

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 174

5

10

ES 2 626 000 T3

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60  
 ccagatacca ccggtccttc cctgggcaag gaatccggg ccaagaaatt ccagcggcag 120  
 catatggact cagacagttc ccccagcagc agctccacct actgtaacca aatgatgagg 180  
 cgccggaata tgacacaggg gcggtgcaaa ccagtgaaca ctttgtgca cgagcccctg 240  
 gtagatgtcc agaatgtctg tttccaggaa aaggtcacct gcaagaacgg gcagggcaac 300  
 tgctacaaga gcaactccag catgcacatc acagactgcc gcctgacaaa cgactccagg 360  
 taccccaact gtgcataccg gaccagcccg aaggagagac acatcattgt ggcctgtgaa 420  
 gggagcccat atgtgccagt ccactttgat gcttctgtgg aggactctac agatctcgag 480  
 cccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgt ccaccgtgtc cagcacctga actcctgggt 540  
  
 ggatcgtcag tcttctctt cccccaaaa cccaaggaca ctctcatgat ctcccgacc 600  
 cctgaggtca cgtgcgtggt ggtggacgtg agccaggaag accccgaggt ccagttcaac 660  
 tggtagctgg acggcatgga ggtgcataat gccaaagaaa agccacggga ggagcagttc 720  
 aacagcacgt tccgtgtggt cagcgtcctc accgtcgtgc accaggactg gctgaacggc 780  
 aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gcctcccag cctccatcga gaaaacaatc 840  
 tccaaaacca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgagg 900  
 gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgctgtgca aaggcttcta tcccagcagc 960  
 atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaacac cacgcctccc 1020  
 gtgctggact ccgacggctc cttctccctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1080  
 tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggetctgca caaccactac 1140  
 acgcagaaga gcctctctct gtctccgggt aatgataat ctaga 1185

<210> 175  
 <211> 386  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

10

<400> 175

ES 2 626 000 T3

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Pro Ser Leu Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe  
 20 25 30

Gln Arg Gln His Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr  
 35 40 45

Tyr Cys Asn Gln Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys  
 50 55 60

Lys Pro Val Asn Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn  
 65 70 75 80

Val Cys Phe Gln Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys  
 85 90 95

Tyr Lys Ser Asn Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn  
 100 105 110

Asp Ser Arg Tyr Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg  
 115 120 125

ES 2 626 000 T3

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

385

ES 2 626 000 T3

<210> 176  
 <211> 2106  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 176

10

```

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc      60
ccagatacca ccggtctgaa gatcgcagcc ttcaacatcc agacatttgg ggagaccaag      120
atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc      180
ctggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc      240
aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc      300
tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggt ggacagctac      360
tactacgatg atggctgcga gccctgcagg aacgacacct tcaacogaga gccattcatt      420
gtcaggttct tctcccgtt cacagaggtc agggagtttg ccattgttcc cctgcatgcg      480
gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa      540
gagaaatggg gcttggagga cgtcatgttg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat      600
gtgagaccct cccagtggtc atccatccgc ctgtggacia gccccacctt ccagtggctg      660
atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccaogcact gtgcctatga caggatcgtg      720
gttgcagggg tgctgctccg agggcgccgtt gttcccgact cggctcttcc cttaacttc      780
caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gccaagcca tcagtgacca ctatccagtg      840
gaggtgatgc tgaaagatct ctccggagga ggtggctcag gtggtggagg atctggagga      900
ggtggctcag gtggtggagg atctggagga ggtgggagta ccggtctcga gcccaaactc      960
tctgacaaaa ctcacacatg tccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca     1020
gtcttctctt tcccccaaa acccaaggac accctcatga tctccggac cctgaggtc     1080
acatgcgtgg tgggtggacgt gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg     1140
gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta caacagcacg     1200
taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac     1260
aagtgcaagg tctccaacaa agccctccca gccccateg agaaaacat ctccaagcc     1320
aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccgga tgagctgacc     1380
aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg     1440
gagtgaggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac     1500
tccgacggct ccttcttct ctacagcaag ctaccctggg acaagagcag gtggcagcag     1560
    
```

ES 2 626 000 T3

```

gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag      1620
agcctctctc tgtctccggg taaagtcgac ggagctagca gccccgtgaa cgtgagcagc      1680
cccagcgtgc aggatatccc ttccctgggc aaggaatccc gggccaagaa attccagcgg      1740
cagcatatgg actcagacag ttccccagc agcagctcca cctactgtaa ccaaatgatg      1800
aggcgccgga atatgacaca ggggcggtgc aaaccagtga acacctttgt gcacgagccc      1860
ctggtagatg tccagaatgt ctgtttccag gaaaagggtca cctgcaagaa cgggcagggc      1920
aactgctaca agagcaactc cagcatgcac atcacagact gccgcctgac aaacggctcc      1980
aggtacocca actgtgcata ccggaccagc ccgaaggaga gacacatcat tgtggcctgt      2040
gaaggaggcc catatgtgcc agtccacttt gatgcttctg tggaggactc tacctaataa      2100
tctaga                                          2106

```

<210> 177

<211> 693

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 177

```

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1                               5                               10                               15

Asp Thr Thr Gly Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly
                20                               25                               30

Glu Thr Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile
          35                               40                               45

Leu Ser Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His
          50                               55                               60

Leu Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
65                               70                               75                               80

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr
                85                               90                               95

Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val
          100                               105                               110

Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Arg Asn Asp Thr
          115                               120                               125

Phe Asn Arg Glu Pro Phe Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu
          130                               135                               140

```

ES 2 626 000 T3

Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala  
 145 150 155 160

Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu  
 165 170 175

Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly  
 180 185 190

Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr  
 195 200 205

Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala  
 210 215 220

Thr Pro Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu  
 225 230 235 240

Leu Arg Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln  
 245 250 255

Ala Ala Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His  
 260 265 270

Tyr Pro Val Glu Val Met Leu Lys Asp Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 290 295 300

Gly Gly Gly Ser Thr Gly Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His  
 305 310 315 320

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 325 330 335

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 340 345 350

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 355 360 365

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 370 375 380

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 385 390 395 400



ES 2 626 000 T3

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
405 410 415

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
420 425 430

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
435 440 445

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
450 455 460

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
465 470 475 480

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
485 490 495

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
500 505 510

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
515 520 525

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val  
530 535 540

Asp Gly Ala Ser Ser Pro Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp  
545 550 555 560

Ile Pro Ser Leu Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln  
565 570 575

His Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn  
580 585 590

Gln Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val  
595 600 605

Asn Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe  
610 615 620

Gln Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser  
625 630 635 640

Asn Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg  
645 650 655

ES 2 626 000 T3

Tyr Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile  
660 665 670

Val Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser  
675 680 685

Val Glu Asp Ser Thr  
690

<210> 178

<211> 2100

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 178

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60  
ccagatacca ccggtctgaa gatcgcagcc ttcaacatcc agacatttg ggagaccaag 120  
atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc 180  
ctggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc 240  
aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc 300  
tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggt ggacagctac 360  
tactacgatg atggctgcga gccctgcagg aacgacacct tcaaccgaga gccattcatt 420  
gtcaggttct tctcccgggt cacagaggtc agggagtttg ccattgttcc cctgcatgcg 480  
gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa 540  
gagaaatggg gcttggagga cgteatggtg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat 600  
gtgagaccct cccagtggtc atccatccgc ctgtggacaa gccccacctt ccagtggctg 660  
atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgtg 720  
gttgcaaggga tgctgctccg aggcgcggtt gttcccgact cggctcttcc ctttaacttc 780  
caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccaagcca tcagtgacca ctatccagtg 840  
gaggtgatgc tgaagatct ctccggagga ggtggctcag gtggtggagg atctggagga 900  
ggtggctcag gtggtggagg atctggagga ggtgggagtc tcgagcccaa atcttctgac 960  
aaaactcaca catgtccacc gtgcccagca cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc 1020  
ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc 1080  
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggtg cgtggacggc 1140  
gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 1200  
gtggtcagcg tcctcacctg cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 1260  
aaggtctcca acaaagccct cccagcccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1320

ES 2 626 000 T3

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggatgagct gaccaagaac 1380  
 caggtcagcc tgacctgctt ggtcaaaggg ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1440  
 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1500  
 ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1560  
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1620  
 tctctgtctc cgggtaaagt cgacggagct agcagccccg tgaacgtgag cagccccagc 1680  
 gtgcaggata tcccttcctt gggcaaggaa tcccgggcca agaaattcca gcggcagcat 1740  
 atggactcag acagttcccc cagcagcagc tccacctact gtaaccaaat gatgaggcgc 1800  
 cggaatatga cacagggggg gtgcaaacca gtgaacacct ttgtgcacga gcccttgta 1860  
 gatgtccaga atgtctgttt ccaggaaaag gtcacctgca agaacgggca gggcaactgc 1920  
 tacaagagca actccagcat gcacatcaca gactgccgcc tgacaaacgg ctccaggtac 1980  
 cccaactgtg cataccggac cagcccgaag gagagacaca tcattgtggc ctgtgaaggg 2040  
 agcccatatg tgccagtcca ctttgatgct tctgtggagg actctaccta ataatctaga 2100

<210> 179  
 <211> 691  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

<220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 179

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

ES 2 626 000 T3

Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Arg Asn Asp Thr  
 115 120 125

Phe Asn Arg Glu Pro Phe Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu  
 130 135 140

Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala  
 145 150 155 160

Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu  
 165 170 175

Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly  
 180 185 190

Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr  
 195 200 205

Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala  
 210 215 220

Thr Pro Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu  
 225 230 235 240

Leu Arg Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln  
 245 250 255

Ala Ala Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His  
 260 265 270

Tyr Pro Val Glu Val Met Leu Lys Asp Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 290 295 300

Gly Gly Gly Ser Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys  
 305 310 315 320

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
 325 330 335

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
 340 345 350

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
 355 360 365

ES 2 626 000 T3

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
 370 375 380

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
 385 390 395 400

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 405 410 415

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 420 425 430

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 435 440 445

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 450 455 460

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 465 470 475 480

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 485 490 495

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 500 505 510

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 515 520 525

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val Asp Gly  
 530 535 540

Ala Ser Ser Pro Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile Pro  
 545 550 555 560

Ser Leu Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His Met  
 565 570 575

Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln Met  
 580 585 590

Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn Thr  
 595 600 605

Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln Glu  
 610 615 620

Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn Ser

ES 2 626 000 T3

625					630						635				640
Ser	Met	His	Ile	Thr	Asp	Cys	Arg	Leu	Thr	Asn	Gly	Ser	Arg	Tyr	Pro
				645					650					655	
Asn	Cys	Ala	Tyr	Arg	Thr	Ser	Pro	Lys	Glu	Arg	His	Ile	Ile	Val	Ala
			660					665					670		
Cys	Glu	Gly	Ser	Pro	Tyr	Val	Pro	Val	His	Phe	Asp	Ala	Ser	Val	Glu
		675					680					685			
Asp	Ser	Thr													
	690														

<210> 180  
 <211> 2019  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

10

<400> 180

```

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tectcctgct actctggctc      60
ccagatacca cgggtctgaa gatcgagcc ttcaacatcc agacatttg ggagaccaag      120
atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc      180
ctggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc      240
aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc      300
tataaggagc gctacctggt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggt ggacagctac      360
tactacgatg atggctgcca gccctgcagg aacgacacct tcaaccgaga gccattcatt      420
gtcaggttct tctcccgtt cacagaggtc agggagttg ccattgttcc cctgcatgcg      480
gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa      540
gagaaatggg gcttggagga cgtcatggtg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat      600
gtgagaccct cccagtggtc atccatccgc ctgtggacia gccccacctt ccagtggctg      660
atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcaact gtgcctatga caggatcgtg      720
gttgcagggg tgctgctccg aggcgcccgtt gttcccgaact cggctcttcc ctttaacttc      780
caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccaagcca tcagtgacca ctatccagtg      840
gaggtgatgc tgaagatct cgagcccaaa tcttctgaca aaactcacac atgtccaccg      900
tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag      960
gacaccctca tgatctcccg gaccctgag gtcacatgcg tgggtgtgga cgtgagccac     1020
gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag     1080
    
```

ES 2 626 000 T3

acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcacccgc 1140  
 ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctcca caaagccctc 1200  
 ccagccccca togagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1260  
 tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgctg 1320  
 gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1380  
 aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgaag gctccttctt cctctacagc 1440  
 aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1500  
 catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ctctgtctcc gggtaaagtc 1560  
 gacggagcta gcagccccgt gaacgtgagc agccccagcg tgcaggatat cccttcctg 1620  
 ggcaaggaat cccgggcca gaaattccag cggcagcata tggactcaga cagttcccc 1680  
 agcagcagct ccacctactg taaccaaagc atgaggcgcc ggaatatgac acaggggagc 1740  
 tgcaaaccag tgaacacctt tgtgcacgag ccctggtag atgtccagaa tgtctgtttc 1800  
 caggaaaagg tcacctgcaa gaacgggcag ggcaactgct acaagagcaa ctccagcatg 1860  
 cacatcacag actgccgct gacaaacggc tccaggtacc ccaactgtgc atacgggacc 1920  
 agcccgaag agagacacat cattgtggcc tgtgaagggg gcccatatgt gccagtcac 1980  
 tttgatgctt ctgtggagga ctctacctaa taatctaga 2019

<210> 181  
 <211> 664  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

<220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 181

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

ES 2 626 000 T3

Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val  
100 105 110

Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Arg Asn Asp Thr  
115 120 125

Phe Asn Arg Glu Pro Phe Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu  
130 135 140

Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala  
145 150 155 160

Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu  
165 170 175

Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly  
180 185 190

Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr  
195 200 205

Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala  
210 215 220

Thr Pro Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu  
225 230 235 240

Leu Arg Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln  
245 250 255

Ala Ala Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His  
260 265 270

Tyr Pro Val Glu Val Met Leu Lys Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp  
275 280 285

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly  
290 295 300

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
305 310 315 320

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
325 330 335

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
340 345 350



ES 2 626 000 T3

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
 355 360 365

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 370 375 380

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
 385 390 395 400

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
 405 410 415

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

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 435 440 445

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
 450 455 460

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
 465 470 475 480

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 485 490 495

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 500 505 510

Gly Lys Val Asp Gly Ala Ser Ser Pro Val Asn Val Ser Ser Pro Ser  
 515 520 525

Val Gln Asp Ile Pro Ser Leu Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe  
 530 535 540

Gln Arg Gln His Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr  
 545 550 555 560

Tyr Cys Asn Gln Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys  
 565 570 575

Lys Pro Val Asn Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn  
 580 585 590

Val Cys Phe Gln Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys  
 595 600 605

ES 2 626 000 T3

Tyr Lys Ser Asn Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn  
610 615 620

Gly Ser Arg Tyr Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg  
625 630 635 640

His Ile Ile Val Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe  
645 650 655

Asp Ala Ser Val Glu Asp Ser Thr  
660

- 5 <210> 182
- <211> 1652
- <212> ADN
- <213> Secuencia Artificial
  
- 10 <220>
- <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético
  
- <400> 182

ES 2 626 000 T3

```

gaccaagctt gccaccatgg aaaccccagc gcagcttctc ttcctcctgc tactctggct      60
cccagatacc accgggtctaa ggctctgctc cttcaatgtg aggtcctttg gagcgagcaa      120
gaaggaaaac catgaagcca tggatatcat tgtgaagatc atcaaacgct gtgaccttat      180
actgttgatg gaaatcaagg acagcagcaa caacatctgt cccatgctga tggagaagct      240
gaatggaaat tcacgaagaa gcacaacata caactatgtg attagttctc gacttggaag      300
aaacacgtac aaagagcagt atgccttcgt ctacaaggag aagctggtgt ctgtgaagac      360
aaaataccac taccatgact atcaggatgg agacacagac gtgttttcca gggagccctt      420
tgtggtttgg ttccattccc cctttactgc tgtcaaggac ttcgtgattg tccccttgca      480
cacaactccc gagacctccg ttaaagagat agatgagctg gtcgatgtct acacggatgt      540
gagaagccag tggaaagacag agaatttcat cttcatgggt gatttcaacg cggctgtag      600
ctatgtcccc aagaaggcct ggcagaacat tcgtttgagg acggacccca agtttgtttg      660
gctgattggg gaccaagagg aactacggt caagaagagt accagctgtg cctatgacag      720
gattgtgctt tgtggacaag agatagtcaa ctccgtggtt ccccgttcca gtggcgtctt      780
tgactttcag aaagcttatg acttgtctga agaggaggcc ctggatgtca gtgatcactt      840
tccagttgag ttaagctac agtcttcaag ggccttcacc aacaacagaa aatctgtttc      900
tctcaaaaag agaaaaaaag gcaatcgtc ctcagatctc gagcccagag gtctcacaat      960
caagccctct cctccatgca aatgccagc acctaacctc ttgggtggat catccgtctt     1020
catcttccct ccaaagatca aggatgtact catgatctcc ctgagcccca tggtcacatg     1080
tgtggtggtg gatgtgagcg aggatgacc agacgtccag atcagctggt ttgtgaacaa     1140
cgtggaagta cacacagctc agacacaaac ccatagagag gattacaaca gtactctccg     1200

gggtggtcagt gcctcccca tccagacca ggactggatg agtggcaagg agttcaaatg     1260
ctcggtaac aacaaagacc tcccagcgtc catcgagaga accatctcaa aaccagagg     1320
gccagtaaga gctccacagg tatatgtctt gcctccacca gcagaagaga tgactaagaa     1380
agagttcagt ctgacctgca tgatcacagg cttcttacct gccgaaattg ctgtggactg     1440
gaccagcaat gggcgtacag agcaaaacta caagaacacc gcaacagtcc tggactctga     1500
tggttcttac ttcatgtaca gcaagctcag agtacaaaag agcacttggg aaagaggaag     1560
tcttttcgcc tgetcagtggt tocacgaggg tetgcacaat caccttacga ctaagagctt     1620
ctctcgact cgggtaaat gataatctag aa                                           1652

```

<210> 183  
 <211> 541  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

10

ES 2 626 000 T3

<400> 183

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Leu Arg Leu Cys Ser Phe Asn Val Arg Ser Phe Gly  
 20 25 30

Ala Ser Lys Lys Glu Asn His Glu Ala Met Asp Ile Ile Val Lys Ile  
 35 40 45

Ile Lys Arg Cys Asp Leu Ile Leu Leu Met Glu Ile Lys Asp Ser Ser  
 50 55 60

Asn Asn Ile Cys Pro Met Leu Met Glu Lys Leu Asn Gly Asn Ser Arg  
 65 70 75 80

Arg Ser Thr Thr Tyr Asn Tyr Val Ile Ser Ser Arg Leu Gly Arg Asn  
 85 90 95

Thr Tyr Lys Glu Gln Tyr Ala Phe Val Tyr Lys Glu Lys Leu Val Ser  
 100 105 110

Val Lys Thr Lys Tyr His Tyr His Asp Tyr Gln Asp Gly Asp Thr Asp  
 115 120 125

Val Phe Ser Arg Glu Pro Phe Val Val Trp Phe His Ser Pro Phe Thr  
 130 135 140

Ala Val Lys Asp Phe Val Ile Val Pro Leu His Thr Thr Pro Glu Thr



ES 2 626 000 T3

Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Ser Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys  
 420 425 430

Pro Arg Gly Pro Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro  
 435 440 445

Ala Glu Glu Met Thr Lys Lys Glu Phe Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr  
 450 455 460

Gly Phe Leu Pro Ala Glu Ile Ala Val Asp Trp Thr Ser Asn Gly Arg  
 465 470 475 480

Thr Glu Gln Asn Tyr Lys Asn Thr Ala Thr Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 485 490 495

Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Gln Lys Ser Thr Trp Glu  
 500 505 510

Arg Gly Ser Leu Phe Ala Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn  
 515 520 525

His Leu Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys  
 530 535 540

- 5 <210> 184
- <211> 1667
- <212> ADN
- <213> Secuencia Artificial
- 10 <220>
- <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético
- <220>
- <221> base modificada
- <222> (826)..(826)
- <223> a, c, t, g, desconocida u otra
- 15 <220>
- <221> base modificada
- <222> (832)..(832)
- <223> a, c, t, g, desconocida u otra
- 20 <400> 184

ES 2 626 000 T3

gagaccagct tgccccatgt cccctgcaccc agcttcccca cgcctggcct ccctgctgct 60  
 cttcatcctt gccctccatg acaccctggc cctaaggctc tgctccttca atgtgaggtc 120  
 ctttgagcgg agcaagaagg aaaaccatga agccatggat atcattgtga agatcatcaa 180  
 acgctgtgac cttatactgt tgatggaaat caaggacagc agcaacaaca tctgtcccat 240  
 gctgatggag aagctgaatg gaaattcacg aagaagcaca acatacaact atgtgattag 300  
  
 ttctcgactt ggaagaaaca cgtacaaaga gcagtatgcc ttcgtctaca aggagaagct 360  
 ggtgtctgtg aagacaaaat accactacca tgactatcag gatggagaca cagacgtgtt 420  
 ttccagggag ccctttgtgg tttggttcca ttcccccttt actgctgtca aggacttcgt 480  
 gattgtcccc ttgcacacaa ctcccagagc ctccgttaaa gagatagatg agctggtcga 540  
 tgtctacacg gatgtgagaa gccagtggaa gacagagaat ttcattctca tgggtgattt 600  
 caacgccggc tgtagctatg tccccaaaga ggcctggcag aacattcgtt tgaggacgga 660  
 cccaagttt gtttggtctga ttggggacca agaggacact acggtcaaga agagtaccag 720  
 ctgtgcctat gacaggattg tgctttgtgg acaagagata gtcaactccg tggttccccg 780  
 ttccagtggc gtctttgact ttcagaaagc ttatgacttg tetgangagg angccctgga 840  
 tgtcagtgat cactttccag ttgagtttaa gctacagtct tcaaggcct tcaccaacaa 900  
 cagaaaatct gtttctctca aaaagagaaa aaaaggcaat cgctcctcag atctcgagcc 960  
 cagaggtctc acaatcaagc cctctcctcc atgcaaatgc ccagcaccta acctctggg 1020  
 tggatcatcc gtcttcatct tccctccaaa gatcaaggat gtactcatga tctccctgag 1080  
 ccccatggtc acatgtgtgg tgggtgatgt gagcgaggat gaccagacg tccagatcag 1140  
 ctggtttgtg aacaacgtgg aagtacacac agctcagaca caaacccata gagaggatta 1200  
 caacagtact ctccgggtgg tcagtgcctt ccccatccag caccaggact ggatgagtgg 1260  
 caaggagttc aaatgctcgg tcaacaacaa agacctccca gcgtccatcg agagaacct 1320  
 ctcaaaaacc agagggccag taagagctcc acaggtatat gtcttgctc caccagcaga 1380  
 agagatgact aagaaagagt tcagtctgac ctgcatgatc acaggcttct tacctgccga 1440  
 aattgctgtg gactggacca gcaatgggcg tacagagcaa aactacaaga acaccgcaac 1500  
 agtcctggac tctgatggtt cttacttcat gtacagcaag ctgaggtac aaaagagcac 1560  
 ttgggaaaga ggaagtctt togcctgctc agtgggtccac gaggtctgc acaatcacct 1620  
 tacgactaag agcttctctc ggactccggg taaatgataa tctagaa 1667

<210> 185  
 <211> 546  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

10

<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (270)..(270)  
<223> Cualquier aminoácido

5 <220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (272)..(272)  
<223> Cualquier aminoácido

10 <400> 185



ES 2 626 000 T3

Met Ser Leu His Pro Ala Ser Pro Arg Leu Ala Ser Leu Leu Leu Phe  
1 5 10 15

Ile Leu Ala Leu His Asp Thr Leu Ala Leu Arg Leu Cys Ser Phe Asn  
20 25 30

Val Arg Ser Phe Gly Ala Ser Lys Lys Glu Asn His Glu Ala Met Asp  
35 40 45

Ile Ile Val Lys Ile Ile Lys Arg Cys Asp Leu Ile Leu Leu Met Glu  
50 55 60

Ile Lys Asp Ser Ser Asn Asn Ile Cys Pro Met Leu Met Glu Lys Leu  
65 70 75 80

Asn Gly Asn Ser Arg Arg Ser Thr Thr Tyr Asn Tyr Val Ile Ser Ser  
85 90 95

Arg Leu Gly Arg Asn Thr Tyr Lys Glu Gln Tyr Ala Phe Val Tyr Lys  
100 105 110

Glu Lys Leu Val Ser Val Lys Thr Lys Tyr His Tyr His Asp Tyr Gln  
115 120 125

Asp Gly Asp Thr Asp Val Phe Ser Arg Glu Pro Phe Val Val Trp Phe  
130 135 140

His Ser Pro Phe Thr Ala Val Lys Asp Phe Val Ile Val Pro Leu His  
145 150 155 160

Thr Thr Pro Glu Thr Ser Val Lys Glu Ile Asp Glu Leu Val Asp Val  
165 170 175

Tyr Thr Asp Val Arg Ser Gln Trp Lys Thr Glu Asn Phe Ile Phe Met  
180 185 190

Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Pro Lys Lys Ala Trp Gln  
195 200 205

Asn Ile Arg Leu Arg Thr Asp Pro Lys Phe Val Trp Leu Ile Gly Asp  
210 215 220

Gln Glu Asp Thr Thr Val Lys Lys Ser Thr Ser Cys Ala Tyr Asp Arg  
225 230 235 240

Ile Val Leu Cys Gly Gln Glu Ile Val Asn Ser Val Val Pro Arg Ser  
245 250 255

ES 2 626 000 T3

Ser Gly Val Phe Asp Phe Gln Lys Ala Tyr Asp Leu Ser Xaa Glu Xaa  
 260 265 270

Ala Leu Asp Val Ser Asp His Phe Pro Val Glu Phe Lys Leu Gln Ser  
 275 280 285

Ser Arg Ala Phe Thr Asn Asn Arg Lys Ser Val Ser Leu Lys Lys Arg  
 290 295 300

Lys Lys Gly Asn Arg Ser Ser Asp Leu Glu Pro Arg Gly Leu Thr Ile  
 305 310 315 320

Lys Pro Ser Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly  
 325 330 335

Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile  
 340 345 350

Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp  
 355 360 365

Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His  
 370 375 380

Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg  
 385 390 395 400

Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys  
 405 410 415

Glu Phe Lys Cys Ser Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Ser Ile Glu  
 420 425 430

Arg Thr Ile Ser Lys Pro Arg Gly Pro Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr  
 435 440 445

Val Leu Pro Pro Pro Ala Glu Glu Met Thr Lys Lys Glu Phe Ser Leu  
 450 455 460

Thr Cys Met Ile Thr Gly Phe Leu Pro Ala Glu Ile Ala Val Asp Trp  
 465 470 475 480

Thr Ser Asn Gly Arg Thr Glu Gln Asn Tyr Lys Asn Thr Ala Thr Val  
 485 490 495

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Gln  
 500 505 510

ES 2 626 000 T3

Lys Ser Thr Trp Glu Arg Gly Ser Leu Phe Ala Cys Ser Val Val His  
515 520 525

Glu Gly Leu His Asn His Leu Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro  
530 535 540

Gly Lys  
545

<210> 186  
<211> 2094  
5 <212> ADN  
<213> Secuencia Artificial

<220>  
10 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 186

gttaagcttg	ccaccatgga	aaccccagcg	cagcttctct	tectcctgct	actctggctc	60
ccagatacca	ccggtatgag	gatctgctcc	ttcaacgtca	ggtcctttgg	ggaaagcaag	120
caggaagaca	agaatgcat	ggatgtcatt	gtgaaggcca	tcaaacgctg	tgacatcata	180
ctcgtgatgg	aatcaagga	cagcaacaac	aggatctgcc	ccatactgat	ggagaagctg	240
aacagaaatt	caaggagagg	cataacatac	aactatgtga	ttagctctcg	gcttgggaaga	300
aacacatata	aagaacaata	tgcctttctc	tacaaggaaa	agctggtgtc	tgtgaagagg	360
agttatcact	accatgacta	tcaggatgga	gacgcagatg	tgtttccag	ggagcccttt	420
gtggtctggt	tccaatctcc	ccacactgct	gtcaaagact	tcgtgattat	ccccctgcac	480
accaccccag	agacatccgt	taaggagatc	gatgagttgg	ttgaggctca	cacggacgtg	540
aaacacogct	ggaaggcggg	gaatttcatt	ttcatgggtg	acttcaatgc	cggtctgcagc	600
tacgtcccga	agaaggcctg	gaagaacatc	cgcttgagga	ctgaccccag	gtttgtttgg	660
ctgatcgggg	accaagagga	caccacggtg	aagaagagca	ccaactgtgc	atatgacagg	720
attgtgctta	gaggacaaga	aatcgtcagt	tctgttggtc	ccaagtcaaa	cagtgttttt	780
gacttccaga	aagcttaca	gctgactgaa	gaggaggccc	tgatgtcag	cgaccacttt	840
ccagttgaat	ttaaactaca	gtcttcaagg	gccttcacca	acagcaaaaa	atctgtcact	900
ctaaggaaga	aaacaaagag	caaacgctca	gatctcgagc	caaactcttc	tgacaaaact	960
cacacatgtc	caccgtgccc	agcacctgaa	ctcctggggg	gaccgtcagt	cttctctctc	1020
cccccaaac	ccaaggacac	cctcatgatc	tccgggaccc	ctgaggtcac	atgcgtggtg	1080
gtggacgtga	gccacgaaga	ccctgaggtc	aagttcaact	ggtacgtgga	cggtgtggag	1140
gtgcataatg	ccaagacaaa	gocgcggggg	gagcagtaca	acagcacgta	ccgtgtggtc	1200
agcgtcctca	ccgtcctgca	ccaggactgg	ctgaatggca	aggagtacaa	gtgcaaggtc	1260

ES 2 626 000 T3

```

tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc      1320
cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggatg agctgaccaa gaaccaggtc      1380
agcctgacct gcctggtoaa aggcttctat cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc      1440
aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc      1500
ttcttcctct acagcaagct cacctgggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc      1560
tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctctctg      1620
tctccgggta aagtgcagcg agctagcagc cccgtgaacg tgagcagccc cagcgtgcag      1680
gatatccctt ccctgggcaa ggaatcccgg gccaaagaaat tccagcggca gcatatggac      1740
tcagacagtt cccccagcag cagctccacc tactgtaacc aaatgatgag ggcgccaagt      1800
atgacacagc ggcgggtgcaa accagtgaac acctttgtgc acgagcccct ggtagatgtc      1860
cagaatgtct gtttccagga aaaggtcacc tgcaagaacg ggcagggcaa ctgctacaag      1920
agcaactcca gcatgcacat cacagactgc cgcctgacaa acggctccag gtacccaac      1980
tgtgcatacc ggaccagccc gaaggagaga cacatcattg tggcctgtga agggagccca      2040
tatgtgccag tccactttga tgcttctgtg gaggactcta cctaataatc taga          2094
    
```

5 <210> 187  
 <211> 689  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 187

```

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1           5           10           15

Asp Thr Thr Gly Met Arg Ile Cys Ser Phe Asn Val Arg Ser Phe Gly
          20           25           30

Glu Ser Lys Gln Glu Asp Lys Asn Ala Met Asp Val Ile Val Lys Val
          35           40           45

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

Asn Arg Ile Cys Pro Ile Leu Met Glu Lys Leu Asn Arg Asn Ser Arg
65           70           75           80

Arg Gly Ile Thr Tyr Asn Tyr Val Ile Ser Ser Arg Leu Gly Arg Asn
          85           90           95

Thr Tyr Lys Glu Gln Tyr Ala Phe Leu Tyr Lys Glu Lys Leu Val Ser
          100          105          110
    
```

ES 2 626 000 T3

Val Lys Arg Ser Tyr His Tyr His Asp Tyr Gln Asp Gly Asp Ala Asp  
 115 120 125

Val Phe Ser Arg Glu Pro Phe Val Val Trp Phe Gln Ser Pro His Thr  
 130 135 140

Ala Val Lys Asp Phe Val Ile Ile Pro Leu His Thr Thr Pro Glu Thr  
 145 150 155 160

Ser Val Lys Glu Ile Asp Glu Leu Val Glu Val Tyr Thr Asp Val Lys  
 165 170 175

His Arg Trp Lys Ala Glu Asn Phe Ile Phe Met Gly Asp Phe Asn Ala  
 180 185 190

Gly Cys Ser Tyr Val Pro Lys Lys Ala Trp Lys Asn Ile Arg Leu Arg  
 195 200 205

Thr Asp Pro Arg Phe Val Trp Leu Ile Gly Asp Gln Glu Asp Thr Thr  
 210 215 220

Val Lys Lys Ser Thr Asn Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Leu Arg Gly  
 225 230 235 240

Gln Glu Ile Val Ser Ser Val Val Pro Lys Ser Asn Ser Val Phe Asp  
 245 250 255

Phe Gln Lys Ala Tyr Lys Leu Thr Glu Glu Glu Ala Leu Asp Val Ser  
 260 265 270

Asp His Phe Pro Val Glu Phe Lys Leu Gln Ser Ser Arg Ala Phe Thr  
 275 280 285

Asn Ser Lys Lys Ser Val Thr Leu Arg Lys Lys Thr Lys Ser Lys Arg  
 290 295 300

Ser Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro  
 305 310 315 320

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro  
 325 330 335

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr  
 340 345 350

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn  
 355 360 365

ES 2 626 000 T3

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg  
 370 375 380

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val  
 385 390 395 400

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser  
 405 410 415

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys  
 420 425 430

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp  
 435 440 445

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe  
 450 455 460

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu  
 465 470 475 480

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
 485 490 495

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly  
 500 505 510

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr  
 515 520 525

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val Asp Gly Ala Ser  
 530 535 540

Ser Pro Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile Pro Ser Leu  
 545 550 555 560

Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His Met Asp Ser  
 565 570 575

Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln Met Met Arg  
 580 585 590

Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn Thr Phe Val  
 595 600 605

His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln Glu Lys Val  
 610 615 620

ES 2 626 000 T3

Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn Ser Ser Met  
625 630 635 640

His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr Pro Asn Cys  
645 650 655

Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val Ala Cys Glu  
660 665 670

Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val Glu Asp Ser  
675 680 685

Thr

<210> 188  
<211> 1620  
<212> ADN  
<213> Secuencia Artificial

5

<220>  
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

10

<400> 188

ES 2 626 000 T3

aagcttgccg ccatggaaac cccagcgcag cttctcttcc tectgctact ctggctccca 60  
gataccaccg gtaaggaatc cggggccaag aaattccagc ggcagcatat ggactcagac 120  
agttccccca gcagcagctc cacctactgt aaccaaataga tgaggcgccg gaatatgaca 180  
caggggcggt gcaaaccagt gaacaccttt gtgcacgagc ccctggtaga tgtccagaat 240  
gtctgtttcc aggaaaaggt cacctgcaag aacgggcagc gcaactgcta caagagcaac 300  
tccagcatgc acatcacaga ctgccgcctg acaaacggct ccaggtaccc caactgtgca 360  
taccggacca gcccgaagga gagacacatc attgtggcct gtgaagggag cccatatgtg 420  
ccagtccact ttgatgcttc tgtggaggac tctacagatc tcgagcccaa atcttctgac 480  
aaaactcaca catgtccacc gtgccagca cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc 540  
ctcttcccc caaaaccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc 600  
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 660  
gtggaggtgc ataatgcca gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 720  
gtggtcagcg tcctcacctg cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 780  
aaggtctcca acaaagccct cccagcccc atcgagaaa ccatctcca agccaaaggg 840  
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggatgagct gaccaagaac 900  
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcg cgtggagtgg 960  
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1020  
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1080  
  
gtcttctcat gctccgtgat gcatgagggt ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1140  
tctctgtctc ogggtaaagt cgacgggtgct agcagccatg tgaatgtgag cagccctagc 1200  
gtgcaggata tcccttccct gggcaaggaa tcccgggcca agaaattcca gcggcagcat 1260  
atggactcag acagttcccc cagcagcagc tccacctact gtaaccaaat gatgagggcg 1320  
cggaatatga cacaggggcg gtgcaaacca gtgaacacct ttgtgcacga gccctggta 1380  
gatgtccaga atgtctgttt ccaggaaaag gtcacctgca agaacgggca gggcaactgc 1440  
tacaagagca actccagcat gcacatcaca gactgccgcc tgacaaacgg ctccaggtac 1500  
cccaactgtg cataccggac cagccogaag gagagacaca tcattgtggc ctgtgaaggg 1560  
agcccatatg tgccagtcca ctttgatgct tctgtggagg actctaccta ataacttaga 1620

<210> 189  
<211> 532  
<212> PRT  
<213> Secuencia Artificial

5

<220>  
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

10

<400> 189



ES 2 626 000 T3

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His  
 20 25 30

Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln  
 35 40 45

Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn  
 50 55 60

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln  
 65 70 75 80

Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn  
 85 90 95

Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr  
 100 105 110

Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val  
 115 120 125

Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val  
 130 135 140

ES 2 626 000 T3

Glu Asp Ser Thr Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr  
 145 150 155 160

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
 165 170 175

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
 180 185 190

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val  
 195 200 205

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
 210 215 220

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val  
 225 230 235 240

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
 245 250 255

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
 260 265 270

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
 275 280 285

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
 290 295 300

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
 305 310 315 320

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
 325 330 335

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 340 345 350

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Gly Leu His  
 355 360 365

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val Asp  
 370 375 380

Gly Ala Ser Ser His Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile  
 385 390 395 400

ES 2 626 000 T3

Pro Ser Leu Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His  
 405 410 415

Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln  
 420 425 430

Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn  
 435 440 445

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln  
 450 455 460

Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn  
 465 470 475 480

Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr  
 485 490 495

Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val  
 500 505 510

Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val  
 515 520 525

Glu Asp Ser Thr  
 530

- <210> 190
- <211> 1692
- <212> ADN
- <213> Secuencia Artificial

- <220>
- <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

- <400> 190

ES 2 626 000 T3

aagcttgccg ccatggaaac cccagcgcag cttctcttcc tcctgctact ctggctccca 60  
gataccaccg gtaaggaatc ccgggccaag aaattccagc ggcagcatat ggactcagac 120  
agttccccca gcagcagctc cacctactgt aaccaaata ga tgaggcgccg gaatatgaca 180  
caggggcggt gcaaaccagt gaacaccttt gtgcacgagc ccctggtaga tgtccagaat 240  
gtctgtttcc aggaaaaggt cacctgcaag aacgggcagg gcaactgcta caagagcaac 300  
tccagcatgc acatcacaga ctgccgcctg acaaacggct ccaggtacco caactgtgca 360  
taccggacca gcccggaagga gagacacatc attgtggcct gtgaaggag cccatatgtg 420  
ccagtccact ttgatgcttc tgtggaggac tctacagatc tctccggag aggtggctca 480  
ggtggtggag gatctggagg aggtgggagt ggtggagggtg gttctaccgg tctcgagccc 540  
aaatcttctg aaaaaactca cacatgtcca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga 600  
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcatgatctc ccggaccct 660  
gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtaa gttcaactgg 720  
tacgtggacg gcgtggagggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 780  
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 840  
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 900  
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggatgag 960  
ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1020  
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1080  
ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcagggtg 1140  
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg gtctgcacaa ccaactacag 1200  
cagaagagcc tctctctgtc tccgggtaa gtgcagcgtg ctagcagcca tgtgaatgtg 1260  
agcagcccta gcgtgcagga tatcccttcc ctgggcaagg aatcccgggc caagaaattc 1320  
cagcggcagc atatggactc agacagttcc cccagcagca gctccaccta ctgtaaccaa 1380  
atgatgaggc gccggaatat gacacagggg cgggtgcaaac cagtgaacac ctttgtgcac 1440  
gagcccctgg tagatgtcca gaatgtctgt ttccaggaaa aggtcacctg caagaacggg 1500  
cagggcaact gctacaagag caactccagc atgcacatca cagactgcc cctgacaaac 1560  
ggctccaggt accccaactg tgcataccgg accagcccga aggagagaca catcattgtg 1620  
gcctgtgaag ggagcccata tgtgccagtc cactttgatg cttctgtgga ggactctacc 1680  
taataatcta ga 1692

<210> 191  
<211> 556  
<212> PRT  
<213> Secuencia Artificial

<220>  
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

5

10

ES 2 626 000 T3

<400> 191

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His  
20 25 30

Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln  
35 40 45

Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn  
50 55 60

ES 2 626 000 T3

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln  
 65 70 75 80  
 Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn  
 85 90 95  
 Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr  
 100 105 110  
 Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val  
 115 120 125  
 Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val  
 130 135 140  
 Glu Asp Ser Thr Asp Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
 145 150 155 160  
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Gly Leu Glu Pro  
 165 170 175  
 Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu  
 180 185 190  
 Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp  
 195 200 205  
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
 210 215 220  
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
 225 230 235 240  
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn  
 245 250 255  
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp  
 260 265 270  
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro  
 275 280 285  
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
 290 295 300  
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn  
 305 310 315 320

ES 2 626 000 T3

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile  
 325 330 335

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
 340 345 350

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys  
 355 360 365

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys  
 370 375 380

Ser Val Met His Glu Gly Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
 385 390 395 400

Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val Asp Gly Ala Ser Ser His Val Asn Val  
 405 410 415

Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile Pro Ser Leu Gly Lys Glu Ser Arg  
 420 425 430

Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser  
 435 440 445

Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr  
 450 455 460

Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val  
 465 470 475 480

Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly  
 485 490 495

Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys  
 500 505 510

Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser  
 515 520 525

Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val  
 530 535 540

Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val Glu Asp Ser Thr  
 545 550 555

<210> 192  
 <211> 2199  
 <212> ADN

ES 2 626 000 T3

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

5

<400> 192

aagcttgcca ccatggaaac cccagcgcag cttctcttcc tcctgctact ctggctccca	60
gataccaccg gtatgggccc tggagctcgc agacagggca ggattgtgca ggggaaggcct	120
gagatgtgct tctgcccacc ccctacccca ctccctcccc ttcggatctt aacctgggc	180
actcacacac ccaccccatg ctctctcca ggctcagcag caggtacgta cccaacctg	240
ggctcgcagc ccctgcccc ggggcccattg cagaccctca tcttttctga catggaggcc	300
actggcttgc ccttctccca gcccaaggtc acggagctgt gcctgctggc tgtccacaga	360
tgtgccctgg agagcccccc cacctctcag gggccacctc ccacagttcc tccaccaccg	420
cgtgtggtag acaagctctc cctgtgtgtg gctccgggga aggctgcag ccctgcagcc	480
agcgagatca caggtctgag cacagctgtg ctggcagcgc atgggcgtca atgttttgat	540
gacaacctgg ccaacctgct cctagccttc ctgcccggcc agccacagcc ctggtgcctg	600
gtggcacaca atggtgaccg ctacgacttc cccctgctcc aagcagagct ggctatgctg	660
ggcctcacca gtgctctgga tgggtgccttc tgtgtggata gcatcactgc gctgaaggcc	720
ctggagcagc caagcagccc ctcagaacac ggcccaagga agagctacag cctaggcagc	780
atctaacctc gcctgtatgg gcagtcccct ccagactcgc acacggctga gggatgatgc	840
ctggccctgc tcagcatctg tcagtggaga ccacaggccc tgctgcggtg ggtgatgct	900
cacgccaggc ctttcggcac catcaggccc atgtatgggg tcacagcctc tgctaggacc	960
aaagatctct cgggaggagg tggctcaggt ggtggaggat ctggaggagg tgggagtgg	1020
ggagggtggt ctaccggtct cgagcccaa tcttctgaca aaactcacac atgtccaccg	1080
tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag	1140
gacaccctca tgatctcccg gaccctgag gtcacatgcg tgggtgtgga cgtgagccac	1200
gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaa	1260
acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcacctc	1320
ctgcaccagc actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctcaa caaagccctc	1380
ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg	1440
tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg	1500
gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag	1560
aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc	1620
aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg	1680
catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ctctgtctcc gggtaaagtc	1740
gacggageta gcagccccgt gaacgtgagc agccccagcg tgcaggatat cccttccctg	1800



ES 2 626 000 T3

```

ggcaaggaat cccgggcca gaaattccag cggcagcata tggactcaga cagttccccc 1860
agcagcagct ccacctactg taaccaaatg atgagggcgc ggaatatgac acagggggcg 1920
tgcaaaccag tgaacacctt tgtgcacgag cccctggtag atgtccagaa tgtctgtttc 1980
cagggaaaagg tcacctgcaa gaaacggcag ggcaactgct acaagagcaa ctccagcatg 2040
cacatcacag actgccgcct gacaaacggc tccaggtacc ccaactgtgc ataccggacc 2100
agcccgaag agagacacat cattgtggcc tgtgaaggga gcccatatgt gccagtccac 2160
tttgatgctt ctgtggagga ctctaccta taatctaga 2199

```

5  
<210> 193  
<211> 725  
<212> PRT  
<213> Secuencia Artificial

10  
<220>  
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 193

```

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1           5           10           15

Asp Thr Thr Gly Met Gly Pro Gly Ala Arg Arg Gln Gly Arg Ile Val
          20           25           30

Gln Gly Arg Pro Glu Met Cys Phe Cys Pro Pro Pro Thr Pro Leu Pro
          35           40           45

Pro Leu Arg Ile Leu Thr Leu Gly Thr His Thr Pro Thr Pro Cys Ser
50           55           60

Ser Pro Gly Ser Ala Ala Gly Thr Tyr Pro Thr Met Gly Ser Gln Ala
65           70           75           80

Leu Pro Pro Gly Pro Met Gln Thr Leu Ile Phe Phe Asp Met Glu Ala
          85           90           95

Thr Gly Leu Pro Phe Ser Gln Pro Lys Val Thr Glu Leu Cys Leu Leu
          100          105          110

Ala Val His Arg Cys Ala Leu Glu Ser Pro Pro Thr Ser Gln Gly Pro
          115          120          125

Pro Pro Thr Val Pro Pro Pro Pro Arg Val Val Asp Lys Leu Ser Leu
          130          135          140

Cys Val Ala Pro Gly Lys Ala Cys Ser Pro Ala Ala Ser Glu Ile Thr
          145          150          155          160

```

ES 2 626 000 T3

Gly Leu Ser Thr Ala Val Leu Ala Ala His Gly Arg Gln Cys Phe Asp  
 165 170 175

Asp Asn Leu Ala Asn Leu Leu Leu Ala Phe Leu Arg Arg Gln Pro Gln  
 180 185 190

Pro Trp Cys Leu Val Ala His Asn Gly Asp Arg Tyr Asp Phe Pro Leu  
 195 200 205

Leu Gln Ala Glu Leu Ala Met Leu Gly Leu Thr Ser Ala Leu Asp Gly  
 210 215 220

Ala Phe Cys Val Asp Ser Ile Thr Ala Leu Lys Ala Leu Glu Arg Ala  
 225 230 235 240

Ser Ser Pro Ser Glu His Gly Pro Arg Lys Ser Tyr Ser Leu Gly Ser  
 245 250 255

Ile Tyr Thr Arg Leu Tyr Gly Gln Ser Pro Pro Asp Ser His Thr Ala  
 260 265 270

Glu Gly Asp Val Leu Ala Leu Leu Ser Ile Cys Gln Trp Arg Pro Gln  
 275 280 285

Ala Leu Leu Arg Trp Val Asp Ala His Ala Arg Pro Phe Gly Thr Ile  
 290 295 300

Arg Pro Met Tyr Gly Val Thr Ala Ser Ala Arg Thr Lys Asp Leu Ser  
 305 310 315 320

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 325 330 335

Gly Gly Gly Ser Thr Gly Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His  
 340 345 350

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 355 360 365

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 370 375 380

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 385 390 395 400

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 405 410 415

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

ES 2 626 000 T3

				420						425										430
Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys					
			435				440					445								
Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile					
	450					455					460									
Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro					
465					470					475					480					
Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu					
				485					490					495						
Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn					
			500					505					510							
Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser					
		515					520					525								
Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg					
	530					535					540									
Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu					
545					550					555					560					
His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Val					
				565					570					575						
Asp	Gly	Ala	Ser	Ser	Pro	Val	Asn	Val	Ser	Ser	Pro	Ser	Val	Gln	Asp					
			580					585					590							
Ile	Pro	Ser	Leu	Gly	Lys	Glu	Ser	Arg	Ala	Lys	Lys	Phe	Gln	Arg	Gln					
		595					600					605								
His	Met	Asp	Ser	Asp	Ser	Ser	Pro	Ser	Ser	Ser	Ser	Thr	Tyr	Cys	Asn					
	610					615						620								
Gln	Met	Met	Arg	Arg	Arg	Asn	Met	Thr	Gln	Gly	Arg	Cys	Lys	Pro	Val					
625					630					635				640						
Asn	Thr	Phe	Val	His	Glu	Pro	Leu	Val	Asp	Val	Gln	Asn	Val	Cys	Phe					
				645					650					655						
Gln	Glu	Lys	Val	Thr	Cys	Lys	Asn	Gly	Gln	Gly	Asn	Cys	Tyr	Lys	Ser					
			660					665					670							
Asn	Ser	Ser	Met	His	Ile	Thr	Asp	Cys	Arg	Leu	Thr	Asn	Gly	Ser	Arg					
		675					680						685							

ES 2 626 000 T3

Tyr Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile  
690 695 700

Val Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser  
705 710 715 720

Val Glu Asp Ser Thr  
725

5 <210> 194  
<211> 2115  
<212> ADN  
<213> Secuencia Artificial

10 <220>  
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 194

```

aagcttgccg ccatggaaac cccagcgcag cttctcttcc tcctgctact ctggctccca      60
gataccaccg gtaaggaatc ccgggccaaag aaattccagc ggcagcatat ggactcagac      120
agttccccca gcagcagctc cacctactgt aaccaaataga tgaggcgccg gaatatgaca      180
cagggggcgg gcaaaccagt gaacaccttt gtgcacgagc ccctggtaga tgtccagaat      240
gtctgtttcc aggaaaaggt cacctgcaag aacgggcagg gcaactgcta caagagcaac      300
tccagcatgc acatcacaga ctgccgcctg acaaacggct ccaggtacc caactgtgca      360
taccggacca gcccgaagga gagacacatc attgtggcct gtgaagggag cccatatgtg      420
ccagtccact ttgatgcttc tgtggaggac tctacagatc tcgagcccaa atcttctgac      480
aaaactcaca catgtccacc gtgccagca cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc      540
ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc      600
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc      660
gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt      720
gtggtcagcg tcctcacctg cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc      780
aaggtctcca acaaagccct cccagcccc atcgagaaaa ccatctocaa agccaaaggg      840
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggatgagct gaccaagaac      900
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatocca gcgacatgc cgtggagtgg      960
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac     1020
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac     1080
gtcttctcat gctccgtgat gcatgagggt ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc     1140
tctctgtctc cgggtaaagt cgacgggtgct agcagccatg tgaatgtgag cagccctagc     1200
gtgcaggata tcatgggccc tggagctcgc agacagggca ggattgtgca ggaagcct      1260

```

ES 2 626 000 T3

gagatgtgct tctgcccacc ccctacccca ctccctcccc ttcggatctt aacctgggc 1320  
 actcacacac ccaccccatg ctctctcca ggctcagcag caggtacgta cccaaccatg 1380  
 ggctcgcagg ccctgcccc ggggccatg cagaccctca tctttttcga catggaggcc 1440  
 actggcttgc ccttctccca gcccaaggtc acggagctgt gcctgctggc tgtccacaga 1500  
 tgtgccttgg agagccccc cacctctcag gggccacctc ccacagttcc tcaccaccg 1560  
 cgtgtggtag acaagctctc cctgtgtgtg gctccgggga aggcctgcag ccctgcagcc 1620  
 agcgagatca caggtctgag cacagctgtg ctggcagcgc atgggcgta atgttttgat 1680  
 gacaacctgg ccaacctgct cctagccttc ctgcccggcc agccacagcc ctggtgcctg 1740  
 gtggcacaca atgggtgacc ctacgacttc cccctgctcc aagcagagct ggctatgctg 1800  
 ggccacacca gtgctctgga tggcgccttc tgtgtggata gcatcactgc gctgaaggcc 1860  
 ctggagcgag caagcagccc ctcaaacac ggcccaagga agagctacag cctaggcagc 1920  
 atctacactc gcctgtatgg gcagctccct ccagactcgc acacggctga gggatgatgc 1980  
 ctggccctgc tcagcatctg tcagtggaga ccacaggccc tgctgcggtg ggtggatgct 2040  
 cagccaggc ctttcggcac catcaggccc atgtatgggg tcacagctc tgctaggacc 2100  
 aaatgataat ctaga 2115

<210> 195

<211> 697

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 195

**Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro**  
 1 5 10 15

**Asp Thr Thr Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His**  
 20 25 30

**Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln**  
 35 40 45

**Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn**  
 50 55 60

**Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln**  
 65 70 75 80

**Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn**  
 85 90 95

ES 2 626 000 T3

Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr  
100 105 110

Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val  
115 120 125

Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val  
130 135 140

Glu Asp Ser Thr Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr  
145 150 155 160

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
165 170 175

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
180 185 190

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val  
195 200 205

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
210 215 220

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val  
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
245 250 255

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
260 265 270

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
275 280 285

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
290 295 300

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
305 310 315 320

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
325 330 335

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
340 345 350

ES 2 626 000 T3

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Gly Leu His  
 355 360 365

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val Asp  
 370 375 380

Gly Ala Ser Ser His Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile  
 385 390 395 400

Met Gly Pro Gly Ala Arg Arg Gln Gly Arg Ile Val Gln Gly Arg Pro  
 405 410 415

Glu Met Cys Phe Cys Pro Pro Pro Thr Pro Leu Pro Pro Leu Arg Ile  
 420 425 430

Leu Thr Leu Gly Thr His Thr Pro Thr Pro Cys Ser Ser Pro Gly Ser  
 435 440 445

Ala Ala Gly Thr Tyr Pro Thr Met Gly Ser Gln Ala Leu Pro Pro Gly  
 450 455 460

Pro Met Gln Thr Leu Ile Phe Phe Asp Met Glu Ala Thr Gly Leu Pro  
 465 470 475 480

Phe Ser Gln Pro Lys Val Thr Glu Leu Cys Leu Leu Ala Val His Arg  
 485 490 495

Cys Ala Leu Glu Ser Pro Pro Thr Ser Gln Gly Pro Pro Pro Thr Val  
 500 505 510

Pro Pro Pro Pro Arg Val Val Asp Lys Leu Ser Leu Cys Val Ala Pro  
 515 520 525

Gly Lys Ala Cys Ser Pro Ala Ala Ser Glu Ile Thr Gly Leu Ser Thr  
 530 535 540

Ala Val Leu Ala Ala His Gly Arg Gln Cys Phe Asp Asp Asn Leu Ala  
 545 550 555 560

Asn Leu Leu Leu Ala Phe Leu Arg Arg Gln Pro Gln Pro Trp Cys Leu  
 565 570 575

Val Ala His Asn Gly Asp Arg Tyr Asp Phe Pro Leu Leu Gln Ala Glu  
 580 585 590

Leu Ala Met Leu Gly Leu Thr Ser Ala Leu Asp Gly Ala Phe Cys Val  
 595 600 605

Asp Ser Ile Thr Ala Leu Lys Ala Leu Glu Arg Ala Ser Ser Pro Ser

ES 2 626 000 T3

610	615	620																				
Glu	His	Gly	Pro	Arg	Lys	Ser	Tyr	Ser	Leu	Gly	Ser	Ile	Tyr	Thr	Arg							
625					630					635					640							
Leu	Tyr	Gly	Gln	Ser	Pro	Pro	Asp	Ser	His	Thr	Ala	Glu	Gly	Asp	Val							
			645						650					655								
Leu	Ala	Leu	Leu	Ser	Ile	Cys	Gln	Trp	Arg	Pro	Gln	Ala	Leu	Leu	Arg							
			660					665					670									
Trp	Val	Asp	Ala	His	Ala	Arg	Pro	Phe	Gly	Thr	Ile	Arg	Pro	Met	Tyr							
		675					680					685										
Gly	Val	Thr	Ala	Ser	Ala	Arg	Thr	Lys														
	690					695																

<210> 196  
 <211> 2166  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

<220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 196

```

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc      60
ccagatacca ccggtatgag gatctgctcc ttcaacgtca ggtcctttgg ggaaagcaag      120
caggaagaca agaatgccat ggatgtcatt gtgaagggtca tcaaacgctg tgacatcata      180
ctcgtgatgg aatcaagga cagcaacaac aggatctgcc ccatactgat ggagaagctg      240
aacagaaatt caaggagagg cataacatac aactatgtga ttagctctcg gcttgaaga      300
aacacatata aagaacaata tgcctttctc tacaaggaaa agctggtgtc tgtgaagagg      360
agttatcaact accatgacta tcaggatgga gacgcagatg tgttttccag ggagcccttt      420
gtggtctggt tccaatctcc ccacactgct gtcaaagact tcgtgattat ccccctgcac      480
accaccccag agacatccgt taaggagatc gatgagttgg ttgaggtcta cacggacgtg      540
aaacaccgct ggaaggcgga gaatttcatt ttcatgggtg acttcaatgc cggctgcagc      600
tacgtcccca agaaggcctg gaagaacatc cgcttgagga ctgaccccag gtttgtttgg      660
ctgatcgggg accaagagga caccacgggtg aagaagagca ccaactgtgc atatgacagg      720
attgtgctta gaggacaaga aatcgtcagt tctgttgttc ccaagtcaaa cagtgttttt      780
gacttccaga aagcttaca gctgactgaa gaggaggccc tggatgtcag cgaccacttt      840
ccagttgaat ttaactaca gtcttcaagg gccttcacca acagcaaaaa atctgtcact      900
ctaaggaaga aaacaagag caaacgctca gatctctccg gaggaggtgg ctcaggtggt      960
    
```



ES 2 626 000 T3

ggaggatctg gaggagggtg gagtgggtga ggtggttcta cgggtctcga gcccaaatct 1020  
 tctgacaaaa ctcacacatg tccacogtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca 1080  
 gtcttcctct tcccccaaaa acccaaggac accctcatga tctcccggac cctgaggtc 1140  
 acatgcgtgg tgggtggacgt gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg 1200  
 gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta caacagcacg 1260  
 taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac 1320  
 aagtgcaagg tctccaacaa agccctccca gccccatcg agaaaacat ctccaaagcc 1380  
 aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga tgagctgacc 1440  
 aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggttct atcccagcga catcgccgtg 1500  
 gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac 1560  
 tccgacggct ccttcttct ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag 1620  
 gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gagggtctgc acaaccacta cacgcagaag 1680  
 agcctctctc tgtctccggg taaagtcgac ggtgctagca gccatgtgaa tgtgagcagc 1740  
 cctagcgtgc aggatatccc ttccctgggc aaggaatccc gggccaagaa attccagcgg 1800  
 cagcatatgg actcagacag ttccccagc agcagctcca cctactgtaa ccaaatgatg 1860  
 aggcgccgga atatgacaca ggggcgggtg aaaccagtga acacctttgt gcacgagccc 1920  
 ctggtagatg tccagaatgt ctgtttccag gaaaagggtca cctgcaagaa cgggcagggc 1980  
 aactgctaca agagcaactc cagcatgcac atcacagact gccgcctgac aaacggctcc 2040  
 aggtaccca actgtgcata cgggaccagc ccgaaggaga gacacatcat tgtggcctgt 2100  
 gaagggagcc catatgtgcc agtccacttt gatgcttctg tggaggactc tacctaataa 2160  
 tctaga 2166

<210> 197  
 <211> 713  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

10

<400> 197

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Met Arg Ile Cys Ser Phe Asn Val Arg Ser Phe Gly  
 20 25 30

Glu Ser Lys Gln Glu Asp Lys Asn Ala Met Asp Val Ile Val Lys Val  
 35 40 45

ES 2 626 000 T3

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

Asn Arg Ile Cys Pro Ile Leu Met Glu Lys Leu Asn Arg Asn Ser Arg  
65 70 75 80

Arg Gly Ile Thr Tyr Asn Tyr Val Ile Ser Ser Arg Leu Gly Arg Asn  
85 90 95

Thr Tyr Lys Glu Gln Tyr Ala Phe Leu Tyr Lys Glu Lys Leu Val Ser  
100 105 110

Val Lys Arg Ser Tyr His Tyr His Asp Tyr Gln Asp Gly Asp Ala Asp  
115 120 125

Val Phe Ser Arg Glu Pro Phe Val Val Trp Phe Gln Ser Pro His Thr  
130 135 140

Ala Val Lys Asp Phe Val Ile Ile Pro Leu His Thr Thr Pro Glu Thr  
145 150 155 160

Ser Val Lys Glu Ile Asp Glu Leu Val Glu Val Tyr Thr Asp Val Lys  
165 170 175

His Arg Trp Lys Ala Glu Asn Phe Ile Phe Met Gly Asp Phe Asn Ala  
180 185 190

Gly Cys Ser Tyr Val Pro Lys Lys Ala Trp Lys Asn Ile Arg Leu Arg  
195 200 205

Thr Asp Pro Arg Phe Val Trp Leu Ile Gly Asp Gln Glu Asp Thr Thr  
210 215 220

Val Lys Lys Ser Thr Asn Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Leu Arg Gly  
225 230 235 240

Gln Glu Ile Val Ser Ser Val Val Pro Lys Ser Asn Ser Val Phe Asp  
245 250 255

Phe Gln Lys Ala Tyr Lys Leu Thr Glu Glu Glu Ala Leu Asp Val Ser  
260 265 270

Asp His Phe Pro Val Glu Phe Lys Leu Gln Ser Ser Arg Ala Phe Thr  
275 280 285

Asn Ser Lys Lys Ser Val Thr Leu Arg Lys Lys Thr Lys Ser Lys Arg  
290 295 300

Ser Asp Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly



ES 2 626 000 T3

Ser Val Gln Asp Ile Pro Ser Leu Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys  
 580 585 590

Phe Gln Arg Gln His Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser  
 595 600 605

Thr Tyr Cys Asn Gln Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg  
 610 615 620

Cys Lys Pro Val Asn Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln  
 625 630 635 640

Asn Val Cys Phe Gln Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn  
 645 650 655

Cys Tyr Lys Ser Asn Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr  
 660 665 670

Asn Gly Ser Arg Tyr Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu  
 675 680 685

Arg His Ile Ile Val Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His  
 690 695 700

Phe Asp Ala Ser Val Glu Asp Ser Thr  
 705 710

<210> 198  
 <211> 2154  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

<220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 198

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60  
 ccagatacca ccggtaagga atcccggggc aagaaattcc agcggcagca tatggactca 120  
 gacagttccc ccagcagcag ctccacctac tgtaaccaa tgatgaggcg ccggaatag 180  
 acacaggggc ggtgcaaacc agtgaacacc tttgtgcacg agcccctggt agatgtccag 240  
 aatgtctgtt tccaggaaaa ggtcacctgc aagaacgggc agggcaactg ctacaagagc 300  
 aactccagca tgcacatcac agactgccgc ctgacaaacg gctccaggta cccaactgt 360  
 gcataccgga ccagcccga ggagagacac atcattgtgg cctgtgaagg gagcccatat 420  
 gtgccagtcc actttgatgc ttctgtggag gactctacag atctctccgg aggaggtggc 480  
 tcaggtggtg gaggatctgg aggaggtggg agtgggtggag gtggttctac cggctctcgag 540

ES 2 626 000 T3

cccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgt ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 600  
 ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctccccggacc 660  
 cctgaggtea catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 720  
 tggtaacgtg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac 780  
 aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcttc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 840  
 aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc 900  
 tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atccccggat 960  
 gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc tgctgtgta aaggcttcta tcccagcgac 1020  
 atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1080  
 gtgctggact ccgacggctc cttcttctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1140  
 tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1200  
 acgcagaaga gcctctctct gtctccgggt aaagtgcagc gtgctagcag ccattgtaat 1260  
 gtgagcagcc ctacgtgca ggatatcatg aggatctgct ccttcaacgt caggtccttt 1320  
 ggggaaagca agcaggaaga caagaatgcc atggatgtca ttgtgaaggt catcaaagc 1380  
 tgtgacatca tactcgtgat ggaaatcaag gacagcaaca acaggatctg cccatactg 1440  
 atggagaagc tgaacagaaa ttcaaggaga ggcataacat acaactatgt gattagctct 1500  
 cggcttgaa gaaacacata taaagaacaa tatgccttc tctacaagga aaagctggtg 1560  
 tctgtgaaga ggagttatca ctacatgac tatcaggatg gagacgcaga tgtgtttcc 1620  
 agggagccct ttgtggtctg gttccaatct cccacactg ctgtcaaaga ctctgtgatt 1680  
 atccccctgc acaccacccc agagacatcc gtttaaggaga tcgatgagtt ggttgaggtc 1740  
 tacacggacg tgaacaccg ctggaaggcg gagaatttca tttcatggg tgacttcaat 1800  
 gccggctgca gctacgtccc caagaaggcc tggaagaaca tccgcttgag gactgacccc 1860  
 aggtttgttt ggctgatcgg ggaccaagag gacaccacgg tgaagaagag caccaactgt 1920  
 gcatatgaca ggattgtgct tagaggacaa gaaatcgtca gttctgtgt tcccaagtca 1980  
 aacagtgttt ttgacttcca gaaagcttac aagctgactg aagaggaggc cctggatgtc 2040  
 agcgaccact ttccagttga atttaaacata cagtcttcaa gggccttcac caacagcaaa 2100  
 aaatctgtca ctctaaggaa gaaaacaaag agcaaacgct cctaatgatc taga 2154

<210> 199  
 <211> 709  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

10

<400> 199

ES 2 626 000 T3

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His  
20 25 30

Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln  
35 40 45

Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn  
50 55 60

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln  
65 70 75 80

Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn  
85 90 95

Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr  
100 105 110

Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val  
115 120 125

Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val  
130 135 140

Glu Asp Ser Thr Asp Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
145 150 155 160

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Gly Leu Glu Pro  
165 170 175

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu  
180 185 190

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp  
195 200 205

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
210 215 220

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
225 230 235 240

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn  
245 250 255

ES 2 626 000 T3

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp  
 260 265 270

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro  
 275 280 285

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
 290 295 300

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn  
 305 310 315 320

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile  
 325 330 335

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
 340 345 350

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys  
 355 360 365

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys  
 370 375 380

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
 385 390 395 400

Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val Asp Gly Ala Ser Ser His Val Asn Val  
 405 410 415

Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile Met Arg Ile Cys Ser Phe Asn Val  
 420 425 430

Arg Ser Phe Gly Glu Ser Lys Gln Glu Asp Lys Asn Ala Met Asp Val  
 435 440 445

Ile Val Lys Val Ile Lys Arg Cys Asp Ile Ile Leu Val Met Glu Ile  
 450 455 460

Lys Asp Ser Asn Asn Arg Ile Cys Pro Ile Leu Met Glu Lys Leu Asn  
 465 470 475 480

Arg Asn Ser Arg Arg Gly Ile Thr Tyr Asn Tyr Val Ile Ser Ser Arg  
 485 490 495

Leu Gly Arg Asn Thr Tyr Lys Glu Gln Tyr Ala Phe Leu Tyr Lys Glu  
 500 505 510

Lys Leu Val Ser Val Lys Arg Ser Tyr His Tyr His Asp Tyr Gln Asp

ES 2 626 000 T3

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

<210> 200  
 <211> 2586  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

10

<400> 200



ES 2 626 000 T3

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tectcctgct actctggctc 60  
 ccagatacca cgggtctgaa gatcgagcc ttcaacatcc agacatttg ggagaccaag 120  
 atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc 180  
 ctggtcagag aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc 240  
 aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc 300  
 tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggt ggacagctac 360  
 tactacgatg atggctgcga gccctgcagg aacgacacct tcaaccgaga gccattcatt 420  
 gtcaggttct tctcccggtt cacagaggtc agggagtttg ccattgttcc cctgcatgcg 480  
 gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa 540  
 gagaaatggg gcttgaggga cgtcatgttg atgggagact tcaatgcggg ctgcagctat 600  
 gtgagaccct cccagtggtc atccatccgc ctgtggacaa gccccacctt ccagtggctg 660  
 atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgtg 720  
 gttgcaggga tgctgctccg aggcgcccgtt gttcccact cggctcttcc etttaactc 780  
 caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccaagcca tcagtgaoca ctatccagtg 840  
 gaggtgatgc tgaagatct ctccggagga ggtggctcag gtggtggagg atctggagga 900  
 ggtgggagtg gtggagggtg ttctaccggt ctcgagccca aatcttctga caaaactcac 960  
 acatgtccac cgtgccagc acctgaactc ctggggggac cgtcagtctt cctcttcccc 1020  
 ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg 1080  
 gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag tcaactggt acgtggaagg cgtggaggtg 1140  
 cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1200  
 gtcctcaccg tctgcacca ggactggctg aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc 1260  
 aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1320  
 gaaccacagg tgtacacct gccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1380  
 ctgacctgcc tggtaaaagg cttctatccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1440  
 gggcagccgg agaacaacta caagaccag cctcccgtgc tggactccga cggctcctc 1500  
 ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcagggtgc agcaggggaa cgtcttctca 1560  
 tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacagc agaagagcct ctctctgtct 1620  
 cgggtaaaag tcgacggtgc tagcagccat gtgaatgtga gcagccctag cgtgcaggat 1680  
 atcatgggcc ctggagctcg cagacagggc aggattgtgc agggaaggcc tgagatgtgc 1740  
 ttctgcccac ccctacccc actccctccc ctctggatct taacactggg cactcacaca 1800  
 cccaccccat gctcctctcc aggctcagca gcaggtacgt acccaacctt gggctcgag 1860  
 gccctgcccc cggggcccat gcagaccctc atcttttctg acatggaggc cactggcttg 1920  
 cccttctccc agcccagggt cacggagctg tgctgctgg ctgtccacag atgtgcctg 1980  
 gagagcccc ccacctctca ggggccacct cccacagttc ctccaccacc gcgtgtggtg 2040  
 gacaagctct ccctgtgtgt ggctccgggg aaggcctgca gccctgcagc cagcgagatc 2100

ES 2 626 000 T3

```

acaggtctga gcacagctgt gctggcagcg catgggcgtc aatgttttga tgacaacctg      2160
gccaacctgc tcctagcctt cctgcggcgc cagccacagc cctggtgcct ggtggcacac      2220
aatggtgacc gctacgactt ccccctgctc caagcagagc tggctatgct gggcctcacc      2280
agtgtcttgg atggtgcctt ctgtgtggat agcatcactg cgctgaaggc cctggagcga      2340
gcaagcagcc cctcagaaca cggcccaagg aagagctaca gcctaggcag catctacact      2400
cgctgtatg ggcagtcccc tccagactcg cacacggctg agggatgatgt cctggcctg      2460
ctcagcatct gtcagtggag accacaggcc ctgctgcggt gggatgatgc tcacgccagg      2520
cctttcggca ccatcaggcc catgtatggg gtcacagcct ctgctaggac caaatgataa      2580
tctaga                                                                 2586

```

<210> 201

<211> 853

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 201

```

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1                               5 10 15

Asp Thr Thr Gly Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly
 20 25 30

Glu Thr Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile
 35 40 45

Leu Ser Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His
 50 55 60

Leu Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
 65 70 75 80

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr
 85 90 95

Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val
 100 105 110

Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Arg Asn Asp Thr
 115 120 125

Phe Asn Arg Glu Pro Phe Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu
 130 135 140

```

ES 2 626 000 T3

Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala  
 145 150 155 160

Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu  
 165 170 175

Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly  
 180 185 190

Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr  
 195 200 205

Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala  
 210 215 220

Thr Pro Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu  
 225 230 235 240

Leu Arg Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln  
 245 250 255

Ala Ala Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His  
 260 265 270

Tyr Pro Val Glu Val Met Leu Lys Asp Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr  
 290 295 300

Gly Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
 305 310 315 320

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
 325 330 335

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
 340 345 350

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
 355 360 365

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
 370 375 380

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
 385 390 395 400

ES 2 626 000 T3

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
 405 410 415

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
 420 425 430

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu  
 435 440 445

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
 450 455 460

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
 465 470 475 480

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
 485 490 495

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
 500 505 510

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
 515 520 525

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val Asp Gly Ala Ser Ser  
 530 535 540

His Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile Met Gly Pro Gly  
 545 550 555 560

Ala Arg Arg Gln Gly Arg Ile Val Gln Gly Arg Pro Glu Met Cys Phe  
 565 570 575

Cys Pro Pro Pro Thr Pro Leu Pro Pro Leu Arg Ile Leu Thr Leu Gly  
 580 585 590

Thr His Thr Pro Thr Pro Cys Ser Ser Pro Gly Ser Ala Ala Gly Thr  
 595 600 605

Tyr Pro Thr Met Gly Ser Gln Ala Leu Pro Pro Gly Pro Met Gln Thr  
 610 615 620

Leu Ile Phe Phe Asp Met Glu Ala Thr Gly Leu Pro Phe Ser Gln Pro  
 625 630 635 640

Lys Val Thr Glu Leu Cys Leu Leu Ala Val His Arg Cys Ala Leu Glu  
 645 650 655

Ser Pro Pro Thr Ser Gln Gly Pro Pro Pro Thr Val Pro Pro Pro Pro

ES 2 626 000 T3

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

<210> 202  
 <211> 2583  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

10

<220>  
 <221> base modificada  
 <222> (2500)..(2500)  
 <223> a, c, t, g, desconocida u otra

<400> 202

aagcttgcca ccatggaaac cccagcgag cttctcttcc tctgctact ctggctcca 60  
gataccaacc gtatgggcc tggagctcgc agacagggca ggattgtgca ggaaggcct 120  
gagatgtgct tctgcccacc ccctaccca ctccctccc ttcgatctt aacctgggc 180  
actcacacac ccacccatg ctctctcca ggctcagcag caggtacgta cccaaccatg 240  
ggctcgcagg ccctgcccc gggcccatg cagacctca tcttttcga catggaggcc 300  
actggcttgc cttctccca gcccaaggtc acggagctgt gcctgctggc tgtccacaga 360  
tgtgccctgg agagcccc cacctctcag gggccacctc ccacagtcc tccaccaccg 420  
cgtgtggtag acaagctctc cctgtgtgtg gctccgggga aggcctgcag ccctgcagcc 480  
agcgagatca caggtctgag cacagctgtg ctggcagcgc atggcgctca atgtttgat 540  
gacaacctgg ccaacctgct cctagccttc ctgcccgcgc agccacagcc ctggtgcctg 600  
gtggcacaca atggtgaccg ctacgaactc cccctgctcc aagcagagct ggctatgctg 660  
ggcctcacca gtgctctgga tggcgccttc tgtgtggata gcatcactgc gctgaaggcc 720  
ctggagcgag caagcagccc ctcagaacac ggcccaagga agagctacag cctaggcagc 780  
atctacaactc gcctgtatgg gcagtcctc ccagactcgc acacggctga ggggtgatgtc 840  
ctggccctgc tcagcatctg tcagtgagga ccacaggccc tgctgcggtg ggtggatgct 900  
cacgccaggc ctttcggcac catcaggccc atgtatgggg tcacagcctc tgctaggacc 960  
aaagatctct ccggaggagg tggctcaggt ggtggaggat ctggaggagg tgggagtgg 1020  
ggaggtggtt ctaccggtct cgagccaaa tctctgaca aaactcacac atgtccaccg 1080  
tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccc aaacccaag 1140  
gacaccctca tgatctcccg gaccctgag gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac 1200  
gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 1260  
acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 1320  
ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctcaa caaagccctc 1380  
ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1440  
tacaccctgc cccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1500  
gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggt agagcaatgg gcagccggag 1560  
aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1620  
aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1680  
catgaggtc tgacacaacca ctacacgcag aagagcctct ctctgtctcc gggtaaagtc 1740  
gacggtgcta gcagccatgt gaatgtgagc agccctagcg tgcaggatat cctgaagatc 1800  
gcagccttca acatccagac atttggggag accaagatgt ccaatgccac cctcgtcagc 1860  
tacattgtgc agatcctgag ccgctatgac atcgccctgg tccaggaggt cagagacagc 1920

ES 2 626 000 T3

```

cacctgactg ccgtaggggaa gctgctggac aacctcaatc aggatgcacc agacacctat      1980
cactacgtgg tcagtgagcc actgggacgg aacagctata aggagcgcta cctgttcgtg      2040
tacaggcctg accaggtgtc tgcggtggac agctactact acgatgatgg ctgcgagccc      2100
tgcgggaacg acaccttcaa ccgagagcca gccattgtca ggttcttctc ccggttcaca      2160
gaggtcaggg agtttgccat tgttcccctg catgcggccc cgggggacgc agtagccgag      2220
atcgacgctc tctatgacgt ctacctggat gtccaagaga aatggggctc ggaggacgtc      2280
atggtgatgg gcgacttcaa tgcgggctgc agctatgtga gaccctccca gtggtcatec      2340
atccgcctgt ggacaagccc caccttcag tggctgatcc ccgacagcgc tgacaccaca      2400
gctacacca cgcaactgtc ctatgacagg atcgtggttg cagggatgct gctccgaggc      2460
gccgttgttc ccgactcggc tcttccctt aacttcagn ctgcctatgg cctgagtgac      2520
caactggccc aagccatcag tgaccactat ccagtggagg tgatgctgaa gtgataatct      2580
aga                                                                              2583

```

5 <210> 203  
 <211> 853  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (830)..(830)  
 <223> Cualquier aminoácido

<400> 203

```

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1           5           10           15

Asp Thr Thr Gly Met Gly Pro Gly Ala Arg Arg Gln Gly Arg Ile Val
          20           25           30

Gln Gly Arg Pro Glu Met Cys Phe Cys Pro Pro Pro Thr Pro Leu Pro
          35           40           45

Pro Leu Arg Ile Leu Thr Leu Gly Thr His Thr Pro Thr Pro Cys Ser
          50           55           60

Ser Pro Gly Ser Ala Ala Gly Thr Tyr Pro Thr Met Gly Ser Gln Ala
65           70           75           80

Leu Pro Pro Gly Pro Met Gln Thr Leu Ile Phe Phe Asp Met Glu Ala
          85           90           95

```

ES 2 626 000 T3

Thr Gly Leu Pro Phe Ser Gln Pro Lys Val Thr Glu Leu Cys Leu Leu  
100 105 110

Ala Val His Arg Cys Ala Leu Glu Ser Pro Pro Thr Ser Gln Gly Pro  
115 120 125

Pro Pro Thr Val Pro Pro Pro Pro Arg Val Val Asp Lys Leu Ser Leu  
130 135 140

Cys Val Ala Pro Gly Lys Ala Cys Ser Pro Ala Ala Ser Glu Ile Thr  
145 150 155 160

Gly Leu Ser Thr Ala Val Leu Ala Ala His Gly Arg Gln Cys Phe Asp  
165 170 175

Asp Asn Leu Ala Asn Leu Leu Leu Ala Phe Leu Arg Arg Gln Pro Gln  
180 185 190

Pro Trp Cys Leu Val Ala His Asn Gly Asp Arg Tyr Asp Phe Pro Leu  
195 200 205

Leu Gln Ala Glu Leu Ala Met Leu Gly Leu Thr Ser Ala Leu Asp Gly  
210 215 220

Ala Phe Cys Val Asp Ser Ile Thr Ala Leu Lys Ala Leu Glu Arg Ala  
225 230 235 240

Ser Ser Pro Ser Glu His Gly Pro Arg Lys Ser Tyr Ser Leu Gly Ser  
245 250 255

Ile Tyr Thr Arg Leu Tyr Gly Gln Ser Pro Pro Asp Ser His Thr Ala  
260 265 270

Glu Gly Asp Val Leu Ala Leu Leu Ser Ile Cys Gln Trp Arg Pro Gln  
275 280 285

Ala Leu Leu Arg Trp Val Asp Ala His Ala Arg Pro Phe Gly Thr Ile  
290 295 300

Arg Pro Met Tyr Gly Val Thr Ala Ser Ala Arg Thr Lys Asp Leu Ser  
305 310 315 320

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
325 330 335

Gly Gly Gly Ser Thr Gly Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His  
340 345 350



ES 2 626 000 T3

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 355 360 365

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 370 375 380

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 385 390 395 400

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 405 410 415

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 420 425 430

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 435 440 445

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 450 455 460

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 465 470 475 480

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 485 490 495

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 500 505 510

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 515 520 525

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 530 535 540

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 545 550 555 560

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val  
 565 570 575

Asp Gly Ala Ser Ser His Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp  
 580 585 590

Ile Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys  
 595 600 605

Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser Arg

ES 2 626 000 T3

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

ES 2 626 000 T3

<210> 204  
 <211> 2190  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 204

10

```

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc      60
ccagatacca ccgtaagga atcccgggcc aagaaattcc agcggcagca tatggactca      120
gacagttccc ccagcagcag ctccacctac tgtaaccaa tgatgaggcg ccggaatatg      180
acacaggggc ggtgcaaacc agtgaacacc tttgtgcacg agcccctggt agatgtccag      240
aatgtctggt tccaggaaaa ggtcacctgc aagaacgggc agggcaactg ctacaagagc      300
aactccagca tgcacatcac agactgccgc ctgacaaaac gctccaggta cccaactgt      360
gcataccgga ccagcccga ggagagacac atcattgtgg cctgtgaagg gagcccatat      420
gtgccagtcc actttgatgc ttctgtggag gactctacag atctctccgg aggaggtggc      480
tcaggtggtg gaggatctgg aggaggtggg agtgggtggag gtggttctac cggctctcgag      540
cccaaattct ctgacaaaac tcacacatgt ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg      600
ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctccggacc      660
cctgaggtca catgctggtt ggtggactgt agccacgaag accctgaggt caagttcaac      720
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaca agccgcggga ggagcagtac      780
aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc      840
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc      900
tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgggat      960
gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc tgctgtgtca aaggcttcta tcccagcgac      1020
atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cagcctccc      1080
gtgctggact ccgacggctc cttcttctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg      1140
tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac      1200
acgcagaaga gcctctctct gtctccgggt aaagtgcagc gtgctagcag ccatgtgaat      1260
gtgagcagcc ctagcgtgca ggatatcatg ggccctggag ctgcagaca gggcaggatt      1320
gtgcagggaa ggctgagat gtgcttctgc ccacccccta cccactccc tcccctcgg      1380
atcttaacac tgggcaactc cacaccacc ccatgctcct ctccaggctc agcagcaggt      1440
acgtacccaa ccatgggctc gcaggccctg ccccggggc ccatgcagac cctcatcttt      1500
ttcgacatgg aggcactgg cttgccctc tcccagcca aggtcacgga gctgtgctg      1560
ctggctgtcc acagatgtgc cctggagagc cccccacct ctcaggggcc acctcccaca      1620
gttcctccac caccgctgtt ggtagacaag ctctccctgt gtgtggctcc ggggaaggcc      1680
tgcagccctg cagccagcga gatcacaggt ctgagcacag ctgtgctggc agcgcaggg      1740
    
```

ES 2 626 000 T3

cgtcaatggt ttgatgacaa cctggccaac ctgctcctag ccttcctgcg gcgccagcca 1800  
 cagccctggt gcctggtggc acacaatggt gaccgctacg acttccccct gctccaagca 1860  
 gagctggcta tgctgggcct caccagtgtc ctggatggtg ccttctgtgt ggatagcatc 1920  
 actgcgctga aggccctgga gcgagcaagc agcccctcag aacacggccc aaggaagagc 1980  
 tacagcctag gcagcatcta cactgcgctg tatgggagct cccctccaga ctgcacacg 2040  
 gctgaggggt atgtcctggc cctgctcagc atctgtcagt ggagaccaca ggccctgctg 2100  
 cgggtgggtg atgctcacgc caggcctttc ggcaccatca ggcccatgta tggggtcaca 2160  
 gcctctgcta ggaccaaagc ataactaga 2190

<210> 205

<211> 721

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 205

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



ES 2 626 000 T3

Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile Met Gly Pro Gly Ala Arg Arg Gln  
420 425 430

Gly Arg Ile Val Gln Gly Arg Pro Glu Met Cys Phe Cys Pro Pro Pro  
435 440 445

Thr Pro Leu Pro Pro Leu Arg Ile Leu Thr Leu Gly Thr His Thr Pro  
450 455 460

Thr Pro Cys Ser Ser Pro Gly Ser Ala Ala Gly Thr Tyr Pro Thr Met  
465 470 475 480

Gly Ser Gln Ala Leu Pro Pro Gly Pro Met Gln Thr Leu Ile Phe Phe  
485 490 495

Asp Met Glu Ala Thr Gly Leu Pro Phe Ser Gln Pro Lys Val Thr Glu  
500 505 510

Leu Cys Leu Leu Ala Val His Arg Cys Ala Leu Glu Ser Pro Pro Thr  
515 520 525

Ser Gln Gly Pro Pro Pro Thr Val Pro Pro Pro Arg Val Val Asp  
530 535 540

Lys Leu Ser Leu Cys Val Ala Pro Gly Lys Ala Cys Ser Pro Ala Ala  
545 550 555 560

Ser Glu Ile Thr Gly Leu Ser Thr Ala Val Leu Ala Ala His Gly Arg  
565 570 575

Gln Cys Phe Asp Asp Asn Leu Ala Asn Leu Leu Leu Ala Phe Leu Arg  
580 585 590

Arg Gln Pro Gln Pro Trp Cys Leu Val Ala His Asn Gly Asp Arg Tyr  
595 600 605

Asp Phe Pro Leu Leu Gln Ala Glu Leu Ala Met Leu Gly Leu Thr Ser  
610 615 620

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

Leu Glu Arg Ala Ser Ser Pro Ser Glu His Gly Pro Arg Lys Ser Tyr  
645 650 655

Ser Leu Gly Ser Ile Tyr Thr Arg Leu Tyr Gly Gln Ser Pro Pro Asp  
660 665 670

ES 2 626 000 T3

Ser His Thr Ala Glu Gly Asp Val Leu Ala Leu Leu Ser Ile Cys Gln  
675 680 685

Trp Arg Pro Gln Ala Leu Leu Arg Trp Val Asp Ala His Ala Arg Pro  
690 695 700

Phe Gly Thr Ile Arg Pro Met Tyr Gly Val Thr Ala Ser Ala Arg Thr  
705 710 715 720

**Lys**

<210> 206  
<211> 2589  
<212> ADN  
<213> Secuencia Artificial

<220>  
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 206

```

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctctgct actctggctc      60
ccagatacca ccggtatgag gatctgctcc ttcaacgtca ggtcctttgg ggaaagcaag      120
caggaagaca agaatgccat ggatgtcatt gtgaaggcca tcaaacgctg tgacatcata      180
ctcgtgatgg aaatcaagga cagcaacaac aggatctgcc ccatactgat ggagaagctg      240
aacagaaatt caaggagagg cataacatac aactatgtga ttagctctcg gcttgggaaga      300
aacacatata aagaacaata tgcctttctc tacaaggaaa agctgggtgc tgtgaagagg      360
agttatcact accatgacta tcaggatgga gacgcagatg tgttttccag ggagcccttt      420
gtggtctggg tccaatctcc ccacactgct gtcaaagact tcgtgattat ccccctgcac      480
accaccccag agacatccgt taaggagatc gatgagttgg ttgaggtcta cacggacgtg      540
aacacccgct ggaaggcgga gaatttcatt ttcattgggtg acttcaatgc cggctgcagc      600
tacgtcccca agaaggcctg gaagaacatc cgcttgagga ctgaccccag gtttgtttgg      660
ctgatcgggg accaagagga caccacggtg aagaagagca ccaactgtgc atatgacagg      720
attgtgctta gaggacaaga aatcgtcagt tctgttgttc ccaagtcaaa cagtgttttt      780
gacttccaga aagcttacia gctgactgaa gaggaggccc tggatgtcag cgaccacttt      840
ccagttgaat ttaaactaca gtcttcaagg gccttcacca acagcaaaaa atctgtcact      900
ctaaggaaga aaacaaagag caaacgctca gatctcgagc ccaaactctc tgacaaaact      960
cacacatgtc caccgtgccc agcacctgaa ctctggggg gaccgtcagt ctctctcttc     1020
cccccaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccgaccc ctgaggtcac atgcgtgggtg     1080
gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag     1140

```

ES 2 626 000 T3

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc 1200  
 agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc 1260  
 tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1320  
 cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggatg agctgaccaa gaaccaggtc 1380  
 agcctgacct gcctggtcaa aggtttctat cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1440  
 aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1500  
 ttcttcctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc 1560  
 tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctctctg 1620  
 tctcogggta aagtcgacgg agctagcagc cccgtgaacg tgagcagccc cagcgtgcag 1680  
 gatatcatgg gccctggagc tcgcagacag ggcaggattg tgcagggag gcctgagatg 1740  
 tgcttctgcc caccctctac cccactccct ccccttcgga tcttaacact gggcactcac 1800  
 acaccacccc catgctcctc tccaggctca gcagcaggta cgtacccaac catgggctcg 1860  
 caggccctgc ccccggggcc catgcagacc ctcatctttt tcgacatgga gggcactggc 1920  
 ttgcccttct cccagcccaa ggtcacggag ctgtgcctgc tggctgtcca cagatgtgcc 1980  
 ctggagagcc cccccacctc tcaggggcca cctcccacag ttcctccacc accgcgtgtg 2040  
 gtagacaagc tctccctgtg tgtggctccg ggaaggcct gcagccctgc agccagcgag 2100  
 atcacaggtc tgagcacagc tgtgctggca gcgcatgggc gtcaatgttt tgatgacaac 2160  
 ctggccaacc tgctcctagc cttcctgctg cgcagccac agccctggtg cctggtggca 2220  
 cacaatggtg accgctacga cttccccctg ctccaagcag agctggctat gctgggcctc 2280  
 accagtgtc tggatggtgc cttctgtgtg gatagcatca ctgctgtaa ggcctggag 2340  
 cgagcaagca gccctcaga acacggccca aggaagagct acagcctagg cagcatctac 2400  
 actgcctgt atgggcagtc cctccagac tcgcacacgg ctgaggtga tgtcctggcc 2460  
 ctgctcagca tctgtcagtg gagaccacag gccctgctgc ggtgggtgga tgcctcagcc 2520  
 aggcctttcg gcaccatcag gccatgtat ggggtcacag cctctgctag gaccaaata 2580  
 taatctaga 2589

<210> 207  
 <211> 854  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

10

<400> 207

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
 1 5 10 15



ES 2 626 000 T3

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



ES 2 626 000 T3

Ser Pro Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile Met Gly Pro  
545 550 555 560

Gly Ala Arg Arg Gln Gly Arg Ile Val Gln Gly Arg Pro Glu Met Cys  
565 570 575

Phe Cys Pro Pro Pro Thr Pro Leu Pro Pro Leu Arg Ile Leu Thr Leu  
580 585 590

Gly Thr His Thr Pro Thr Pro Cys Ser Ser Pro Gly Ser Ala Ala Gly  
595 600 605

Thr Tyr Pro Thr Met Gly Ser Gln Ala Leu Pro Pro Gly Pro Met Gln  
610 615 620

Thr Leu Ile Phe Phe Asp Met Glu Ala Thr Gly Leu Pro Phe Ser Gln  
625 630 635 640

Pro Lys Val Thr Glu Leu Cys Leu Leu Ala Val His Arg Cys Ala Leu  
645 650 655

Glu Ser Pro Pro Thr Ser Gln Gly Pro Pro Pro Thr Val Pro Pro Pro  
660 665 670

Pro Arg Val Val Asp Lys Leu Ser Leu Cys Val Ala Pro Gly Lys Ala  
675 680 685

Cys Ser Pro Ala Ala Ser Glu Ile Thr Gly Leu Ser Thr Ala Val Leu  
690 695 700

Ala Ala His Gly Arg Gln Cys Phe Asp Asp Asn Leu Ala Asn Leu Leu  
705 710 715 720

Leu Ala Phe Leu Arg Arg Gln Pro Gln Pro Trp Cys Leu Val Ala His  
725 730 735

Asn Gly Asp Arg Tyr Asp Phe Pro Leu Leu Gln Ala Glu Leu Ala Met  
740 745 750

Leu Gly Leu Thr Ser Ala Leu Asp Gly Ala Phe Cys Val Asp Ser Ile  
755 760 765

Thr Ala Leu Lys Ala Leu Glu Arg Ala Ser Ser Pro Ser Glu His Gly  
770 775 780

Pro Arg Lys Ser Tyr Ser Leu Gly Ser Ile Tyr Thr Arg Leu Tyr Gly  
785 790 795 800

ES 2 626 000 T3

Gln Ser Pro Pro Asp Ser His Thr Ala Glu Gly Asp Val Leu Ala Leu  
 805 810 815

Leu Ser Ile Cys Gln Trp Arg Pro Gln Ala Leu Leu Arg Trp Val Asp  
 820 825 830

Ala His Ala Arg Pro Phe Gly Thr Ile Arg Pro Met Tyr Gly Val Thr  
 835 840 845

Ala Ser Ala Arg Thr Lys  
 850

5 <210> 208  
 <211> 25  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

15 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(25)  
 <223> Esta secuencia puede abarcar de 0 a 5 unidades de repetición "GGGGS"

<400> 208

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 20 25

20 <210> 209  
 <211> 25  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

25 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

<400> 209

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 20 25

35 <210> 210  
 <211> 50  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

<220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

40 <220>

<221> misc\_feature  
 <222> (1)..(50)  
 <223> Esta secuencia puede abarcar de 1 a 10 unidades de repetición "GGGGS"

5 <400> 210

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 35 40 45

Gly Ser  
 50

10 <210> 211  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

<400> 211

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 1 5 10 15

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

25 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

<400> 212

30 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser  
 20

35 <210> 213  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

40 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

<400> 213

Gly Gly Gly Gly Ser  
 1 5



<220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

5 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (2)..(31)  
 <223> Esta región puede abarcar de 1 a 6 unidades de repetición "GGGS"

10 <400> 217

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 20 25 30

15 <210> 218  
 <211> 25  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

25 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(25)  
 <223> Esta secuencia puede abarcar de 3 a 5 unidades de repetición "GGGS"

<400> 218

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 20 25

30 <210> 219  
 <211> 25  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial

35 <220>  
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

40 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(25)  
 <223> Esta secuencia puede abarcar de 1 a 5 unidades de repetición "GGGS"

<400> 219

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 1 5 10 15

45 <400> 219

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 20 25

<210> 220  
 <211> 18  
 <212> ADN

ES 2 626 000 T3

<213> Secuencia Artificial

<220>  
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

5

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1)..(18)  
<223> Esta secuencia puede abarcar de 1 a 12 nucleótidos de repetición "t"

10

<400> 220  
tttttttt tttttttt 18

<210> 221  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Secuencia Artificial

15

<220>  
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

20

<400> 221

Gly Gly Gly Gly Gly  
1 5

25

<210> 222  
<211> 1177  
<212> ADN  
<213> Secuencia Artificial

30

<220>  
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético  
<220>  
<221> CDS

35

<222> (16)..(1164)  
<400> 222

gttaagcttg ccacc atg ggt ctg gag aag tcc ctc att ctg ttt cca ttg 51  
Met Gly Leu Glu Lys Ser Leu Ile Leu Phe Pro Leu  
1 5 10

40



ES 2 626 000 T3

ttt ttc ctg ctg ctt gga tgg gtc cag cct tcc ccg ggc agg gaa tct	99
Phe Phe Leu Leu Leu Gly Trp Val Gln Pro Ser Pro Gly Arg Glu Ser	
15 20 25	
gca gca cag aag ttt cag cgg cag cac atg gat cca gat ggt tcc tcc	147
Ala Ala Gln Lys Phe Gln Arg Gln His Met Asp Pro Asp Gly Ser Ser	
30 35 40	
atc aac agc ccc acc tac tgc aac caa atg atg aaa cgc cgg gat atg	195
Ile Asn Ser Pro Thr Tyr Cys Asn Gln Met Met Lys Arg Arg Asp Met	
45 50 55 60	
aca aat ggg tca tgc aag ccc gtg aac acc ttc gtg cat gag ccc ttg	243
Thr Asn Gly Ser Cys Lys Pro Val Asn Thr Phe Val His Glu Pro Leu	
65 70 75	
gca gat gtc cag gcc gtc tgc tcc cag gaa aat gtc acc tgc aag aac	291
Ala Asp Val Gln Ala Val Cys Ser Gln Glu Asn Val Thr Cys Lys Asn	
80 85 90	
agg aag agc aac tgc tac aag agc agc tct gcc ctg cac atc act gac	339
Arg Lys Ser Asn Cys Tyr Lys Ser Ser Ser Ala Leu His Ile Thr Asp	
95 100 105	
tgc cac ctg aag ggc aac tcc aag tat ccc aac tgt gac tac aag acc	387
Cys His Leu Lys Gly Asn Ser Lys Tyr Pro Asn Cys Asp Tyr Lys Thr	
110 115 120	
act caa tac cag aag cac atc att gtg gcc tgt gaa ggg aac ccc tac	435
Thr Gln Tyr Gln Lys His Ile Ile Val Ala Cys Glu Gly Asn Pro Tyr	
125 130 135 140	
gta cca gtc cac ttt gat gct act gtg ctc gag ccc aga ggt ctc aca	483
Val Pro Val His Phe Asp Ala Thr Val Leu Glu Pro Arg Gly Leu Thr	
145 150 155	
atc aag ccc tct cct cca tgc aaa tgc cca gca cct aac ctc ttg ggt	531
Ile Lys Pro Ser Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly	
160 165 170	
gga tca tcc gtc ttc atc ttc cct cca aag atc aag gat gta ctc atg	579
Gly Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met	
175 180 185	
atc tcc ctg agc ccc atg gtc aca tgt gtg gtg gtg gat gtg agc gag	627
Ile Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu	
190 195 200	
gat gac cca gac gtc cag atc agc tgg ttt gtg aac aac gtg gaa gta	675
Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val	
205 210 215 220	
cac aca gct cag aca caa acc cat aga gag gat tac aac agt act ctc	723
His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu	
225 230 235	
cgg gtg gtc agt gcc ctc ccc atc cag cac cag gac tgg atg agt ggc	771
Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly	
240 245 250	
aag gag ttc aaa tgc tcg gtc aac aac aaa gac ctc cca gcg tcc atc	819
Lys Glu Phe Lys Cys Ser Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Ser Ile	
255 260 265	
gag aga acc atc tca aaa ccc aga ggg cca gta aga gct cca cag gta	867

ES 2 626 000 T3

Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Arg Gly Pro Val Arg Ala Pro Gln Val  
 270 275 280

tat gtc ttg cct cca cca gca gaa gag atg act aag aaa gag ttc agt 915  
 Tyr Val Leu Pro Pro Pro Ala Glu Glu Met Thr Lys Lys Glu Phe Ser  
 285 290 295 300

ctg acc tgc atg atc aca ggc ttc tta cct gcc gaa att gct gtg gac 963  
 Leu Thr Cys Met Ile Thr Gly Phe Leu Pro Ala Glu Ile Ala Val Asp  
 305 310 315

tgg acc agc aat ggg cgt aca gag caa aac tac aag aac acc gca aca 1011  
 Trp Thr Ser Asn Gly Arg Thr Glu Gln Asn Tyr Lys Asn Thr Ala Thr  
 320 325 330

gtc ctg gac tct gat ggt tct tac ttc atg tac agc aag ctc aga gta 1059  
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val  
 335 340 345

caa aag agc act tgg gaa aga gga agt ctt ttc gcc tgc tca gtg gtc 1107  
 Gln Lys Ser Thr Trp Glu Arg Gly Ser Leu Phe Ala Cys Ser Val Val  
 350 355 360

cac gag ggt ctg cac aat cac ctt acg act aag agc ttc tct cgg act 1155  
 His Glu Gly Leu His Asn His Leu Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr  
 365 370 375 380

ccg ggt aaa tgataatcta gaa 1177  
 Pro Gly Lys

<210> 223

<211> 383

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 223

Met Gly Leu Glu Lys Ser Leu Ile Leu Phe Pro Leu Phe Phe Leu Leu  
 1 5 10 15

Leu Gly Trp Val Gln Pro Ser Pro Gly Arg Glu Ser Ala Ala Gln Lys  
 20 25 30

Phe Gln Arg Gln His Met Asp Pro Asp Gly Ser Ser Ile Asn Ser Pro  
 35 40 45

Thr Tyr Cys Asn Gln Met Met Lys Arg Arg Asp Met Thr Asn Gly Ser  
 50 55 60

Cys Lys Pro Val Asn Thr Phe Val His Glu Pro Leu Ala Asp Val Gln  
 65 70 75 80

Ala Val Cys Ser Gln Glu Asn Val Thr Cys Lys Asn Arg Lys Ser Asn  
 85 90 95

ES 2 626 000 T3

Cys Tyr Lys Ser Ser Ser Ala Leu His Ile Thr Asp Cys His Leu Lys  
 100 105 110

Gly Asn Ser Lys Tyr Pro Asn Cys Asp Tyr Lys Thr Thr Gln Tyr Gln  
 115 120 125

Lys His Ile Ile Val Ala Cys Glu Gly Asn Pro Tyr Val Pro Val His  
 130 135 140

Phe Asp Ala Thr Val Leu Glu Pro Arg Gly Leu Thr Ile Lys Pro Ser  
 145 150 155 160

Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val  
 165 170 175

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser  
 180 185 190

Pro Met Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp  
 195 200 205

Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln  
 210 215 220

Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser  
 225 230 235 240

Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys  
 245 250 255

Cys Ser Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Ser Ile Glu Arg Thr Ile  
 260 265 270

Ser Lys Pro Arg Gly Pro Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro  
 275 280 285

Pro Pro Ala Glu Glu Met Thr Lys Lys Glu Phe Ser Leu Thr Cys Met  
 290 295 300

Ile Thr Gly Phe Leu Pro Ala Glu Ile Ala Val Asp Trp Thr Ser Asn  
 305 310 315 320

Gly Arg Thr Glu Gln Asn Tyr Lys Asn Thr Ala Thr Val Leu Asp Ser  
 325 330 335

Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Gln Lys Ser Thr  
 340 345 350

ES 2 626 000 T3

Trp Glu Arg Gly Ser Leu Phe Ala Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu  
355 360 365

His Asn His Leu Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys  
370 375 380

## REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido que comprende una RNasa y un dominio Fc variante, en el que la RNasa se acopla operativamente, opcionalmente con un enlazador, al dominio Fc variante, en el que el dominio Fc variante es un dominio Fc de IgG1 humana variante que comprende una sustitución de aminoácidos que disminuye la unión, en comparación con el tipo natural, a un receptor Fcγ o a una proteína complemento o los dos, en el que el polipéptido tiene una función efectora reducida opcionalmente seleccionada entre el grupo que consiste en opsonización, fagocitosis, citotoxicidad dependiente del complemento y citotoxicidad celular dependiente de un anticuerpo.
2. El polipéptido de la reivindicación 1, en el que:
- (a) la RNasa es una RNasa humana, tal como una RNasa 1 pancreática humana; y/o
  - (b) el dominio Fc comprende un dominio bisagra, un dominio CH2 y un dominio CH3; y/o
  - (c) una secuencia líder, tal como el péptido VK3LP humano, se acopla al extremo N-terminal de la RNasa.
3. El polipéptido de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que:
- (a) el dominio Fc comprende un dominio bisagra modificado que comprende al menos una sustitución, opcionalmente en el que el dominio bisagra modificado comprende una mutación en una o más de tres cisteínas bisagra, tales como SCC o SSS; y/o
  - (b) en el que el dominio Fc comprende un dominio CH2 modificado que comprende al menos una sustitución, opcionalmente en el que la sustitución se selecciona entre el grupo que consiste en P238S, P331S, N297S o una combinación de los mismos.
4. El polipéptido de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que
- (a) la RNasa comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 149 opcionalmente sin su secuencia líder, o comprende 100 o más aminoácidos contiguos de la SEQ ID NO: 149; y/o
  - (b) el dominio Fc comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 % o 98 % idéntica a la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 145, que comprende opcionalmente un dominio bisagra modificado que comprende al menos una sustitución, opcionalmente en el que el dominio bisagra modificado comprende una mutación en una o más de tres cisteínas bisagra, tales como SCC o SSS; y/o comprende opcionalmente una o más mutaciones de Fc seleccionadas entre P238S, P331S, K322S y N279S.
5. El polipéptido de la reivindicación 1, en el que:
- el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 % o 98 % idéntica a la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 163, opcionalmente sin su secuencia líder; o el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 % o 98 % idéntica a la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 161, opcionalmente sin su secuencia líder; opcionalmente en el que el dominio Fc comprende un dominio bisagra modificado que comprende al menos una sustitución, opcionalmente en el que el dominio bisagra modificado comprende una mutación en una o más de tres cisteínas de bisagra, tales como SCC o SSS; y/o un dominio CH2 modificado que comprende al menos una sustitución seleccionada entre el grupo que consiste en P238S, P331S, N297S o una combinación de los mismos.
6. El polipéptido de cualquier reivindicación precedente, en el que:
- la RNasa se acopla operativamente al dominio Fc por un dominio enlazador, opcionalmente en el que el dominio enlazador es un enlazador polipeptídico, tal como un enlazador gly-ser; y/o
- en el que la RNasa se acopla operativamente al extremo N-terminal del dominio Fc, opcionalmente con un enlazador; y/o en el que la RNasa se acopla operativamente al extremo C-terminal del dominio Fc, opcionalmente con un enlazador; y/o en el que el polipéptido comprende una secuencia líder peptídica VK3LP humana acoplada al extremo N-terminal de la RNasa.
7. Una composición que comprende el polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones precedentes y un portador farmacéuticamente aceptable.
8. Una molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
9. Un vector de expresión recombinante que comprende una molécula de ácido nucleico según la reivindicación 8.

10. Una célula huésped transformada con el vector de expresión recombinante según la reivindicación 9.
11. Un método de fabricación del polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende:  
5 proporcionar una célula huésped que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica el polipéptido; y mantener la célula huésped bajo condiciones en las que se expresa el polipéptido.
12. Un polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en un método para tratar o prevenir una  
10 afección asociada con una respuesta inmunitaria anormal;  
opcionalmente en el que la afección es una enfermedad autoinmunitaria, opcionalmente lupus eritematoso sistémico (LES), u opcionalmente seleccionada entre el grupo que consiste en diabetes mellitus dependiente de insulina, esclerosis múltiple, encefalomielitis autoinmune experimental, artritis reumatoide, artritis autoinmune experimental,  
15 miastenia gravis, tiroiditis, una forma experimental de uveorretinitis, tiroiditis de Hashimoto, mixedema primario, tirotoxicosis, anemia perniciosa, gastritis atrófica autoinmune, enfermedad de Addison, menopausia prematura, infertilidad masculina, diabetes juvenil, síndrome de Goodpasture, pénfigo vulgar, penfigoide, oftalmía simpática, uveítis facogénica, anemia hemolítica autoinmune, leucopenia idiopática, cirrosis biliar primaria, hepatitis Hbs-ve crónica activa, cirrosis criptogénica, colitis ulcerosa, síndrome de Sjogren, esclerodermia, granulomatosis de Wegener, polimiositis, dermatomiositis, LE discoide, lupus eritematoso sistémico (LES), y enfermedad del tejido conectivo.
- 20 13. Un polipéptido dimérico que comprende un polipéptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, opcionalmente un homodímero.
14. Una composición que comprende el polipéptido dimérico de la reivindicación 13 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.  
25
15. Un polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, una composición de la reivindicación 7, un polipéptido dimérico de la reivindicación 13 o una composición de la reivindicación 14, para su uso en un método de tratamiento del lupus eritematoso sistémico (LES).

Secuencia de aminoácidos y nucleótidos predicha codificada por el gen de fusión MRIB1-NL-mIgG2a-TM:

```

      HindIII      NotI
      |           |
      +-----+   +-----+
      MetGly LeuGlnIlyp SerIleuIleuL SerProLeu PhePheLeu
      : GATTACGCTTG CCGCCGCGGCG KCTGKAGCGAG CCGTCCGATTC CCGTTCGCTTC GCTTTCCTCTG
      CAGTTTGAAC GCTTTCAGACTT TGGAGCTCTCTC KGGAGACTAG ATCAGAGGTAA CCGAGAGGAC
      SmaI
      XbaI
      AclI      PstI
      +-----+   +-----+
      LeuLeuGlyPhe ValGlnLeu SerProGly ArgGluSerGlu AlaGlnIlyp HisGlnSer
      51 CTTCTTGGAT GGTTCGAGTC TTTCGCGGCG KGGAGACTTC CAGKCGAGAA GTTTCCGAGC
      GAGGAGACTA CCGAGCTCAG KAGGAGCGCG TCCCTTACAC GTCCTCTCTT CAGAGTCCGC
      BamHI
      GluHisPheLeu PheAspGly SerSerHis AsnSerProThr TyrCysSer GluHisMet
      121 CAGCAGAGTC ATCCAGATTC TTTCTGATTC AACAGCGCCA GTTACTGCGA CCAAGTAAAT
      GTCCTTACAC TACCTTACAC AAGAGACTAG TTTGCGGCTT GATGATGCTT GCTTACTTAC
      LysArgAspSer SerMetAsn GlySerCys LysProMetAsn ThrPheVal HisGlnPro
      181 AAGCGCGGCG ATATGACAAA TGGTTCATCC AACCGGCGAG ACACCTCTGTC CCGTGGGCGC
      TTTCGCGGCG TATACTCTTT ACCAGTACAT TTGGCGGACT TTTGGAGACT GTTACTCTGG
      IleuAlaAspVal HisAlaVal CysSerGln HisAsnValThr CysCysSer ArgLysSer
      241 TTTCGCGGTC TCCAGCGGCT GTCCTCGGCG GAAATATGCA GTTTCAGCAA CCGCAGAGAC
      AACGATGAC AACCGGCGAG GAGGAGAGTC GTTTACAGCT GAGGCTCTCT GCTCTCTCTG
      AsnCysTyrIys SerSerSer AlaLeuHis IleThrAspCys HisLeuIys GlyAsnSer
      301 AACTGCTACA AAGGAGAGTC TGCCTTTCAC ATACTGACTT GCGAGCTGAA GAGGAGACTC
      TTACAGATTC TCTGCTCTGC ACCGAGCTCT TATGACTTCA GCTTGGACTT GCTCTCTGAC
      LysTyrSerAsn CysAspTyr LysThrThr GluPheGlnIlyp HisIleHis ValAlaCys
      361 AAGTATCGCG ACCTGAACTA CAGGAGCGCT CAGTACCGCA ACCGACTGAT TGGGCGGCTT
      TTGATAGGCT TGGAGCTGAT GTTCTGGGCG GTTATGGCTT TCTTTCAGTC AACAGCGGCA
      XbaI
      AclI
      GluIlyAsnPhe TyrValPro ValHisPhe ArgPheThrVal LeuGlnPro ArgGlyAsn
      421 GAAAGGAGCG GCTTACATCG AGTCCACTTT GATGCTATTC TCTCTGAGCG CAGGATATTC
      GTCCTCTTGG GAGTGCAGCG TCACTGTAAA CTAAGATGAC ACCGCTCTCG GCTCTCGGCG
  
```

Figura 1

ThrIleLysPro SerProPro CysLysCys ProAlaProAsn LeuLeuGly GlySerSer  
 .....

481 ACATTCAGGC CTTCTCTTCG ATGCAATGTC CCAACACCTA ACCCTCTGGG TGGTCTCTCC  
 TTTTACTTCC GGAGAGAGG TACGTTTADG GGTCTGTGAT TGGAGAGGCC ACTTAGTGG  
 .....

NotI

.....

ValPheIlePhe ProProLys IleLysAsp ValLeuMetIle SerLeuSer ProMetVal  
 .....

541 GTTTCATCT TCCCTCCAA GATCAAGGAT GTACTCATGA TCTCCCTGAG CCCCATGTC  
 CAAAGTACA AGGAGGTTT CTAGTTCTA CATTGTTACT AGAGGACTC GGGTACCG  
 .....

ThrCysValVal ValAspVal SerGlnSer AspProAspVal GluIleSer TrpPheVal  
 .....

601 ACATGCTGG TGGTCAATG GAGGAGGAT GACCCAGAGG TCCAGATCAG CTGCTTGGC  
 TGTACACAGC ACCACCTACA CTGCTCTCA CTGGCTCTG AGGTCTAGTC GACCAAGCAC  
 .....

AsnAsnValGlu ValHisThr AlaGlnThr GlnThrHisArg GluAspTyr AsnSerThr  
 .....

661 AACAACTGG AAGTACACAC AACTCAGAC CAAACCTATA GAGAGATTA CACAGTACT  
 TTGTTCCACC TCCATCTGTG TGGAGTCTG GTTGGGTAT CTCTCTAAT GTTGTCTGA  
 .....

LeuArgValVal SerAlaLeu ProIleGln HisGlnAspTrp MetSerGly LysGluPhe  
 .....

721 CTCCGGTGG TCAGTGGCTT CCCCATCCAG CACCAGGACT GGATGATGG CAGGAGTTC  
 GAGGCCACC AGTCACGGA GGGTAAATC GTGCTCTGA CCTACTCAC GTTCTCTCAG  
 .....

LysCysSerVal AsnAsnLys AspLeuPro AlaSerIleGlu ArgThrIle SerLysPro  
 .....

781 AATGCTCCG TCAACAACA AGACCTCCA GGTTCATGG AGAGACCAT CTCAAAACC  
 TTTACAGGC AGTTTGTGT TCTGAGGCT CCGAGTACC TCTCTTHTA GATTTTGGG  
 .....

Figura 1 (Cont.)



Seq1

```

          *****
ArgGlyProVal ArgAlaPro GlnValTyr ValLeuProPro ProAlaGln GluMetThr
-----
841  AGAGGCGCCG TAGAGGCTCC ACAGGTATAT GTCTGGCTC CACCAGCAGA ACAGATGACT
TCTCCCGTCC ATTCTCGAGG TGTCCATATA CAGAACGGAG GTGGTCCGCT TCTCTACTGA
-----
LysLysGluPhe SerLeuThr CysMetIle ThrGlyPheLeu ProAlaGln IleAlaVal
-----
901  AGGAAGAGCT TCAAGCTCAC CTGCATGATC ACAGGCTTCT TACTGCGCA NATTCCTGTC
TCTTCTCTCA AGTCAAGACTG GCGTCTCTAG TGTCCGAGCA ATGGAGCGCT TTAAGCGCAC
-----
AspTrpThrSer AsnGlyArg ThrGluGln AsnTyrIleAsn ThrAlaThr ValLeuAsp
-----
961  GACTGGACCA CCAAGGGCCG TACAGACCA AACTACAGA ACACCCCAAC AGTCCCTGAC
CTGACTCTGT CTTACAGCCG ATGCTCTGTT TTGAGTTTCT TGTGGCTTTC TCAAGACTCG
SerAspGlySer TyrPheMet TyrSerLys LeuArgValGln LysSerThr TrpGluArg
-----
1021  TCTGAGGTTT CTTACTTCAT GTACGCGAG CTGAGGTAC AAAGAGGCAC TTGGGAAGA
AGACTACCA GAATGAGTA CATGCTGTC GAGCTCATG TTCTCTGTC AACCTTCT
          BssHI
          *****
GlySerLeuPhe AlaCysSer ValValHis GluGlyLeuHis AsnHisLeu ThrThrLys
-----
1081  GGAAGTCTTT TCGCTGCTC AGTGTCCAC GAGGCTCTGC ACAATCAGCT TACCACTAAG
CTTTCAGAAA AGCGGAGGAG TCACCGGCG CTCGAGAGC TGTACTGGA ATGCTGATTC
          XbaI
          *****
SerPheSerArg ThrProGly Lys*****
-----
1141  AGCTTCTCTC GGACTCGGG TAATGATAA TCTAGAA
TCCAGAGAG CCGAGGCCC ATTACTATT AGAGCTT

```

Figura 1 (Cont.)

Genes de fusión que expresan RNasa y DNasa Ig representativos

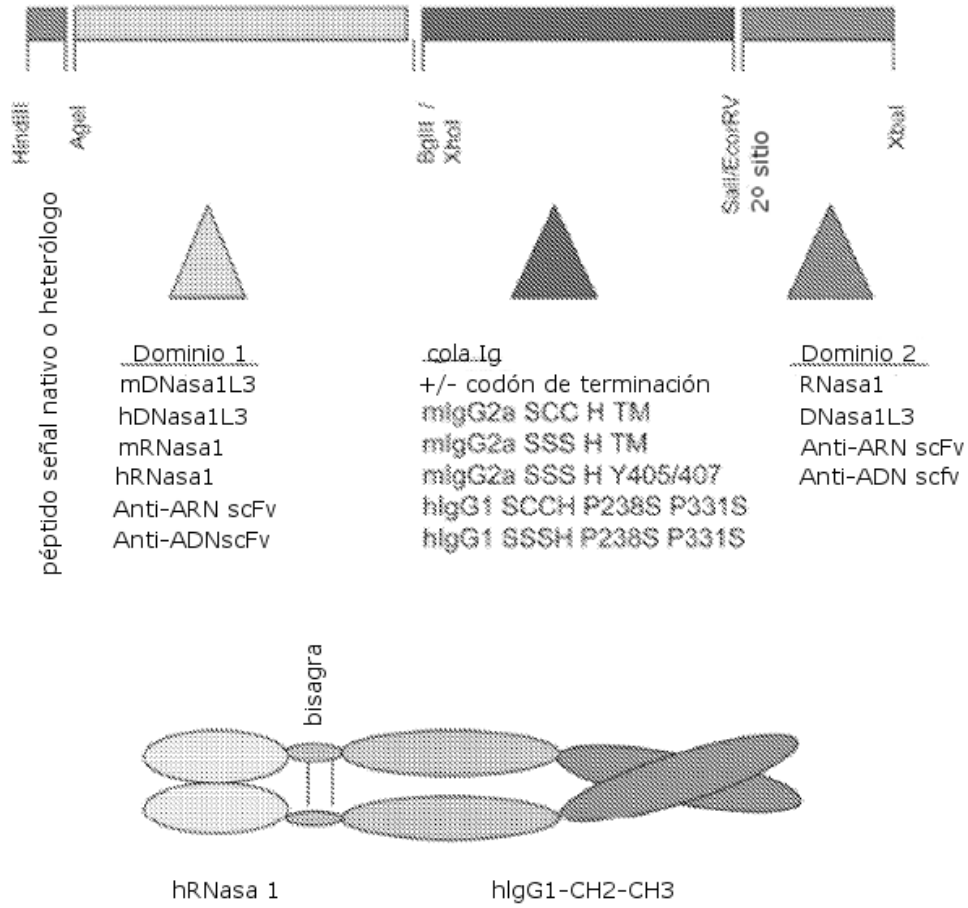


Figura 2

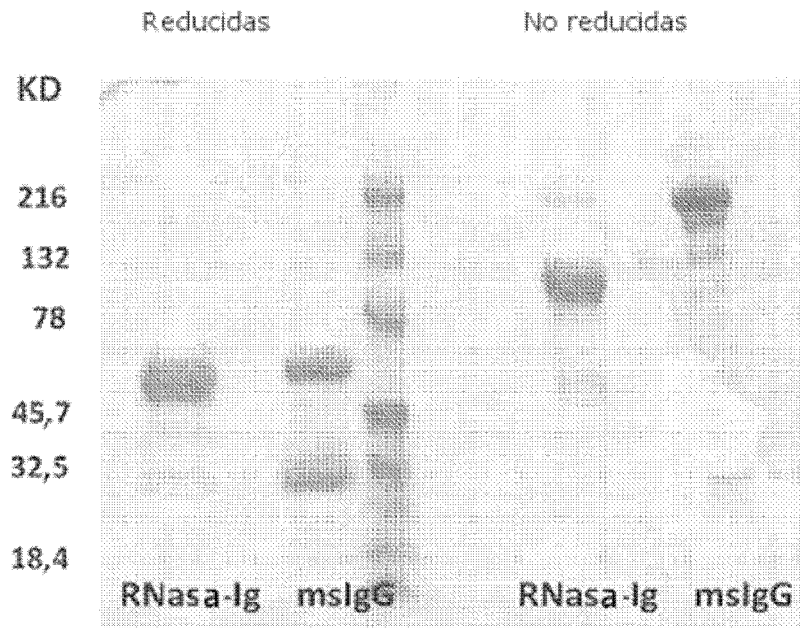


Figura 3

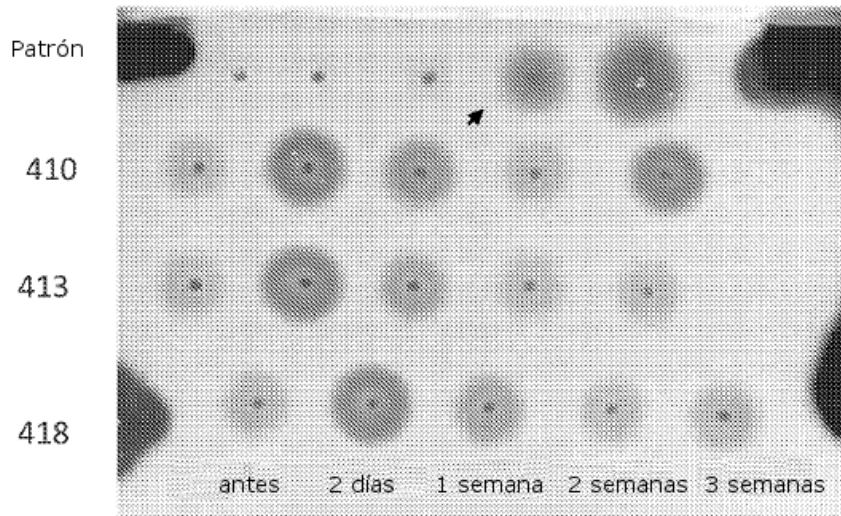


Figura 4

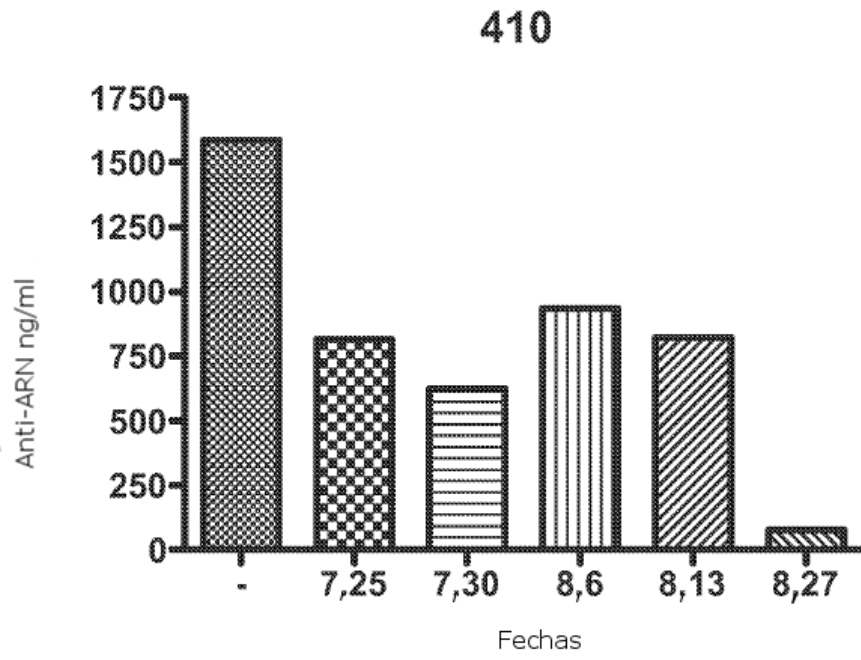


Figura 5

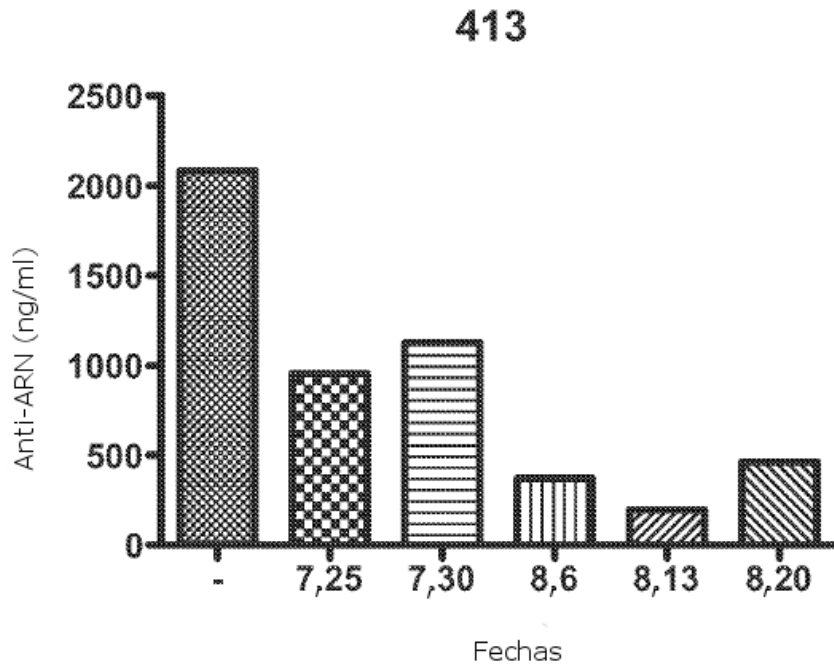


Figura 6

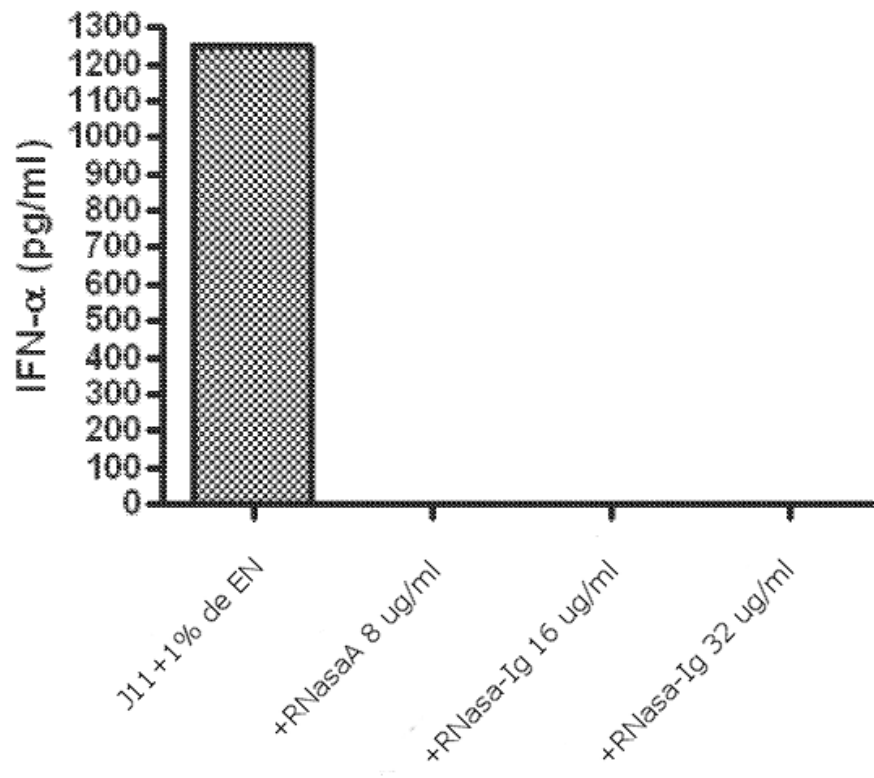


Figura 7

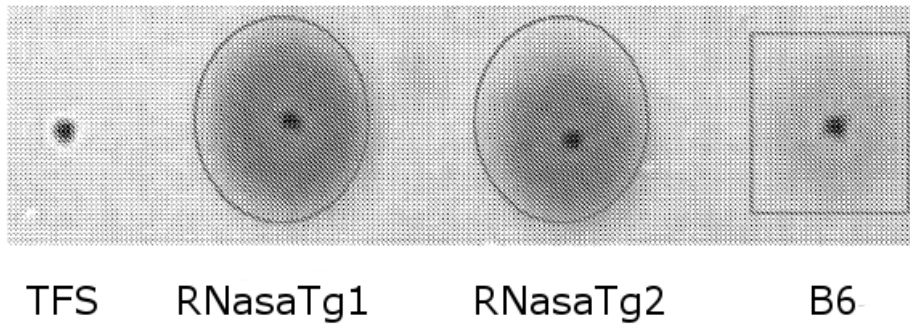


Figura 8





TLR7.1-RnasaA

Fracción de ratones vivos	Fracción de ratones vivos
TLR7.1	TLR7.1-RNasaA
2 meses: 22/23	2 meses: 16/17
3 meses: 20/23	3 meses: 16/17
4 meses: 17/23	4 meses: 15/17
5 meses: 15/23	5 meses: 14/17
6 meses: 12/23	6 meses: 14/17
7 meses: 11/23	7 meses: 14/17
8 meses: 11/23	8 meses: 13/17
9 meses: 10/23	9 meses: 12/17
10 meses: 9/23	10 meses: 12/17

Desde 10.14.10

Valor P: 0,0005

Proporción de supervivencia  
 TLR7.1: 40 %  
 TLR7.1-RnasaA: 70,5 %

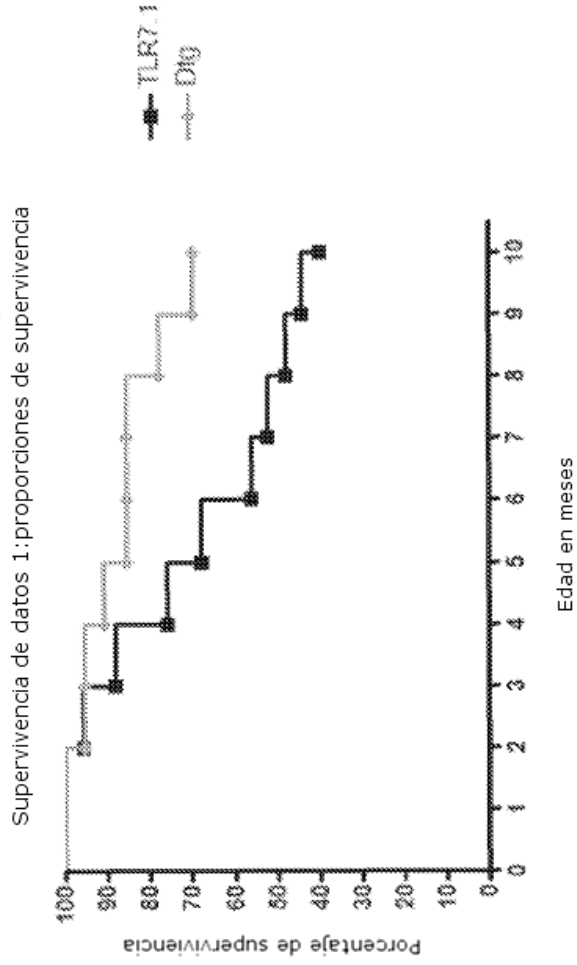
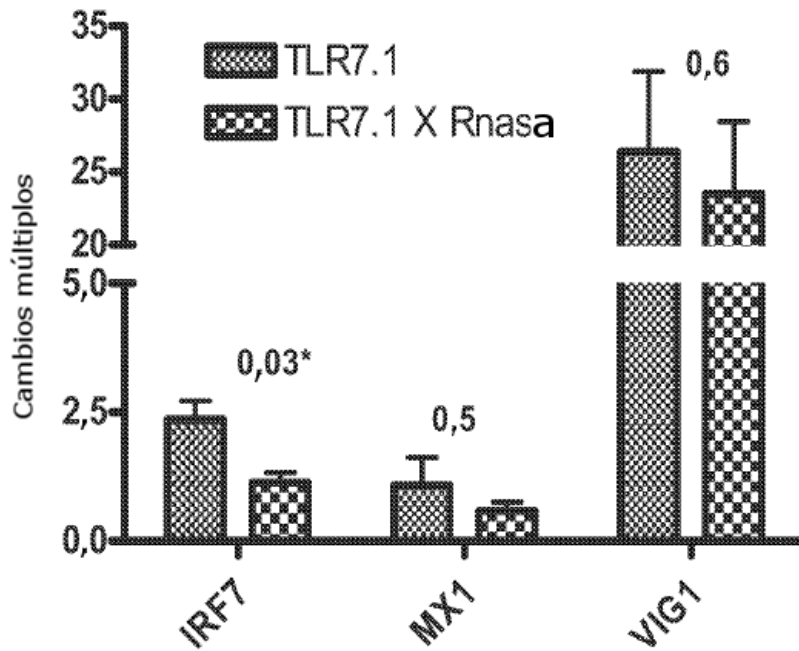


Figura 10

GRIs que expresan TLR7.1 y TLR7.1 X RNasa en bazo



Gen de referencia 18s. Todo con respecto a los ratones B6 de la misma edad.  
 N = 5 ratones/grupo. \*p<0,05

Figura 11

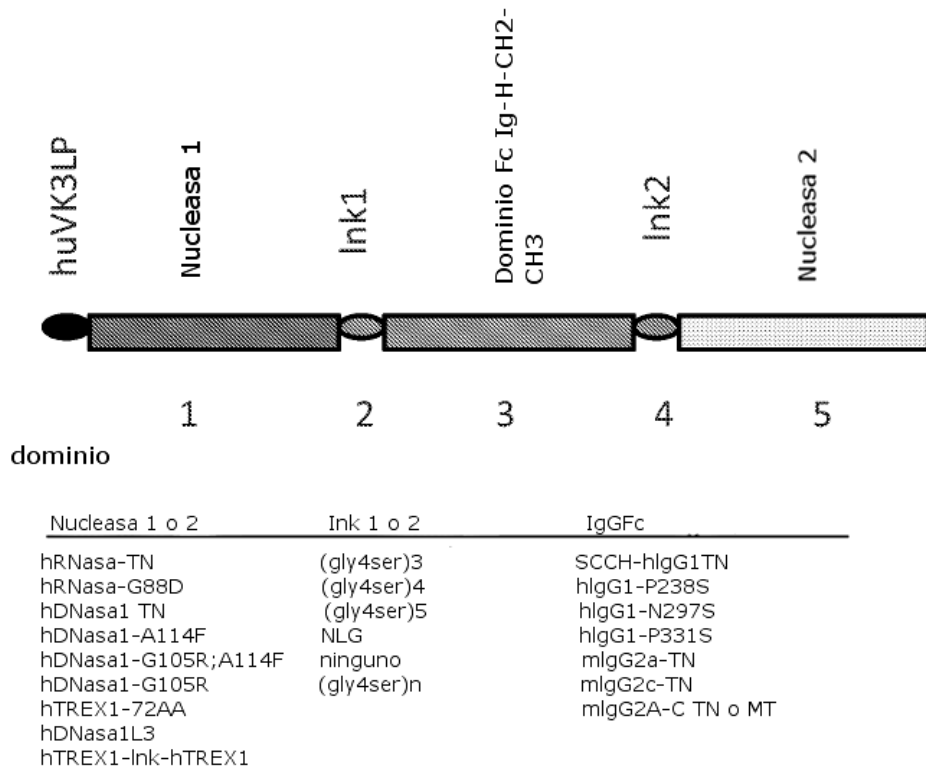


Figura 12

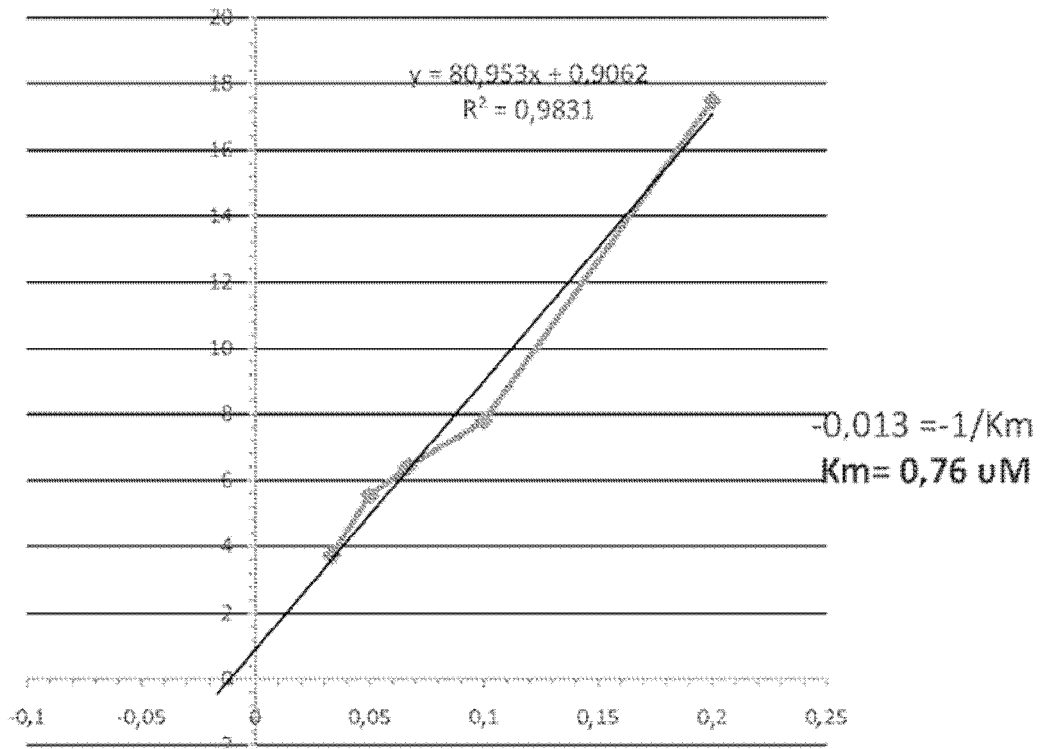


Figura 13

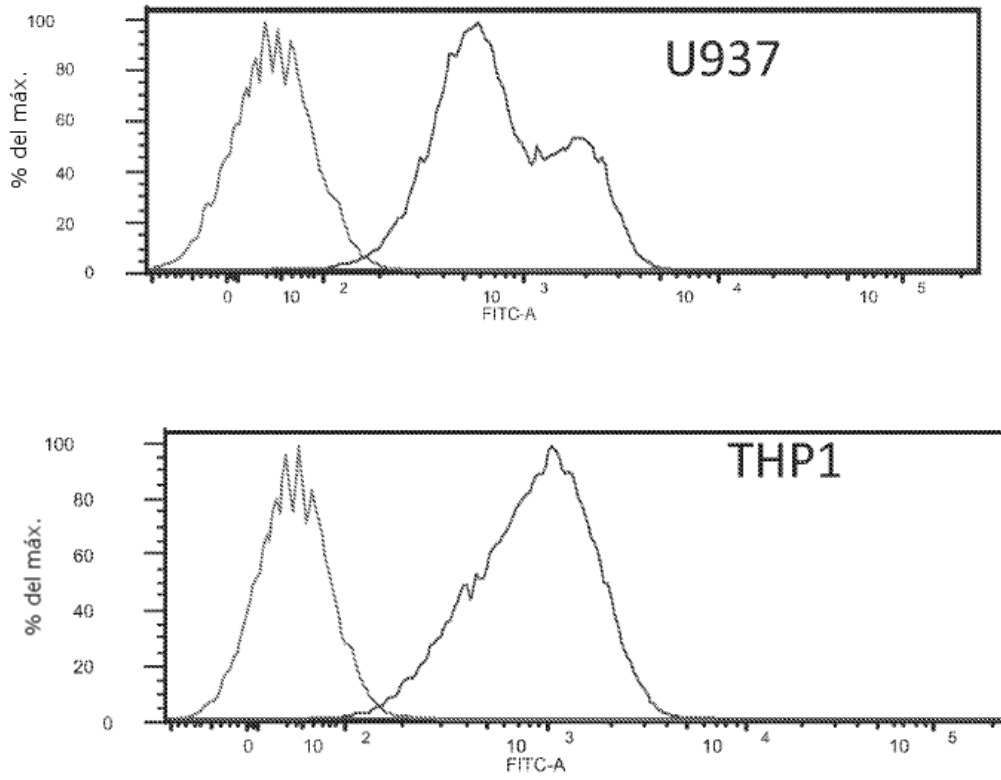


Figura 14

Bloqueo de IGIV de la unión a hRNasa1-TN-hIgG1-TN

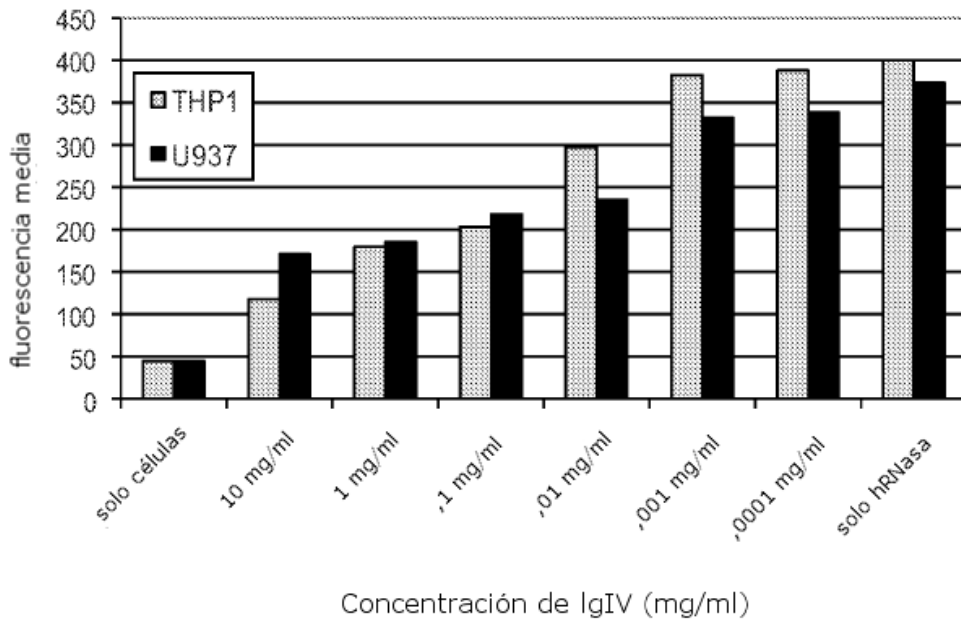
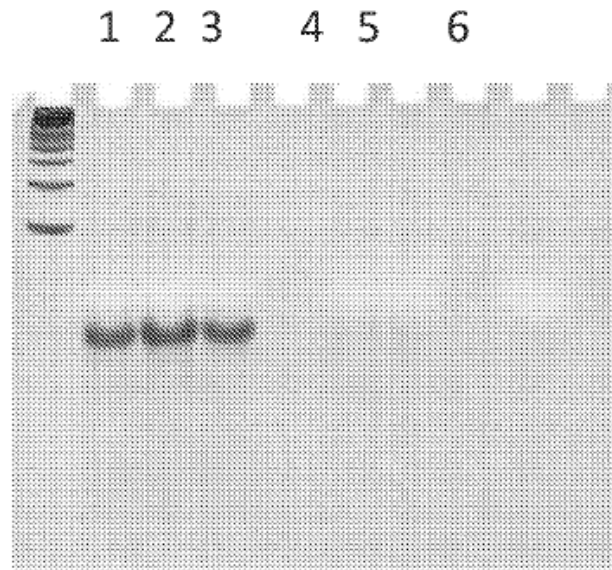


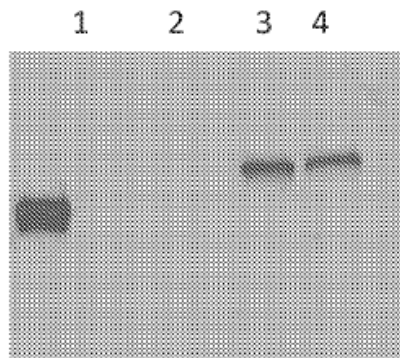
Figura 15



- 1: Sob COS transfectado con BDCA2
- 2: Control sin enzima
- 3: Sob COS transfectado de forma simulada
- 4: Sob COS transfectado con Trex1-(Gly4S)4-Ig
- 5: Sob COS transfectado con Trex1-(Gly4S)5-Ig
- 6: Control positivo TREX1 humano

Figura 16

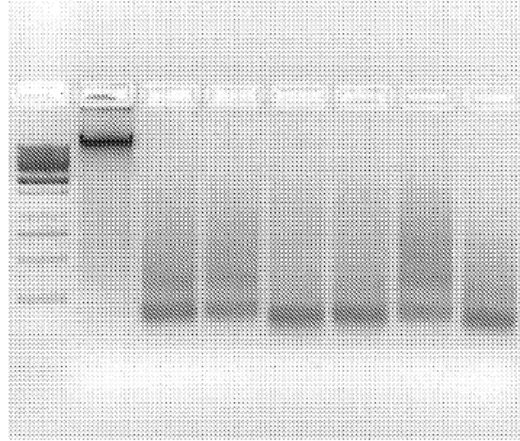




- 1: Sob COS transfectado con BDCA2-Ig (1 ml) utilizado como control positivo
- 2: Sob COS de forma simulada (1 ml) utilizado como control negativo
- 3: Sob COS transfectado con Trex1-(Gly4S)4-Ig (1 ml)
- 4: Sob COS transfectado con Trex1-(Gly4S)5-Ig (1 ml)

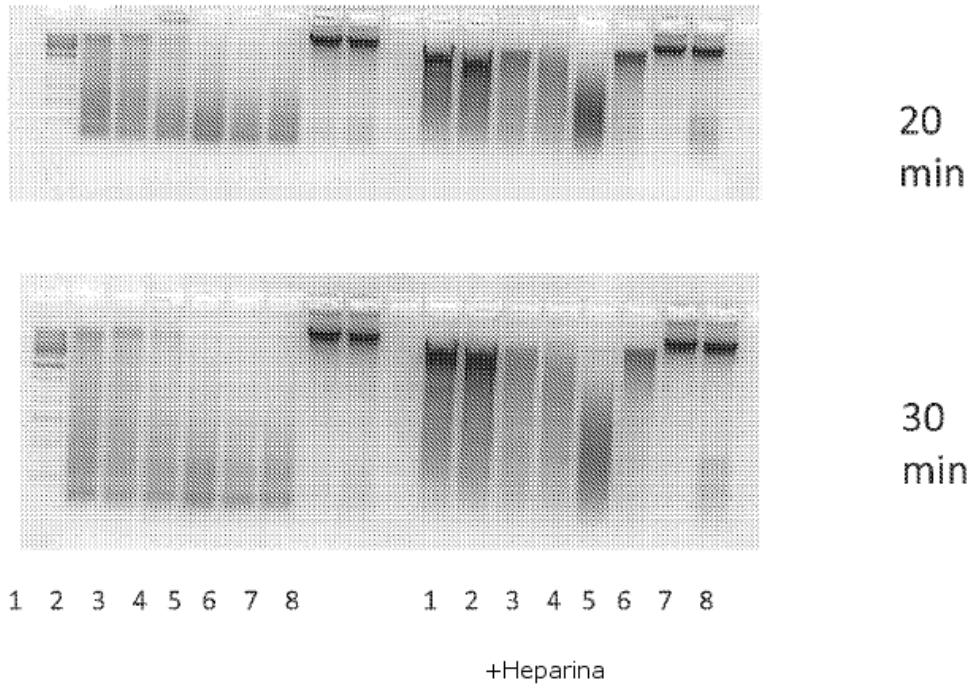
Figura 17

1 2 3 4 5 6 7



- 1.control
- 2.2A3(600nM MTX)
- 3.2A3(800nM MTX)
- 4.3A5(300nM MTX)
- 5.3A5(400nM MTX)
- 6.8H8(600nM MTX)
- 7.Volumen de Sob COS

Figura 18



1, 2, 3, 4, 5: 2 ul, 5 ul, 10 ul, 15 ul y 20 ul de sob COS transfectado con mDNasa113-L-Ig  
6: 20 ul de sob COS transfectado con mDNasa113-NL-Ig  
7: 20 ul de sob COS transfectado con mRNasa-Ig  
8: 20 ul de sob COS

Figura 19

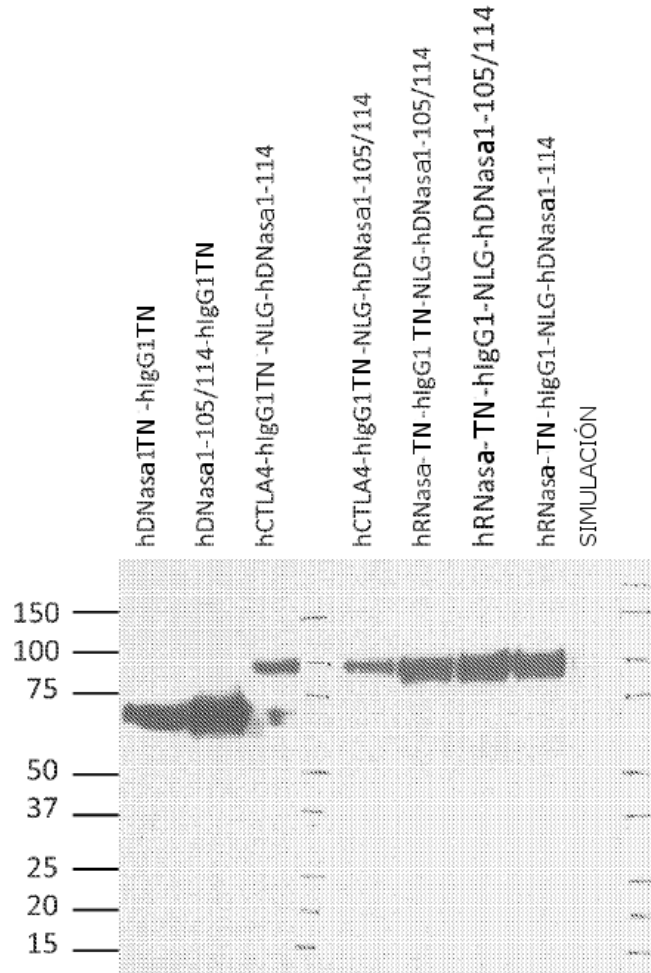
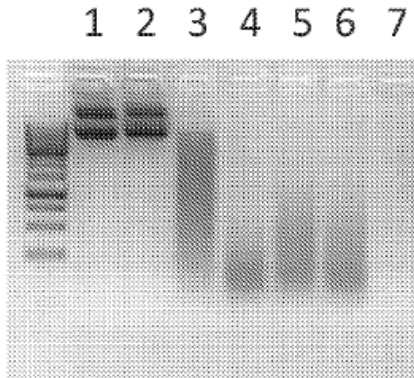


Figura 20

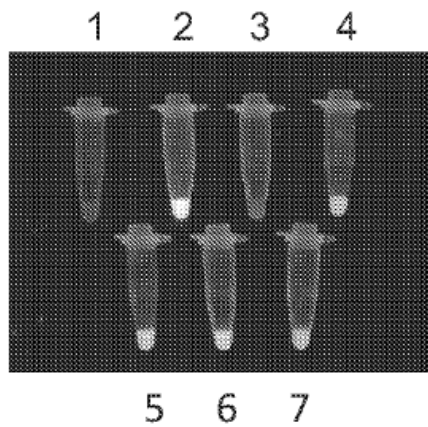


A. Análisis en gel de la digestión de ADN plasmídico



- 1: mezcla de ADN plasmídico
- 2: Sob simulado
- 3: 090210-8
- 4: 090210-9
- 5: 091210-8
- 6: 091210-14
- 7: DNasal

B. Digestión/visualización UV del sustrato DNase Alert



- 1: ddH2O de control negativo
- 2: DNasa 1 (2 U)
- 3: Sob transfectado de forma simulada
- 4: 090210-8
- 5: 090210-9
- 6: 091210-8
- 7: 091210-14

Figura 22

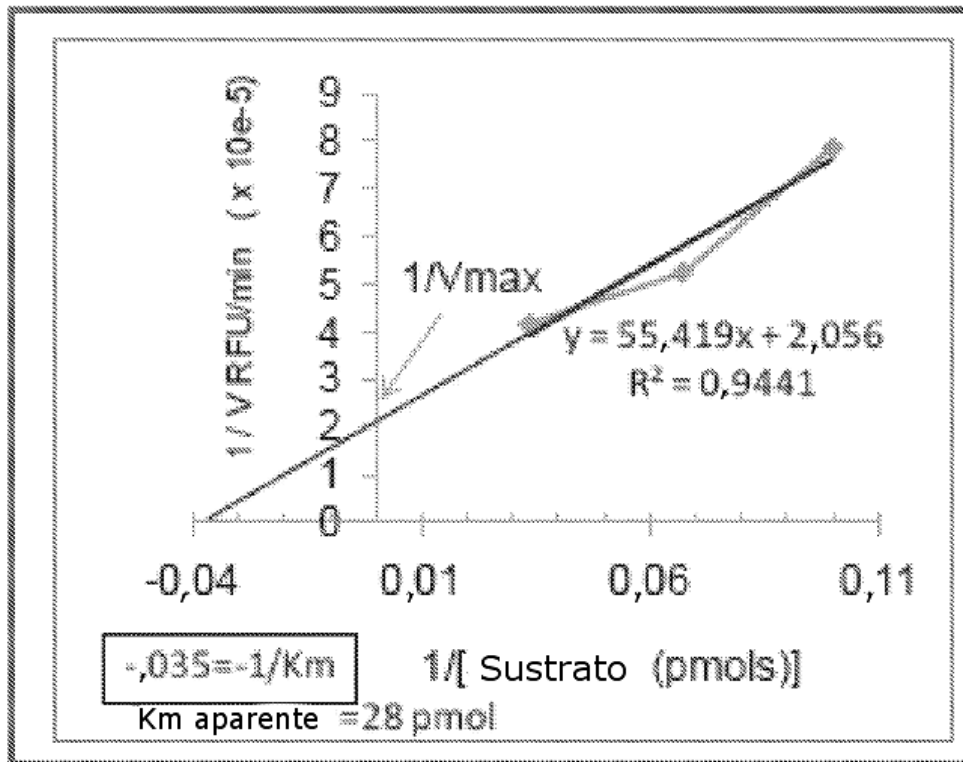


Figura 23

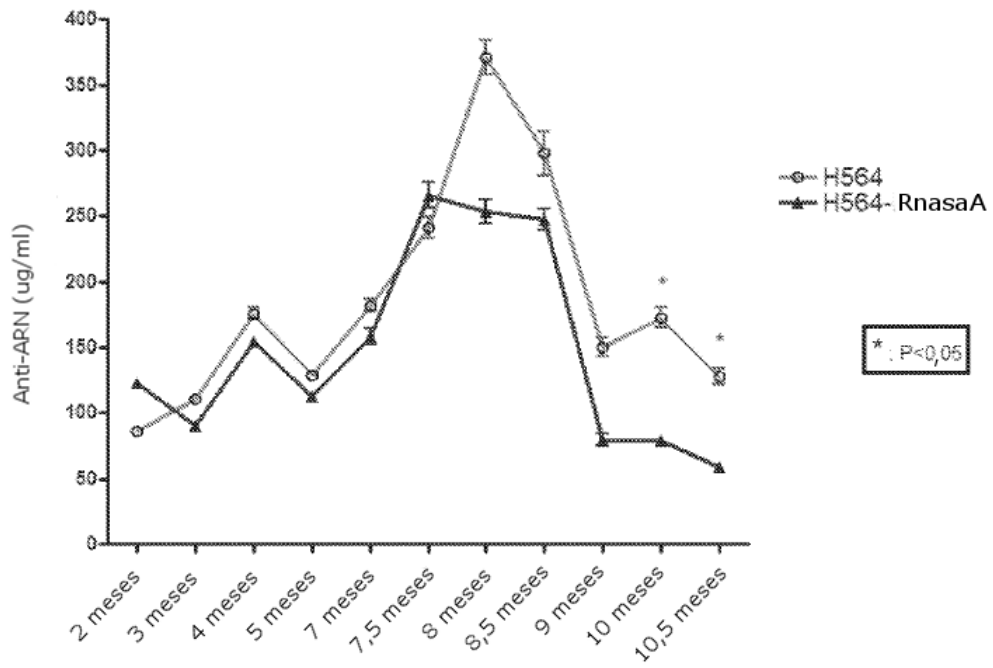


Figura 24