

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 470**

51 Int. Cl.:

C12N 9/52 (2006.01)

C12N 9/54 (2006.01)

C12N 15/62 (2006.01)

A61K 38/48 (2006.01)

A61K 47/50 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.08.2013** **PCT/GB2013/052243**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.03.2014** **WO14033441**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2013** **E 13759562 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017** **EP 2888359**

54 Título: **Proteínas de fusión y métodos para tratar, prevenir o mejorar el dolor**

30 Prioridad:

27.08.2012 US 201213595927

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.09.2017

73 Titular/es:

IPSEN BIOINNOVATION LIMITED (50.0%)
102 Park Drive, Milton Park
Abingdon, Oxfordshire OX14 4RY, GB y
ALLERGAN, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

JAMES, PETER;
FOSTER, KEITH;
CHADDOCK, JOHN;
AOKI, ROGER KEI;
STEWART, LANCE y
FRANCIS, JOSEPH

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 632 470 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

Proteínas de fusión y métodos para tratar, prevenir o mejorar el dolor

Esta descripción se refiere a proteínas de fusión no citotóxicas y a la aplicación terapéutica de las mismas como moléculas analgésicas.

5 Las toxinas pueden dividirse generalmente en dos grupos de acuerdo con el tipo de efecto que tienen en una célula diana. Más detalladamente, el primer grupo de toxinas destruye sus células diana naturales, y por lo tanto se conocen como moléculas de toxinas citotóxicas. Este grupo de toxinas se ilustra *inter alia* por toxinas vegetales tales como ricina y abrina, y por toxinas bacterianas tales como la toxina de la difteria y la exotoxina A de *Pseudomonas*. Las toxinas citotóxicas han atraído mucho interés en el diseño de "balas mágicas" (por ejemplo inmunoconjugados, que comprenden un componente de toxina citotóxica y un anticuerpo que se une a un marcador específico en una célula diana) para el tratamiento de trastornos celulares y afecciones tales como el cáncer. Las toxinas citotóxicas generalmente destruyen células diana al inhibir el proceso celular de síntesis de proteínas.

10 El segundo grupo de toxinas, que se conocen como toxinas no citotóxicas, no (como lo confirma su nombre) destruyen sus células diana naturales. Las toxinas no citotóxicas han atraído mucho menos interés comercial que las que tienen sus contrapartes citotóxicas y ejercen sus efectos en una célula diana al inhibir procesos celulares distintos de la síntesis de proteínas. Las toxinas no citotóxicas se producen por una variedad de plantas y por una variedad de microorganismos tales como *Clostridium* sp. y *Neisseria* sp.

15 Las neurotoxinas clostridiales son proteínas que tienen generalmente una masa molecular del orden de 150 kDa. Se producen por varias especies de bacterias, especialmente del género *Clostridium*, la más importante *C. tetani* y varias cepas de *C. botulinum*, *C. butyricum* y *C. argentinense*. Actualmente existen ocho diferentes clases de la neurotoxinas clostridiales, principalmente: toxina del tétanos y neurotoxina botulínica en sus serotipos A, B, C1, D, E, F y G, y todas comparten estructuras y modos de acción similares.

20 Las neurotoxinas clostridiales representan un grupo principal de moléculas de toxinas no citotóxicas y se sintetizan por una bacteria hospedadora como polipéptidos simples que se modifican posteriormente a la traducción por un acontecimiento de escisión proteolítica para formar dos cadenas de polipéptido unidas en conjunto por enlaces disulfuro. Las dos cadenas se denominan la cadena pesada (cadena H), que tiene una masa molecular de aproximadamente 100 kDa y la cadena ligera (cadena L o LC), que tiene una masa molecular de aproximadamente 50 kDa.

25 Las cadenas L poseen una función proteasa (actividad endopeptidasa dependiente de zinc) e inhiben una alta especificidad de sustratos de proteínas asociadas con vesículas y/o la membrana plasmática implicadas en el proceso exocítico. Las cadenas L de diferentes especies o serotipos clostridiales pueden hidrolizar enlaces peptídicos diferentes aunque específicos en una de tres proteínas sustrato, principalmente sinaptobrevina, syntaxina o SNAP-25. Estos sustratos son componentes importantes de la maquinaria neurosecretora.

30 Entre *Neisseria* sp., la más importante de las especies es *N. gonorrhoeae*, la cual produce funcionalmente proteasas no citotóxicas similares. Un ejemplo de tal proteasa es la IgA proteasa (véase el documento WO99/58571).

35 Se ha documentado bien en la técnica que las moléculas de toxina pueden redirigirse a una célula que no es la célula diana natural de la toxina. Cuando se redirigen de esta manera, la toxina modificada es capaz de unirse a una célula diana deseada y, después de la subsiguiente translocación al citosol, es capaz de ejercer su efecto en la célula diana. Tal redireccionamiento se logra al reemplazar la fracción de direccionamiento (TM, *targeting moiety*) natural de la toxina con una TM diferente. En este sentido, la TM se selecciona de modo que se unirá a una célula diana deseada y permitirá el pasaje subsecuente de la toxina modificada en un endosoma dentro de la célula diana. La toxina modificada también comprende un dominio de translocación que permite la entrada de la proteasa no citotóxica en el citosol de la célula. El dominio de translocación puede ser el dominio de translocación natural de la toxina o puede ser un dominio de translocación diferente obtenido de una proteína microbiana con actividad de translocación.

40 El remplazo de la TM anteriormente mencionada puede efectuarse por técnicas de conjugación química convencionales, que son bien por conocidas un experto. En este sentido, se hace referencia a Hermanson, G.T. (1996), Bioconjugate techniques, Academic Press y a Wong, S.S. (1991), Chemistry of protein conjugation and cross-linking, CRC Press. En otra alternativa, pueden emplearse técnicas recombinantes, tales como aquellas descritas en el documento WO98/07864.

45 Las células sensibles al dolor poseen una amplia variedad de tipos de receptores. Sin embargo, no todos los tipos de receptores son adecuados (y mucho menos deseables) para la endocitosis mediada por receptor. De forma similar, las propiedades de unión pueden variar ampliamente entre diferentes TM para el mismo receptor y aún más entre diferentes TM y diferentes receptores.

50 Existe por lo tanto una necesidad de desarrollar proteínas de fusión no citotóxicas modificadas que aborden uno o más de los problemas anteriores. De interés particular es el desarrollo de una proteína de fusión no citotóxica

alternativa/mejorada para su uso en el tratamiento del dolor.

La presente invención intenta abordar uno o más de los problemas anteriores proporcionando proteínas de fusión únicas.

Los documentos WO 2006/059093 y WO 2006/059113 describen proteínas de fusión.

5 El documento WO 2007/138339 describe el tratamiento del dolor

Crasto et al. 2000 (Protein Engineering, vol. 13: 309-312) describe un programa para generar secuencias de enlazador para proteínas de fusión.

Smith et al. 2003 (Protein Science, vol. 12(5):1060-1072) describe parámetros de flexibilidad de aminoácidos mejorados.

10 La presente proporciona una proteína de fusión polipeptídica de cadena sencilla, que comprende:

a. una proteasa no citotóxica, proteasa que escinde una proteína del aparato de fusión exocítica de un aferente sensorial nociceptivo;

15 b. una fracción de direccionamiento de galanina que se une a un sitio de unión en el aferente sensorial nociceptivo, donde el sitio de unión sufre una endocitosis para ser incorporado en un endosoma dentro del aferente sensorial nociceptivo;

c. un sitio de escisión de la proteasa en cuyo sitio la proteína de fusión se puede escindir por una proteasa, en el que el sitio de escisión de la proteasa está localizado entre la proteasa no citotóxica y la fracción de direccionamiento de galanina y en el que la fracción de direccionamiento y el sitio de escisión de la proteasa están separados por cero aminoácidos;

20 d. un dominio de translocación que transloca la proteasa desde dentro de un endosoma, a través de la membrana endosomal y al citosol del aferente sensorial nociceptivo, en el que la fracción de direccionamiento está localizada entre el sitio de escisión de la proteasa y el dominio de translocación;

e. un primer espaciador localizado entre la proteasa no citotóxica y el sitio de escisión de la proteasa, en el que dicho primer espaciador comprende una secuencia de aminoácidos de 4 a 25 restos de aminoácidos;

25 f. un segundo espaciador localizado entre la fracción de direccionamiento de galanina y el dominio de translocación, en el que dicho segundo espaciador comprende una secuencia de 4 a 35 restos de aminoácidos.

30 El componente proteasa no citotóxica de la presente invención es una proteasa no citotóxica, proteasa que es capaz de escindir enlaces peptídicos diferentes aunque específicos en una de tres proteínas sustrato, concretamente sinaptobrevina, syntaxina o SNAP-25, del aparato de fusión exocítica en un aferente sensorial nociceptivo. Estos sustratos son componentes importantes de la maquinaria neurosecretora. El componente proteasa no citotóxica de la presente invención es preferiblemente una proteasa IgA neisserial o una cadena L de una neurotoxina clostridial. El término proteasa no citotóxica abarca funcionalmente los fragmentos equivalentes y derivados dicha proteasa(s) no citotóxica. Un componente proteasa no citotóxica particularmente preferido es una cadena L de la neurotoxina botulínica (BoNT).

40 El componente de translocación de la presente invención permite la translocación de la proteasa no citotóxica (o fragmento de la misma) en la célula diana de tal manera que la expresión funcional de la actividad proteasa ocurre dentro del citosol de la célula diana. El componente de translocación preferiblemente es capaz de formar poros permeables a los iones en membranas lipídicas en condiciones de pH bajo. Preferiblemente se ha utilizado solo aquellas porciones de la molécula de la proteína capaces de formar poros dentro de la membrana endosomal. El componente de translocación puede obtenerse a partir de una fuente de proteína microbiana, en particular de una fuente de proteína bacteriana o viral. Por consiguiente, en una realización el componente de translocación es un dominio de translocación de una enzima, tal como una toxina bacteriana o proteína viral. El componente de translocación de la presente invención preferiblemente es una cadena H de una neurotoxina clostridial o un fragmento de la misma. Lo más preferiblemente es el dominio H_N (o un componente funcional del mismo), en el que H_N significa una porción o fragmento de la cadena H de una neurotoxina clostridial aproximadamente equivalente a la mitad amino-terminal de la cadena H o el dominio correspondiente a ese fragmento en la cadena H intacta.

50 El componente TM galanina de la presente invención es responsable de unir la proteína de fusión de la presente invención a un sitio de unión de una célula diana. De este modo, el componente TM galanina es un ligando a través del cual las proteínas de fusión de la presente invención se unen a una célula diana seleccionada.

En el contexto de la presente invención, la célula diana es un aferente sensorial nociceptivo, preferiblemente un aferente nociceptivo primario (por ejemplo, una fibra A tal como una fibra Aδ o una fibra C). Por lo tanto, las proteínas de fusión de la presente invención son capaces de inhibir la liberación de neurotransmisores o

neuromoduladores [por ejemplo glutamato, sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), y/o neuropéptido Y] de poblaciones discretas de neuronas aferentes sensoriales nociceptivas. En uso, las proteínas de fusión reducen o evitan la transmisión de señales aferentes sensoriales (por ejemplo neurotransmisores o neuromoduladores) desde las fibras del dolor periféricas a las centrales y por lo tanto tienen aplicación como moléculas terapéuticas para el tratamiento del dolor, en particular el dolor crónico.

Es una práctica de rutina confirmar que una TM se une a un aferente sensorial nociceptivo. Por ejemplo, puede emplearse un experimento de desplazamiento radioactivo simple en el cual el tejido o células representativas del aferente sensorial nociceptivo (por ejemplo DRG) se exponen a ligando marcado (por ejemplo tritiado) en la presencia de un exceso de ligando no marcado. En un experimento de este tipo pueden evaluarse las proporciones relativas de unión específica y no específica, permitiendo por consiguiente la confirmación de que el ligando se une a la célula diana aferente sensorial nociceptiva. Opcionalmente, el ensayo puede incluir uno o más antagonistas de la unión y el ensayo además puede comprender observar una pérdida de unión al ligando. Ejemplos de este tipo de experimento pueden encontrarse en Hulme, E.C. (1990), *Receptor-binding studies, a brief outline*, pp. 303-311, en *Receptor biochemistry, A Practical Approach*, Ed. E.C. Hulme, Oxford University Press.

Las proteínas de fusión de la presente invención generalmente demuestran una afinidad de unión reducida (en la región de hasta 10 veces) para el receptor de galanina (por ejemplo, GALR1) cuando se compara con la correspondiente TM 'libre' (por ejemplo, gal16). Sin embargo, a pesar de esta observación, las proteínas de fusión de la presente invención demuestran sorprendentemente buena eficacia. Esto puede atribuirse a dos características principales. En primer lugar, el componente proteasa no citotóxico es catalítico, de modo que el efecto terapéutico de unas pocas de estas moléculas se amplifica rápidamente. En segundo lugar, los receptores de galanina presentes en los aferentes sensoriales nociceptivos necesitan solamente actuar como una puerta para la entrada del producto terapéutico y no necesariamente se necesita estimular a un nivel requerido para lograr una respuesta farmacológica mediada por el receptor del ligando. Por consiguiente, las proteínas de fusión de la presente invención pueden administrarse en una dosis que es mucho menor de la que podría emplearse para otros tipos de moléculas analgésicas tales como AINE, morfina y gabapentina. Estas últimas moléculas se administran generalmente en cantidades altas desde microgramo hasta miligramo (incluso hasta cientos de miligramos), mientras que las proteínas de fusión de la presente invención pueden administrarse en cantidades mucho menores, generalmente al menos 10 veces menores y más generalmente 100 veces menores.

La TM de galanina de la invención también puede ser una molécula que actúa como un "agonista" en uno o más de los receptores de galanina presentes en un aferente sensorial nociceptivo, más particularmente en un aferente nociceptivo primario. De manera convencional, se ha considerado que un agonista es cualquier molécula que puede ya sea incrementar o disminuir las actividades dentro de una célula, principalmente cualquier molécula que simplemente causa una alteración de la actividad celular. Por ejemplo, el significado convencional de un agonista incluiría una sustancia química capaz de combinarse con un receptor en una célula e iniciar una reacción o actividad, o un fármaco que induce una respuesta activa al activar receptores, independientemente de si la respuesta es un incremento o disminución de la actividad celular.

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

Por consiguiente, la definición de agonista particular de la presente invención puede excluir muchas moléculas que convencionalmente se considerarían como agonistas. Por ejemplo, el factor de crecimiento nervioso (NGF) es un agonista con respecto a su capacidad para promover la diferenciación neuronal mediante la unión a un receptor TrkA. Sin embargo, el NGF no es un agonista cuando se evalúa por el criterio anterior debido a que no es un inductor principal de la fusión exocítica. Además, el proceso que estimula el NGF (es decir, diferenciación celular) no es susceptible a la inhibición por la actividad proteasa de una molécula de toxina no citotóxica.

En una realización, las proteínas de fusión de acuerdo con la presente invención demuestran propiedades de unión y/o internalización del receptor preferenciales. Esto, a su vez, puede tener como resultado una administración más eficiente del componente proteasa a una célula diana sensible al dolor.

El uso de un agonista como una TM es auto-limitante con respecto a los efectos secundarios. Más concretamente, la unión de una TM agonista a una célula diana sensible al dolor incrementa la fusión exocítica, lo cual puede exacerbar la sensación de dolor. Sin embargo, el proceso exocítico que se estimula por la unión agonista se reduce o inhibe célula diana de detección de dolor por el componente proteasa de la proteína de fusión.

Las propiedades agonistas de una TM que se une a un receptor en un aferente nociceptivo puede confirmarse utilizando los métodos descritos en el Ejemplo 9.

La fracción de direccionamiento de la presente invención comprende o consiste en galanina y/o derivados de galanina. Los receptores de galanina (por ejemplo GALR1, GALR2 y GALR3) se encuentran pre- y post-sinápticamente en las neuronas DRG (Liu & Hokfelt, (2002), *Trends Pharm. Sci.*, 23(10), 468-74) y su expresión

aumenta durante el estado de dolor neuropático. Xu et al., (2000) *Neuropeptides*, 34 (3y4), 137-147 proporcionan información adicional en relación con la galanina.

En una realización de la invención, la diana de la TM de galanina es el receptor GALR1, GALR2 y/o el GALR3. Estos receptores son miembros de la clase de receptores acoplados a la proteína G y tienen una estructura de siete dominios transmembrana.

En una realización, la TM de galanina es una molécula que se une (preferiblemente que se une específicamente) al receptor GALR1, GALR2 y/o el GALR3. Más preferiblemente, la TM de galanina es un "agonista" del receptor GALR1, GALR2 y/o el GALR3. El término "agonista" en este contexto es como se definió anteriormente.

El péptido galanina humano de tipo silvestre en un péptido de 30 aminoácidos, abreviado en la presente memoria como "GA30" (representado por la SEQ ID NO: 7). En una realización, la TM de galanina comprende o consiste en la SEQ ID NO: 7.

La invención también abarca fragmentos, variantes y derivados de la TM de galanina descrita anteriormente. Estos fragmentos, variantes, y derivados sustancialmente retienen las propiedades que se atribuyen a la TM de galanina (es decir, son funcionalmente equivalentes). Por ejemplo, los fragmentos, variantes, y derivados pueden retener la capacidad de unirse al receptor GALR1, GALR2 y/o GALR3. En una realización, la TM de galanina de la invención comprende o consiste en un fragmento de 16 aminoácidos del péptido de galanina de longitud completa y se denomina en la presente memoria como GA16 (representado por la SEQ ID NO: 8).

En una realización, la TM de galanina comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 70 %, preferiblemente al menos 80 % (tal como al menos 82, 84, 85, 86, 88 u 89 %), más preferiblemente al menos 90 % (tal como al menos 91, 92, 93 o 94 %) y lo más preferiblemente al menos 95 % (tal como al menos 96, 97, 98, 99 o 100 %) de identidad con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 o SEQ ID NO: 8.

En una realización, la TM de galanina comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 70 % (tal como al menos 80, 82, 84, 85, 86, 88 u 89 %), más preferiblemente al menos 90 % (tal como al menos 91, 92, 93 o 94 %), y lo más preferiblemente al menos 95 % (tal como al menos 96, 97, 98, 99 o 100 %) de identidad con la secuencia de aminoácidos de la secuencia de aminoácidos de longitud completa de la SEQ ID NO:7 o SEQ ID NO: 8 o un fragmento de la SEQ ID NO: 7 o SEQ ID NO:8 que comprende o consiste en al menos 10 (tal como al menos 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 o 29) restos de aminoácidos contiguos de los mismos.

En una realización, la fracción de direccionamiento de galanina comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 7 o un fragmento que comprende o consiste en al menos 16 (tal como al menos 10, 11, 12, 13, 14 o 15) restos de aminoácidos contiguos de los mismos, o una secuencia de aminoácidos variante de la SEQ ID NO: 7 o dicho fragmento que tiene un máximo de 6 (tal como un máximo de 5, 4, 3, 2 o 1) sustituciones de aminoácidos conservadoras.

El sitio de escisión de la proteasa de la presente invención permite la escisión (preferiblemente la escisión controlada) de la proteína de fusión en una posición entre el componente proteasa no citotóxico y el componente TM. Es esta reacción de escisión la que convierte la proteína de fusión de un polipéptido de cadena sencilla en un polipéptido de doble cadena unido por enlace disulfuro.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, la TM de galanina se une mediante un dominio o secuencia de aminoácidos que se localiza lejos del extremo C terminal de la TM de galanina. Por ejemplo, el dominio de unión relevante puede incluir un intra-dominio o una secuencia de aminoácidos localizada hacia la mitad (es decir, de la secuencia de péptido lineal) de la TM. Preferiblemente, el dominio de unión relevante se localiza hacia el extremo N terminal de la TM de galanina, más preferiblemente en o cerca del extremo N terminal.

En una realización, la fusión de polipéptido de cadena sencilla puede incluir más de un sitio de escisión proteolítico. Sin embargo, cuando existen dos o más de tales sitios, estos son diferentes, evitando así sustancialmente la ocurrencia de acontecimientos de escisión múltiple en la presencia de una proteasa simple. En otra realización, se prefiere que la fusión de polipéptido de cadena sencilla tenga un sitio de escisión de la proteasa simple.

La secuencia o secuencias de escisión de proteasa pueden introducirse (y/o eliminarse cualquier secuencia de escisión inherente) a nivel de ADN por medios convencionales, tal como por mutagénesis dirigida al sitio. La detección para confirmar la presencia de las secuencias de escisión puede realizarse manualmente o con ayuda de software informático (por ejemplo, el programa MapDraw de DNASTAR, Inc.).

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

Enteroquinasa	(DDDDK↓)
Factor Xa	(IEGR↓ / IGR↓)
TEV(virus del grabado del tabaco)	(ENLYFQ↓G)
Trombina	(LVPR↓GS)
PreScission	(LEVLFQ↓GP).

En una realización, el sitio de escisión de la proteasa es un sitio de escisión de enteroquinasa (DDDDK↓). En una realización, la proteasa enteroquinasa se utiliza para escindir el sitio de escisión de enteroquinasa y activar la proteína de fusión.

La expresión sitio de escisión de la proteasa abarca también una inteína, la cual es una secuencia de auto-escisión. La reacción de auto-corte y empalme se puede controlar, por ejemplo, variando la concentración del agente de reducción presente.

En uso, el sitio de escisión de la proteasa se escinde y la región N terminal (preferiblemente el extremo N terminal) de la TM queda expuesta. El polipéptido resultante tiene una TM con un dominio N terminal o un intra-dominio que se encuentra sustancialmente libre del resto de la proteína de fusión. Esta disposición asegura que el componente N terminal (o intra-dominio) de la TM pueda interactuar directamente con un sitio de unión en una célula diana. La TM y el sitio de escisión de la proteasa están distanciados en la proteína de fusión por cero restos de aminoácidos. Por lo tanto, después de la escisión del sitio de escisión de la proteasa, se proporciona una fusión con una TM que tiene un dominio N terminal que se encuentra sustancialmente libre del resto de la fusión. Esta disposición asegura que el componente N terminal de la fracción de direccionamiento pueda interactuar directamente con un sitio de unión en una célula diana.

Una ventaja asociada con la etapa de activación antes mencionada es que la TM solo se vuelve susceptible a la degradación del N terminal una vez que ha ocurrido la escisión proteolítica de la proteína de fusión. Además, la selección de un sitio de escisión de la proteasa específico permite la activación selectiva de la fusión de polipéptido en una conformación de doble cadena.

La construcción de la fusión de polipéptido de cadena sencilla de la presente invención coloca el sitio de escisión de la proteasa entre la TM y el componente proteasa no citotóxico. En la fusión de cadena sencilla, la TM se localiza entre el sitio de escisión de la proteasa y el componente de translocación. Esto asegura que la TM se conecte al dominio de translocación (es decir, como ocurre con la holotoxina clostridial nativa). Una ventaja adicional con esta disposición es que la TM se localiza en una región de bucle expuesta de la proteína de fusión, la cual tiene efectos estructurales mínimos sobre la conformación de la proteína de fusión. A este respecto, dicho bucle se denomina de distintas formas tal como el enlazador, el bucle de activación, el enlazador inter-dominio, o solo el bucle expuesto en la superficie (Schiavo et al 2000, Phys. Rev., 80, 717-766; Turton et al., 2002, Trends Biochem. Sci., 27, 552-558).

La proteína de fusión de cadena sencilla de la presente invención comprende un primer espaciador localizado entre la proteasa no citotóxica y el sitio de escisión de la proteasa, en la que dicho primer espaciador comprende (o consiste en) una secuencia de aminoácidos de 4 a 25 (tal como de 6 a 25, 8 a 25, 10 a 25, 15 a 25 o de 4 a 21, 4 a 20, 4 a 18, 4 a 15, 4 a 12 o 4 a 10) restos de aminoácidos. En una realización, el primer espaciador comprende (o consiste en) una secuencia de aminoácidos de al menos 4 (tal como al menos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15) restos de aminoácidos. En una realización el primer espaciador comprende (o consiste en) una secuencia de aminoácidos de a lo sumo 25 (tal como a lo sumo 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 10) restos de aminoácidos. Dicho primer espaciador permite la escisión de la proteína de fusión en el sitio de escisión de la proteasa.

Sin un primer espaciador de la presente invención, la escisión por la proteasa y la activación de la proteína de fusión son notablemente deficientes. Sin pretender estar ligados por la teoría, se planteó la hipótesis de que la fracción de direccionamiento de galanina puede bloquear estéricamente o interactuar con el sitio de escisión de la proteasa dando como resultado una activación deficiente de las proteínas de fusión que carecen de un primer espaciador de la presente invención. Se cree que es la flexibilidad proporcionada por el primer espaciador la que proporciona la intensificación/mejora de las propiedades de activación de las proteínas de fusión actualmente reivindicadas. Los enlazadores rígidos tales como los enlazadores alfa-helicoidales no producen la flexibilidad necesaria. Esto también se aplica a las proteínas de fusión de galanina que tienen secuencias del espaciador 'naturales' que contienen un sitio de escisión de la proteasa, que puede replicar las estructuras de enlazador alfa-helicoidales rígidas indeseables. La flexibilidad y la movilidad de los dominios de polipéptido pueden determinarse por diversos métodos que incluyen determinar el factor cristalográfico B de rayos X (véase por ejemplo Smith et al., 2003 Protein Science, 12:1060-1072. Las secuencias espadoras específicamente seleccionadas de la presente invención proporcionan

la activación mejorada respecto a cualquier secuencia del espaciador 'natural'. La activación en este contexto significa que dicho primer espaciador permite la escisión de la proteína de fusión en el sitio de escisión de la proteasa. Los restos de aminoácidos particularmente preferidos para su uso en el primer espaciador incluyen glicina, treonina, arginina, serina, alanina, asparagina, glutamina, ácido aspártico, prolina, ácido glutámico y/o lisina. Los aminoácidos antes mencionados se considera que son los aminoácidos más flexibles - véase Smith et al. 2003 Protein Science 2003; 12:1060-1072.

En una realización, los restos de aminoácidos del primer espaciador se seleccionan del grupo que consiste en glicina, treonina, arginina, serina, asparagina, glutamina, alanina, ácido aspártico, prolina, ácido glutámico, lisina, leucina y/o valina. En una realización, los restos de aminoácidos del primer espaciador se seleccionan del grupo que consiste en glicina, serina, alanina, leucina y/o valina. En una realización, los restos de aminoácidos del primer espaciador se seleccionan del grupo que consiste en glicina, serina y/o alanina. La glicina y la serina son particularmente preferidas. En una realización, el primer espaciador comprende o consiste en uno o más pentapéptidos que tienen restos de glicina, serina y/o treonina. Una forma de evaluar si el primer espaciador posee los requisitos de flexibilidad en las proteínas de fusión actualmente reivindicadas es realizando un ensayo de escisión de proteasa simple. Puede ser rutina para un experto en la técnica evaluar la escisión/activación de una proteína de fusión. Se describe la metodología estándar, por ejemplo, en el Ejemplo 1.

En una realización, el primer espaciador puede seleccionarse de espaciadores GS5, GS10, GS15, GS18, GS20, FL3 y/o FL4. La secuencia de dichos espaciadores se proporciona en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1

Espaciador	Secuencia
GS5	GGGGSA
GS10	GGGGSGGGSA
GS15	ALAGGGSGGGGSALV
GS18	GGGGSGGGSGGGGSA
GS20	ALAGGGSGGGSGGGGSALV
FL3	LGGGSGGGSGGGGSAAA
FL4	LSGGGSGGGSGGGSGGGGSA AA

En una realización, el primer espaciador permite al menos 45 % (tal como al menos 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 90, 95, 98, 99 o 100 %) de activación de la proteína de fusión mediante la escisión por la proteasa. En una realización, el primer espaciador permite al menos 70 % de activación de la proteína de fusión mediante la escisión por la proteasa.

En una realización, el primer espaciador no es una secuencia espaciadora de origen natural. En una realización, el primer espaciador no comprende ni consiste en una secuencia de aminoácidos nativa para la neurotoxina clostridial natural (es decir, de tipo silvestre), tal como la neurotoxina botulínica. En otras palabras, el primer espaciador puede ser una secuencia no clostridial (es decir, no se encuentra en la neurotoxina clostridial nativa). En una realización, la proteína de fusión no comprende ni consiste en la secuencia de aminoácidos GIITSK (BoNT/A); VK (BoNT B); AIDGR (BoNT/C); LTK (BoNT/D); IVSVK (BoNT/E); VIPR (BoNT/F); VMYK (BoNT/G) y/o IIPPTNIREN (TeNT) como el primer espaciador.

En una realización, el primer espaciador comienza en el tercer resto de aminoácidos después del resto de cisteína conservado en la cadena L de la neurotoxina clostridial (véase la Tabla 3 siguiente). En una realización, el primer espaciador comienza después de los restos de aminoácidos VD de una cadena L clostridial de proteasa no citotóxica diseñada con un sitio *sal1* después del resto de cisteína conservado. En una realización, el primer espaciador termina con el resto de aminoácido que marca el comienzo de los sitios de escisión de proteasa mencionados anteriormente. La proteína de fusión de cadena sencilla comprende un segundo espaciador, el cual se localiza entre la fracción de direccionamiento de galanina y el dominio de translocación. Dicho segundo espaciador puede comprender (o consistir en) una secuencia de aminoácidos de 4 a 35 (tal como de 6 a 35, 10 a 35, 15 a 35, 20 a 35 o de 4 a 28, 4 a 25, 4 a 20 o 4 a 10) restos de aminoácidos. Se ha encontrado inesperadamente que las proteínas de fusión de la presente invención pueden demostrar una actividad de unión mejorada cuando el tamaño del segundo espaciador se selecciona de modo que (en uso) el extremo C terminal y la TM y el extremo N terminal del componente de translocación están separados entre sí por 40-105 angstroms, preferiblemente por 50-100 angstroms y más preferiblemente por 50-90 angstroms.

Los segundos espaciadores adecuados pueden identificarse rutinariamente y obtenerse de acuerdo con Crasto, C. J. and Feng, J.A. (2000) May, 13(5), pp. 309-312, véase también <http://www.fccc.edu/research/labs/feng/limker.html>. En una realización, el segundo espaciador se selecciona de un espaciador GS5, GS10, GS15, GS18, GS20 o HX27. La secuencia de dichos espaciadores se proporciona en la siguiente Tabla 2.

5 Tabla 2

Espaciador	Secuencia
GS5	GGGGSA
GS10	GGGSGGGGSA
GS15	ALAGGGSGGGGSALV
GS18	GGGSGGGSGGGGSA
GS20	ALAGGGSGGGSGGGGSALV
HX27	ALAAEAAAKEAAAKEAAKAGGGGSALV

10 Se ha encontrado sorprendentemente que las proteínas de fusión actualmente reivindicadas que tienen las características de dicho primer y segundo espaciadores muestran propiedades de activación mejoradas e incrementan la producción durante la expresión recombinante. Además, las proteínas de fusión actualmente reivindicadas muestran una potencia mejorada en comparación con las proteínas de fusión en las que la TM de galanina TM es el extremo C terminal del componente dominio de translocación.

15 En una realización, la invención proporciona una proteína de fusión polipeptídica de cadena sencilla que comprende (o consiste en) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % (tal como al menos 85, 90, 92, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 %) de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NOs: 10, 11, 13, 14, 16, 17, 19, 20, 22, 23, 25, 26, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 53, 56 y/o 59.

20 En una realización, la invención proporciona una proteína de fusión polipeptídica de cadena sencilla que comprende (o consiste en) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 80 % (tal como al menos 85, 90, 92, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 %) de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de longitud completa de las SEQ ID NOs: 10, 11, 13, 14, 16, 17, 19, 20, 22, 23, 25, 26, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 53, 56 y/o 59.

25 En una realización, en el polipéptido de cadena sencilla, el componente proteasa no citotóxico y el componente de translocación están unidos por un enlace disulfuro. De esta manera, después de la escisión del sitio de escisión de la proteasa, el polipéptido asume una conformación de doble cadena, en el que los componentes proteasa y de translocación permanecen unidos por el enlace disulfuro. Para este fin, se prefiere que los componentes proteasa y de translocación se encuentren distanciados uno del otro en la proteína de fusión de cadena sencilla por un máximo de 100 restos de aminoácidos, más preferiblemente un máximo de 80 restos de aminoácidos, particularmente preferiblemente por un máximo de 60 restos de 25 aminoácidos y lo más preferiblemente por un máximo de 50 restos de aminoácidos.

30 En una realización, el componente proteasa no citotóxico forma un enlace disulfuro con el componente de translocación de la proteína de fusión. Por ejemplo, el resto de aminoácido del componente proteasa que forma el enlace disulfuro se localiza dentro de los últimos 20, preferiblemente dentro de los últimos 10 restos de aminoácidos C terminales del componente proteasa. De forma similar, el resto de aminoácidos dentro del componente de translocación que forma la segunda parte del enlace disulfuro puede localizarse dentro de los primeros 20, preferiblemente dentro de los primeros 10 restos de aminoácidos N terminales del componente de translocación.

35 Como alternativa, en el polipéptido de cadena sencilla, el componente proteasa no citotóxico y la TM pueden unirse por un enlace disulfuro. A este respecto, el resto de aminoácido de la TM que forma el enlace disulfuro se localiza preferiblemente lejos del extremo N terminal de la TM, más preferiblemente hacia el extremo C terminal de la TM.

40 En una realización, el componente proteasa no citotóxico forma un enlace disulfuro con el componente TM de la proteína de fusión. A este respecto, el resto de aminoácido del componente proteasa que forma el enlace disulfuro se localiza preferiblemente dentro de los últimos 20, lo más preferiblemente dentro de los últimos 10 restos de aminoácidos C terminales del componente proteasa. De forma similar, el resto de aminoácido dentro del componente TM que forma la segunda parte del enlace disulfuro se localiza preferiblemente dentro de los últimos 20, más preferiblemente dentro de los últimos 10 restos de aminoácidos C terminales de la TM.

45 Las disposiciones del enlace disulfuro anteriores tienen la ventaja de que los componentes proteasa y de

translocación se disponen en una forma similar a la de las neurotoxinas clostridiales nativas. A modo de comparación, con referencia a la secuencia de aminoácidos primaria para la neurotoxina clostridial nativa, los respectivos restos de aminoácidos cisteína se encuentran distanciados por entre 8 y 27 restos de aminoácidos - tomados de Popoff, MR & Marvaud, J-C, 1999, Structural & genomic features of clostridial neurotoxins, Capítulo 9, en The Comprehensive Sourcebook of Bacterial Protein Toxins. Ed. Alouf & Freer:

Tabla 3

Serotipo ¹	Secuencia	Longitud 'nativa' entre C-C
BoNT/A1	CVRG I ITS SK TKS----LDKGYN KALN DLC	23
BoNT/A2	CVRGIIPFKTKS----LDEGYNKALNDLC	23
BoNT/B	CKSVKAPG-----IC	8
BoNT/C	CHKAIDGRS-----LYNYKTLDC	15
BoNT/D	CLRLTK-----NSRDDSTC	12
BoNT/E	C KN-IVSVK-----G I RK---SIC	13
BoNT/F	CKS-VIPRK ----- GTKAPP-RLC	15
BoNT/G	CKPVMYKNT-----GKSE---QC	13
TeNT	CKKIIPPTNIRENLYNRTASLTDLGGE LC	27
¹ Solo información de cepas proteolíticas		

La proteína de fusión puede comprender una o más etiquetas de purificación, las cuales se localizan en el extremo N terminal en el componente proteasa y/o en el extremo C terminal en el componente de translocación.

10 Aunque puede emplearse cualquier etiqueta de purificación, se prefieren las siguientes:

Etiqueta de His (por ejemplo 6 x histidina), preferiblemente como una etiqueta C terminal y/o N terminal

Etiqueta de MBP (proteína de unión de maltosa), preferiblemente como una etiqueta N terminal

Etiqueta de GST (glutación-S-transferasa) preferiblemente como una etiqueta N terminal

Etiqueta de His-MBP, preferiblemente como una etiqueta N terminal

15 Etiqueta de GST-MBP, preferiblemente como una etiqueta N terminal

Etiqueta de tioredoxina, preferiblemente como una etiqueta N terminal

Etiqueta de CBD (Dominio de unión a quitina) preferiblemente como una etiqueta N terminal

20 De acuerdo con una realización adicional de la presente invención una o más moléculas espaciadoras de péptido adicionales pueden incluirse en la proteína de fusión. Por ejemplo, puede emplearse un espaciador péptido entre una etiqueta de purificación y el resto de la molécula de proteína de fusión (por ejemplo, entre una etiqueta de purificación N terminal y un componente proteasa de la presente invención y/o entre una etiqueta de purificación C terminal y un componente de translocación de la presente invención).

25 De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona una secuencia de ADN que codifica el polipéptido de cadena sencilla mencionado anteriormente. En un aspecto preferido de la presente invención, la secuencia de ADN se prepara como parte de un vector de ADN, en el que el vector comprende un promotor y terminador.

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

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

La construcción de ADN de la presente invención se diseña preferiblemente *in silico* y después se sintetiza por técnicas de síntesis de ADN convencionales.

- 5 La información de la secuencia de ADN mencionada anteriormente se modifica opcionalmente para seleccionar codones de acuerdo con el sistema de expresión de la célula hospedadora final (por ejemplo *E. coli*) que va a emplearse.

10 La estructura principal del ADN se selecciona preferiblemente para cualquier secuencia de ácido nucleico inherente, la cual cuando se transcribe y traduce puede producir una secuencia de aminoácidos que corresponde al sitio de escisión de la proteasa codificado por la segunda secuencia de codificación de péptido. Esta selección puede realizarse manualmente o con ayuda de software informático (por ejemplo el programa MapDraw por DNASTAR, Inc.). De acuerdo con una realización adicional de la presente descripción, se proporciona un método para preparar un agente no citotóxico que comprende:

- 15 a. poner en contacto una proteína de fusión polipeptídica de cadena sencilla de la invención con una proteasa capaz de escindir el sitio de escisión de la proteasa;
- b. escindir el sitio de escisión de la proteasa y formar así una proteína de fusión de doble cadena.

Este aspecto proporciona un polipéptido de doble cadena, el cual imita generalmente la estructura de la holotoxina clostridial. En más detalle, el polipéptido de doble cadena resultante generalmente tiene una estructura en la que:

- 20 a. la primera cadena comprende una proteasa no citotóxica, proteasa que es capaz de escindir una proteína del aparato de fusión exocítica de un aferente sensorial nociceptivo;
- b. la segunda cadena comprende la TM de galanina y el dominio de translocación que es capaz de translocar la proteasa desde dentro de un endosoma, a través de una membrana endosomal y hasta el citosol del aferente sensorial nociceptivo; y

la primera y segunda cadenas están unidas entre sí por un enlace disulfuro.

- 25 En uso, el polipéptido de cadena sencilla o de doble cadena de la invención trata, previene o alivia el dolor.

En uso, una cantidad terapéuticamente efectiva de un polipéptido de cadena sencilla o de doble cadena de la invención se administra a un paciente.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente descripción, se proporciona el uso de un polipéptido de cadena sencilla o doble cadena de la invención, para la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir o aliviar el dolor.

- 30 De acuerdo con un aspecto relacionado de la descripción, se proporciona un método para tratar, prevenir o aliviar el dolor en un sujeto, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un polipéptido de cadena sencilla o doble cadena de la invención.

Los compuestos descritos aquí pueden utilizarse para tratar a un paciente que sufre uno o más tipos de dolor crónico que incluyen dolor neuropático, dolor inflamatorio, cefalea, dolor somático, dolor visceral, y dolor referido.

- 35 "Tratar", como se utiliza aquí, significa tratar médicamente. Incluye, por ejemplo, administrar un compuesto de la invención para prevenir el dolor o para disminuir su intensidad.

40 El término "dolor", como se utiliza aquí, significa cualquier experiencia sensorial no placentera, habitualmente asociada con un trastorno fisiológico. El trastorno físico puede o no ser aparente para un médico. El dolor es de dos tipos: crónico y agudo. Un "dolor agudo" es un dolor de corta duración que tiene un inicio repentino. Un tipo de dolor agudo, por ejemplo, es sentir dolor cutáneo sobre la lesión en la piel u otros tejidos superficiales, tales como los causados por un corte o una quemadura. Los nociceptores cutáneos terminan justo debajo de la piel y debido a la alta concentración de terminales nerviosas, producen un dolor localizado de corta duración bien definido. "Dolor crónico" es un dolor distinto a un dolor agudo. El dolor crónico incluye dolor neuropático, dolor inflamatorio, cefalea, dolor somático, dolor visceral y dolor referido.

I. Dolor neuropático

Los compuestos de la invención pueden utilizarse para tratar el dolor provocado por o de otra forma asociado con cualquiera de las siguientes afecciones de dolor neuropático. "Dolor neuropático" significa estímulo sensorial anormal, que tiene como resultado incomodidad, del sistema nervioso periférico, sistema nervioso central o ambos.

5 A. Síntomas del dolor neuropático

Los síntomas del dolor neuropático pueden implicar dolor espontáneo, persistente, así como también alodinia (una respuesta dolorosa a un estímulo que normalmente no es doloroso), hiperalgesia (una respuesta acentuada a un estímulo doloroso que normalmente provoca solo un malestar leve, tal como un pinchazo de un alfiler) o hiperpatía (donde una breve incomodidad se convierte en un dolor intenso prolongado).

10 B. Causas del dolor neuropático

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

1. Una lesión traumática, tal como, por ejemplo, una lesión de compresión de un nervio (por ejemplo, un aplastamiento de nervios, un estiramiento de nervios, un atrapamiento de nervios o una transección nerviosa incompleta); una lesión de la médula espinal (por ejemplo, una hemisección de la médula espinal);
- 15 una amputación de una extremidad; una contusión; una inflamación (por ejemplo, una inflamación de la médula espinal); o un procedimiento quirúrgico.
2. Un acontecimiento isquémico, que incluye, por ejemplo, un ictus y un ataque al corazón.
3. Un agente infeccioso.
4. Exposición a un agente tóxico, que incluye, por ejemplo, un fármaco, alcohol, un metal pesado (por
- 20 ejemplo, plomo, arsénico, mercurio), un agente industrial (por ejemplo, un disolvente, humo de un pegamento) u óxido nítrico.
5. Una enfermedad, que incluye, por ejemplo, un trastorno inflamatorio, un tumor neoplásico, un síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), enfermedad de Lyme, lepra, una enfermedad metabólica, un trastorno de los nervios periféricos, semejante a neuroma, una mononeuropatía o una polineuropatía.

25 C. Tipos de dolor neuropático

1. Neuralgia.

Una neuralgia es un dolor que irradia a lo largo del curso de uno o más nervios específicos habitualmente sin ningún cambio patológico demostrable en la estructura del nervio. Las causas de la neuralgia son variadas. Irritación química, inflamación, traumatismo (que incluye cirugía), compresión por estructuras cercanas (por ejemplo, tumores), e infecciones pueden conducir a neuralgia. En muchos casos, sin embargo, la causa es desconocida o no

30 identificable. La neuralgia es más común en personas de edad avanzada, aunque puede ocurrir a cualquier edad. Una neuralgia, incluye, sin limitación, una neuralgia del trigémino, una neuralgia post-herpética, una neuralgia glossofaríngea, una ciática y un dolor facial atípico.

La neuralgia es dolor en la distribución de un nervio o nervios. Los ejemplos son neuralgia del trigémino, dolor facial atípico, y neuralgia postherpética (provocada por herpes zóster o herpes). Los nervios afectados son responsables de la sensación de tacto, temperatura y presión en el área facial desde la mandíbula hasta la frente. El trastorno generalmente provoca episodios cortos de dolor insoportable, normalmente durante menos de dos minutos y en solo un lado de la cara. El dolor puede describirse de diversas formas tales como "punzante", "agudo", "como un rayo", "ardiente", e incluso "con picazón". En la forma atípica de la NT, el dolor también puede presentarse como intenso o

40 simplemente dolor y durar durante períodos prolongados. El dolor asociado con la NT se reconoce como uno de los dolores más insoportables que pueden experimentarse.

Estímulos simples tales como comer, hablar, lavarse la cara, o cualquier contacto ligero o sensación pueden desencadenar un episodio (incluso la sensación de una brisa suave). Los episodios pueden ocurrir en grupos o como un ataque aislado.

Los síntomas incluyen dolor agudo, punzante o dolor ardiente constante localizado en cualquier lugar, normalmente en o cerca de la superficie del cuerpo, en la misma localización en cada episodio; dolor a lo largo de la trayectoria de un nervio específico; función deteriorada de la parte del cuerpo afectada debido al dolor o debilidad muscular debido al daño del nervio motor concomitante; sensibilidad incrementada de la piel o entumecimiento del área de la piel afectada (sensación similar a un anestésico local tal como una dosis de novocaína) y cualquier contacto o presión se interpreta como dolor. El movimiento también puede ser doloroso.

50

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

- ramificaciones). Esta afección implica un episodio repentino y corto de dolor intenso en el lado de la cara, a lo largo del área inervada por el nervio del trigémino en ese lado. El episodio de dolor puede ser lo suficientemente intenso como para provocar una mueca facial, la cual se denomina clásicamente como un tic doloroso (tic douloureux). Algunas veces, la causa de la neuralgia del trigémino es un vaso sanguíneo o la presencia de un pequeño tumor que presiona el nervio. Trastornos tales como la esclerosis múltiple (una enfermedad inflamatoria que afecta al cerebro y la médula espinal), ciertas formas de artritis y diabetes (niveles elevados de azúcar en la sangre) también puede provocar neuralgia del trigémino, aunque la causa no siempre se identifica. En esta afección, ciertos movimientos tales como masticar, hablar, tragar o tocar un área de la cara puede desencadenar un espasmo de dolor insoportable.
- 5 Una neuralgia relacionada aunque más bien poco común afecta al nervio glossofaríngeo, que es el responsable de la sensibilidad en la garganta. Los síntomas de esta neuralgia son episodios de dolor cortos de tipo conmoción localizados en la garganta.
- La neuralgia puede ocurrir después de infecciones tales como herpes zoster, el cual está provocado por el virus varicela-zoster, un tipo de herpesvirus. Esta neuralgia produce un dolor ardiente constante después de que la erupción del herpes zóster se ha curado. El dolor se agrava por el movimiento de o el contacto con el área afectada. No todos aquellos diagnosticados con herpes zóster van a experimentar neuralgia postherpética, la cual puede ser más dolorosa que los herpes zóster. El dolor y la sensibilidad pueden durar durante meses o incluso años. El dolor se presenta normalmente en la forma de una sensibilidad intolerable a cualquier contacto pero especialmente al contacto suave. La neuralgia postherpética no se restringe a la cara; puede ocurrir en cualquier parte del cuerpo aunque ocurre normalmente en la localización de las erupciones del herpes zóster.
- 10 La depresión no es rara debido al dolor y aislamiento social durante la enfermedad.
- La neuralgia postherpética puede ser debilitante mucho después que hayan desaparecido las señales de la infección por herpes original. Otras enfermedades infecciosas que pueden provocar neuralgia son sífilis y enfermedad de Lyme.
- 15 La diabetes es otra causa común de neuralgia. Este problema médico muy común afecta a casi 1 de cada 20 americanos durante su vida adulta. La diabetes daña las pequeñas arterias que irrigan los nervios, provocan el mal funcionamiento de la fibra nerviosa y algunas veces la pérdida del nervio. La diabetes puede producir casi cualquier neuralgia, incluyendo neuralgia del trigémino, síndrome del túnel carpiano (dolor y entumecimiento de la mano y muñeca) y meralgia parestésica (entumecimiento y dolor en el muslo debido al daño del nervio cutáneo femoral lateral). El control estricto del azúcar en la sangre puede prevenir el daño del nervio diabético y puede acelerar la recuperación en pacientes que desarrollan neuralgia.
- 20 Otras afecciones médicas que pueden asociarse con neuralgias son la insuficiencia renal crónica y la porfiria, una enfermedad hereditaria en la cual el cuerpo no puede eliminar por sí mismo ciertas sustancias producidas después de la descomposición normal de la sangre en el cuerpo. Ciertos fármacos también pueden provocar este problema.
- 25 2. Desafferentación.
- La desafferentación indica una pérdida de estímulo sensorial de una porción del cuerpo y puede estar provocada por interrupción de cualquier fibra o nervio sensorial periférico del sistema nervioso central. Un síndrome de dolor por desafferentación incluye, sin limitación, una lesión en el cerebro o médula espinal, un dolor post-ictus, un dolor fantasma, una paraplejía, lesiones por avulsión del plexo braquial, radiculopatías lumbares.
- 30 3. Síndromes de dolor regional complejo (CRPS)
- El CRPS es un síndrome de dolor crónico que es la consecuencia del dolor mantenido por el sistema simpático y que se presenta en dos formas. El CRPS 1 actualmente reemplaza el término "síndrome de distrofia simpática refleja". Es un trastorno nervioso crónico que ocurre con mayor frecuencia en los brazos o piernas después de una lesión menor o mayor. El CRPS 1 se asocia con dolor intenso, cambios en las uñas, huesos y piel y un aumento de la sensibilidad al contacto en el miembro afectado. El CRPS 2 sustituye al término causalgia y es la consecuencia de una lesión identificada en el nervio. Un CRPS, incluye, sin limitación, un CRPS de Tipo I (distrofia simpática refleja) y un CRPS Tipo II (causalgia).
- 35 4. Neuropatía.
- Una neuropatía es un cambio funcional o patológico en un nervio y se caracteriza clínicamente por alteraciones de las neuronas sensoriales motoras.
- 40 La neuropatía central es un cambio funcional o patológico en el sistema nervioso central.
- La neuropatía periférica es un cambio funcional o patológico en uno o más nervios periféricos. Los nervios periféricos retransmiten información desde el sistema nervioso central (cerebro y médula espinal) a los músculos y otros órganos y desde la piel, articulaciones y otros órganos de nuevo al cerebro. La neuropatía periférica ocurre

cuando estos nervios no llevan información a y desde el cerebro y la médula espinal, dando como resultado dolor, pérdida de sensación, o incapacidad de controlar los músculos. En algunos casos, la falta de actividad de los nervios que controlan los vasos sanguíneos, intestino y otros órganos tiene como resultado presión sanguínea anormal, problemas de digestión y pérdida de otros procesos corporales básicos. Los factores de riesgo de neuropatía incluyen diabetes, uso excesivo de alcohol y exposición a ciertas sustancias químicas y fármacos. Algunas personas tienen una predisposición hereditaria a la neuropatía. La presión prolongada en un nervio es otro riesgo de desarrollar una lesión nerviosa. La lesión por presión puede provocarse por inmovilidad prolongada (tal como un procedimiento quirúrgico prolongado o enfermedad prolongada) o compresión de un nervio por yesos, férulas, aparatos ortopédicos, muletas u otros dispositivos. La polineuropatía implica un proceso generalizado que habitualmente afecta a ambos lados del cuerpo por igual. Los síntomas dependen del tipo de nervio que está afectado. Los tres tipos principales de nervios son sensorial, motor y autónomo. La neuropatía puede afectar a cualquiera o a una combinación de los tres tipos de nervios. Los síntomas también dependen de si la afección afecta a todo el cuerpo o solo a un nervio (como de una lesión). La causa de polineuropatía inflamatoria crónica es una respuesta inmunitaria anormal. Los antígenos específicos, procesos inmunitarios y factores desencadenantes son variables y en muchos casos son desconocidos. Puede ocurrir en asociación con otras afecciones tales como infección por VIH, enfermedad intestinal inflamatoria, lupus eritematoso, hepatitis activa crónica y anomalías de las células sanguíneas.

La neuropatía periférica puede implicar un cambio funcional o patológico en un solo nervio o grupo de nervios (mononeuropatía) o un cambio funcional o patológico que afecta a varios nervios (polineuropatía).

20 Neuropatías periféricas

Trastornos hereditarios

Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth

Ataxia de Friedreich

Trastornos sistémicos o metabólicos

25 Diabetes (neuropatía diabética)

Deficiencias en la dieta (especialmente de vitamina B-12)

Uso de alcohol excesivo (neuropatía alcohólica)

Uremia (por insuficiencia renal)

Cáncer

30 Afecciones infecciosas o inflamatorias

SIDA

Hepatitis

Fiebre del colorado por garrapatas

Difteria

35 Síndrome de Guillain-Barré

Infección por VIH sin desarrollo de SIDA

Lepra

Enfermedad de Lyme

Poliarteritis nodosa

40 Artritis reumatoide

Sarcoidosis

Síndrome de Sjögren

Sífilis

Lupus eritematoso sistémico

Amiloide

Exposición a compuestos tóxicos

Inhalación de pegamento u otros compuestos tóxicos

Óxido nitroso

5 Agentes industriales - especialmente disolventes

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

Neuropatía secundaria a fármacos como nefropatía analgésica

Diversas causas

Isquemia (oxígeno disminuido/flujo sanguíneo disminuido)

10 Exposición prolongada a bajas temperaturas

a. Polineuropatía

La polineuropatía es una neuropatía periférica que implica la pérdida de movimiento o sensación en un área provocada por el daño o destrucción de varios nervios periféricos. El dolor polineuropático, incluye, sin limitación, síndrome posterior a la polio, síndrome posterior a la mastectomía, neuropatía diabética, neuropatía por alcohol, amiloide, toxinas, SIDA, hipotiroidismo, uremia, deficiencias de vitaminas, dolor inducido por quimioterapia, tratamiento con 2',3'-dideoxicitidina (ddC), síndrome de Guillain-Barré o enfermedad de Fabry.

b. Mononeuropatía

La mononeuropatía es una neuropatía periférica que implica la pérdida de movimiento o sensación en un área provocada por el daño o destrucción de un nervio o grupo de nervios periféricos. La mononeuropatía frecuentemente está causada por daño en un área local como resultado de una lesión o traumatismo, aunque ocasionalmente los trastornos sistémicos pueden provocar daño nervioso aislado (como en la mononeuritis múltiple). Las causas habituales son traumatismo directo, presión prolongada en el nervio y compresión del nervio por inflamación o lesión de estructuras corporales cercanas. El daño incluye destrucción de la vaina de mielina (cubierta) del nervio o de la parte de la célula nerviosa (el axón). Este daño entorpece o impide la conducción de impulsos a través del nervio. La mononeuropatía puede implicar cualquier parte del cuerpo. El dolor mononeuropático, incluye, sin limitación, una disfunción del nervio ciático, una disfunción del nervio peroneo común, una disfunción del nervio radial, una disfunción del nervio cubital, una mononeuropatía craneal VI, una mononeuropatía craneal VII, una mononeuropatía craneal III (de tipo compresión), una mononeuropatía craneal III (tipo diabético), una disfunción del nervio axilar, un síndrome del túnel carpiano, una disfunción del nervio femoral, una disfunción del nervio tibial, parálisis de Bell, un síndrome de la salida torácica, un síndrome del túnel carpiano y una parálisis del sexto nervio (abducente).

c. Neuropatías periféricas generalizadas

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

35 i. Las axonopatías distales son el resultado de alguna alteración metabólica o tóxica de las neuronas. Pueden estar provocadas por enfermedades metabólicas tales como diabetes, insuficiencia renal, síndromes de deficiencia tales como malnutrición y alcoholismo, o los efectos de toxinas o fármacos. La axonopatía distal (también conocida como neuropatía por degeneración) es un tipo de neuropatía periférica que es la consecuencia de alguna alteración metabólica o tóxica de las neuronas del sistema nervioso periférico (PNS). Es la respuesta más común de los nervios a las alteraciones metabólicas o tóxicas y como tal puede estar provocada por enfermedades metabólicas tales como diabetes, insuficiencia renal, síndromes de deficiencia tales como malnutrición y alcoholismo o por los efectos de toxinas o fármacos. La causa más común de axonopatía distal es la diabetes y la axonopatía distal más común es la neuropatía diabética.

45 ii. Las mielinopatías son debidas a una lesión primaria en la mielina, lo que provoca la falta aguda de la conducción de impulsos. La causa más común es la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP; también conocida como síndrome de Guillain-Barré), aunque otras causas incluyen síndrome desmielinizante inflamatorio crónico (CIDP), trastornos metabólicos genéticos (por ejemplo, leucodistrofia) o toxinas. La mielinopatía se debe a la destrucción primaria de mielina o de las células de Schwann mielinizantes, que dejan el axón intacto, pero provocan la falta aguda de conducción de impulsos. Esta desmielinización ralentiza o bloquea completamente la conducción de impulsos eléctricos a través del nervio. La causa más común es la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP, mejor conocida

como síndrome de Guillain-Barré), aunque otras causas incluyen polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), trastornos metabólicos genéticos (por ejemplo, leucodistrofia o enfermedad de Charcot-Marie-Tooth) o toxinas.

5 iii. Las neuronopatías son el resultado de la destrucción de las neuronas del sistema nervioso periférico (SNP). Pueden ser provocadas por enfermedades de las neuronas motoras, neuronopatías sensoriales (por ejemplo, Herpes zóster), toxinas o disfunción autónoma. Las neurotoxinas pueden causar neuronopatías, como el agente de quimioterapia vincristina. La neuronopatía es la disfunción debido al daño en las neuronas del sistema nervioso periférico (SNP), que tiene como resultado una neuropatía periférica. Puede estar causada por enfermedades de las neuronas motoras, neuronopatías sensoriales (por ejemplo, Herpes zóster), sustancias tóxicas o disfunción autónoma. Puede presentarse en diferentes formas en una persona con neuronopatía, dependiendo de la causa, la forma en la que afecta a las células nerviosas y el tipo de célula nerviosa que es la más afectada.

iv. Neuropatías por atrapamientos focales (por ejemplo, síndrome del túnel carpiano).

II. Dolor inflamatorio

15 Los compuestos de la invención pueden utilizarse para tratar el dolor provocado por o de otra forma asociado con cualquiera de las siguientes afecciones inflamatorias

A. Trastorno artrítico

20 Los trastornos artríticos incluyen, por ejemplo, artritis reumatoide; artritis reumatoide juvenil; lupus eritematoso sistémico (SLE); artritis gotosa; escleroderma; osteoartritis; artritis psoriásica; espondilitis anquilosante; síndrome de Reiter (artritis reactiva); enfermedad de Still en adultos; artritis por infección viral; artritis por una infección bacteriana, tal como, por ejemplo, artritis gonocócica y artritis bacteriana no gonocócica (artritis séptica); enfermedad de Lyme terciaria; artritis tuberculosa; artritis por infección fúngica, tal como, por ejemplo, una blastomicosis

B. Enfermedades autoinmunitarias

25 Las enfermedades autoinmunitarias incluyen, por ejemplo, síndrome de Guillain-Barré, tiroiditis de Hashimoto, anemia perniciosa, enfermedad de Addison, diabetes de tipo I, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso, esclerosis múltiple, miastenia gravis, síndrome de Reiter y enfermedad de Grave.

C. Trastorno del tejido conjuntivo

Los trastornos del tejido conjuntivo incluyen, por ejemplo, espondiloartritis, dermatomiositis y fibromialgia.

30 D. Lesión

La inflamación provocada por una lesión, incluyendo, por ejemplo, un aplastamiento, perforación, estiramiento de un tejido o articulación, puede provocar dolor inflamatorio crónico.

E. Infección

35 La inflamación provocada por infección, incluyendo, por ejemplo, una tuberculosis o una queratitis intersticial pueden provocar dolor inflamatorio crónico.

F. Neuritis

La neuritis es un proceso inflamatorio que afecta un nervio o grupo de nervios. Los síntomas dependen de los nervios implicados, aunque pueden incluir dolor, parestesias, paresias, o hipoestesia (entumecimientos).

Los ejemplos incluyen:

40 a. Neuritis braquial

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

45 c. Neuropatía óptica, un proceso inflamatorio que afecta al nervio óptico provocando una reducción repentina de la visión en el ojo afectado. La causa de la neuritis óptica es desconocida. La inflamación repentina del nervio óptico (el nervio que conecta el ojo y el cerebro) conduce a la inflamación y destrucción de la vaina de mielina. La inflamación puede ser ocasionalmente el resultado de una infección viral o puede estar provocada por enfermedades autoinmunitarias tales como la esclerosis múltiple. Los factores de riesgo se relacionan con las causas posibles.

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

G. Inflamación articular

La inflamación de la articulación, tal como aquella provocada por bursitis o tendinitis, por ejemplo, puede provocar dolor inflamatorio crónico.

III. Cefalea

- 5 Los compuestos de la invención pueden utilizarse para tratar el dolor provocado por o de otra forma asociado con cualquiera de las siguientes afecciones de tipo cefalea. El dolor de cabeza (conocido médicamente como cefalea) es una afección de dolor leve a intenso en la cabeza; algunas veces un dolor en el cuello o en la parte superior de la espalda también puede interpretarse como una cefalea. Puede indicarse una enfermedad local o sistémica subyacente o ser un trastorno en sí mismo.

10 A. Cefalea muscular/miogénica

Las cefaleas musculares/miogénicas parecen implicar el estiramiento o tensión de los músculos faciales y del cuello; pueden irradiarse hacia la frente. La cefalea por tensión es la forma más común de cefalea miogénica.

- 15 Una cefalea por tensión es una afección que implica dolor o molestias en la cabeza, el cuero cabelludo, o cuello, normalmente asociado con tensión muscular en estas áreas. Las cefaleas por tensión son el resultado de la contracción de los músculos del cuello y del cuero cabelludo. Una causa de esta contracción muscular es una respuesta a la tensión, depresión o ansiedad. Cualquier actividad que provoque que la cabeza se mantenga en una posición durante un tiempo prolongado sin moverse puede provocar una cefalea. Tales actividades incluyen escribir a máquina o el uso de ordenadores, trabajos finos con las manos y el uso de un microscopio. Dormir en un cuarto frío o dormir con el cuello en una posición anormal también puede desencadenar este tipo de cefalea. Una cefalea por tensión, incluye, sin limitación, un cefalea por tensión episódica y una cefalea por tensión crónica.

B. Cefalea vascular

El tipo más común de cefalea vascular es la migraña. Otras clases de cefaleas vasculares incluyen cefalea en racimos, la cual provoca episodios repetidos de dolor intenso y cefaleas que son el resultado de la presión arterial alta

25 1. Migraña

- Una migraña es un trastorno heterogéneo que implica generalmente cefaleas recurrentes. Las migrañas son diferentes de otras cefaleas debido a que ocurren con otros síntomas, tales como, por ejemplo, náuseas, vómitos o sensibilidad a la luz. En la mayoría de las personas, se siente un dolor punzante solo en un lado de la cabeza. Las características clínicas tales como el tipo de síntomas de aura, presencia de pródromos, o síntomas asociados tales como vértigo, pueden verse en subgrupos de pacientes con diferentes mecanismos fisiopatológicos o genéticos subyacentes. Una cefalea migrañosa, incluye, sin limitación, una migraña sin aura (migraña común), una migraña con aura (migraña clásica), una migraña menstrual, un equivalente a una migraña (cefalea acefálica), una migraña complicada, una migraña abdominal y una migraña por tensión mixta.

2. Cefalea en racimos

- 35 Las cefaleas en racimos afectan a un lado de la cabeza (unilateral) y pueden asociarse con lagrimeo de los ojos y congestión nasal. Esto ocurre en racimos, pasando repetidamente cada día a la misma hora durante varias semanas y después remitiendo.

D. Cefalea por presión arterial alta

E. Cefalea por tracción e inflamatoria

- 40 Las cefaleas por tracción e inflamatorias son normalmente síntomas de otros trastornos, que pueden ir de ictus a infección sinusal.

F. Cefalea hormonal

G. Cefalea por efecto rebote

- 45 Las cefaleas por efecto rebote, también conocidas como cefaleas por el uso excesivo de medicamentos, se producen cuando se toma muy frecuentemente una medicación para aliviar la cefalea. Las cefaleas por efecto de rebote frecuentemente ocurren a diario y pueden ser muy dolorosas.

H. Cefalea por sinusitis crónica

- 50 La sinusitis es una inflamación, ya sea bacteriana, fúngica, viral, alérgica o autoinmunitaria, de los senos paranasales. La sinusitis crónica es una de las complicaciones más comunes del resfriado común. Los síntomas incluyen: congestión nasal; dolor facial; cefalea; fiebre; malestar general; secreción verde o amarilla espesa;

sensación de 'llenado' facial que empeora al agacharse. En un pequeño número de casos, puede desarrollarse sinusitis maxilar crónica por la propagación de bacterias por una infección dental. La sinusitis eosinofílica hiperplásica crónica es una forma no infecciosa de sinusitis crónica.

I. Cefalea orgánica

5 J. Cefaleas ictales

Las cefaleas ictales son cefaleas asociadas con la actividad convulsiva.

IV. Dolor somático

10 Los compuestos de la invención pueden utilizarse para tratar el dolor provocado por o de otra forma asociado con cualquiera de las siguientes afecciones de dolor somático. El dolor somático se origina en los ligamentos, tendones, huesos, vasos sanguíneos e incluso en los propios nervios. Se detecta con nociceptores somáticos. La escasez de receptores de dolor en estas áreas produce un dolor sordo, mal localizado de duración más prolongada que el dolor cutáneo; ejemplos incluyen esguinces y huesos rotos. Ejemplos adicionales incluyen lo siguiente.

A. Tensión muscular excesiva

La tensión muscular excesiva puede provocarse, por ejemplo, por una torcedura o un esguince.

15 B. Trastornos por movimiento repetitivo

Los trastornos por movimiento repetitivo pueden ser la consecuencia del uso excesivo de las manos, muñecas, codos, hombros, cuello, espalda, caderas, rodillas, pies, piernas, o tobillos.

C. Trastornos musculares

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

D. Mialgia

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

E. Infección

30 La infección puede provocar dolor somático. Los ejemplos de tales infecciones incluyen, por ejemplo, absceso en el músculo, triquinosis, gripe, enfermedad de Lyme, malaria, fiebre de las Montañas Rocosas, gripe aviar, resfriado común, neumonía adquirida en la comunidad, meningitis, viruela de los monos, síndrome respiratorio agudo severo, síndrome de choque tóxico, triquinosis, fiebre tifoidea e infección de las vías respiratorias superiores.

F. Fármacos

Los fármacos pueden provocar dolor somático. Tales fármacos incluyen, por ejemplo, cocaína, una estatina para reducir el colesterol (tal como atorvastatina, simvastatina y lovastatina) y un inhibidor de la ECA para disminuir la presión arterial (tal como enalapril y captopril)

35 V. Dolor visceral

40 Los compuestos de la invención pueden utilizarse para tratar el dolor provocado por o de otra forma asociado con cualquiera de las siguientes afecciones de dolor visceral. El dolor visceral tiene su origen en las vísceras u órganos del cuerpo. Los nociceptores viscerales se localizan dentro de los órganos corporales y las cavidades internas. La escasez aún mayor de nociceptores en estas áreas produce un dolor que es normalmente más doloroso y de una duración más prolongada que el dolor somático. El dolor visceral es extremadamente difícil de localizar y diversas lesiones en el tejido visceral provocan el dolor "referido", donde la sensación se localiza en un área no relacionada en absoluto con el sitio de la lesión. Ejemplos de dolor visceral incluyen los siguientes.

A. Dolor visceral funcional

45 El dolor visceral funcional incluye, por ejemplo, el síndrome del intestino irritable y el dolor abdominal funcional crónico (CFAP), estreñimiento funcional y dispepsia funcional, dolor torácico no cardíaco (NCCP) y dolor abdominal crónico.

B. Inflamación gastrointestinal crónica

La inflamación gastrointestinal crónica incluye, por ejemplo, gastritis, enfermedad inflamatoria intestinal, como, por ejemplo, la enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, colitis microscópica, diverticulitis y gastroenteritis; cistitis intersticial; isquemia intestinal; colecistitis; apendicitis; reflujo gastroesofágico; úlcera, nefrolitiasis, infección del tracto urinario, pancreatitis y hernia.

C. Dolor autoinmunitario

El dolor autoinmunitario incluye, por ejemplo, sarcoidosis y vasculitis.

D. Dolor visceral orgánico

El dolor visceral orgánico incluye, por ejemplo, dolor resultante de una lesión traumática inflamatoria o degenerativa del intestino o producida por un tumor que afecta a la innervación sensorial.

E. Dolor visceral inducido por el tratamiento

El dolor visceral inducido por el tratamiento incluye, por ejemplo, un dolor concurrente con quimioterapia o un dolor concurrente con radioterapia.

VI. Dolor referido

Los compuestos de la invención pueden utilizarse para tratar el dolor provocado por o de otra forma asociado con cualquiera de las siguientes afecciones de dolor referido.

El dolor referido tiene su origen en un dolor localizado en un área alejada del sitio de estimulación dolorosa. Con frecuencia, el dolor referido surge cuando un nervio se encuentra comprimido o dañado en o cerca de su origen. En esta circunstancia, la sensación de dolor generalmente se sentirá en el área que inerva el nervio, incluso cuando el daño se origina en otra parte. Un ejemplo común ocurre en la hernia del disco intervertebral, en la cual una raíz nerviosa que surge de la médula espinal se comprime por el material de disco adyacente. Aunque el dolor puede surgir del propio disco dañado, el dolor también se sentirá en la región inervada por el nervio comprimido (por ejemplo, el muslo, rodilla, o pie). La liberación de la presión de la raíz nerviosa puede aliviar el dolor referido, siempre que no haya ocurrido un daño nervioso permanente. La isquemia miocárdica (la pérdida del flujo sanguíneo en una parte del tejido muscular del corazón) posiblemente es el mejor ejemplo conocido de dolor referido; la sensación puede ocurrir en la parte torácica superior como una sensación restringida, o como un dolor en el hombro izquierdo, el brazo o incluso la mano.

La presente invención aborda un amplio abanico de afecciones que cursan con dolor, en particular afecciones que cursan con dolor crónico. Las afecciones preferidas incluyen dolor oncológico y no oncológico, dolor inflamatorio y dolor neuropático. Las fusiones de opioides de la presente invención son particularmente adecuadas para abordar el dolor inflamatorio, aunque pueden ser menos adecuadas para abordar el dolor neuropático. Las fusiones de galanina son más adecuadas para abordar el dolor neuropático.

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

Los polipéptidos, por ejemplo, pueden emplearse en la forma de una solución estéril para administración intra-articular o administración intra-craneal. Se prefiere la inyección raquídea (por ejemplo, epidural o intratecal).

Los intervalos de dosificación para la administración de polipéptidos de la presente invención son aquellos destinados a producir el efecto terapéutico deseado. Se apreciará que el intervalo de dosificación requerido depende de la naturaleza precisa de los componentes, la vía de administración, la naturaleza de la formulación, la edad del paciente, la naturaleza, grado de severidad de la afección del paciente, contraindicaciones, si las hay y el juicio del médico.

Las dosificaciones diarias adecuadas se encuentran en el intervalo de 0,0001-1 mg/kg, preferiblemente 0,0001-0,5 mg/kg, más preferiblemente 0,002-0,5 mg/kg y particularmente preferiblemente 0,004-0,5 mg/kg. La dosificación unitaria puede variar de menos de 1 microgramo a 30 mg, aunque generalmente estará en la región de 0,01 a 1 mg por dosis, la cual puede administrarse diariamente o preferiblemente menos frecuentemente, tal como semanalmente o cada seis meses.

Un régimen de dosificación particularmente preferido se basa en 2,5 ng de proteína de fusión como la dosis 1X. En este sentido, las dosificaciones preferidas se encuentran en el intervalo de 1X-100X (es decir, 2,5-250 ng). Este intervalo de dosificación es significativamente inferior (es decir, al menos 10 veces, generalmente 100 veces menor) que el que podría emplearse con otros tipos de moléculas analgésicas tales como AINE, morfina y gabapentina. Además, la diferencia antes mencionada se aumenta considerablemente cuando la misma comparación se hace en

una base molar, esto es debido a que las proteínas de fusión de la presente invención tienen un peso molecular Mw considerablemente mayor que los fármacos de molécula 'pequeña' convencionales.

Cabe esperar que amplias variaciones en la dosis requerida dependan de la naturaleza precisa de los componentes y de las diferentes eficacias de las diversas vías de administración.

- 5 Las variaciones en estos niveles de dosis pueden ajustarse utilizando rutinas empíricas estándar para la optimización, como se conoce bien en la técnica.

Las composiciones adecuadas para inyección pueden estar en la forma de soluciones, suspensiones o emulsiones o polvos secos los cuales se disuelven o suspenden en un vehículo adecuado antes de usar.

- 10 Las formas farmacéuticas unitarias líquidas se preparan generalmente utilizando un vehículo estéril libre de pirógeno. Los principios activos, dependiendo del vehículo y concentración utilizados, pueden ser ya sea disueltos o suspendidos en el vehículo.

- 15 En la preparación de soluciones administrables, los polipéptidos pueden disolverse en un vehículo, haciéndose la solución isotónica si es necesario por la adición de cloruro de sodio y esterilizándose por filtración a través de un filtro estéril utilizando técnicas asépticas antes de llenado en frascos o ampollas estériles adecuadas y sellando. En otra alternativa, si la estabilidad de la solución es adecuada, la solución en sus envases sellados puede esterilizarse en autoclave.

Ventajosamente, los aditivos tales como agentes de regulación, solubilización, estabilización, conservantes o bactericidas, de suspensión o emulsión pueden disolverse en el vehículo.

- 20 Los polvos secos los cuales se disuelven o suspenden en un vehículo adecuado antes de su uso pueden prepararse llenando el fármaco pre-esterilizado y otros ingredientes en un envase estéril utilizando técnicas asépticas en un área estéril.

Como alternativa, los polipéptidos y otros componentes pueden disolverse en un vehículo acuoso, la solución se esteriliza por filtración y se distribuye en envases adecuados utilizando técnicas asépticas en un área estéril. El producto se liofiliza a continuación y los envases se sellan asépticamente.

- 25 Las suspensiones parenterales, adecuadas para inyección intramuscular, subcutánea o intradérmica, se preparan en sustancialmente la misma forma, excepto que los componentes estériles se suspenden en el vehículo estéril en lugar de ser disueltos y la esterilización no puede lograrse por filtración. Los componentes pueden aislarse en un estado estéril o en otra alternativa pueden esterilizarse después del aislamiento, por ejemplo, por irradiación gama.

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

Sección de definiciones

- 35 La fracción de direccionamiento (TM) significa cualquier estructura química asociada con un agente que interactúa funcionalmente con un sitio de unión para provocar una asociación física entre el agente y la superficie de la célula diana. En el contexto de la presente invención, la célula diana es un aferente sensorial nociceptivo. El término TM abarca cualquier molécula (es decir, una molécula de origen natural, o una variante química/físicamente modificada de la misma) que es capaz de unirse a un sitio de unión en la célula diana, sitio de unión que es capaz de internalización (por ejemplo, formación de endosomas), también denominada como una endocitosis mediada por receptor. La TM puede poseer una función de translocación de membrana endosomal, en cuyo caso los componentes TM y domino de translocación individuales no necesitan estar presentes en un agente de la presente invención.

- 40 La TM de la presente invención se une (preferiblemente se une específicamente) a un aferente sensorial nociceptivo (por ejemplo, un aferente nociceptivo primario). En este sentido, se une específicamente significa que la TM se une a un aferente sensorial nociceptivo (por ejemplo un aferente nociceptivo primario) con una mayor afinidad que lo que se une a otras neuronas, tales como aferentes no nociceptivos y/o a neuronas motoras (es decir, la diana natural de la neurotoxina clostridial holotoxina). La expresión "se une específicamente" también puede significar que una TM determinada se une a un receptor determinado, por ejemplo, receptores de galanina, tales como los receptores GALR1, GALR2 y/o GALR3, con una afinidad de unión (K_a) de 10^6 M^{-1} o mayor, preferiblemente 10^6 M^{-1} o mayor, más preferiblemente 10^6 M^{-1} o mayor y lo más preferiblemente, 10^6 M^{-1} o mayor.

- 50 Para el propósito de esta invención, un agonista se define como una molécula que es capaz de estimular el proceso de fusión exocítico en una célula diana, proceso que es susceptible a la inhibición por una proteasa capaz de escindir una proteína del aparato de fusión exocítica en dicha célula diana.

Por consiguiente, la definición de agonista particular de la presente invención excluiría muchas moléculas que podrían considerarse convencionalmente como agonistas.

Por ejemplo, el factor de crecimiento nervioso (NGF) es un agonista con respecto a su capacidad para promover la diferenciación neuronal mediante la unión a un receptor TrkA. Sin embargo, el NGF no es un agonista cuando se evalúa por el criterio anterior debido a que no es un inductor principal de la fusión exocítica. Además, el proceso que estimula el NGF (es decir, la diferenciación celular) no es susceptible a la inhibición por la actividad proteasa de una molécula de toxina no citotóxica.

El término “fragmento”, cuando se utiliza en relación con una proteína, significa un péptido que tiene al menos treinta y cinco, preferiblemente al menos veinticinco, más preferiblemente al menos veinte y lo más preferiblemente al menos 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6 o 5 restos de aminoácidos de la proteína en cuestión.

El término “variante”, cuando se utiliza en relación con una proteína, significa un péptido o fragmento de péptido de la proteína que contiene uno o más análogos de un aminoácido (por ejemplo, un aminoácido no natural), o un enlace sustituido.

El término “derivado”, cuando se utiliza en relación con una proteína, significa una proteína que comprende la proteína en cuestión, y una secuencia de péptido adicional. La secuencia de péptido adicional preferiblemente no debe interferir con el plegamiento básico y de esta manera con la estructura conformacional de la proteína original. Dos o más péptidos (o fragmentos, o variantes) pueden unirse entre sí para formar un derivado. Como alternativa, un péptido (o fragmento, o variante) puede unirse a una molécula no relacionada (por ejemplo, un segundo péptido no relacionado). Los derivados pueden sintetizarse químicamente, aunque se prepararán generalmente por métodos de ácido nucleico recombinante. Los componentes adicionales tales como los componentes lípido y/o polisacárido y/o polipéptido pueden incluirse.

El término no citotóxico significa que la molécula de proteasa en cuestión no destruye las células diana a las cuales se ha redirigido.

La proteasa de la presente invención abarca todas las proteasas no citotóxicas de origen natural que son capaces de escindir una o más proteínas del aparato de fusión exocítica en células eucarióticas.

La proteasa no citotóxica de la presente invención preferiblemente es una proteasa bacteriana. En una realización, la proteasa no citotóxica se selecciona del género *Clostridium* o *Neisseria* (por ejemplo, una cadena L clostridial o una IgA proteasa neisserial, preferiblemente de *N. gonorrhoeae*). El término proteasa abarca fragmentos funcionalmente equivalentes y moléculas de la misma.

La presente invención también abarca proteasas no citotóxicas modificadas, que incluyen secuencias de aminoácidos que no existen en la naturaleza y/o restos de aminoácidos sintéticos, siempre y cuando las proteasas modificadas demuestren aún la actividad proteasa antes mencionada.

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

Se hace mención particular a los dominios de proteasa de las neurotoxinas, por ejemplo los dominios de proteasa de neurotoxinas bacterianas. De esta manera, la presente invención abarca el uso de dominios de neurotoxina, la cual se encuentra en la naturaleza, así como también versiones recombinantemente preparadas de las neurotoxinas de origen natural.

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

El término fragmento de cadena L o LC significa un componente de la cadena L de una neurotoxina, cuyo fragmento demuestra una actividad de metaloproteasa y es capaz de escindir proteolíticamente una vesícula y/o membrana plasmática asociada con la proteína implicada en la exocitosis celular.

Un dominio de translocación es una molécula que permite la translocación de una proteasa (o fragmento de la misma) a una célula diana de tal manera que se produce una expresión funcional de la actividad proteasa dentro del citosol de la célula diana. La posesión por cualquier molécula (por ejemplo, una proteína o péptido) de la función de translocación requerida de la presente invención puede confirmarse por medio de cualquiera de los diferentes ensayos convencionales.

Por ejemplo, Shone C. (1987) describe un ensayo *in vitro* que emplea liposomas, los cuales son expuestos a una molécula de ensayo. La presencia de la función de translocación requerida se confirma por la liberación de los liposomas de K^+ y/o NAD marcado, lo cual puede controlarse fácilmente [véase Shone C. (1987) Eur. J. Biochem; vol. 167(1): pp. 175-180].

Un ejemplo adicional lo proporciona Blaustein R. (1987), el cual describe un ensayo *in vitro* simple que emplea membranas de bicapa de fosfolípidos planas. Las membranas son expuestas a una molécula de ensayo y la función de translocación requerida se confirma por un incremento en la conductancia a través de dichas membranas [véase Blaustein (1987) FEBS Letts; vol. 226, no. 1: pp. 115-120].

- 5 Se proporciona metodología adicional para permitir la evaluación de la fusión de membrana y de esta manera la identificación de los dominios de translocación adecuados para su uso en la presente invención en Methods in Enzymology Vol 220 y 221, Membrane Fusión Techniques, Partes A y B, Academic Press 1993.

10 El dominio de translocación preferiblemente es capaz de formar poros permeables a iones en membranas lipídicas en condiciones de pH bajo. Preferiblemente se han utilizado solo aquellas partes de la molécula de proteína capaces de formar poros dentro de la membrana del endosoma.

El dominio de translocación puede obtenerse a partir de una fuente de proteína microbiana, en particular de una fuente de proteínas bacterianas o víricas. Por lo tanto, en una realización, el dominio de translocación es un dominio de translocación de una enzima, tal como una toxina bacteriana o una proteína vírica.

- 15 Está bien documentado que ciertos dominios de moléculas de toxina bacteriana son capaces de formar tales poros. También se sabe que ciertos dominios de translocación de proteínas de fusión de membrana viralmente expresadas son capaces de formar tales poros. Tales dominios pueden emplearse en la presente invención.

20 El dominio de translocación puede ser de un origen clostridial, concretamente el dominio H_N (o un componente funcional del mismo). H_N significa una porción o fragmento de la cadena H de una neurotoxina clostridial aproximadamente equivalente a la mitad amino-terminal de la cadena H o el dominio que corresponde a ese fragmento en la cadena H intacta. Se prefiere que la cadena H carezca sustancialmente de la función de unión natural del componente H_C de la cadena H. En este sentido, la función H_C puede eliminarse por delección de la secuencia de aminoácido H_C (ya sea a nivel de síntesis de ADN o en el nivel posterior a la síntesis por el tratamiento con nucleasa o proteasa). En otra alternativa, la función H_C puede inactivarse por tratamiento químico o biológico. De esta manera, la cadena H preferiblemente es incapaz de unirse al sitio de unión en una célula diana a la cual se une la neurotoxina clostridial nativa (es decir, holotoxina).

25 En una realización, el dominio de translocación es un dominio H_N (o un fragmento del mismo) de una neurotoxina clostridial. Los ejemplos de dominio de translocación clostridial adecuados incluyen:

	Neurotoxina botulínica de tipo A	- restos de aminoácidos (449-871)
	Neurotoxina botulínica de tipo B	- restos de aminoácidos (441-858)
30	Neurotoxina botulínica de tipo C	- restos de aminoácidos (442-866)
	Neurotoxina botulínica de tipo D	- restos de aminoácidos (446-862)
	Neurotoxina botulínica de tipo E	- restos de aminoácidos (423-845)
	Neurotoxina botulínica de tipo F	- restos de aminoácidos (440-864)
	Neurotoxina botulínica de tipo G	- restos de aminoácidos (442-863)
35	Neurotoxina tetánica	- restos de aminoácidos (458-879)

Para más detalles sobre la base genética de la producción de toxina en *Clostridium botulinum* y *C. tetani*, se hace referencia a Henderson et al (1997) en The Clostridia: Molecular Biology and Pathogenesis, Academic press.

40 El término H_N abarca porciones de H_N de la neurotoxina de origen natural y porciones de H_N modificadas que tienen secuencias de aminoácidos que no existen en la naturaleza y/o restos de aminoácidos sintéticos, siempre y cuando las porciones H_N modificadas aún demuestren la función de translocación antes mencionada.

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

Ejemplos particulares de dominios de translocación vírica adecuados para su uso en la presente invención incluye ciertos dominios de translocación de proteínas de fusión de membrana viralmente expresadas. Por ejemplo, Wagner et al. (1992) y Murata et al. (1992) describen la función de translocación (es decir, la fusión a la membrana y la formación de la vesícula) de varios péptidos fusogénicos y anfifílicos derivados de la región N terminal de la hemaglutinina del virus de la gripe. Otras proteínas de fusión de membrana viralmente expresadas que se sabe que tienen la actividad de translocación deseada son un dominio de translocación de un péptido fusogénico del virus del bosque de Semliki (SFV), un dominio de translocación de la glicoproteína G del virus de la estomatitis vesicular (VSV), un dominio de translocación de la proteína F del virus SER y un dominio de translocación de la glicoproteína de la envoltura del virus espumoso. Las proteínas Aspike viralmente codificadas tienen aplicación particular en el contexto de la presente invención, por ejemplo, la proteína E1 del SFV y la proteína del VSV.

El uso de los dominios de translocación indicados en la Tabla (siguiente) incluye el uso de variantes de secuencia de los mismos. Una variante puede comprender una o más sustituciones de ácidos nucleicos conservadoras y/o deleciones o inserciones de ácidos nucleicos, con la condición de que la variante posea la función de translocación requerida. Una variante también puede comprender una o más sustituciones de aminoácidos y/o deleciones o inserciones de aminoácidos, con la condición de que la variante posea la función de translocación requerida.

Fuente del dominio de translocación	Restos de aminoácidos	Referencias
Toxina de la difteria	194-380	Silverman et al., 1994, J. Biol. Chem. 269, 22524-22532 London E., 1992, Biochem. Biophys. Acta., 1113, 25-51
Dominio II de la exotoxina de <i>Pseudomonas</i>	405-613	Prior et al., 1992, Biochemistry 31, 3555-3559 Kihara & Pastan, 1994, Bioconj Chem. 5, 532-538
Hemaglutinina del virus de la gripe	GLFGAIAGFIENGWEG MIDGWYG, y sus variantes	Plank et al., 1994, J. Biol. Chem. 269, 12918-12924 Wagner et al., 1992, PNAS, 89, 7934-7938 Murata et al., 1992, Biochemistry 31, 1986-1992
Proteína fusogénica del virus del bosque Semlik	Dominio de translocación	Kielian et al., 1996, J Cell Biol. 134(4), 863-872
Glicoproteína G del virus de la estomatitis vesicular	118-139	Yao et al., 2003, Virology 310(2), 319-332
Proteína F del virus SER	Dominio de translocación	Seth et al., 2003, J Virol 77(11) 6520-6527
Glicoproteína de la envoltura del virus espumoso	Dominio de translocación	Picard-Maureau et al., 2003, J Virol. 77(8), 4722-4730

A continuación se hace una breve descripción de las Figuras, que ilustra aspectos y/o realizaciones de la presente invención.

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

Utilizando la metodología señalada en el Ejemplo 3, se purificó una proteína de fusión LC/A-GS18-galanina-GS20-H_N/A de células de *E. coli* BL21. Brevemente, los productos solubles obtenidos después de la ruptura celular se aplicaron a una columna de captura por afinidad cargada con níquel. Las proteínas unidas se eluyeron con imidazol, 100 mM, se trataron con enteroquinasa para activar la proteína de fusión y se trataron con el factor Xa para eliminar la etiqueta de la proteína de unión a maltosa (MBP). La proteína de fusión activada se aplicó entonces a una segunda columna de captura de afinidad cargada con níquel. Las muestras del procedimiento de purificación se evaluaron por SDS-PAGE 10 (Panel A) y transferencia Western (Panel B). El antisuero anti-galanina (obtenido de Abeam) y el antisuero anti-histag (obtenido de Qiagen) se utilizaron como el anticuerpo primario para la transferencia Western. El material purificado final en la ausencia y presencia del agente de reducción se identifica en los carriles

del Panel A marcados [-] y [+] respectivamente. Panel A, Carril 1 = Marcador de peso molecular; 2 = fracción soluble; 3 = 1^{er} producto de His; 4 = proteína purificada activada; 5 = segundo producto de His; 6 = proteína purificada final 5 µl; 7 = proteína purificada final 10 µl; 8 = proteína purificada final 20 µl; 9 = proteína purificada final 5 µl + DTT; 10 = proteína purificada final 10 µl + DTT. Panel B, Carril 1 = Marcador de peso molecular; 2 = fracción soluble; 3 = 1^{er} producto de His; 4 = proteína purificada activada; 5 = segundo producto de His; 6 = proteína purificada final 2 µl; 7 = proteína purificada final 5 µl; 8 = proteína purificada final 10 µl; 9 = proteína purificada final 2 µl + DTT; 10 = proteína purificada final 5 µl + DTT.

Figura 2 - Purificación de una proteína de fusión LC/C-espaciador- galanina-espaciador-H_N/C

Utilizando la metodología señalada en el Ejemplo 3, se purificó una proteína de fusión LC/C-galanina-H_N/C de células *E. coli* BL21. Brevemente, los productos solubles obtenidos después de la rotura celular se aplicaron a una columna de captura de afinidad cargada con níquel. Las proteínas de unión se eluyeron con imidazol 100 mM, se trataron con enteroquinasa para activar la proteína de fusión, después se volvieron a aplicar a una segunda columna de captura de afinidad cargada con níquel. Las muestras del procedimiento de purificación se evaluaron por SDS-PAGE (Panel A) y transferencia Western (Panel B). Se utilizaron antisueros anti-galanina (obtenido de Abeam) y antisueros anti-histag (obtenido de Qiagen) como el anticuerpo primario para la transferencia Western. El material purificado final en la ausencia y presencia del agente de reducción en el Panel A se identifica en los carriles marcados [-] y [+] respectivamente. Panel A, Carril 1 = Marcador de peso molecular; 2 = fracción soluble; 3 = producto de la 1^a columna; 4 = proteína activada con enteroquinasa; 5 = producto final 0,1 mg/ml (5 µl); 6 = producto final 0,1 mg/ml + DTT (5 µl); 7 = producto final 0,1 mg/ml (10 µl); 8 = producto final 0,1 mg/ml + DTT (10 µl). Panel B, Carril 1 = Barrera imaginaria; 2 = fracción soluble; 3 = producto de la 1^a columna His-tag; 4 = fusión activada; 5 = purificada a 0,1 mg/ml (5 µl); 6 = purificada a 0,1 mg/ml + DTT (5 µl); 7 purificada a 0,1 mg/ml + 100 mM DTT (10 µl); 8 = purificada a 0,1 mg/ml + 100 mM DTT (10 µl) + DTT.

Figura 3 - Comparación de la eficacia de la escisión de SNARE de una proteína de fusión 1LC-espaciador-galanina-espaciador-H_N y una proteína de fusión LC-H_N-galanina

Paneles A y B: Se evaluó la capacidad de las fusiones de galanina para escindir SNAP-25 en células CHO GALR1 SNAP25. Se transfectaron células de ovario de hámster chino (CHO) de modo que expresen el receptor GALR1. Dichas células se transfectaron adicionalmente para expresar una proteína SNARE (SNAP-25). Las células transfectadas se expusieron a varias concentraciones de diferentes proteínas de fusión de galanina durante 24 horas. Las proteínas celulares se separaron por SDS-PAGE, se sometieron a transferencia Western y se probaron con anti-SNAP-25 para facilitar la evaluación de la escisión de SNAP-25. El porcentaje de SNAP-25 escindido se calculó por análisis densitométrico. Está claro a partir de los datos que la fusión LC-espaciador-galanina-espaciador-H_N (Fusión 1) es más potente que la fusión de LC-H_N-galanina y que la molécula de control LC/A-H_N/A no ligada.

Figura 4 - Estudios de activación del receptor GALR1 en el ensayo de escisión CHO-GALCHO-GALR1 SNAP-25 con proteínas de fusión de galanina de la presente invención que tienen estructuras principales de diferente serotipo

Las células de ovario de hámster chino (CHO) se transfectaron de modo que expresasen el receptor GALR1 y SNAP-25. Dichas células se utilizaron para medir la supresión de AMPc que ocurre cuando el receptor se activa con un ligando de galanina, utilizando un kit de AMPc basado en FRET (kit LANCE de Perkin Elmer). Las células transfectadas se expusieron a concentraciones variables de proteínas de fusión de galanina (GA16) que tienen estructuras principales de diferente serotipo (es decir, serotipos A, B, C y D de neurotoxina botulínica) durante 2 horas. Los niveles de AMPc se detectaron a continuación por la adición de una mezcla de detección que contiene un trazador de AMPc marcado fluorescentemente (Europio-estreptavina/biotina-AMPc) y un anticuerpo anti-AMPc marcado fluorescentemente (Alexa) y se incubó a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación, las muestras se excitaron a 320 nM y se emitió luz medida a 665 nM para determinar los niveles de AMPc. Los datos demuestran que las proteínas de fusión de galanina de la presente invención tienen estructuras principales con diferente serotipo activadas en el receptor GALR1.

Figura 5 - Escisión de la proteína SNARE por proteínas de fusión de galanina (GA16 y GA30) en el ensayo de escisión de CHO-GALR1 SNAP-25

Las células de ovario de hámster chino (CHO) se transfectaron de modo que expresasen el receptor GALR1. Dichas células fueron transfectadas adicionalmente para expresar una proteína SNARE (SNAP-25). Las células transfectadas se expusieron a concentraciones variables de diferentes proteínas de fusión de galanina durante 24 horas. Las proteínas celulares se separaron por SDS-PAGE, se sometieron a transferencia Western, y se probaron con anti-SNAP-25 para facilitar la evaluación de la escisión de SNAP-25. El porcentaje de SNAP-25 escindida se calculó por análisis densitométrico. Los datos demuestran que las proteínas de fusión de galanina que tienen los ligandos galanina-16 y galanina-30 escinden la proteína SNARE. Además, los datos confirman que las proteínas de fusión de galanina que tienen espaciadores GS5, GS10 y GS18 entre el componente proteasa no citotóxico y el sitio de escisión de la proteasa son funcionales.

Figura 6 - Resultados del ensayo de protección de la pata in vivo que emplea proteínas de fusión de galanina

El reflejo de flexión nociceptiva (también conocido como ensayo de la protección de la pata) es un movimiento de retirada rápida que constituye un mecanismo protector contra un posible daño de la extremidad. Se puede cuantificar mediante la evaluación de la respuesta de electromiografía (EMG) en ratas anestesiadas como resultado de una baja dosis de capsaicina, estimulación eléctrica o la respuesta eléctrica a capsaicina. Se realizó el pretratamiento intraplantar (24 horas) de las proteínas de fusión de la presente invención en ratas Sprague-Dawley macho de 300-380 g. La inducción de la protección de la pata se logró por capsaicina 0,006 %, 10 µl en PBS (DMSO 7,5 %), inyectado en 10 segundos. Esto produjo una respuesta refleja fuerte del músculo bíceps femoral. Una reducción/inhibición del reflejo de flexión nociceptiva indica que la sustancia de ensayo demuestra un efecto antinociceptivo. Los datos demostraron el efecto antinociceptivo de las proteínas de fusión de galanina de la presente invención.

Figura 7 - Eficacia de la proteína de fusión de galanina en el ensayo de hiperalgesia térmica inducida por capsaicina

Se evaluó la capacidad de diferentes proteínas de fusión de galanina de la invención para inhibir la hiperalgesia térmica inducida por capsaicina. Se realizó el pretratamiento intraplantar con las proteínas de fusión en ratas Sprague-Dawley y 24 horas después se inyectó capsaicina 0,3 % y las ratas se colocaron sobre placas de vidrio a 25 °C (las ratas estaban alojadas en cajas acrílicas, sobre placas de vidrio a 25 °C). El haz de luz (densidad de luz ajustable) se enfocó sobre la pata trasera. Los sensores detectaron el movimiento de la pata y el cronómetro se detenía. La latencia de retirada de la pata es el momento en el que retira la pata de la fuente de calor (punto de corte en 20,48 segundos). Una reducción/inhibición de la latencia de retirada de la pata indica que la sustancia de ensayo demuestra un efecto antinociceptivo. N.º 1 = LC-H_N-GA16; N.º 2 = LC-H_N-GA30; N.º 3 = LC-GS5-EN-CPGA16-GS20-H_N-HT; N.º 4 = LC-GS18-EN-CPGA16-GS20-H_N-HT; N.º 5 = BOTOX; N.º 6 = morfina. Los datos demostraron la mejora del efecto antinociceptivo de las proteínas de fusión de galanina de la presente invención comparado con las proteínas de fusión con un ligando en posición C terminal.

Figura 8 - Eficacia de la proteína de fusión de galanina en el ensayo de hiperalgesia térmica inducida por capsaicina

Se evaluó la capacidad de las diferentes proteínas de fusión de galanina de la invención para inhibir la hiperalgesia térmica inducida por capsaicina. Se realizó el pretratamiento intraplantar con las proteínas de fusión en ratas Sprague-Dawley y 24 horas después se inyectó capsaicina 0,3 % y las ratas se colocaron sobre placas de vidrio a 25 °C (las ratas estaban alojadas en cajas acrílicas, sobre placas de vidrio a 25 °C). El haz de luz (densidad de luz ajustable) se enfocó sobre la pata trasera. Los sensores detectaron el movimiento de la pata y el cronómetro se detenía. La latencia de retirada de la pata es el momento en el que retira la pata de la fuente de calor (punto de corte en 20,48 segundos). Una reducción/inhibición de la latencia de retirada de la pata indica que la sustancia de ensayo demuestra un efecto antinociceptivo. Los datos demostraron el efecto antinociceptivo de las proteínas de fusión de galanina de la presente invención que tienen estructuras principales de diferente serotipo (es decir, A, B, C y D).

Figura 9 - Activación de las proteínas de fusión de galanina con espaciadores simples y dobles

Las proteínas de fusión de galanina carecen de un primer espaciador (espaciador 1) de la presente invención localizado entre el componente proteasa no citotóxico y el componente fracción de direccionamiento mostraron deficiente activación con proteasa (Paneles A y B). El Panel C demuestra la activación mejorada de las proteínas de fusión de galanina de la presente invención que tienen ambos espaciadores el primer (espaciador 1) y el segundo (espaciador 2). Paneles A y B: 1) Marcador de peso molecular; 2) Control inactivado; 3) Control inactivado + DTT; 4) Proteína activada con proteasa + ZnCl₂ 0,0 mM; 5) Proteína activada con proteasa + ZnCl₂ 0,0 mM + DTT; 6) Proteína activada con proteasa + ZnCl₂ 0,2 mM; 7) Proteína activada con proteasa + ZnCl₂ 0,2 mM + DTT; 8) Proteína activada con proteasa + ZnCl₂ 0,4 mM; 9) Proteína activada con proteasa + ZnCl₂ 0,4 mM + DTT; 10) Proteína activada con proteasa + ZnCl₂ 0,8 mM; 11) Proteína activada con proteasa + ZnCl₂ 0,8 mM + DTT. Panel C: 1) Marcador de masa molecular; 2) Control inactivado 25 °C; 3) Control inactivado 25 °C + DTT; 4) Proteína activada con proteasa 25 °C; 5) Proteína activada con proteasa 25 °C + DTT; 6) Marcador de peso molecular.

SEQ ID NOS

Cuando un resto de aminoácidos Met inicial o un codón inicial correspondiente se indican en cualquiera de las siguientes SEQ ID NOS, el resto/codón es opcional.

SEQ ID NO 1	Secuencia de ADN de LC/A
SEQ ID NO 2	Secuencia de ADN de H _N /A
SEQ ID NO 3	Secuencia de ADN de LC/B
SEQ ID NO 4	Secuencia de ADN de H _N /B

ES 2 632 470 T3

SEQ ID NO 5	Secuencia de ADN de LC/C
SEQ ID NO 6	Secuencia de ADN de H _N /C
SEQ ID NO7	Secuencia proteica de galanina GA30
SEQ ID NO8	Secuencia proteica de galanina GA16
SEQ ID NO9	Secuencia de ADN de LC/A-GS18-EN-CPGA16-GS20-H _N /A-HT
SEQ ID NO10	Secuencia proteica de LC/A-GS18-EN-CPGA16-GS20-H _N /A-HT
SEQ ID NO11	Secuencia proteica de LC/A-GS18-EN-CPGA16-GS20-H _N /A
SEQ ID NO12	Secuencia de ADN de LC/A-GS5-EN-CPGA16-GS20-H _N /A-HT
SEQ ID NO13	Secuencia proteica de LC/A-GS5-EN-CPGA16-GS20- H _N /A-HT
SEQ ID NO14	Secuencia proteica de LC/A-GS5-EN-CPGA16-H _N /A-GS20
SEQ ID NO15	Secuencia de ADN de LC/A-GS5-EN-CPGA30-GS20-H _N /A-HT
SEQ ID NO16	Secuencia proteica de LC/A-GS5-EN-CPGA30-GS20- H _N /A-HT
SEQ ID NO17	Secuencia proteica de LC/A-GS5-EN-CPGA30-GS20- H _N /A
SEQ ID NO18	Secuencia de ADN de LC/B-GS5-EN-CPGA16-GS20-H _N /B(K191A)-HT
SEQ ID NO19	Secuencia proteica de LC/B-GS5-EN-CPGA16-GS20-H _N /B(K191A)-HT
SEQ ID NO20	Secuencia proteica de LC/B-GS5-EN-CPGA16-GS20-H _N /B(K191A)
SEQ ID NO21	Secuencia de ADN de LC/B-GS5-EN-CPGA16-GS20-H _N /B-HT
SEQ ID NO22	Secuencia proteica de LC/B-GS5-EN-CPGA16-GS20-H _N /B-HT
SEQ ID NO23	Secuencia proteica de LC/B-GS5-EN-CPGA16-GS20-H _N /B
SEQ ID NO24	Secuencia de ADN de LC/C-GS5-EN-CPGA16-GS20-H _N /C-HT
SEQ ID NO25	Secuencia proteica de LC/C-GS5-EN-CPGA16-GS20-H _N /C-HT
SEQ ID NO26	Secuencia proteica de LC/C-GS5-EN-CPGA16-GS20-H _N /C
SEQ ID NO27	Secuencia de ADN de LC/D-GS5-EN-CPGA16-GS20-H _N /D-HT
SEQ ID NO28	Secuencia proteica de LC/D-GS5-EN-CPGA16-GS20-H _N /D-HT
SEQ ID NO29	Secuencia proteica de LC/D-GS5-EN-CPGA16-H _N /D-GS20
SEQ ID NO30	Secuencia de ADN de LC/A-GS5-EN-CPGA16-HX27-H _N /A-HT
SEQ ID NO31	Secuencia proteica de LC/A-GS5-EN-CPGA16-HX27-H _N /A-HT
SEQ ID NO32	Secuencia proteica de LC/A-GS5-EN-CPGA16-HX27-H _N /A-
SEQ ID NO33	Secuencia proteica de LC/A-GS10-EN-CPGA16-H _N /A-GS20-HT
SEQ ID NO34	Secuencia proteica de LC/A-GS10-EN-CPGA16-GS20-H _N /A
SEQ ID NO35	Secuencia proteica de LC/A-GS5-EN-CPGA16-GS15-H _N /A-HT
SEQ ID NO36	Secuencia proteica de LC/A-GS5-EN-CPGA16-GS15-H _N /A
SEQ ID NO37	Secuencia proteica de LC/A-GS5-EN-CPGA16-GS10-H _N /A-HT
SEQ ID NO38	Secuencia proteica de LC/A-GS5-EN-CPGA16-GS10-H _N /A
SEQ ID NO39	Secuencia proteica de LC/A-GS18-EN-CPGA16-HX27-H _N /A-HT
SEQ ID NO40	Secuencia proteica de LC/A-GS18-EN-CPGA16-HX27-H _N /A

SEQ ID NO41	Secuencia proteica de LC/A-GS18-EN-CPGA16-GS15-H _N /A-HT
SEQ ID NO42	Secuencia proteica de LC/A-GS18-EN-CPGA16-GS15
SEQ ID NO43	Secuencia proteica de LC/A-GS18-EN-CPGA16-GS10-HT
SEQ ID NO44	Secuencia proteica de LC/A-GS18-EN-CPGA16-GS10
SEQ ID NO45	Secuencia proteica de LC/A-GS10-EN-CPGA16-HX27-HT
SEQ ID NO46	Secuencia proteica de LC/A-GS10-EN-CPGA16-HX27
SEQ ID NO47	Secuencia proteica de LC/A-GS10-EN-CPGA16-GS15-H _N /A-HT
SEQ ID NO48	Secuencia proteica de LC/A-GS10-EN-CPGA16-GS15-H _N /A
SEQ ID NO49	Secuencia proteica de LC/A-GS10-EN-CPGA16-GS10-H _N /A-HT
SEQ ID NO50	Secuencia proteica de LC/A-GS10-EN-CPGA16-GS10-H _N /A
SEQ ID NO51	Secuencia de ADN de la IgA proteasa
SEQ ID NO52	Secuencia de ADN de la fusión IgA-GS5-CPGA16-GS20-H _N /A
SEQ ID NO53	Secuencia proteica de la fusión IgA-GS5-CPGA16-GS20-H _N /A
SEQ ID NO54	Secuencia de ADN del dominio de translocación DT
SEQ ID NO55	Secuencia de ADN de LC/A-GS5-GA16-GS20-DT
SEQ ID NO56	Secuencia proteica de LC/A-GS5-GA16-GS20-DT
SEQ ID NO57	Secuencia de ADN de TeNT LC
SEQ ID NO58	Secuencia de ADN de TeNT LC-GS5--CPGA16-GS20-H _N /A
SEQ ID NO59	Secuencia proteica de TeNT LC-GS5-EN-CPGA16-GS20-H _N /A

Ejemplos

Ejemplo 1 - Construcción y activación de las proteínas de fusión de galanina

Preparación de los clones de la estructura principal de LC/A y H_N/A

- 5 El siguiente procedimiento crea los fragmentos de LC y H_N para su uso como la estructura principal del componente para expresión de fusión de multidominio. Este ejemplo se basa en la preparación de un clon a base de serotipo A (SEQ ID NO 1 y SEQ ID NO 2), aunque los procedimientos y métodos son igualmente aplicables a los otros serotipos (es decir, serotipos A, B, C, D y E) como se ilustra por la secuencia listada para el serotipo B (SEQ ID NO 3 y SEQ ID NO 4) y el serotipo C (SEQ ID NO 5 y SEQ 25 ID NO 6)].

10 *Preparación de los vectores de clonación y expresión*

- pCR 4 (Invitrogen) es el vector de clonación estándar elegido, seleccionado debido a la carencia de secuencias de restricción dentro del vector y los sitios de cebador de secuenciación adyacentes que permiten una confirmación fácil de la construcción. El vector de expresión se basa en el vector de expresión pMAL (NEB), el cual tiene las secuencias de restricción deseadas dentro del sitio de clonación múltiple en la orientación correcta para inserción de la construcción (*Bam*HI-*Sall*-*Pst*I-*Hind*III). Un fragmento del vector de expresión se ha eliminado para crear un plásmido no movilizable y se ha insertado una variedad de etiquetas de fusión diferentes para incrementar las opciones de purificación.

Preparación de inserto de proteasa (por ejemplo, LC/A)

El LC/A (SEQ ID NO 1) se crea mediante una de dos formas:

- 20 La secuencia de ADN se diseña por traducción inversa de la secuencia de aminoácidos de LC/A [obtenida a partir de fuentes de bases de datos de acceso libre tales como GenBank (número de acceso P10845) o Swissprot (locus de acceso BXA1_CLOBO) utilizando una variedad de herramientas de software de traducción inversa (por ejemplo, EditSeq que es la mejor traducción inversa de *E. coli* (DNASTAR Inc.), o la herramienta Backtranslation v2.0 (Entelechon)]. Las secuencias de reconocimiento de *Bam*HI/*Sall* se

incorporan en los extremos 5' y 3' respectivamente de la secuencia, manteniendo el marco de lectura correcto. La secuencia de ADN se selecciona (utilizando un software tal como MapDraw, DNASTAR Inc.) para las secuencias de escisión por las enzimas de restricción incorporadas durante la traducción inversa. Cualquier secuencia de escisión que se encuentre que es común con las requeridas por el sistema de clonación se eliminan manualmente de la secuencia de codificación propuesta asegurando que se mantenga el uso del codón de *E. coli* común. El uso del codón de *E. coli* se evalúa por referencia a los programas de software tal como el Graphical Codon Usage Analyser (Geneart) y el contenido de % de GC y la relación de uso de codón evaluada por referencia a tablas de uso de codón publicadas (por ejemplo, la Edición GenBank 143, 13 de septiembre de 2004). Esta secuencia de ADN optimizada que contiene el marco de lectura abierta (ORF) de LC/A se sintetiza con métodos comercialmente disponibles (por ejemplo, por Entelechon, Geneart o Sigma-Genosys) y se proporciona en el vector de pCR 4.

El método alternativo es utilizar la amplificación por PCR a partir de una secuencia de ADN existente con secuencias de las enzimas de restricción *Bam*HI and *Sal*I incorporadas en los cebadores 5' y 3' de la PCR respectivamente. Los cebadores de oligonucleótido complementarios se sintetizan químicamente por un proveedor (por ejemplo, MWG o Sigma-Genosys), de modo que cada par tiene la capacidad de hibridar con las hebras opuestas (extremos 3' que apuntan una "hacia" la otra) que flanquean el tramo de ADN diana de *Clostridium*, un oligonucleótido para cada una de las dos hebras de ADN. Para generar un producto de PCR el par de cebadores de oligonucleótido cortos específicos para la secuencia de ADN de *Clostridium* se mezcla con el molde de ADN de *Clostridium* y otros componentes de reacción y se colocan en el aparato (el 'aparato de PCR') que puede cambiar la temperatura de incubación del tubo de reacción automáticamente, en ciclos entre aproximadamente 94 °C (para la desnaturalización), 55 °C (para la hibridación de oligonucleótidos) y 72 °C (para la síntesis). Otros reactivos requeridos para la amplificación de un producto de PCR incluyen una ADN polimerasa (tal como la polimerasa *Taq* o *Pfu*), cada uno de los cuatro bloques estructurales dNTP del ADN en cantidades equimolares (50-200 pM) y un tampón apropiado para la enzima optimizada por concentración de Mg^{2+} (0,5-5 mM).

El producto de amplificación se clona en pCR 4 utilizando ya sea, clonación TOPO TA para productos de PCR *Taq* o clonación Zero Blunt TOPO para productos de PCR *Pfu* (ambos kits comercialmente disponibles en Invitrogen). El clon resultante se verifica por secuenciación. Cualquier secuencia de restricción adicional que no sea compatible con el sistema de clonación se elimina utilizando mutagénesis dirigida al sitio [por ejemplo, utilizando Quickchange (Stratagene Inc.)].

Preparación del inserto de translocación (por ejemplo, H_N/A)

El H_N/A (SEQ ID NO 2) se crea mediante una de dos formas:

La secuencia de ADN se diseña por traducción inversa de la secuencia de aminoácidos de H_N/A [obtenida a partir de las fuentes de bases de datos libremente disponibles tales como GenBank (número de acceso P10845) o Swissprot (locus de acceso BXA1_CLOBO)] utilizando una variedad de herramientas de software de traducción inversa [por ejemplo EditSeq que es la mejor traducción inversa de *E. coli* (DNASTAR Inc.), o la herramienta Backtranslation v2.0 (Entelechon)]. Se añade una secuencia de restricción *Pst*I al extremo N terminal y *Xba*I-codón de parada-*Hind*III al extremo C terminal asegurando que se mantiene el marco de lectura correcto. La secuencia de ADN se selecciona (utilizando un software tal como MapDraw, DNASTAR Inc.) para las secuencias de escisión de la enzima de restricción incorporadas durante la traducción inversa. Cualquier secuencia que se encuentre que es común con aquellas requeridas para el sistema de clonación se elimina manualmente de la secuencia de codificación propuesta asegurando que se mantiene el uso del codón *E. coli* común. El uso del codón de *E. coli* se evalúa por referencia mediante programas de software tal como el Graphical Codon Usage Analyser (Geneart) y el contenido en % de GC y la relación de uso de codón evaluada por referencia para tablas de uso de codón publicadas (por ejemplo, la Edición de GenBank 143, 13 septiembre de 2004). Esta secuencia de ADN optimizada se sintetiza con métodos comercialmente disponibles (por ejemplo, por Entelechon, Geneart o Sigma-Genosys) y se proporciona en el vector de pCR 4.

El método alternativo es utilizar la amplificación por PCR a partir de una secuencia de ADN existente con las secuencias de las enzimas de restricción *Pst*I y *Xba*I-codón de parada-*Hind*III incorporadas en los cebadores de la PCR 5' y 3' respectivamente. La amplificación por PCR se realiza como se ha descrito anteriormente. El producto de PCR se inserta en el vector pCR 4 y se verifica por secuenciación. Cualquier secuencia de restricción adicional que no sea compatible con el sistema de clonación se elimina utilizando mutagénesis dirigida al sitio [por ejemplo, utilizando Quickchange (Stratagene Inc.)].

Preparación de la fusión LC/A-GS18-EN-CPGA16-GS20- H_N/A

Para crear la construcción LC/A-GS18-EN-CPGA16-GS20- H_N/A , se sintetiza un enlazador de serotipo A con la adición de un sitio de activación por enteroquinasa, dispuesto como *Bam*HI-*Sal*I-GS18-sitio de proteasa-GS20-*Pst*I-*Xba*I-codón de parada-*Hind*III. El vector pCR 4 que codifica el enlazador se escinde con enzimas de restricción *Bam*HI + *Sal*I. Este vector escindido sirve entonces como el recipiente para la inserción y ligación del ADN de LC/A (SEQ ID NO 1) que también se escinde con *Bam*HI + *Sal*I. Esta construcción se escinde a continuación con *Bam*HI +

*Hind*III y se inserta en un vector de expresión tal como el plásmido pMAL (NEB) o el plásmido a base de pET (Novagen). El ADN del plásmido resultante se escinde a continuación con enzimas de restricción *Pst*I + *Xba*I y el ADN de H_N/A (SEQ ID NO 2) se escinde a continuación con enzimas de restricción *Pst*I + *Xba*I y se insertan en el vector pMAL escindido de forma similar para crear pMAL-LC/A-GS18-EN-CPGA16-GS20-H_N/A-*Xba*I-His-tag-codón de parada-*Hind*III. La construcción final contiene el ORF del espaciador GS18-EN-CPGA16-GS20 ORF para la expresión como una proteína de la secuencia ilustrada en la SEQ ID NO 10.

Ensayo de activación

Se utilizaron geles Bis-Tris al 4-12 % NuPAGE (gel pre-vaciado en 10, 12 y 15 pocillos) para analizar la activación de las proteínas de fusión después de tratar con proteasa. Las muestras de proteínas se prepararon con tampón de muestra LDS 4X NuPAGE, generalmente a un volumen final de 100 µl. Las muestras fueron diluidas o se limpiaron (75 µl de muestra, 25 µl del tampón de la muestra) dependiendo de la concentración de proteína. Las muestras se mezclaron y después se calentaron en el bloque térmico a 95 °C durante 5 minutos antes de cargar en el gel. Se cargaron 5-20 µl de la muestra junto con 5 µl del marcador de proteína (marcador de proteína Benchmark™ de Invitrogen). Los geles se desarrollaron generalmente durante 50 minutos a 200 V. El gel se sumergió en dH₂O y se metió al microondas durante 2 minutos a la máxima potencia. El gel se enjuagó y se repitió la etapa de introducción en el microondas. El gel se transfirió a una caja de tinción y se sumergió en Simply Blue SafeStain (Invitrogen). Se metió al microondas durante 1 minuto a la máxima potencia y se dejó que se tiñera durante 0,5-2 horas. El gel se destiñó a continuación decantando el SafeStain y enjuagando el gel con dH₂O. Los geles se dejaron en dH₂O para destiñir durante la noche y se tomó una imagen en un registrador de imágenes GeneGnome (Syngene). La proteína total activada se calculó al comparar la densidad de la banda que corresponde a la proteína de fusión de longitud completa (después del tratamiento con proteasa) en condiciones no reducidas y reducidas.

Ejemplo 2 - Preparación de una familia de proteína de fusión LC/A-GS18-EN-CPGA16-GS20-H_N/A con longitud de espaciador variable

Utilizando la misma estrategia que la empleada en el Ejemplo 1, se prepararon diversos enlazadores de ADN que codifican galanina 16 y un contenido de espaciador variable. Utilizando una de una variedad de herramientas de software de traducción inversa [por ejemplo, EditSeq que es la mejor traducción inversa de *E. coli* (DNASTAR Inc.) o la herramienta Backtranslation v2 .0 (Entelechon)], se determina la secuencia de ADN que codifica la región Espaciador 1-sitio de proteasa--ligando-espaciador 2. Los sitios de restricción se incorporan a continuación en la secuencia de ADN y pueden disponerse como *Bam*HI-*Sal*I-espaciador 1-sitio de proteasa-CPGA16-*Nhe*I-espaciador 2-*Spe*I-*Pst*I-*Xba*I-codón de parada-*Hind*III. Es importante asegurarse que se mantiene el marco de lectura correcto para el espaciador, GA16 y las secuencias de restricción y que la secuencia de *Xba*I no está precedida por las bases TC que podría resultar en la metilación de DAM. La secuencia de ADN se selecciona para la incorporación de la secuencia de restricción y cualquier secuencia adicional se elimina manualmente de la secuencia restante asegurándose que se mantiene el uso del codón de *E. coli* común. El uso del codón de *E. coli* se evalúa por referencia a los programas de software tales como el Graphical Codon Usage Analyser (Geneart) y el contenido de % de GC y la relación de uso de codón se evalúa por referencia a las tablas de uso de codón publicadas (por ejemplo, Edición de GenBank 143, 13 de septiembre de 2004). Esta secuencia de ADN optimizada se sintetiza con métodos comercialmente disponibles (por ejemplo, por Entelechon, Geneart o Sigma-Genosys) y se proporciona en el vector de pCR 4.

Los espaciadores-enlazadores que fueron creados incluían:

Espaciador 1-sitio de proteasa-GA16-Espaciador 2	SEQ ID NO del enlazador
GS5-EN-CPGA16-GS20	12,13,14,18,19, 20, 21,22, 23,24,25,26,27, 28, 29
GS10-EN-CPGA16-GS20	33,34
GS5-EN-CPGA16-HX27	30,31,32
GS5-EN-CPGA16-GS15	35,36
GS5-EN-CPGA16-GS10	37,38
GS18-EN-CPGA16-HX27	39,40
GS18-EN-CPGA16-GS15	41,42
GS18-EN-CPGA16-GS10	43,44
GS10-EN-CPGA16-HX27	45,46
GS10-EN-CPGA16-GS15	47,48
GS10-EN-CPGA16-GS10	49,50

A manera de ejemplo, para crear la construcción de fusión LC/A-GS5-EN-CPGA16-GS20-H_N/A (SEQ ID NO 12), el vector pCR 4 que codifica *Bam*HI-*Sal*I-GS5-sitio de proteasa-GS20-*Pst*I-*Xba*I-codón de parada-*Hind*III, el enlazador se escinde con enzimas de restricción *Bam*HI + *Sal*I. Este vector escindido sirve entonces como el vector recipiente para la inserción y ligación del ADN de LC/A (SEQ ID NO 1) que también se escinde con *Bam*HI + *Sal*I. El ADN de plásmido resultante se escinde a continuación con enzimas de restricción *Bam*HI + *Hind*III y el fragmento LC/A enlazador insertado en un vector similarmente escindido que contiene un sitio de clonación múltiple único para *Bam*HI, *Sal*I, *Pst*I y *Hind*III tal como el vector pMAL (NEB) o el vector pET (Novagen). El ADN de H_N/A (SEQ ID NO 2) se escinde a continuación con enzimas de restricción *Pst*I + *Hind*III y se insertan en la construcción pMAL-LC/A-enlazador que se escinde de manera similar. La construcción final contiene el ORF de LC/A-GS5-EN-CPGA16-GS20-H_N/A para la expresión como una proteína de la secuencia ilustrada en la SEQ ID NO 13.

Ejemplo 3 - Método de purificación para la proteína de fusión de galanina

Se descongelan los tubos falcón que contienen 25 ml de HEPES 50 mM pH 7,2, NaCl 200 mM y aproximadamente 10 g de pasta celular de *E. coli* BL21. Se hace que la pasta celular se descongele hasta 80 ml con HEPES 50 mM pH 7,2, NaCl 200 mM y se somete a sonicación en hielo 30 segundos encendido, 30 segundos apagado durante 10 ciclos a una potencia de 22 micras asegurando que la muestra permanezca fría. Se centrifugan las células lisadas a 18 000 rpm, 4 °C durante 30 minutos. Se carga el sobrenadante en una columna de quelación cargada de NiSO₄ 0,1 M (es suficiente 20-30 ml de la columna) equilibrada con HEPES 50 mM pH 7,2, NaCl 200 mM. Utilizando un gradiente escalonado de imidazol 10 y 40 mM, se lava la proteína unida no específicamente y se eluye la proteína de fusión con imidazol 100 mM. Se dializa la proteína de fusión eluida contra 5 l de HEPES 50 mM pH 7,2, NaCl de 200 mM a 4 °C durante la noche y se mide la DO de la proteína de fusión dializada. Se añade 1 µg de enteroquinasa (1 mg/ml) por 100 µg de proteína de fusión purificada y 10 µl de factor Xa por mg de proteína de fusión purificada si la proteína de fusión contiene una proteína de unión a maltosa. Se incuba estáticamente a 25 °C durante la noche. Se carga en una columna de quelación cargada con NiSO₄ 0,1 M (es suficiente 20-30 ml de la columna) equilibrada con HEPES 50 mM pH 7,2, NaCl 200 mM. Se lava la columna a los valores basales con HEPES 50 mM pH 7,2, NaCl 200 mM. Utilizando un gradiente escalonado de imidazol 10 y 40 mM, se lava la proteína no unida específicamente y se eluye la proteína de fusión con imidazol 100 mM. Se dializa la proteína de fusión eluida contra 5 l de HEPES 50 mM pH 7,2, NaCl 200 mM a 4 °C durante la noche y se concentra la fusión hasta aproximadamente 2 mg/ml, se toma una muestra alícuota y se congela a -20 °C.

Ejemplo 4 - Preparación de una proteína de fusión LC/C-GA16-H_N/C con una secuencia de activación de serotipo A

Siguiendo los métodos utilizados en los ejemplos 1 y 2, se crean el LC/C (SEQ ID NO 5) y H_N/C (SEQ ID NO 6) y se insertan en el enlazador de serotipo A dispuesto como *Bam*HI-*Sal*I-espaciador 1-sitio de proteasa-GA16-*Nhe*I-espaciador 2-*Spe*I-*Pst*I-*Xba*I-codón de parada-*Hind*III. La construcción final contiene el ORF de LC-espaciador 1-GA16-espaciador 2-H_N para la expresión como una proteína de la secuencia ilustrada en la SEQ ID NO 25.

Ejemplo 5 - Preparación de una proteína de fusión IgA proteasa-GA16-H_N/A

La secuencia de aminoácidos de la IgA proteasa se obtuvo a partir de fuentes de bases de datos libremente disponibles tales como GenBank (número de acceso P09790). La información relativa a la estructura del gen de la IgA proteasa de *Gonorrhoeae* se encuentra disponible en la bibliografía (Pohlner et al., Gene structure and extracellular secretion of *Neisseria gonorrhoeae* IgA protease, *Nature*, 1987, 325(6103), 458-62). Utilizando la herramienta Backtranslation v2.0 (Entelechon), se determinó la secuencia de ADN que codifica la IgA proteasa modificada para la expresión de *E. coli*. Se incorporó una secuencia de reconocimiento *Bam*HI en el extremo 5' y un codón que codifica un aminoácido cisteína y la secuencia de reconocimiento de *Sal*I se incorporaron en el extremo 3' del ADN de IgA. La secuencia de ADN se seleccionó utilizando MapDraw, (DNASTAR Inc.) para las secuencias de escisión de la enzima de restricción incorporada durante la traducción inversa. Cualquier secuencia de escisión que se encuentra que no es común con aquellas requeridas para la clonación se eliminan manualmente de la secuencia de codificación propuesta asegurando que se mantiene el uso del codón de *E. coli* común. El uso del codón *E. coli* se evaluó mediante el Graphical Codon Usage Analyser (Geneart) y el contenido en % de GC y la relación de uso de codón se evaluó por referencia a las tablas de uso de codón publicadas. Esta secuencia de ADN optimizada (SEQ ID NO 51) que contiene el marco de lectura abierta (ORF) de IgA se sintetiza con métodos comercialmente disponibles.

La IgA (SEQ ID NO 51) se insertó en el ORF de LC-GS5-CPGA16-GS20-H_N utilizando las enzimas de restricción *Bam*HI y *Sal*I para remplazar el LC con el ADN la IgA proteasa. La construcción final contiene el ORF de IgA-GS5-CPGA16-GS20-H_N para la expresión como una proteína de la secuencia ilustrada en la SEQ ID NO 53.

Ejemplo 6 - Preparación de una proteína de fusión de endopeptidasa dirigida a galanina que contiene un dominio de LC derivado de la toxina tetánica

La secuencia de ADN se diseña por traducción inversa de la secuencia de aminoácidos del LC de la toxina tetánica (obtenida a partir de fuentes de bases de datos libremente disponibles tales como GenBank (número de acceso X04436) utilizando una de una variedad de herramientas de software de traducción inversa [por ejemplo, EditSeq

que es el mejor para la traducción inversa de *E. coli* (DNASTAR Inc.), o la herramienta Backtranslation v2.0 (Entelechon)]. Las secuencias de reconocimiento de *Bam*HI/*Sa*II se incorporan en los extremos 5' y 3' respectivamente de la secuencia manteniendo el marco de lectura correcto (SEQ ID NO 57). La secuencia de ADN se selecciona (utilizando el software tal como MapDraw, DNASTAR Inc.) para secuencias de escisión por enzimas de restricción incorporadas durante la traducción inversa. Cualquier secuencia de escisión que se encuentre que es común con las requeridas por el sistema de clonación se eliminan manualmente de la secuencia de codificación propuesta asegurando que se mantiene el uso del codón de *E. coli* común. El uso de codón de *E. coli* se evalúa por referencia a los programas de software tales como el Graphical Codon Usage Analyser (Geneart) y el contenido en % de GC y la relación de uso de codón se evalúa por referencia a las tablas de uso de codón publicadas (por ejemplo, la Edición GenBank 143, 13 de septiembre de 2004). Esta secuencia de ADN optimizada que contiene el marco de lectura abierta ORF) del LC de la toxina tetánica se sintetiza con métodos comercialmente disponibles (por ejemplo, por Entelechon, Geneart o Sigma-Genosys) y se proporciona en el vector pCR 4 (Invitrogen). El vector pCR 4 que codifica el LC de TeNT se escinde con *Bam*HI y *Sa*II. El fragmento de *Bam*HI - *Sa*II se inserta a continuación en el vector LC/A-GA16-HN/A que también se ha escindido por *Bam*HI y *Sa*II. La construcción final contiene las secuencias del ORF del TeNT LC-GS5-GA16-GS20-H_N para la expresión como una proteína de la secuencia ilustrada en la SEQ ID NO 58.

Ejemplo 7 - Construcción del ensayo de activación del receptor GALR1 y GALR2 en CHO-K1 y el ensayo de escisión de SNAP-25

Creación de la línea celular

Las células CHO-K1 que expresan establemente ya sea el receptor de galanina 1 humano (CHO-K1-Gal-1R; número de producto ES-510-C) o el receptor de galanina 2 humano (CHO-K1-Gal-2R; número de producto ES-511-C) se adquirieron en Perkin-Elmer (Bucks, RU). Cuando se requirió, las células se transfectaron con ADN de SNAP-25 utilizando Lipofectamine™ 2000 y se incubaron durante 4 horas antes de la sustitución de los medios. Después de 24 horas, las células se transfirieron a un matraz T175. Se añadió zeocina 100 µg/ml después de 24 horas más para comenzar la selección de las células que expresan SNAP-25 y se añadieron 5 µg/ml de blasticidina para mantener la presión selectiva para el receptor. Las células se mantuvieron en los medios que contienen agentes de selección durante dos semanas, pasando las células cada dos o tres días para mantener 30-70 % de la confluencia. Las células se diluyeron a continuación en un medio selectivo para conseguir 0,5 células por pocillo en una microplaca de 96 pocillos. Después de unos cuantos días, las placas se examinaron en el microscopio y se marcaron aquellas que contenían colonias separadas. Los medios de estos pocillos se cambiaron semanalmente. Cuando las células se volvieron confluentes en los pocillos, se transfirieron a matraces T25. Cuando cada clon se había expandido lo suficiente, se sembraron en 24 pocillos de una placa de 96 pocillos, más un vial de reserva que se creó. Las proteínas de fusión de galanina de la invención y LC/A-H_NA se aplicaron a las células durante 24 horas y después se realizaron las transferencias western para detectar la escisión de SNAP-25. Los clones con bandas de SNAP-25 fuertemente marcadas y niveles de escisión altos con la fusión se mantuvieron para una investigación más detallada. Las curvas de dosis completa se desarrollaron en estos y se seleccionó el clon con la mayor diferencia entre la proteína de fusión de galanina y los niveles de escisión de LC/A-H_NA.

Ensayo de activación del receptor GALR1

El ensayo de activación del receptor GALR1 mide la potencia y la eficacia intrínseca de los ligandos en el receptor GALR1 en las células CHO-K1 transfectadas al cuantificar la reducción del AMPc intracelular estimulada por forskolina utilizando AMPc basado en FRET (Kit LANCE cAMP de Perkin Elmer). Después de la estimulación, se añaden un trazador de AMPc marcado fluorescentemente (Europio-streptavidina/biotina-AMPc) y anticuerpo anti-AMPc marcado fluorescentemente (Alexa) a las células en un tampón de lisis. El AMPc de las células compite con el trazador de AMPc por los sitios de unión del anticuerpo. Cuando se lee, un pulso de luz a 320 nm excita la porción fluorescente (europio) del trazador de AMPc. La energía emitida por el europio se transfiere a los anticuerpos marcados con flúor Alexa unidos al trazador, lo que genera una señal TR-FRET a 665 nm (la transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta con el tiempo se basa en la proximidad del nivel del donante, europio y el nivel del aceptor, el flúor de Alexa, el cual se ha añadido a la reacción de unión específica). La energía residual del europio produce luz a 615 nm. En células tratadas con agonistas habrá menos AMPc para competir con el trazador de modo que se observará un aumento dependiente de la dosis en la señal en 665 nm comparado con las muestras tratadas con forskolina sola. La señal a 665 nm se convierte en una concentración de AMPc por interpolación a una curva estándar de AMPc la cual se incluye en cada experimento.

Utilizando pipetas Gilson y las puntas de unión Sigmacoted o lo, se diluyeron los materiales de ensayo y estándar en las concentraciones apropiadas en los pocillos de las primeras dos columnas de una placa de unión lo de pocillo profundo de 500 µl eppendorf, en tampón de ensayo que contiene forskolina 10 µM. Las concentraciones elegidas en las columnas 1 y 2 fueron la mitad de una unidad log separada. A partir de esto, se prepararon diluciones seriadas 1:10 en la placa (utilizando una pipeta electrónica de ocho canales con puntas de unión de sigmacote o lo) hasta que se obtuvieron concentraciones uniformes en la mitad del intervalo log. En la columna doce, el tampón de ensayo solamente se añadió como un 'basal'. Utilizando una pipeta digital de 12 canales, se transfirieron 10 µl de la muestra de la placa de unión lo a la microplaca de 96 pocillos optiplat.

A pocillos que contienen la curva estándar, se añadieron 10 µl del tampón de ensayo utilizando una pipeta digital multicanal. A los pocillos que contienen los materiales de ensayo, se les añadió 10 µl de células en el tampón de ensayo en la concentración apropiada. Las placas se sellaron y se incubaron durante 120 minutos a temperatura ambiente, durante la primera hora en un agitador orbital IKA MTS 2/4 ajustado a máxima velocidad.

- 5 La estreptavidina marcada con LANCE Eu-W8044 (Eu-SA) y Biotin-AMPc (b-AMPc) se diluyeron en un tampón de detección de AMPc (ambos del kit de AMPc Perkin Elmer LANCE) para crear sub-soluciones de reserva, en relaciones de dilución de 1:17 y 1:5, respectivamente. La mezcla de detección final se preparó diluyendo los dos las dos sub-soluciones de reserva en tampón de detección en una relación de 1:125. La mezcla se incubó durante 15-30 minutos a temperatura ambiente antes de la adición de 1:200 del anticuerpo Alexa Fluor® 647-anti AMPc (Ab Alexa-Fluor). Después de mezclar brevemente en vórtice, se añadió inmediatamente 20 µl a cada pocillo utilizando una pipeta multicanal digital. Los selladores de microplaca se aplicaron y las placas se incubaron durante 24 h a temperatura ambiente (durante la primera hora en un agitador orbital IKA MTS 2/4 ajustado a máxima velocidad). Los selladores de placa se eliminaron antes de la lectura en el Envision.

Ensayo de activación del receptor GALR2

- 15 El ensayo de activación del receptor GALR2 mide la potencia y eficacia intrínseca de los ligandos en el receptor GALR2 en células CHO-K1 transfectadas al medir la movilización del calcio que ocurre cuando el receptor se activa. Las células transfectadas se pre-cargan con un tinte sensible al calcio (FLIPR) antes del tratamiento. Cuando se lee utilizando el lector de microplaca Flexstation 3 (Molecular devices) un pulso de luz a 485 nm excita el tinte fluorescente y provoca una emisión a 525 nm. Esto proporciona datos de fluorescencia en tiempo real de cambios en el calcio intracelular. En células tratadas con agonista habrá una activación en el receptor, conduciendo a un incremento en la movilización del calcio. Esto se medirá como un incremento en las unidades de fluorescencia relativa (RFU) a 525 nm.

Cultivo de células para el ensayo de activación del receptor:

- 25 Las células se sembraron y cultivaron en matraces T175 que contienen Ham F12 con Glutamax, suero bovino fetal 10 %, blasticidina 5 µg ml⁻¹ y zeocina 100 µg ml⁻¹. Los matraces se incubaron a 37 °C en un ambiente humidificado que contiene CO₂ al 5 % hasta una confluencia de 60-80 %. En el día de la cosecha el medio se eliminó y las células se lavaron dos veces con 25 ml de PBS. Las células se eliminaron del matraz por adición de 10 ml de Tryple Express y la incubación a 37 °C durante 10 minutos seguido por golpecitos suaves del frasco. Las células desprendidas se transfirieron a un tubo de centrifugar de 50 ml y el matraz se lavó dos veces con un medio de 10 ml el cual se añadió a la suspensión celular. El tubo se centrifugó a 1300 x g durante 3 minutos y se extrajo el sobrenadante. Las células se resuspendieron suavemente en un medio de 10 ml (si se congelan las células) o un tampón de ensayo (si se utilizan las células 'recién preparadas' en el ensayo) y se extrajo una muestra para el recuento utilizando un nucleoc contador (ChemoMetec). Las células a utilizar 'recién preparadas' en un ensayo se diluyeron además en el tampón de ensayo a la concentración apropiada. Las células cosechadas para la congelación se centrifugaron de nuevo (1300 x g; 3 minutos), el sobrenadante se eliminó y las células se resuspendieron en Synth-a-freeze a 4 °C a 3x 10⁶ células/ml. Los crioviales que contienen 1 ml de suspensión cada uno se colocaron en un recipiente de congelación Nalgene Mr Frosty (tasa de enfriamiento-1 °C/minuto) y se dejaron durante la noche en un enfriador a -80 °C. Al día siguiente, los viales se transfirieron a la fase de vapor de un tanque de almacenamiento de nitrógeno líquido.
- 40 La Figura 4 demuestra que las proteínas de fusión de galanina de la presente invención que tienen diferentes ligandos de galanina (es decir, galanina-16 y galanina-30) y estructuras principales de diferente serotipo (es decir, LC/A-H_N/A, LC/B-H_N/B, LC/C-H_N/C y LC/D-H_N/D) activan los receptores GALR1.

Ensayo de escisión GALR1 SNAP-25 en CHO-K1

- 45 Los cultivos de células se expusieron a concentraciones variables de proteínas de fusión de galanina durante 24 horas. Las proteínas celulares se separaron por SDS-PAGE y se sometieron a transferencia Western con un anticuerpo anti-SNAP-25 para facilitar la evaluación de la escisión de SNAP-25. La escisión de SNAP-25 se calcula por análisis densitométrico (Syngene).

Sembrado de células

- 50 Se preparan células a 2x10⁵ células/ml y se siembran 125 µl por pocillo en una placa de 96 pocillos. Se utiliza el siguiente medio: Gibco Ham F12 500 ml con Glutamax (código de producto 31765068), FBS 50 ml, blasticidina 5 µg/ml (alícuota de 250 µl de la caja en el congelador, G13) (Calbiochem N.º 203351, 10 ml a 10 mg/ml), zeocina 100 µg/ml (500 µl de la caja del congelador, G35). (Invitrogen de Fisher, 1 g en 8x tubos de 1,25 ml a 100 mg/ml, código de producto VXR25001). Las células se dejan crecer durante 24 h (37 °C, CO₂ al 5 %, atmósfera humidificada).

Tratamiento de las células

- 55 Se preparan diluciones de la proteína de ensayo para un intervalo de dosis de cada una de las proteínas de ensayo (constituida por el doble (2x) de las concentraciones finales deseadas debido a que se aplicará 125 µl directamente

en 125 µl del medio que ya está en cada pocillo). El medio de alimentación de GALR1 en CHO se esteriliza por filtro (jeringa de 20 ml, filtro de jeringa de 0,2 µm) para preparar las diluciones. Añadir el medio filtrado en 5 bijoux etiquetados (tubos de 7 ml), 0,9 ml cada uno, utilizando una pipeta Gilson o multi-graduador. Se diluye la proteína de ensayo de reserva en 2000 nM (solución madre de trabajo 1) y 600 nM (solución madre de trabajo 2). Utilizando una pipeta Gilson se preparan soluciones seriales de 10 veces de cada solución madre de trabajo, añadiendo 100 µl a la siguiente concentración en las series. Se pipetea arriba y abajo para mezclar completamente. Se repite para obtener 4 diluciones seriadas para la solución 1 y 3 diluciones seriadas para la solución 2. También se debe preparar un control 0 nM (solo el medio de alimentación filtrado) como un control negativo para cada placa. Se repite lo anterior para cada proteína de ensayo. En cada experimento un lote 'estándar' del material debe incluirse como material de control/referencia, es decir LC/A-H_N/A sin ligar.

Aplicar la muestra diluida a las placas de CHO GALR1

Aplicar 125 µl de la muestra de ensayo (concentración doble) por pocillo. Cada muestra de ensayo debe aplicarse en pocillos por triplicado y cada intervalo de dosis debe incluir un control 0 nM. Se incuba durante 24 h (37 °C, CO₂ al 5 %, atmósfera humidificada).

Lisis celular

Se prepara tampón de lisis fresco (20 ml por placa) con tampón de muestra NuPAGE LDS (4x) al 25 %, dH₂O al 65 % y DTT 1 M al 10 %. Se elimina el medio de la placa GALR1 en CHO invirtiendo sobre un receptáculo de residuos. Se drena el medio 5 restante de cada pocillo utilizando una pipeta de punta fina. Las células se lisan añadiendo 125 µl de tampón de lisis por pocillo utilizando una pipeta multi-graduada. Después de un mínimo de 20 minutos, se elimina el tampón de cada pocillo y se añade a un tubo de microcentrifuga de 1,5 ml. Los tubos deben numerarse para permitir el seguimiento de los tratamientos de CHO GALR1 a través del procedimiento de transferencia. A1-A3 hasta H1-H3 numerados 1-24, A4-A6 hasta H4-H6 numerados 25-48, A7-A9 hasta H7-H9 numerados 49-72, A10-A12 hasta H10-H12 numerados 73-96. Se agita con vórtice cada muestra y se calienta a 90 °C durante 5-10 minutos en un bloque térmico precalentado. Se almacena a -20 °C o se usa en el mismo día en un gel de SDS.

Electroforesis de gel

Si la muestra ya se ha dejado en reposo durante la noche o durante más tiempo, se coloca en un bloque térmico precalentado a 90 °C durante 5-10 minutos. Se colocan los geles SDS page, se utiliza 1 gel por 12 muestras, se prepara el tampón de desarrollo (1x, Invitrogen NuPAGE MOPS SDS Running Buffer (20x) (NP0001)) ≈ 800 ml/gel por tanque. Se añaden 500 µl de antioxidante NuPAGE a la cámara del tampón superior. Se cargan muestras de 15 µl en carriles de gel de izquierda a derecha y se cargan 2,5 µl de Invitrogen Magic Marker XP y 5 µl de Invitrogen See Blue Plus 2 estándar pre-teñido y 15 µl de control no-pretratado. Es importante maximizar la resolución de la separación durante el procedimiento de SDS_PAGE. Esto puede lograrse desarrollando geles bis-tris 12 % a 200 V durante 1 hora y 25 minutos (hasta que el marcador rosa (17 kDa) alcanza el fondo del tanque).

Transferencia western

Se realiza una transferencia semi-seca: utilizando un Invitrogen iBlot (se utiliza iBlot Programme 3 durante 6 minutos). Se ponen las membranas de nitrocelulosa en bandejas pequeñas individuales. Se incuban las membranas con una solución de tampón de bloqueo (5 g de leche en polvo Marvel por 100 ml de PBS 0,1 %/Tween) a temperatura ambiente, en un agitador, durante 1 hora. Se aplica el anticuerpo primario (dilución anti-SNAP-25 1:1000) y se incuban las membranas con anticuerpo primario (diluido en el tampón de bloqueo) durante 1 hora en un agitador a temperatura ambiente. Se lavan las membranas enjuagando 3 veces con PBS/Tween (0,1 %). Después se aplica el anticuerpo secundario (anti-conejo conjugado con HRP diluido 1:1000) y se incuban las membranas con anticuerpo secundario (diluido con el tampón de bloqueo) a temperatura ambiente, en un agitador, durante 1 hora. Se lavan las membranas enjuagando 3 veces con PBS/Tween (0,1 %), dejando la membrana un mínimo de 20 minutos para el último lavado. Se detecta el anticuerpo de unión utilizando Syngene: se drenan de las transferencias los reactivos PBS/Tween, mezcla de reactivos WestDura 1:1 y se añade a las transferencias durante 5 minutos. Hay que asegurarse de añadir suficiente solución a las membranas para cubrirlas completamente. Se coloca la membrana en la bandeja Syngene, se ajusta el software de Syngene para 5 minutos de tiempo de exposición.

Las Figuras 3 y 5 demuestran que las proteínas de fusión de galanina de la invención escinden efectivamente SNAP-25.

Ejemplo 8 - Evaluación de la eficacia *in vivo* de una fusión de galanina

El reflejo de flexión nociceptiva (también conocido como ensayo de la protección de la pata) es un movimiento de retirada rápida que constituye un mecanismo protector contra un posible daño de la extremidad. Se puede cuantificar mediante la evaluación de la respuesta de electromiografía (EMG) en ratas anestesiadas como resultado de una baja dosis de capsaicina, estimulación eléctrica o la respuesta eléctrica a capsaicina. Se realizó un pretratamiento intraplantar (24 horas) de las proteínas de fusión de la presente invención en ratas Sprague-Dawley macho de 300-380 g. La inducción de la protección de la pata se logró por capsaicina 0,006 %, 10 µl en PBS (DMSO 7,5 %), inyectado en 10 segundos. Esto produjo una respuesta refleja fuerte del músculo bíceps femoral. Una

reducción/inhibición del reflejo de flexión nociceptiva indica que la sustancia de ensayo demuestra un efecto antinociceptivo. Los datos demostraron el efecto antinociceptivo de las proteínas de fusión de galanina de la presente invención como un porcentaje (Figura 6).

Se evaluó la capacidad de las diferentes proteínas de fusión de galanina de la invención para inhibir la hiperalgesia térmica inducida por capsaicina (Figuras 7 y 8). Se realizó el pretratamiento intraplantar con las proteínas de fusión en ratas Sprague-Dawley y 24 horas después se inyectó capsaicina 0,3 % y las ratas se colocaron sobre placas de vidrio a 25 °C (las ratas estaban alojadas en cajas acrílicas, sobre placas de vidrio a 25 °C). El haz de luz (densidad de luz ajustable) se enfocó sobre la pata trasera. Los sensores detectaron el movimiento de la pata y el cronómetro se detenía. La latencia de retirada de la pata es el momento en el que retira la pata de la fuente de calor (punto de corte en 20,48 segundos). Una reducción/inhibición de la latencia de retirada de la pata indica que la sustancia de ensayo demuestra un efecto antinociceptivo. Los datos demostraron el efecto antinociceptivo de las proteínas de fusión de galanina de la presente invención en comparación con las proteínas de fusión que tienen un ligando en el extremo C terminal.

Ejemplo 9 - Confirmación de la actividad agonista de TM midiendo la liberación de sustancia P de cultivos celulares neuronales

Materiales

El EIA de la sustancia P se obtiene de R&D Systems, Reino Unido.

Métodos

Se establecen cultivos neuronales primarios de eDRG como se ha descrito previamente (Duggan et al., 2002). La sustancia P liberada de los cultivos se evalúa por EIA, esencialmente como se ha descrito previamente (Duggan et al., 2002). La TM de interés se añade a los cultivos neuronales (establecidos durante al menos 2 semanas antes del tratamiento); los cultivos de control se realizan en paralelo mediante la adición del vehículo en lugar de TM. El estímulo (KCl 100 mM) y la liberación basal, junto con el contenido de lisado de células totales, de la sustancia P se obtienen para los cultivos de control y tratados con TM. La inmunorreactividad de la sustancia P se mide utilizando los kits Substance P Enzyme Immunoassay Kits (Cayman Chemical Company, EE.UU. o R&D Systems, Reino Unido) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

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

Ejemplo 10

Un método para tratar, prevenir o aliviar el dolor en un sujeto, comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de la proteína de fusión, en el que el dolor se selecciona del grupo que consiste en: dolor crónico causado por una neoplasia maligna, dolor crónico no causado por una neoplasia maligna (neuropatía periférica).

Paciente A

Una mujer de 73 años que sufre dolor intenso provocado por neuralgia postherpética se trata con una inyección periférica con proteína de fusión para reducir la liberación del neurotransmisor en la sinapsis de las terminales nerviosas para reducir el dolor. La paciente experimenta buen efecto analgésico 2 horas después de la inyección.

Paciente B

Un hombre de 32 años que sufre dolor de miembro fantasma después de la amputación de su brazo izquierdo como consecuencia de un accidente de coche se trató con una inyección periférica con proteína de fusión para reducir el dolor. El paciente experimentó buen efecto analgésico 1 hora después de la inyección.

Paciente C

Un hombre de 55 años que sufre neuropatía diabética se trata con una inyección periférica con proteína de fusión para reducir la liberación de neurotransmisor en la sinapsis de las terminales nerviosas para reducir el dolor. El paciente experimenta buen efecto analgésico 4 horas después de la inyección.

Paciente D

Una mujer de 63 años que sufre dolor oncológico se trata con una inyección periférica con proteína de fusión para reducir la liberación de neurotransmisor en la sinapsis de las terminales nerviosas para reducir el dolor. La paciente

experimenta buen efecto analgésico 4 horas después de la inyección.

Listado de secuencias

5	<110> Peter James Keith Foster John Chaddock Kei Roger Aoki Lance Steward Joseph Francis Syntaxin Limited Allergan, Inc.	
	<120> Proteínas de fusión	
10	<130> P37541WO-MRM	
	<160> 59	
	<170> PatentIn versión 3.5	
15	<210> 1	
	<211> 1302	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Secuencia sintética	
	<400> 1	
	ggatccatgg agttcgttaa caaacagttc aactataaag acccagttaa cgggtgttgac	60
	attgcttaca tcaaaatccc gaacgctggc cagatgcagc cggtaaaggc attcaaaatc	120
	cacaacaaaa tctgggttat cccggaacgt gataccttta ctaaccggga agaagggtgac	180
	ctgaaccgcg caccggaagc gaaacaggtg ccggtatctt actatgactc cacctacctg	240
	tctaccgata acgaaaagga caactacctg aaagggtgta ctaaactggt cgagcgtatt	300
	tactccaccg acctgggccc tatgctgctg actagcatcg ttcgcggtat cccgttctgg	360
	ggcggttcta ccatcgatac cgaactgaaa gtaatcgaca ctaactgcat caacgttatt	420
	cagccggacg gttcctatcg ttccgaagaa ctgaacctgg tgatcatcgg cccgtctgct	480
	gatatcatcc agttcgagtg taagagcttt ggtcacgaag ttctgaacct caccgtaac	540
	ggctacggtt ccaactcagta catccgtttc tctccggact tcaccttcgg ttttgaagaa	600
	tccctggaag tagacacgaa cccactgctg ggcgctggta aattcgcaac tgatcctgcg	660
	gttaccctgg ctcacgaact gattcatgca ggccaccgcc tgtacggtat cgccatcaat	720
	ccgaaccgtg tcttcaaagt taacaccaac gcgtattacg agatgtccgg tctggaagtt	780
	agcttcgaag aactgcgtac ttttggcggg cacgacgcta aattcatcga ctctctgcaa	840
	gaaaacgagt tccgtctgta ctactataac aagttcaaag atatcgcatc caccctgaac	900
	aaagcgaaat ccatcgtggg taccactgct tctctccagt acatgaagaa cgtttttaaa	960
	gaaaaatacc tgctcagcga agacacctcc ggcaaattct ctgtagacaa gttgaaattc	1020
	gataaacttt acaaaatgct gactgaaatt tacaccgaag acaacttcgt taagttcttt	1080
	aaagttctga accgcaaac ctatctgaac ttcgacaagg cagtattcaa aatcaacatc	1140
	gtgccgaaag ttaactacac tatctacgat ggtttcaacc tgcgtaacac caacctggct	1200
	gctaatttta acggccagaa cacggaaatc aacaacatga acttcacaaa actgaaaaac	1260
25	ttcactggtc tgttcgagtt ttacaagctg ctgtgcgtcg ac	1302
	<210> 2	

<211> 1257
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Sintética

<400> 2

```

ctgcagtgta tcaagggttaa caactgggat ttattcttca gcccagagtga agacaacttc      60
accaacgacc tgaacaaagg tgaagaaatc acctcagata ctaacatcga agcagccgaa      120
gaaaacatct cgctggacct gatccagcag tactacctga cctttaattt cgacaacgag      180
ccggaaaaca tttctatcga aaacctgagc tctgatatca tcggccagct ggaactgatg      240
ccgaacatcg aacgtttccc aaacggtaaa aagtacgagc tggacaaata taccatgttc      300
cactacctgc gcgcgcagga atttgaacac ggcaaattccc gtatcgcaact gactaactcc      360
gttaacgaag ctctgctcaa cccgtcccgt gtatacacct tcttctctag cgactacgtg      420
aaaaagggtca acaaagcgac tgaagctgca atgttcttgg gttgggttga acagcttggt      480
tatgatttta ccgacgagac gtccgaagta tctactaccg acaaaattgc ggatatcact      540
atcatcatcc cgtacatcgg tccggtctg aacattggca acatgctgta caaagacgac      600
ttcgttgggc cactgatctt ctccggtgcg gtgatcctgc tggagtccat cccggaaatc      660
gccatcccgg tactgggcac ctttgcctg gtttcttaca ttgcaaaca ggttctgact      720
gtacaaacca tcgacaacgc gctgagcaaa cgtaacgaaa aatgggatga agtttacaaa      780
tatatcgtga ccaactggct ggctaagggt aatactcaga tcgacctcat ccgcaaaaaa      840
atgaaagaag cactggaaaa ccaggcggaa gctaccaagg caatcattaa ctaccagtac      900
aaccagtaca ccgaggaaga aaaaaacaac atcaacttca acatcgacga tctgtcctct      960
aaactgaacg aatccatcaa caaagctatg atcaacatca acaagttcct gaaccagtgc     1020
tctgtaagct atctgatgaa ctccatgatc ccgtacggtg ttaaactgtc ggaggacttc     1080
gatgcgtctc tgaaagacgc cctgctgaaa tacatttacg acaaccgtgg cactctgac     1140
ggtcagggtg atcgtctgaa ggacaaagtg aacaatacct tatcgaccga catccctttt     1200
cagctcagta aatatgtcga taaccaacgc cttttgtcca ctctagacta gaagctt      1257

```

10 <210> 3
<211> 1323
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Sintética

<400> 3

```

ggatccatgc cggttaccat caacaacttc aactacaacg acccgatcga caacaacaac      60
atcattatga tggaaccgcc gttcgacgt ggtaccggac gttactacaa ggcttttaag      120

```

20

atcaccgacc gtatctggat catccccgaa cgttacacct tcggttacia acctgaggac	180
ttcaacaaga gtagcgggat tttcaatcgt gacgtctgcg agtactatga tccagattat	240
ctgaatacca acgataagaa gaacatattc cttcagacta tgattaaact cttcaaccgt	300
atcaaaagca aaccgctcgg tgaaaaactc ctcgaaatga ttatcaacgg tatcccgtac	360
ctcggtgacc gtcgtgtccc gcttgaagag ttcaacacca acatcgcaag cgtcaccgtc	420
aacaaactca tcagcaaccc aggtgaagtc gaacgtaaaa aaggtatctt cgcaaacctc	480
atcatcttcg gtccgggtcc ggctctcaac gaaaacgaaa ccatcgacat cgggtatccag	540
aaccacttcg caagccgtga aggtttcggg ggtatcatgc agatgaaatt ctgcccggaa	600
tacgtcagtg tcttcaacaa cgtccaggaa aacaaaggtg caagcatctt caaccgtcgt	660
ggttacttca gcgacccggc actcatctc atgcatgaac tcattccagt cctccacggt	720
ctctacggtg tcaaagttga cgacctccc atcgtccga acgagaagaa attcttcagt	780
cagagcaccg acgcaatcca ggctgaggaa ctctacacct tcggtggcca agacccaagt	840
atcataaccc cgtccaccga caaaagcacc tacgacaaag tctccagaa cttcaggggt	900
atcgtggaca gactcaacaa agtcctcgtc tgcattcagc acccgaacat caatatcaac	960
atatacaaga acaagttcaa agacaagtac aaattcgtcg aggacagcga aggcaaatac	1020
agcatcgacg tagaaagttt cgacaagctc taaaaagcc tcattgttcgg tttcaccgaa	1080
accaacatcg ccgagaacta caagatcaag acaagggcaa gttacttcag cgacagcctc	1140
ccgcctgtca aaatcaagaa cctcttagac aacgagattt acacaattga agagggcttc	1200
aacatcagtg acaaagacat ggagaaggaa tacagaggtc agaacaaggc tatcaacaaa	1260
caggcatacg aggagatcag caaagaacac ctcgcagtct acaagatcca gatgtgcgtc	1320
gac	1323

<210> 4
 <211> 1260
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 4

ctgcagtgca tcgacgttga caacgaagac ctgtttcttca tcgctgacaa aaacagcttc	60
agtgacgacc tgagcaaaaa cgaacgtatc gaatacaaca cccagagcaa ctacatcgaa	120
aacgacttcc cgatcaacga actgatcctg gacaccgacc tgataagtaa aatcgaactg	180
ccgagcgaaa acaccgaaag tctgaccgac ttcaacgttg acgttccggg ttacgaaaaa	240
cagccggcta tcaagaaaat cttcaccgac gaaaacacca tcttccagta cctgtacagc	300
cagaccttcc cgctggacat ccgtgacatc agtctgacca gcagtttcga cgacgctctg	360
ctgttcagca acaaagttta cagtttcttc agcatggact acatcaaaac cgctaacaaa	420
gttggtgaag cagggctggt cgctgggttg gttaaacaga tcgttaacga cttcgttatc	480
gaagctaaca aaagcaacac tatggacaaa atcgtctgaca tcagtctgat cgttccgtac	540

ES 2 632 470 T3

atcggctctgg	ctctgaacgt	tggtaacgaa	accgctaaag	gtaactttga	aaacgctttc	600
gagatcgctg	gtgcaagcat	cctgctggag	ttcatcccg	aactgctgat	cccggttggt	660
ggtgctttcc	tgctggaaag	ttacatcgac	aacaaaaaca	agatcatcaa	aaccatcgac	720
aacgctctga	ccaaacgtaa	cgaaaaatgg	agtgatatgt	acggctctgat	cgttgctcag	780
tggctgagca	ccgtcaacac	ccagttctac	accatcaaag	aagggtatgta	caaagctctg	840
aactaccagg	ctcaggctct	ggaagagatc	atcaaatacc	gttacaacat	ctacagttag	900
aaggaaaaga	gtaacatcaa	catcgacttc	aacgacatca	acagcaaact	gaacgaaggt	960
atcaaccagg	ctatcgacaa	catcaacaac	ttcatcaacg	gttgacagtgt	tagctacctg	1020
atgaagaaga	tgatcccgct	ggctgttgaa	aaactgctgg	acttcgacaa	cacctgaaa	1080
aagaacctgc	tgaactacat	cgacgaaaac	aagctgtacc	tgatcggtag	tgctgaatac	1140
gaaaaaagta	aagtgaacaa	atacctgaag	accatcatgc	cgttcgacct	gagtatctac	1200
accaacgaca	ccatcctgat	cgaaatgttc	aacaaataca	actctctaga	ctagaagctt	1260

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

<220>
 <223> Sintética

<400> 5

ggatccgaat	tcatgccgat	caccatcaac	aacttcaact	acagcgatcc	ggtggataac	60
aaaaacatcc	tgtacctgga	tacccatctg	aataccctgg	cgaacgaacc	ggaaaaagcg	120
tttcgtatca	ccggcaacat	ttgggttatt	ccggatcggt	ttagccgtaa	cagcaacccg	180
aatctgaata	aaccgccg	tggtaccagc	ccgaaaagcg	gttattacga	tccgaactat	240
ctgagcaccg	atagcgataa	agataccttc	ctgaaagaaa	tcatcaaact	gttcaaacgc	300
atcaacagcc	gtgaaattgg	cgaagaactg	atctatcgcc	tgagcaccga	tattccgttt	360
ccgggcaaca	acaacacccc	gatcaacacc	tttgatttcg	atgtggattt	caacagcggt	420
gatgttaaaa	cccgccaggg	taacaattgg	gtgaaaaccg	gcagcattaa	cccgagcggtg	480
attattaccg	gtccgcgcga	aaacattatt	gatccggaaa	ccagcacctt	taaactgacc	540
aacaacacct	ttgcggcgca	ggaagggttt	ggcgcgctga	gcattattag	cattagcccg	600
cgctttatgc	tgacctatag	caacgcgacc	aacgatgttg	gtgaaggccg	tttcagcaaa	660
agcgaatttt	gcatggaccc	gacctgatac	ctgatgcatg	aactgaacca	tgcatgcat	720
aacctgtatg	gcatcgcgat	tccgaacgat	cagaccatta	gcagcgtag	cagcaacatc	780
ttttacagcc	agtacaacgt	gaaactggaa	tatgcggaaa	tctatgcgtt	tggcggtccg	840
accattgatc	tgattccgaa	aagcgcgcgc	aaatacttcg	aagaaaaagc	gctggattac	900
tatcgagca	ttgcgaaacg	tctgaacagc	attaccaccg	cgaatccgag	cagcttcaac	960
aaatatatcg	gcgaatataa	acagaaactg	atccgcaaat	atcgctttgt	ggtggaaagc	1020

ES 2 632 470 T3

agcggcggaag ttaccgttaa ccgcaataaa ttcgtggaac tgtacaacga actgacccag	1080
atcttcaccg aatttaacta tgcgaaaatc tataacgtgc agaaccgtaa aatctacctg	1140
agcaacgtgt ataccccggt gaccgcgaat attctggatg ataacgtgta cgatatccag	1200
aacggcttta acatcccgaa aagcaacctg aacgtttctgt ttatgggcca gaacctgagc	1260
cgtaatccgg cgctgcgtaa agtgaacctg gaaaacatgc tgtacctgtt caccaaattt	1320
tgcgtcgac	1329

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

<220>
 <223> Sintética

<400> 6

ctgcagtgtc gtgaactgct ggtgaaaaac accgatctgc cgtttattgg cgatatcagc	60
gatgtgaaaa ccgatatctt cctgcgcaaa gatatcaacg aagaaaccga agtgatctac	120
taccgggata acgtgagcgt tgatcagggtg atcctgagca aaaacaccag cgaacatggt	180
cagctggatc tgctgtatcc gagcattgat agcgaaagcg aaattctgcc gggcgaaaac	240
cagggtgtttt acgataaccg taccagaac gtggattacc tgaacagcta ttactacctg	300
gaaagccaga aactgagcga taacgtggaa gattttacct ttaccgcag cattgaagaa	360
gcgctggata acagcgcgaa agtttacacc tattttccga ccctggcgaa caaagttaat	420
gcggtgttc agggcggtct gtttctgatg tggcgaaacg atgtggtgga agatttcacc	480
accaacatcc tgcgtaaaga taccctggat aaaatcagcg atgttagcgc gattattccg	540
tatattggtc cggcgctgaa cattagcaat agcgtgcgtc gtggcaattt taccgaagcg	600
tttgcggtta ccggtgtgac cattctgctg gaagcgtttc cggaatttac cattccggcg	660
ctgggtgctt ttgtgatcta tagcaaagtg caggaaacgca acgaaatcat caaaaccatc	720
gataactgcc tggaacagcg tattaacgc tggaaagata gctatgaatg gatgatgggc	780
acctggctga gccgtattat caccagttc aacaacatca gctaccagat gtacgatagc	840
ctgaactatc agggcggtgc gattaaagcg aaaatcgatc tggaatacaa aaaatacagc	900
ggcagcgata aagaaaacat caaaagccag gttgaaaacc tgaaaaacag cctggatgtg	960
aaaattagcg aagcgatgaa taacatcaac aaattcatcc gcgaatgcag cgtgacctac	1020
ctgttcaaaa acatgctgcc gaaagtgatc gatgaactga acgaatttga tcgcaacacc	1080
aaagcgaac tgatcaacct gatcgatagc cacaacatta ttctgggtggg cgaagtggat	1140
aaactgaaag cgaaagttaa caacagcttc cagaacacca tcccgtttaa catcttcagc	1200
tataccaaca acagcctgct gaaagatatc atcaacgaat acttcaatct agactagaag	1260
ctt	1263

<210> 7
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 632 470 T3

<220>

<223> Secuencia sintética

5 <400> 7

Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Pro His Ala Val
1 5 10 15

Gly Asn His Arg Ser Phe Ser Asp Leu Asn Gly Leu Thr Ser
20 25 30

<210> 8

<211> 16

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

15 <400> 8

Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Pro His Ala Val
1 5 10 15

<210> 9

20 <211> 2781

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Secuencia sintética

<400> 9

atttcagaat	tcggatccat	ggagttcggt	aacaaacagt	tcaactataa	agaccagtt	60
aacggtgttg	acattgctta	catcaaaatc	ccgaacgctg	gccagatgca	gccggtaaag	120
gcattcaaaa	tccacaacaa	aatctggggt	atcccgggaa	gtgatacctt	tactaaccgg	180
gaagaagggtg	acctgaaccc	gccaccggaa	gcgaaacagg	tgccgggtatc	ttactatgac	240
tccacctacc	tgtctaccga	taacgaaaag	gacaactacc	tgaaagggtgt	tactaaactg	300
ttcgagcgta	tttactccac	cgacctgggc	cgtatgctgc	tgactagcat	cgttcgcggt	360
atcccgttct	ggggcggttc	taccatcgat	accgaactga	aagtaatcga	cactaactgc	420
atcaacgtta	ttcagccgga	cggttcctat	cgttccgaag	aactgaacct	ggtgatcatc	480
ggcccgctctg	ctgatatcat	ccagttcgag	tgtaagagct	ttggtcacga	agttctgaac	540
ctcaccgta	acggctacgg	ttccactcag	tacatccgtt	tctctccgga	cttcaccttc	600
ggttttgaag	aatccctgga	agtagacacg	aaccactgac	tgggcgctgg	taaattcgca	660
actgatcctg	cggttaccct	ggctcacgaa	ctgattcatg	caggccaccg	cctgtacggt	720
atcgccatca	atccgaaccg	tgtcttcaaa	gttaacacca	acgcgtatta	cgagatgtcc	780
ggctctggaag	ttagcttcga	agaactgcgt	acttttggcg	gtcacgacgc	taaattcatc	840
gactctctgc	aagaaaacga	gttccgctctg	tactactata	acaagttcaa	agatatcgca	900

ES 2 632 470 T3

```

tccaccctga acaaagcgaa atccatcgtg ggtaccactg cttctctcca gtacatgaag      960
aacgttttta aagaaaaata cctgctcagc gaagacacct ccggcaaatt ctctgtagac      1020
aagttgaaat tcgataaact ttacaaaatg ctgactgaaa ttacaccga agacaacttc      1080
gttaagttct ttaaagttct gaaccgcaaa acctatctga acttcgacaa ggcagtattc      1140
aaaaatcaaca tcgtgccgaa agttaactac actatctacg atggtttcaa cctgcgtaac      1200
accaacctgg ctgctaattt taacggccag aacacggaaa tcaacaacat gaacttcaca      1260
aaactgaaaa acttcactgg tctgttcgag ttttacaagc tgctgtgcgt cgacggcggg      1320
ggcggtagcg gcggtggcgg tagcggcggg ggcggtagcg cagacgatga cgataaagg      1380
tggaccctga actctgctgg ttacctgctg ggtccgcacg ctgttgcgct agcgggcggg      1440
ggcggtagcg gcggtggcgg tagcggcggg ggcggtagcg cactagtgtc gcagtgtatc      1500
aagggttaaca actgggattt attcttcagc ccgagtgaag acaacttcac caacgacctg      1560
aacaaggtg aagaaatcac ctacagatac aacatcgaag cagccgaaga aaacatctcg      1620
ctggacctga tccagcagta ctacctgacc ttttaatttcg acaacgagcc ggaaaacatt      1680
tctatcgaaa acctgagctc tgatatcatc ggccagctgg aactgatgcc gaacatcgaa      1740
cgtttcccaa acggtaaaaa gtacgagctg gacaaatata ccatgttcca ctacctgcgc      1800
gcgcaggaat ttgaacacgg caaatcccgat atcgcactga ctaactccgt taacgaagct      1860
ctgctcaacc cgtcccgtgt atacaccttc ttctctagcg actacgtgaa aaaggccaac      1920
aaagcgactg aagctgcaat gttcttgggt tgggttgaac agcttggtta tgattttacc      1980
gacgagacgt ccgaagtatc tactaccgac aaaattgcgg atatcactat catcatcccg      2040
tacatcggtc cggctctgaa cattggcaac atgctgtaca aagacgactt cgttggcgca      2100
ctgatcttct ccggtgcggt gatcctgctg gagttcatcc cggaaatcgc catcccggta      2160
ctgggcacct ttgctctggt ttcttacatt gcaaacaagg ttctgactgt acaaaccatc      2220
gacaacgcgc tgagcaaacg taacgaaaaa tgggatgaag ttacaaaata tatcgtgacc      2280
aactggctgg ctaagggtta tactcagatc gacctcatcc gcaaaaaaat gaaagaagca      2340
ctggaaaacc aggcggaagc taccaaggca atcattaact accagtacaa ccagtacacc      2400
gaggaagaaa aaaacaacat caacttcaac atcgacgatc tgcctctaa actgaacgaa      2460
tccatcaaca aagctatgat caacatcaac aagttcctga accagtgtct tgtaagctat      2520
ctgatgaact ccatgatccc gtacgggtgt aaacgtctgg aggacttcga tgcgtctctg      2580
aaagacgccc tgctgaaata cttttacgac aaccgtggca ctctgatcgg tcaggttgat      2640
cgtctgaagg acaaagtga caatacctta tcgaccgaca tcccttttca gctcagtaaa      2700
tatgtcgata accaacgcct tttgtccact ctagaagcac tagcgagtgg gcaccatcac      2760
catcaccatt aatgaaagct t                                     2781

```

<210> 10
 <211> 923
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia sintética

<400> 10

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

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

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

Trp Val Ile Pro Glu Arg Asp Thr Phe Thr Asn Pro Glu Glu Gly Asp
50 55 60

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

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

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

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

Ile Asp Thr Glu Leu Lys Val Ile Asp Thr Asn Cys Ile Asn Val Ile
130 135 140

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

Gly Pro Ser Ala Asp Ile Ile Gln Phe Glu Cys Lys Ser Phe Gly His
165 170 175

Glu Val Leu Asn Leu Thr Arg Asn Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Tyr Ile
180 185 190

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

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

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

Ile Ala Ile Asn Pro Asn Arg Val Phe Lys Val Asn Thr Asn Ala Tyr
245 250 255

ES 2 632 470 T3

Tyr Glu Met Ser Gly Leu Glu Val Ser Phe Glu Glu Leu Arg Thr Phe
 260 265 270
 Gly Gly His Asp Ala Lys Phe Ile Asp Ser Leu Gln Glu Asn Glu Phe
 275 280 285
 Arg Leu Tyr Tyr Tyr Asn Lys Phe Lys Asp Ile Ala Ser Thr Leu Asn
 290 295 300
 Lys Ala Lys Ser Ile Val Gly Thr Thr Ala Ser Leu Gln Tyr Met Lys
 305 310 315 320
 Asn Val Phe Lys Glu Lys Tyr Leu Leu Ser Glu Asp Thr Ser Gly Lys
 325 330 335
 Phe Ser Val Asp Lys Leu Lys Phe Asp Lys Leu Tyr Lys Met Leu Thr
 340 345 350
 Glu Ile Tyr Thr Glu Asp Asn Phe Val Lys Phe Phe Lys Val Leu Asn
 355 360 365
 Arg Lys Thr Tyr Leu Asn Phe Asp Lys Ala Val Phe Lys Ile Asn Ile
 370 375 380
 Val Pro Lys Val Asn Tyr Thr Ile Tyr Asp Gly Phe Asn Leu Arg Asn
 385 390 395 400
 Thr Asn Leu Ala Ala Asn Phe Asn Gly Gln Asn Thr Glu Ile Asn Asn
 405 410 415
 Met Asn Phe Thr Lys Leu Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Phe Tyr
 420 425 430
 Lys Leu Leu Cys Val Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
 435 440 445
 Gly Gly Gly Gly Ser Ala Asp Asp Asp Asp Lys Gly Trp Thr Leu Asn
 450 455 460
 Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Pro His Ala Val Ala Leu Ala Gly Gly
 465 470 475 480
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Leu Val
 485 490 495
 Leu Gln Cys Ile Lys Val Asn Asn Trp Asp Leu Phe Phe Ser Pro Ser
 500 505 510
 Glu Asp Asn Phe Thr Asn Asp Leu Asn Lys Gly Glu Glu Ile Thr Ser
 515 520 525

Asp Thr Asn Ile Glu Ala Ala Glu Glu Asn Ile Ser Leu Asp Leu Ile
 530 535 540
 Gln Gln Tyr Tyr Leu Thr Phe Asn Phe Asp Asn Glu Pro Glu Asn Ile
 545 550 555
 Ser Ile Glu Asn Leu Ser Ser Asp Ile Ile Gly Gln Leu Glu Leu Met
 565 570
 Pro Asn Ile Glu Arg Phe Pro Asn Gly Lys Lys Tyr Glu Leu Asp Lys
 580 585 590
 Tyr Thr Met Phe His Tyr Leu Arg Ala Gln Glu Phe Glu His Gly Lys
 595 600 605
 Ser Arg Ile Ala Leu Thr Asn Ser Val Asn Glu Ala Leu Leu Asn Pro
 610 615 620
 Ser Arg Val Tyr Thr Phe Phe Ser Ser Asp Tyr Val Lys Lys Val Asn
 625 630 635
 Lys Ala Thr Glu Ala Ala Met Phe Leu Gly Trp Val Glu Gln Leu Val
 645 650 655
 Tyr Asp Phe Thr Asp Glu Thr Ser Glu Val Ser Thr Thr Asp Lys Ile
 660 665 670
 Ala Asp Ile Thr Ile Ile Ile Pro Tyr Ile Gly Pro Ala Leu Asn Ile
 675 680 685
 Gly Asn Met Leu Tyr Lys Asp Asp Phe Val Gly Ala Leu Ile Phe Ser
 690 695 700
 Gly Ala Val Ile Leu Leu Glu Phe Ile Pro Glu Ile Ala Ile Pro Val
 705 710 715 720
 Leu Gly Thr Phe Ala Leu Val Ser Tyr Ile Ala Asn Lys Val Leu Thr
 725 730 735
 Val Gln Thr Ile Asp Asn Ala Leu Ser Lys Arg Asn Glu Lys Trp Asp
 740 745 750
 Glu Val Tyr Lys Tyr Ile Val Thr Asn Trp Leu Ala Lys Val Asn Thr
 755 760 765
 Gln Ile Asp Leu Ile Arg Lys Lys Met Lys Glu Ala Leu Glu Asn Gln
 770 775 780
 Ala Glu Ala Thr Lys Ala Ile Ile Asn Tyr Gln Tyr Asn Gln Tyr Thr
 785 790 795 800
 Glu Glu Glu Lys Asn Asn Ile Asn Phe Asn Ile Asp Asp Leu Ser Ser

805 810 815
 Lys Leu Asn Glu Ser Ile Asn Lys Ala Met Ile Asn Ile Asn Lys Phe
 820 825 830
 Leu Asn Gln Cys Ser Val Ser Tyr Leu Met Asn Ser Met Ile Pro Tyr
 835 840 845
 Gly Val Lys Arg Leu Glu Asp Phe Asp Ala Ser Leu Lys Asp Ala Leu
 850 855 860
 Leu Lys Tyr Ile Tyr Asp Asn Arg Gly Thr Leu Ile Gly Gln Val Asp
 865 870 875 880
 Arg Leu Lys Asp Lys Val Asn Asn Thr Leu Ser Thr Asp Ile Pro Phe
 885 890 895
 Gln Leu Ser Lys Tyr Val Asp Asn Gln Arg Leu Leu Ser Thr Leu Glu
 900 905 910
 Ala Leu Ala Ser Gly His His His His His His
 915 920

<210> 11
 <211> 912
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia sintética

<400> 11

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

ES 2 632 470 T3

Leu Leu Thr Ser Ile Val Arg Gly Ile Pro Phe Trp Gly Gly Ser Thr
 115 120 125
 Ile Asp Thr Glu Leu Lys Val Ile Asp Thr Asn Cys Ile Asn Val Ile
 130 135 140
 Gln Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Glu Glu Leu Asn Leu Val Ile Ile
 145 150 155 160
 Gly Pro Ser Ala Asp Ile Ile Gln Phe Glu Cys Lys Ser Phe Gly His
 165 170 175
 Glu Val Leu Asn Leu Thr Arg Asn Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Tyr Ile
 180 185 190
 Arg Phe Ser Pro Asp Phe Thr Phe Gly Phe Glu Glu Ser Leu Glu Val
 195 200 205
 Asp Thr Asn Pro Leu Leu Gly Ala Gly Lys Phe Ala Thr Asp Pro Ala
 210 215 220
 Val Thr Leu Ala His Glu Leu Ile His Ala Gly His Arg Leu Tyr Gly
 225 230 235 240
 Ile Ala Ile Asn Pro Asn Arg Val Phe Lys Val Asn Thr Asn Ala Tyr
 245 250 255
 Tyr Glu Met Ser Gly Leu Glu Val Ser Phe Glu Glu Leu Arg Thr Phe
 260 265 270
 Gly Gly His Asp Ala Lys Phe Ile Asp Ser Leu Gln Glu Asn Glu Phe
 275 280 285
 Arg Leu Tyr Tyr Tyr Asn Lys Phe Lys Asp Ile Ala Ser Thr Leu Asn
 290 295 300
 Lys Ala Lys Ser Ile Val Gly Thr Thr Ala Ser Leu Gln Tyr Met Lys
 305 310 315 320
 Asn Val Phe Lys Glu Lys Tyr Leu Leu Ser Glu Asp Thr Ser Gly Lys
 325 330 335
 Phe Ser Val Asp Lys Leu Lys Phe Asp Lys Leu Tyr Lys Met Leu Thr
 340 345 350
 Glu Ile Tyr Thr Glu Asp Asn Phe Val Lys Phe Phe Lys Val Leu Asn
 355 360 365
 Arg Lys Thr Tyr Leu Asn Phe Asp Lys Ala Val Phe Lys Ile Asn Ile
 370 375 380
 Val Pro Lys Val Asn Tyr Thr Ile Tyr Asp Gly Phe Asn Leu Arg Asn

ES 2 632 470 T3

385		390		395		400
Thr	Asn	Leu	Ala	Ala	Asn	Asn
			405			410
						415
Met	Asn	Phe	Thr	Lys	Leu	Lys
			420			425
						430
Lys	Leu	Leu	Cys	Val	Asp	Gly
		435				440
						445
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala	Asp
	450				455	
						460
Ser	Ala	Gly	Tyr	Leu	Leu	Gly
465				470		475
						480
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
			485			490
						495
Leu	Gln	Cys	Ile	Lys	Val	Asn
			500			505
						510
Glu	Asp	Asn	Phe	Thr	Asn	Asp
		515				520
						525
Asp	Thr	Asn	Ile	Glu	Ala	Ala
	530				535	
						540
Gln	Gln	Tyr	Tyr	Leu	Thr	Phe
545				550		555
						560
Ser	Ile	Glu	Asn	Leu	Ser	Ser
			565			570
						575
Pro	Asn	Ile	Glu	Arg	Phe	Pro
			580			585
						590
Tyr	Thr	Met	Phe	His	Tyr	Leu
		595			600	
						605
Ser	Arg	Ile	Ala	Leu	Thr	Asn
	610					615
						620
Ser	Arg	Val	Tyr	Thr	Phe	Phe
625					630	
						635
Lys	Ala	Thr	Glu	Ala	Ala	Met
			645			650
						655
Tyr	Asp	Phe	Thr	Asp	Glu	Thr
			660			665
						670

ES 2 632 470 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 12

<211> 2745

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

10

ES 2 632 470 T3

<400> 12

catatgggat ccatggagtt cgttaacaaa cagttcaact ataaagaccc agttaacggt	60
gttgacattg cttacatcaa aatcccgaac gctggccaga tgcagccggt aaaggcattc	120
aaaatccaca acaaaatctg ggttatcccc gaacgtgata cctttactaa cccggaagaa	180
ggtgacctga acccgccacc ggaagcgaaa caggtgccgg tatcttacta tgactccacc	240
tacctgtcta ccgataacga aaaggacaac tacctgaaag gtgttactaa actgttcgag	300
cgtatttact ccaccgacct gggccgtatg ctgctgacta gcacgttcg cggtatcccc	360
ttctggggcg gttctaccat cgataccgaa ctgaaagtaa tcgacactaa ctgcatcaac	420
gttattcagc cggacgggtc ctatcgttcc gaagaactga acctgggtgat catcggtccc	480
tctgctgata tcatccagtt cgagtgtgag agctttggtc acgaagttct gaacctcacc	540
cgtaacggct acggttccac tcagtacatc cgtttctctc cggacttcac cttcggtttt	600
gaagaatccc tggaagtaga cacgaacca ctgctgggcg ctggtaaatt cgcaactgat	660
cctgcggtta ccctgggtca cgaactgatt catgcaggcc accgcctgta cggtatcgcc	720
atcaatccga accgtgtctt caaagttaac accaacgcgt attacgagat gtccgggtctg	780
gaagttagct tcgaagaact gcgtactttt ggcggtcacg acgctaaatt catcgactct	840
ctgcaagaaa acgagttccg tctgtactac tataacaagt tcaaagatat cgcattccacc	900
ctgaacaaa cgaatccat cgtgggtacc actgcttctc tccagtacat gaagaacgtt	960
tttaagaaa aatacctgct cagcgaagac acctccggca aattctctgt agacaagttg	1020
aaattcgata aactttacaa aatgctgact gaaatttaca ccgaagacaa cttcggttaag	1080
ttcttttaag ttctgaaccg caaaacctat ctgaacttcg acaaggcagt attcaaaatc	1140
aacatcgtgc cgaaagttaa ctacactatc tacgatggtt tcaacctgcg taacaccaac	1200
ctggctgcta attttaacgg ccagaacacg gaaatcaaca acatgaactt cacaaaactg	1260
aaaaacttca ctggtctgtt cgagttttac aagctgctgt gcgtcgacgg cgggtggcgg	1320
agcgcagacg atgacgataa aggttggacc ctgaactctg ctggttacct gctgggtccg	1380
cacgctgttg cgctagcggg cgggtggcgg agcggcggtg gcggtagcgg cgggtggcgg	1440
agcgcactag tgctgcagtg tatcaagggt aacaactggg atttattctt cagcccagat	1500
gaagacaact tcaccaacga cctgaacaaa ggtgaagaaa tcacctcaga tactaacatc	1560
gaagcagccg aagaaaacat ctgctggac ctgatccagc agtactacct gacctttaat	1620
ttcgacaacg agccggaaaa cttttctatc gaaaacctga gctctgatat catcggtccag	1680
ctggaactga tgccgaacat cgaacgtttc ccaaaggta aaaagtacga gctggacaaa	1740
tatacatgt tccactacct gcgcgcgcag gaatttgaac acggcaaatc ccgtatcgca	1800
ctgactaact ccgttaacga agctctgctc aaccgctccc gtgtatacac cttcttctct	1860
agcgactacg tgaaaaaggt caacaaagcg actgaagctg caatgttctt ggggtgggtt	1920
gaacagcttg tttatgattt taccgacgag acgtccgaag tatctactac cgacaaaatt	1980
gcggatatca ctatcatcat cccgtacatc ggtccggctc tgaacattgg caacatgctg	2040

ES 2 632 470 T3

tacaaagacg acttcgttgg cgcactgacg ttctccggtg cggatgacct gctggagttc 2100
atcccggaaa tcgccatccc ggtactgggc acctttgctc tggtttctta cattgcaaac 2160
aaggtttctga ctgtacaaac catcgacaac gcgctgagca aacgtaacga aaaatgggat 2220
gaagttttaca aatatatcgt gaccaactgg ctggctaagg ttaatactca gatcgacctc 2280
atccgcaaaa aaatgaaaga agcactggaa aaccaggcgg aagctaccaa ggcaatcatt 2340
aactaccagt acaaccagta caccgaggaa gaaaaaaca acatcaactt caacatcgac 2400
gatctgtcct ctaaaactgaa cgaatccatc aacaaagcta tgatcaacat caacaagttc 2460
ctgaaccagt gctctgtaag ctatctgatg aactccatga tcccgtacgg tgttaaactg 2520
ctggaggact tcgatgcgct tctgaaagac gccctgctga aatacattta cgacaaccgt 2580
ggcactctga tcggtcaggt tgatcgtctg aaggacaaag tgaacaatac cttatcgacc 2640
gacatccctt ttcagctcag taaatatgtc gataaccaac gccttttgtc cactctagaa 2700
gcactagcga gtgggcacca tcaccatcac cattaatgaa agctt 2745

<210> 13
<211> 910
5 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
10 <223> Secuencia sintética

<400> 13

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

ES 2 632 470 T3

130					135					140					
Gly 145	Ser	Tyr	Arg	Ser	Glu 150	Glu	Leu	Asn	Leu	Val 155	Ile	Ile	Gly	Pro	Ser 160
Ala	Asp	Ile	Ile	Gln 165	Phe	Glu	Cys	Lys	Ser 170	Phe	Gly	His	Glu	Val 175	Leu
Asn	Leu	Thr	Arg 180	Asn	Gly	Tyr	Gly	Ser 185	Thr	Gln	Tyr	Ile	Arg	Phe	Ser 190
Pro	Asp	Phe 195	Thr	Phe	Gly	Phe	Glu 200	Glu	Ser	Leu	Glu	Val 205	Asp	Thr	Asn
Pro	Leu 210	Leu	Gly	Ala	Gly	Lys 215	Phe	Ala	Thr	Asp	Pro 220	Ala	Val	Thr	Leu
Ala 225	His	Glu	Leu	Ile	His 230	Ala	Gly	His	Arg	Leu 235	Tyr	Gly	Ile	Ala	Ile 240
Asn	Pro	Asn	Arg	Val 245	Phe	Lys	Val	Asn	Thr 250	Asn	Ala	Tyr	Tyr	Glu 255	Met
Ser	Gly	Leu	Glu 260	Val	Ser	Phe	Glu	Glu 265	Leu	Arg	Thr	Phe	Gly 270	Gly	His
Asp	Ala	Lys 275	Phe	Ile	Asp	Ser	Leu 280	Gln	Glu	Asn	Glu	Phe 285	Arg	Leu	Tyr
Tyr 290	Tyr	Asn	Lys	Phe	Lys	Asp 295	Ile	Ala	Ser	Thr	Leu 300	Asn	Lys	Ala	Lys
Ser 305	Ile	Val	Gly	Thr	Thr 310	Ala	Ser	Leu	Gln	Tyr 315	Met	Lys	Asn	Val	Phe 320
Lys	Glu	Lys	Tyr	Leu 325	Leu	Ser	Glu	Asp	Thr 330	Ser	Gly	Lys	Phe	Ser 335	Val
Asp	Lys	Leu	Lys 340	Phe	Asp	Lys	Leu	Tyr 345	Lys	Met	Leu	Thr	Glu 350	Ile	Tyr
Thr	Glu 355	Asn	Phe	Val	Lys	Phe 360	Phe	Lys	Val	Leu	Asn 365	Arg	Lys	Thr	
Tyr 370	Leu	Asn	Phe	Asp	Lys	Ala 375	Val	Phe	Lys	Ile	Asn 380	Ile	Val	Pro	Lys
Val 385	Asn	Tyr	Thr	Ile	Tyr 390	Asp	Gly	Phe	Asn	Leu 395	Arg	Asn	Thr	Asn	Leu 400
Ala	Ala	Asn	Phe	Asn 405	Gly	Gln	Asn	Thr	Glu 410	Ile	Asn	Asn	Met	Asn 415	Phe

Thr Lys Leu Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Phe Tyr Lys Leu Leu
 420 425 430
 Cys Val Asp Gly Gly Gly Gly Ser Ala Asp Asp Asp Asp Lys Gly Trp
 435 440 445
 Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Pro His Ala Val Ala Leu
 450 455 460
 Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 465 470 475 480
 Ala Leu Val Leu Gln Cys Ile Lys Val Asn Asn Trp Asp Leu Phe Phe
 485 490 495
 Ser Pro Ser Glu Asp Asn Phe Thr Asn Asp Leu Asn Lys Gly Glu Glu
 500 505 510
 Ile Thr Ser Asp Thr Asn Ile Glu Ala Ala Glu Glu Asn Ile Ser Leu
 515 520 525
 Asp Leu Ile Gln Gln Tyr Tyr Leu Thr Phe Asn Phe Asp Asn Glu Pro
 530 535 540
 Glu Asn Ile Ser Ile Glu Asn Leu Ser Ser Asp Ile Ile Gly Gln Leu
 545 550 555 560
 Glu Leu Met Pro Asn Ile Glu Arg Phe Pro Asn Gly Lys Lys Tyr Glu
 565 570 575
 Leu Asp Lys Tyr Thr Met Phe His Tyr Leu Arg Ala Gln Glu Phe Glu
 580 585 590
 His Gly Lys Ser Arg Ile Ala Leu Thr Asn Ser Val Asn Glu Ala Leu
 595 600 605
 Leu Asn Pro Ser Arg Val Tyr Thr Phe Phe Ser Ser Asp Tyr Val Lys
 610 615 620
 Lys Val Asn Lys Ala Thr Glu Ala Ala Met Phe Leu Gly Trp Val Glu
 625 630 635 640
 Gln Leu Val Tyr Asp Phe Thr Asp Glu Thr Ser Glu Val Ser Thr Thr
 645 650 655
 Asp Lys Ile Ala Asp Ile Thr Ile Ile Ile Pro Tyr Ile Gly Pro Ala
 660 665 670
 Leu Asn Ile Gly Asn Met Leu Tyr Lys Asp Asp Phe Val Gly Ala Leu
 675 680 685

ES 2 632 470 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Thr Leu Glu Ala Leu Ala Ser Gly His His His His His
900 905 910

<210> 14
<211> 899
5 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
10 <223> Secuencia sintética

<400> 14

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

ES 2 632 470 T3

Val Asn Gly Val Asp Ile Ala Tyr Ile Lys Ile Pro Asn Ala Gly Gln
 20 25 30
 Met Gln Pro Val Lys Ala Phe Lys Ile His Asn Lys Ile Trp Val Ile
 35 40 45
 Pro Glu Arg Asp Thr Phe Thr Asn Pro Glu Glu Gly Asp Leu Asn Pro
 50 55 60
 Pro Pro Glu Ala Lys Gln Val Pro Val Ser Tyr Tyr Asp Ser Thr Tyr
 65 70 75 80
 Leu Ser Thr Asp Asn Glu Lys Asp Asn Tyr Leu Lys Gly Val Thr Lys
 85 90 95
 Leu Phe Glu Arg Ile Tyr Ser Thr Asp Leu Gly Arg Met Leu Leu Thr
 100 105 110
 Ser Ile Val Arg Gly Ile Pro Phe Trp Gly Gly Ser Thr Ile Asp Thr
 115 120 125
 Glu Leu Lys Val Ile Asp Thr Asn Cys Ile Asn Val Ile Gln Pro Asp
 130 135 140
 Gly Ser Tyr Arg Ser Glu Glu Leu Asn Leu Val Ile Ile Gly Pro Ser
 145 150 155 160
 Ala Asp Ile Ile Gln Phe Glu Cys Lys Ser Phe Gly His Glu Val Leu
 165 170 175
 Asn Leu Thr Arg Asn Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Tyr Ile Arg Phe Ser
 180 185 190
 Pro Asp Phe Thr Phe Gly Phe Glu Glu Ser Leu Glu Val Asp Thr Asn
 195 200 205
 Pro Leu Leu Gly Ala Gly Lys Phe Ala Thr Asp Pro Ala Val Thr Leu
 210 215 220
 Ala His Glu Leu Ile His Ala Gly His Arg Leu Tyr Gly Ile Ala Ile
 225 230 235 240
 Asn Pro Asn Arg Val Phe Lys Val Asn Thr Asn Ala Tyr Tyr Glu Met
 245 250 255
 Ser Gly Leu Glu Val Ser Phe Glu Glu Leu Arg Thr Phe Gly Gly His
 260 265 270
 Asp Ala Lys Phe Ile Asp Ser Leu Gln Glu Asn Glu Phe Arg Leu Tyr
 275 280 285

ES 2 632 470 T3

Tyr Tyr Asn Lys Phe Lys Asp Ile Ala Ser Thr Leu Asn Lys Ala Lys
 290 295 300
 Ser Ile Val Gly Thr Thr Ala Ser Leu Gln Tyr Met Lys Asn Val Phe
 305 310 315 320
 Lys Glu Lys Tyr Leu Leu Ser Glu Asp Thr Ser Gly Lys Phe Ser Val
 325 330 335
 Asp Lys Leu Lys Phe Asp Lys Leu Tyr Lys Met Leu Thr Glu Ile Tyr
 340 345 350
 Thr Glu Asp Asn Phe Val Lys Phe Phe Lys Val Leu Asn Arg Lys Thr
 355 360 365
 Tyr Leu Asn Phe Asp Lys Ala Val Phe Lys Ile Asn Ile Val Pro Lys
 370 375 380
 Val Asn Tyr Thr Ile Tyr Asp Gly Phe Asn Leu Arg Asn Thr Asn Leu
 385 390 395 400
 Ala Ala Asn Phe Asn Gly Gln Asn Thr Glu Ile Asn Asn Met Asn Phe
 405 410 415
 Thr Lys Leu Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Phe Tyr Lys Leu Leu
 420 425 430
 Cys Val Asp Gly Gly Gly Gly Ser Ala Asp Asp Asp Asp Lys Gly Trp
 435 440 445
 Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Pro His Ala Val Ala Leu
 450 455 460
 Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 465 470 475 480
 Ala Leu Val Leu Gln Cys Ile Lys Val Asn Asn Trp Asp Leu Phe Phe
 485 490 495
 Ser Pro Ser Glu Asp Asn Phe Thr Asn Asp Leu Asn Lys Gly Glu Glu
 500 505 510
 Ile Thr Ser Asp Thr Asn Ile Glu Ala Ala Glu Glu Asn Ile Ser Leu
 515 520 525
 Asp Leu Ile Gln Gln Tyr Tyr Leu Thr Phe Asn Phe Asp Asn Glu Pro
 530 535 540
 Glu Asn Ile Ser Ile Glu Asn Leu Ser Ser Asp Ile Ile Gly Gln Leu
 545 550 555 560

ES 2 632 470 T3

Glu Leu Met Pro Asn Ile Glu Arg Phe Pro Asn Gly Lys Lys Tyr Glu
 565 570 575
 Leu Asp Lys Tyr Thr Met Phe His Tyr Leu Arg Ala Gln Glu Phe Glu
 580 585 590
 His Gly Lys Ser Arg Ile Ala Leu Thr Asn Ser Val Asn Glu Ala Leu
 595 600 605
 Leu Asn Pro Ser Arg Val Tyr Thr Phe Phe Ser Ser Asp Tyr Val Lys
 610 615 620
 Lys Val Asn Lys Ala Thr Glu Ala Ala Met Phe Leu Gly Trp Val Glu
 625 630 635 640
 Gln Leu Val Tyr Asp Phe Thr Asp Glu Thr Ser Glu Val Ser Thr Thr
 645 650 655
 Asp Lys Ile Ala Asp Ile Thr Ile Ile Ile Pro Tyr Ile Gly Pro Ala
 660 665 670
 Leu Asn Ile Gly Asn Met Leu Tyr Lys Asp Asp Phe Val Gly Ala Leu
 675 680 685
 Ile Phe Ser Gly Ala Val Ile Leu Leu Glu Phe Ile Pro Glu Ile Ala
 690 695 700
 Ile Pro Val Leu Gly Thr Phe Ala Leu Val Ser Tyr Ile Ala Asn Lys
 705 710 715 720
 Val Leu Thr Val Gln Thr Ile Asp Asn Ala Leu Ser Lys Arg Asn Glu
 725 730 735
 Lys Trp Asp Glu Val Tyr Lys Tyr Ile Val Thr Asn Trp Leu Ala Lys
 740 745 750
 Val Asn Thr Gln Ile Asp Leu Ile Arg Lys Lys Met Lys Glu Ala Leu
 755 760 765
 Glu Asn Gln Ala Glu Ala Thr Lys Ala Ile Ile Asn Tyr Gln Tyr Asn
 770 775 780
 Gln Tyr Thr Glu Glu Glu Lys Asn Asn Ile Asn Phe Asn Ile Asp Asp
 785 790 795 800
 Leu Ser Ser Lys Leu Asn Glu Ser Ile Asn Lys Ala Met Ile Asn Ile
 805 810 815
 Asn Lys Phe Leu Asn Gln Cys Ser Val Ser Tyr Leu Met Asn Ser Met
 820 825 830
 Ile Pro Tyr Gly Val Lys Arg Leu Glu Asp Phe Asp Ala Ser Leu Lys

ES 2 632 470 T3

835 840 845

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

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

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

Thr Leu Asp

<210> 15
<211> 2787
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 15

catatgggat ccatggagtt cgtaa caaaa cagttcaact ataaagaccc agttaacggt 60
gttgacattg cttacatcaa aatcccgaac gctggccaga tgcagccggt aaaggcattc 120
aaaatccaca acaaaatctg gggttatccc gaacgtgata cctttactaa cccggaagaa 180
ggtgacctga acccgccacc ggaagcgaaa caggtgccgg tatcttacta tgactccacc 240
tacctgtcta ccgataacga aaaggacaac tacctgaaag gtgttactaa actgttcgag 300
cgtatttact ccaccgacct gggccgtatg ctgctgacta gcatcgttcg cggtatcccg 360
ttctggggcg gttctaccat cgataccgaa ctgaaagtaa tcgacactaa ctgcatcaac 420
gttattcagc cggacgggtc ctatcggttc gaagaactga acctggtgat catcgccccg 480
tctgctgata tcatccagtt cgagtgttaag agctttggtc acgaagtctt gaacctcacc 540
cgtaacggct acggttcac tcagtacatc cgtttctctc cggacttcac cttegggttt 600
gaagaatccc tggaagtaga cacgaaccca ctgctggcg ctggtaaatt cgcaactgat 660
cctgcggtta ccctggctca cgaactgatt catgcaggcc accgcctgta cggatatcgcc 720
atcaatccga accgtgtctt caaagttaac accaagcgtg attacgagat gtccgggtctg 780
gaagtttagct tcgaagaact gcgtactttt ggcggtcacg acgctaaatt catcgactct 840
ctgcaagaaa acgagtccg tctgtactac tataacaagt tcaaagatat cgcattccacc 900
ctgaacaaa cgaatccat cgtgggtacc actgcttctc tccagtacat gaagaacggt 960
tttaagaaa aatactgct cagcgaagac acctccggca aattctctgt agacaagttg 1020
aaattcgata aactttacaa aatgctgact gaaatttaca ccgaagacaa cttcgttaag 1080
ttctttaaag ttctgaaccg caaaacctat ctgaacttcg acaaggcagt attcaaaatc 1140
aacatcgctc cgaaggttaa ctacactatc tacgatggtt tcaacctgcg taacaccaac 1200
ctggctgcta attttaacgg ccagaacacg gaaatcaaca acatgaactt caaaaactg 1260

ES 2 632 470 T3

```

aaaaacttca ctggtctgtt cgagttttac aagctgctgt gcgtcgacgg cgggtggcgg 1320
agcgcagacg atgacgataa aggttggacc ctgaactctg ctggttacct gctgggtccg 1380
cacgctgttg gtaaccaccg ttctttctct gacctgaacg gtctgacctc tgcgctagcg 1440
ggcgggtggc gtagcggcgg tggcggtagc ggcgggtggc gtagcgact agtgctgcag 1500
tgtatcaagg ttaacaactg ggatttattc ttcagcccga gtgaagacaa cttcaccaac 1560
gacctgaaca aaggtgaaga aatcacctca gatactaaca tcgaagcagc cgaagaaaac 1620
atctcgctgg acctgatcca gcagtactac ctgaccttta atttcgacaa cgagccggaa 1680
aacatttcta tcgaaaacct gagctctgat atcatcggcc agctggaact gatgccgaac 1740
atcgaacgtt tcccaaacgg taaaaagta gagctggaca aatataccat gttccactac 1800
ctgcgcgcgc aggaatttga acacggcaaa tcccgatcg cactgactaa ctccgttaac 1860
gaagctctgc tcaaccgctc ccgtgtatac accttcttct ctacgcacta cgtgaaaaag 1920
gtcaacaaag cgactgaagc tgcaatgtt ttgggttggg ttgaacagct tgtttatgat 1980
tttaccgacg agacgtccga agtatctact accgacaaaa ttgcggatat cactatcatc 2040
atcccgta caaggtccgc tctgaacatt ggcaacatgc tgtacaaaga cgacttcgtt 2100
ggcgactga tcttctccg tgcggtgatc ctgctggagt tcatccgga aatcgccatc 2160
ccggtactgg gcacctttgc tctggtttct tacattgcaa acaaggttct gactgtacaa 2220
accatcgaca acgcgtgag caaacgtaac gaaaaatggg atgaagtta caaatatc 2280
gtgaccaact ggctggctaa ggttaatact cagatcgacc tcatccgaa aaaaatgaaa 2340
gaagcactgg aaaaccaggc ggaagctacc aaggcaatca ttaactacca gtacaaccag 2400
tacaccgagg aagaaaaaaa caacatcaac ttcaacatcg acgatctgtc ctctaaactg 2460
aacgaatcca tcaacaaagc tatgatcaac atcaacaagt tcctgaacca gtgctctgta 2520
agctatctga tgaactccat gatcccgta ggtgttaaac gtctggagga cttcgatgcg 2580
tctctgaaag acgccctgct gaaatacatt tacgacaacc gtggcactct gatcggtcag 2640
gttgatcgtc tgaaggacaa agtgaacaat accttatcga ccgacatccc ttttcagctc 2700
agtaaataatg tcgataacca acgccttttg tccactctag aagcactagc gagtgggcac 2760
catcaccatc accattaatg aaagctt 2787

```

<210> 16
 <211> 924
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia sintética

<400> 16

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

Val Asn Gly Val Asp Ile Ala Tyr Ile Lys Ile Pro Asn Ala Gly Gln

ES 2 632 470 T3

20										25					30				
Met	Gln	Pro	Val	Lys	Ala	Phe	Lys	Ile	His	Asn	Lys	Ile	Trp	Val	Ile				
		35					40					45							
Pro	Glu	Arg	Asp	Thr	Phe	Thr	Asn	Pro	Glu	Glu	Gly	Asp	Leu	Asn	Pro				
	50					55					60								
Pro	Pro	Glu	Ala	Lys	Gln	Val	Pro	Val	Ser	Tyr	Tyr	Asp	Ser	Thr	Tyr				
	65				70					75					80				
Leu	Ser	Thr	Asp	Asn	Glu	Lys	Asp	Asn	Tyr	Leu	Lys	Gly	Val	Thr	Lys				
				85					90					95					
Leu	Phe	Glu	Arg	Ile	Tyr	Ser	Thr	Asp	Leu	Gly	Arg	Met	Leu	Leu	Thr				
			100					105					110						
Ser	Ile	Val	Arg	Gly	Ile	Pro	Phe	Trp	Gly	Gly	Ser	Thr	Ile	Asp	Thr				
		115					120					125							
Glu	Leu	Lys	Val	Ile	Asp	Thr	Asn	Cys	Ile	Asn	Val	Ile	Gln	Pro	Asp				
	130					135					140								
Gly	Ser	Tyr	Arg	Ser	Glu	Glu	Leu	Asn	Leu	Val	Ile	Ile	Gly	Pro	Ser				
	145				150					155					160				
Ala	Asp	Ile	Ile	Gln	Phe	Glu	Cys	Lys	Ser	Phe	Gly	His	Glu	Val	Leu				
				165					170					175					
Asn	Leu	Thr	Arg	Asn	Gly	Tyr	Gly	Ser	Thr	Gln	Tyr	Ile	Arg	Phe	Ser				
			180					185					190						
Pro	Asp	Phe	Thr	Phe	Gly	Phe	Glu	Glu	Ser	Leu	Glu	Val	Asp	Thr	Asn				
		195					200					205							
Pro	Leu	Leu	Gly	Ala	Gly	Lys	Phe	Ala	Thr	Asp	Pro	Ala	Val	Thr	Leu				
	210					215					220								
Ala	His	Glu	Leu	Ile	His	Ala	Gly	His	Arg	Leu	Tyr	Gly	Ile	Ala	Ile				
	225				230					235					240				
Asn	Pro	Asn	Arg	Val	Phe	Lys	Val	Asn	Thr	Asn	Ala	Tyr	Tyr	Glu	Met				
				245					250					255					
Ser	Gly	Leu	Glu	Val	Ser	Phe	Glu	Glu	Leu	Arg	Thr	Phe	Gly	Gly	His				
		260						265					270						
Asp	Ala	Lys	Phe	Ile	Asp	Ser	Leu	Gln	Glu	Asn	Glu	Phe	Arg	Leu	Tyr				
		275					280					285							
Tyr	Tyr	Asn	Lys	Phe	Lys	Asp	Ile	Ala	Ser	Thr	Leu	Asn	Lys	Ala	Lys				
	290					295					300								

ES 2 632 470 T3

Ser Ile Val Gly Thr Thr Ala Ser Leu Gln Tyr Met Lys Asn Val Phe
 305 310 315 320
 Lys Glu Lys Tyr Leu Leu Ser Glu Asp Thr Ser Gly Lys Phe Ser Val
 325 330 335
 Asp Lys Leu Lys Phe Asp Lys Leu Tyr Lys Met Leu Thr Glu Ile Tyr
 340 345 350
 Thr Glu Asp Asn Phe Val Lys Phe Phe Lys Val Leu Asn Arg Lys Thr
 355 360 365
 Tyr Leu Asn Phe Asp Lys Ala Val Phe Lys Ile Asn Ile Val Pro Lys
 370 375 380
 Val Asn Tyr Thr Ile Tyr Asp Gly Phe Asn Leu Arg Asn Thr Asn Leu
 385 390 395 400
 Ala Ala Asn Phe Asn Gly Gln Asn Thr Glu Ile Asn Asn Met Asn Phe
 405 410 415
 Thr Lys Leu Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Phe Tyr Lys Leu Leu
 420 425 430
 Cys Val Asp Gly Gly Gly Gly Ser Ala Asp Asp Asp Asp Lys Gly Trp
 435 440 445
 Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Pro His Ala Val Gly Asn
 450 455 460
 His Arg Ser Phe Ser Asp Leu Asn Gly Leu Thr Ser Ala Leu Ala Gly
 465 470 475 480
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu
 485 490 495
 Val Leu Gln Cys Ile Lys Val Asn Asn Trp Asp Leu Phe Phe Ser Pro
 500 505 510
 Ser Glu Asp Asn Phe Thr Asn Asp Leu Asn Lys Gly Glu Glu Ile Thr
 515 520 525
 Ser Asp Thr Asn Ile Glu Ala Ala Glu Glu Asn Ile Ser Leu Asp Leu
 530 535 540
 Ile Gln Gln Tyr Tyr Leu Thr Phe Asn Phe Asp Asn Glu Pro Glu Asn
 545 550 555 560
 Ile Ser Ile Glu Asn Leu Ser Ser Asp Ile Ile Gly Gln Leu Glu Leu
 565 570 575

ES 2 632 470 T3

Met Pro Asn Ile Glu Arg Phe Pro Asn Gly Lys Lys Tyr Glu Leu Asp
 580 585 590
 Lys Tyr Thr Met Phe His Tyr Leu Arg Ala Gln Glu Phe Glu His Gly
 595 600 605
 Lys Ser Arg Ile Ala Leu Thr Asn Ser Val Asn Glu Ala Leu Leu Asn
 610 615 620
 Pro Ser Arg Val Tyr Thr Phe Phe Ser Ser Asp Tyr Val Lys Lys Val
 625 630 635 640
 Asn Lys Ala Thr Glu Ala Ala Met Phe Leu Gly Trp Val Glu Gln Leu
 645 650 655
 Val Tyr Asp Phe Thr Asp Glu Thr Ser Glu Val Ser Thr Thr Asp Lys
 660 665 670
 Ile Ala Asp Ile Thr Ile Ile Ile Pro Tyr Ile Gly Pro Ala Leu Asn
 675 680 685
 Ile Gly Asn Met Leu Tyr Lys Asp Asp Phe Val Gly Ala Leu Ile Phe
 690 695 700
 Ser Gly Ala Val Ile Leu Leu Glu Phe Ile Pro Glu Ile Ala Ile Pro
 705 710 715 720
 Val Leu Gly Thr Phe Ala Leu Val Ser Tyr Ile Ala Asn Lys Val Leu
 725 730 735
 Thr Val Gln Thr Ile Asp Asn Ala Leu Ser Lys Arg Asn Glu Lys Trp
 740 745 750
 Asp Glu Val Tyr Lys Tyr Ile Val Thr Asn Trp Leu Ala Lys Val Asn
 755 760 765
 Thr Gln Ile Asp Leu Ile Arg Lys Lys Met Lys Glu Ala Leu Glu Asn
 770 775 780
 Gln Ala Glu Ala Thr Lys Ala Ile Ile Asn Tyr Gln Tyr Asn Gln Tyr
 785 790 795 800
 Thr Glu Glu Glu Lys Asn Asn Ile Asn Phe Asn Ile Asp Asp Leu Ser
 805 810 815
 Ser Lys Leu Asn Glu Ser Ile Asn Lys Ala Met Ile Asn Ile Asn Lys
 820 825 830
 Phe Leu Asn Gln Cys Ser Val Ser Tyr Leu Met Asn Ser Met Ile Pro
 835 840 845

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

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

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

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

Glu Ala Leu Ala Ser Gly His His His His His His
915 920

<210> 17

<211> 913

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

10

<400> 17

ES 2 632 470 T3

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

ES 2 632 470 T3

Ala Asp Ile Ile Gln Phe Glu Cys Lys Ser Phe Gly His Glu Val Leu
 165 170 175
 Asn Leu Thr Arg Asn Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Tyr Ile Arg Phe Ser
 180 185 190
 Pro Asp Phe Thr Phe Gly Phe Glu Glu Ser Leu Glu Val Asp Thr Asn
 195 200 205
 Pro Leu Leu Gly Ala Gly Lys Phe Ala Thr Asp Pro Ala Val Thr Leu
 210 215 220
 Ala His Glu Leu Ile His Ala Gly His Arg Leu Tyr Gly Ile Ala Ile
 225 230 235 240
 Asn Pro Asn Arg Val Phe Lys Val Asn Thr Asn Ala Tyr Tyr Glu Met
 245 250 255
 Ser Gly Leu Glu Val Ser Phe Glu Glu Leu Arg Thr Phe Gly Gly His
 260 265 270
 Asp Ala Lys Phe Ile Asp Ser Leu Gln Glu Asn Glu Phe Arg Leu Tyr
 275 280 285
 Tyr Tyr Asn Lys Phe Lys Asp Ile Ala Ser Thr Leu Asn Lys Ala Lys
 290 295 300
 Ser Ile Val Gly Thr Thr Ala Ser Leu Gln Tyr Met Lys Asn Val Phe
 305 310 315 320
 Lys Glu Lys Tyr Leu Leu Ser Glu Asp Thr Ser Gly Lys Phe Ser Val
 325 330 335
 Asp Lys Leu Lys Phe Asp Lys Leu Tyr Lys Met Leu Thr Glu Ile Tyr
 340 345 350
 Thr Glu Asp Asn Phe Val Lys Phe Phe Lys Val Leu Asn Arg Lys Thr
 355 360 365
 Tyr Leu Asn Phe Asp Lys Ala Val Phe Lys Ile Asn Ile Val Pro Lys
 370 375 380
 Val Asn Tyr Thr Ile Tyr Asp Gly Phe Asn Leu Arg Asn Thr Asn Leu
 385 390 395 400
 Ala Ala Asn Phe Asn Gly Gln Asn Thr Glu Ile Asn Asn Met Asn Phe
 405 410 415
 Thr Lys Leu Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Phe Tyr Lys Leu Leu
 420 425 430

ES 2 632 470 T3

Cys Val Asp Gly Gly Gly Gly Ser Ala Asp Asp Asp Asp Lys Gly Trp
 435 440 445
 Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Pro His Ala Val Gly Asn
 450 455 460
 His Arg Ser Phe Ser Asp Leu Asn Gly Leu Thr Ser Ala Leu Ala Gly
 465 470 475 480
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu
 485 490 495
 Val Leu Gln Cys Ile Lys Val Asn Asn Trp Asp Leu Phe Phe Ser Pro
 500 505 510
 Ser Glu Asp Asn Phe Thr Asn Asp Leu Asn Lys Gly Glu Glu Ile Thr
 515 520 525
 Ser Asp Thr Asn Ile Glu Ala Ala Glu Glu Asn Ile Ser Leu Asp Leu
 530 535 540
 Ile Gln Gln Tyr Tyr Leu Thr Phe Asn Phe Asp Asn Glu Pro Glu Asn
 545 550 555 560
 Ile Ser Ile Glu Asn Leu Ser Ser Asp Ile Ile Gly Gln Leu Glu Leu
 565 570 575
 Met Pro Asn Ile Glu Arg Phe Pro Asn Gly Lys Lys Tyr Glu Leu Asp
 580 585 590
 Lys Tyr Thr Met Phe His Tyr Leu Arg Ala Gln Glu Phe Glu His Gly
 595 600 605
 Lys Ser Arg Ile Ala Leu Thr Asn Ser Val Asn Glu Ala Leu Leu Asn
 610 615 620
 Pro Ser Arg Val Tyr Thr Phe Phe Ser Ser Asp Tyr Val Lys Lys Val
 625 630 635 640
 Asn Lys Ala Thr Glu Ala Ala Met Phe Leu Gly Trp Val Glu Gln Leu
 645 650 655
 Val Tyr Asp Phe Thr Asp Glu Thr Ser Glu Val Ser Thr Thr Asp Lys
 660 665 670
 Ile Ala Asp Ile Thr Ile Ile Ile Pro Tyr Ile Gly Pro Ala Leu Asn
 675 680 685
 Ile Gly Asn Met Leu Tyr Lys Asp Asp Phe Val Gly Ala Leu Ile Phe
 690 695 700
 Ser Gly Ala Val Ile Leu Leu Glu Phe Ile Pro Glu Ile Ala Ile Pro

ES 2 632 470 T3

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

<210> 18
<211> 2769
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 18

ES 2 632 470 T3

catatgggat ccatgccggt taccatcaac aacttcaact acaacgaccc gatcgacaac	60
aacaacatca ttatgatgga accgccgttc gcacgtggta ccggacgtta ctacaaggct	120
tttaagatca ccgaccgtat ctggatcatc ccggaacgtt acaccttcgg ttacaaacct	180
gaggacttca acaagagtag cgggattttc aatcgtgacg tctgagagta ctatgatcca	240
gattatctga ataccaacga taagaagaac atattccttc agactatgat taaactcttc	300
aaccgtatca aaagcaaacc gtcgggtgaa aaactcctcg aaatgattat caacggtatc	360
ccgtacctcg gtgaccgtcg tgtcccgtt gaagagttca acaccaacat cgcaagcgtc	420
accgtcaaca aactcatcag caaccaggt gaagtcgaac gtaaaaaagg tatcttcgca	480
aacctcatca tcttcggtcc gggtccggtc ctcaacgaaa acgaaacct cgacatcggt	540
atccagaacc acttcgcaag ccgtgaagggt ttcggtggta tcatgcagat gaaattctgc	600
ccggaatacg tcagtgtctt caacaacgtc caggaaaaca aagggtgcaag catcttcaac	660
cgtcgtgggtt acttcagcga cccggcactc atcctcatgc atgaactcat ccacgtcctc	720
cacggtctct acggtatcaa agttgacgac ctcccgatcg tcccgaacga gaagaaattc	780
ttcatgcaga gcaccgacgc aatccagggt gaggaactct acaccttcgg tggccaagac	840
ccaagtatca taaccccgtc caccgacaaa agcatctacg acaaagtcct ccagaacttc	900
aggggtatcg tggacagact caacaaagtc ctgctctgca tcagcgaccc gaacatcaat	960
atcaacatat acaagaacaa gttcaaagac aagtacaaat tcgtcgagga cagcgaaggc	1020
aaatacagca tcgacgtaga aagtttcgac aagctctaca aaagcctcat gttcggtttc	1080
accgaaacca acatcgccga gaactacaag atcaagacaa gggcaagtta cttcagcgac	1140
agcctccgc ctgtcaaaat caagaacctc ttagacaacg agatttacac aattgaagag	1200
ggcttcaaca tcagtgacaa agacatggag aaggaataca gaggtcagaa caaggctatc	1260
aacaaacagg catacgagga gatcagcaaa gaacacctcg cagtctacaa gatccagatg	1320
tgctgcgacg gcggtggcgg tagcgcagac gatgacgata aagggtggac cctgaactct	1380
gctggttacc tgctgggtcc gcacgctgtt gcgctagcgg gcggtggcgg tagcggcgggt	1440
ggcggtagcg gcggtggcgg tagcgcacta gtgctgcagt gcacgacgt tgacaacgaa	1500
gacctgttct tcatcgctga caaaaacagc ttcagtgcg acctgagcaa aaacgaacgt	1560
atcgaataca acaccagag caactacatc gaaaacgact tcccgatcaa cgaactgatc	1620
ctggacaccg acctgataag taaaatcgaa ctgccgagcg aaaacaccga aagtctgacc	1680
gacttcaacg ttgacgttcc ggtttacgaa aaacagccgg ctatcaagaa aatcttcacc	1740
gacgaaaaca ccatcttcca gtacctgtac agccagacct tcccgttga catccgtgac	1800
atcagttctga ccagcagttt cgacgacgct ctgctgttca gcaacaaagt ttacagtttc	1860
ttcagcatgg actacatcaa aaccgctaac aaagtgtgtg aagcagggct gttcgtggt	1920
tgggttaaac agatcggtta cgaacttcgtt atcgaagcta acaaaagcaa cactatggac	1980
gcaatcgctg acatcagttt gatcgttccg tacatcggtc tggctctgaa cgttggtaac	2040
gaaaccgcta aaggtaactt tgaaaacgct ttcgagatcg ctggtgcaag catcctgctg	2100
gagttcatcc cggaactgct gatcccggtt gttggtgctt tcctgctgga aagttacatc	2160
gacaacaaaa acaagatcat caaaaccatc gacaacgctc tgaccaaacg taacgaaaaa	2220

ES 2 632 470 T3

tggagtgata	tgtacggtct	gacggttgc	cagtggctga	gcaccgtcaa	caccagttc	2280
tacaccatca	aagaaggtat	gtacaaagct	ctgaactacc	aggctcaggc	tctggaagag	2340
atcatcaa	accgttacaa	catctacagt	gagaaggaaa	agagtaacat	caacatcgac	2400
ttcaacgaca	tcaacagcaa	actgaacgaa	ggatcaacc	aggctatcga	caacatcaac	2460
aacttcatca	acggttgcag	tgtagctac	ctgatgaaga	agatgatccc	gctggctgtt	2520
gaaaaactgc	tggaacttga	caacaccctg	aaaaagaacc	tgctgaacta	catcgacgaa	2580
aacaagctgt	acctgatcgg	tagtgctgaa	tacgaaaaaa	gtaaagtga	caaatacctg	2640
aagaccatca	tgcggttcga	cctgagtatc	tacaccaacg	acaccatcct	gatcgaaatg	2700
ttcaacaaat	acaactctct	agaagcacta	gcgagtgggc	accatcacca	tcaccattaa	2760
tgaaagctt						2769

<210> 19

<211> 918

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

10

<400> 19

ES 2 632 470 T3

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

ES 2 632 470 T3

Leu Ile Ile Phe Gly Pro Gly Pro Val Leu Asn Glu Asn Glu Thr Ile
 165 170 175
 Asp Ile Gly Ile Gln Asn His Phe Ala Ser Arg Glu Gly Phe Gly Gly
 180 185 190
 Ile Met Gln Met Lys Phe Cys Pro Glu Tyr Val Ser Val Phe Asn Asn
 195 200 205
 Val Gln Glu Asn Lys Gly Ala Ser Ile Phe Asn Arg Arg Gly Tyr Phe
 210 215 220
 Ser Asp Pro Ala Leu Ile Leu Met His Glu Leu Ile His Val Leu His
 225 230 235 240
 Gly Leu Tyr Gly Ile Lys Val Asp Asp Leu Pro Ile Val Pro Asn Glu
 245 250 255
 Lys Lys Phe Phe Met Gln Ser Thr Asp Ala Ile Gln Ala Glu Glu Leu
 260 265 270
 Tyr Thr Phe Gly Gly Gln Asp Pro Ser Ile Ile Thr Pro Ser Thr Asp
 275 280 285
 Lys Ser Ile Tyr Asp Lys Val Leu Gln Asn Phe Arg Gly Ile Val Asp
 290 295 300
 Arg Leu Asn Lys Val Leu Val Cys Ile Ser Asp Pro Asn Ile Asn Ile
 305 310 315 320
 Asn Ile Tyr Lys Asn Lys Phe Lys Asp Lys Tyr Lys Phe Val Glu Asp
 325 330 335
 Ser Glu Gly Lys Tyr Ser Ile Asp Val Glu Ser Phe Asp Lys Leu Tyr
 340 345 350
 Lys Ser Leu Met Phe Gly Phe Thr Glu Thr Asn Ile Ala Glu Asn Tyr
 355 360 365
 Lys Ile Lys Thr Arg Ala Ser Tyr Phe Ser Asp Ser Leu Pro Pro Val
 370 375 380
 Lys Ile Lys Asn Leu Leu Asp Asn Glu Ile Tyr Thr Ile Glu Glu Gly
 385 390 395 400
 Phe Asn Ile Ser Asp Lys Asp Met Glu Lys Glu Tyr Arg Gly Gln Asn
 405 410 415
 Lys Ala Ile Asn Lys Gln Ala Tyr Glu Glu Ile Ser Lys Glu His Leu
 420 425 430

ES 2 632 470 T3

Ala Val Tyr Lys Ile Gln Met Cys Val Asp Gly Gly Gly Gly Ser Ala
435 440 445

Asp Asp Asp Asp Lys Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu
450 455 460

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

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

Asp Asn Glu Asp Leu Phe Phe Ile Ala Asp Lys Asn Ser Phe Ser Asp
500 505 510

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

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

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

Phe Asn Val Asp Val Pro Val Tyr Glu Lys Gln Pro Ala Ile Lys Lys
565 570 575

Ile Phe Thr Asp Glu Asn Thr Ile Phe Gln Tyr Leu Tyr Ser Gln Thr
580 585 590

Phe Pro Leu Asp Ile Arg Asp Ile Ser Leu Thr Ser Ser Phe Asp Asp
595 600 605

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

Ile Lys Thr Ala Asn Lys Val Val Glu Ala Gly Leu Phe Ala Gly Trp
625 630 635 640

Val Lys Gln Ile Val Asn Asp Phe Val Ile Glu Ala Asn Lys Ser Asn
645 650 655

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

Leu Ala Leu Asn Val Gly Asn Glu Thr Ala Lys Gly Asn Phe Glu Asn
675 680 685

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

Leu 705 Leu Ile Pro Val 710 Val Gly Ala Phe Leu 715 Leu Glu Ser Tyr Ile Asp 720
 Asn Lys Asn Lys Ile 725 Ile Lys Thr Ile Asp 730 Asn Ala Leu Thr Lys 735 Arg
 Asn Glu Lys Trp 740 Ser Asp Met Tyr Gly 745 Leu Ile Val Ala Gln Trp Leu 750
 Ser Thr Val 755 Asn Thr Gln Phe Tyr 760 Thr Ile Lys Glu Gly 765 Met Tyr Lys
 Ala Leu 770 Asn Tyr Gln Ala 775 Gln Ala Leu Glu Glu Ile 780 Ile Lys Tyr Arg
 Tyr 785 Asn Ile Tyr Ser Glu 790 Lys Glu Lys Ser Asn 795 Ile Asn Ile Asp Phe 800
 Asn Asp Ile Asn Ser 805 Lys Leu Asn Glu Gly 810 Ile Asn Gln Ala Ile Asp 815
 Asn Ile Asn Asn 820 Phe Ile Asn Gly Cys 825 Ser Val Ser Tyr Leu 830 Met Lys
 Lys Met Ile 835 Pro Leu Ala Val Glu 840 Lys Leu Leu Asp Phe 845 Asp Asn Thr
 Leu 850 Lys Lys Asn Leu Leu Asn 855 Tyr Ile Asp Glu Asn 860 Lys Leu Tyr Leu
 Ile 865 Gly Ser Ala Glu Tyr 870 Glu Lys Ser Lys Val 875 Asn Lys Tyr Leu Lys 880
 Thr Ile Met Pro Phe 885 Asp Leu Ser Ile Tyr 890 Thr Asn Asp Thr Ile 895 Leu
 Ile Glu Met Phe 900 Asn Lys Tyr Asn Ser 905 Leu Glu Ala Leu Ala 910 Ser Gly
 His His His 915 His His His

<210> 20
 <211> 908
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia sintética

10 <400> 20

ES 2 632 470 T3

Met Gly Ser Met Pro Val Thr Ile Asn Asn Phe Asn Tyr Asn Asp Pro
 1 5 10 15
 Ile Asp Asn Asn Ile Ile Met Met Glu Pro Pro Phe Ala Arg Gly
 20 25 30
 Thr Gly Arg Tyr Tyr Lys Ala Phe Lys Ile Thr Asp Arg Ile Trp Ile
 35 40 45
 Ile Pro Glu Arg Tyr Thr Phe Gly Tyr Lys Pro Glu Asp Phe Asn Lys
 50 55 60
 Ser Ser Gly Ile Phe Asn Arg Asp Val Cys Glu Tyr Tyr Asp Pro Asp
 65 70 75 80
 Tyr Leu Asn Thr Asn Asp Lys Lys Asn Ile Phe Leu Gln Thr Met Ile
 85 90 95
 Lys Leu Phe Asn Arg Ile Lys Ser Lys Pro Leu Gly Glu Lys Leu Leu
 100 105 110
 Glu Met Ile Ile Asn Gly Ile Pro Tyr Leu Gly Asp Arg Arg Val Pro
 115 120 125
 Leu Glu Glu Phe Asn Thr Asn Ile Ala Ser Val Thr Val Asn Lys Leu
 130 135 140
 Ile Ser Asn Pro Gly Glu Val Glu Arg Lys Lys Gly Ile Phe Ala Asn
 145 150 155 160
 Leu Ile Ile Phe Gly Pro Gly Pro Val Leu Asn Glu Asn Glu Thr Ile
 165 170 175
 Asp Ile Gly Ile Gln Asn His Phe Ala Ser Arg Glu Gly Phe Gly Gly
 180 185 190
 Ile Met Gln Met Lys Phe Cys Pro Glu Tyr Val Ser Val Phe Asn Asn
 195 200 205
 Val Gln Glu Asn Lys Gly Ala Ser Ile Phe Asn Arg Arg Gly Tyr Phe
 210 215 220
 Ser Asp Pro Ala Leu Ile Leu Met His Glu Leu Ile His Val Leu His
 225 230 235 240
 Gly Leu Tyr Gly Ile Lys Val Asp Asp Leu Pro Ile Val Pro Asn Glu
 245 250 255
 Lys Lys Phe Phe Met Gln Ser Thr Asp Ala Ile Gln Ala Glu Glu Leu
 260 265 270
 Tyr Thr Phe Gly Gly Gln Asp Pro Ser Ile Ile Thr Pro Ser Thr Asp
 275 280 285

ES 2 632 470 T3

Lys Ser Ile Tyr Asp Lys Val Leu Gln Asn Phe Arg Gly Ile Val Asp
 290 295 300
 Arg Leu Asn Lys Val Leu Val Cys Ile Ser Asp Pro Asn Ile Asn Ile
 305 310 315 320
 Asn Ile Tyr Lys Asn Lys Phe Lys Asp Lys Tyr Lys Phe Val Glu Asp
 325 330 335
 Ser Glu Gly Lys Tyr Ser Ile Asp Val Glu Ser Phe Asp Lys Leu Tyr
 340 345 350
 Lys Ser Leu Met Phe Gly Phe Thr Glu Thr Asn Ile Ala Glu Asn Tyr
 355 360 365
 Lys Ile Lys Thr Arg Ala Ser Tyr Phe Ser Asp Ser Leu Pro Pro Val
 370 375 380
 Lys Ile Lys Asn Leu Leu Asp Asn Glu Ile Tyr Thr Ile Glu Glu Gly
 385 390 395 400
 Phe Asn Ile Ser Asp Lys Asp Met Glu Lys Glu Tyr Arg Gly Gln Asn
 405 410 415
 Lys Ala Ile Asn Lys Gln Ala Tyr Glu Glu Ile Ser Lys Glu His Leu
 420 425 430
 Ala Val Tyr Lys Ile Gln Met Cys Val Asp Gly Gly Gly Gly Ser Ala
 435 440 445
 Asp Asp Asp Asp Lys Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu
 450 455 460
 Gly Pro His Ala Val Ala Leu Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 465 470 475 480
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Val Leu Gln Cys Ile Asp Val
 485 490 495
 Asp Asn Glu Asp Leu Phe Phe Ile Ala Asp Lys Asn Ser Phe Ser Asp
 500 505 510
 Asp Leu Ser Lys Asn Glu Arg Ile Glu Tyr Asn Thr Gln Ser Asn Tyr
 515 520 525
 Ile Glu Asn Asp Phe Pro Ile Asn Glu Leu Ile Leu Asp Thr Asp Leu
 530 535 540
 Ile Ser Lys Ile Glu Leu Pro Ser Glu Asn Thr Glu Ser Leu Thr Asp
 545 550 555 560
 Phe Asn Val Asp Val Pro Val Tyr Glu Lys Gln Pro Ala Ile Lys Lys

ES 2 632 470 T3

565										570					575					
Ile	Phe	Thr	Asp	Glu	Asn	Thr	Ile	Phe	Gln	Tyr	Leu	Tyr	Ser	Gln	Thr					
			580					585					590							
Phe	Pro	Leu	Asp	Ile	Arg	Asp	Ile	Ser	Leu	Thr	Ser	Ser	Phe	Asp	Asp					
		595					600					605								
Ala	Leu	Leu	Phe	Ser	Asn	Lys	Val	Tyr	Ser	Phe	Phe	Ser	Met	Asp	Tyr					
	610					615					620									
Ile	Lys	Thr	Ala	Asn	Lys	Val	Val	Glu	Ala	Gly	Leu	Phe	Ala	Gly	Trp					
625					630					635					640					
Val	Lys	Gln	Ile	Val	Asn	Asp	Phe	Val	Ile	Glu	Ala	Asn	Lys	Ser	Asn					
				645					650					655						
Thr	Met	Asp	Ala	Ile	Ala	Asp	Ile	Ser	Leu	Ile	Val	Pro	Tyr	Ile	Gly					
			660					665					670							
Leu	Ala	Leu	Asn	Val	Gly	Asn	Glu	Thr	Ala	Lys	Gly	Asn	Phe	Glu	Asn					
		675					680					685								
Ala	Phe	Glu	Ile	Ala	Gly	Ala	Ser	Ile	Leu	Leu	Glu	Phe	Ile	Pro	Glu					
	690					695					700									
Leu	Leu	Ile	Pro	Val	Val	Gly	Ala	Phe	Leu	Leu	Glu	Ser	Tyr	Ile	Asp					
705					710					715					720					
Asn	Lys	Asn	Lys	Ile	Ile	Lys	Thr	Ile	Asp	Asn	Ala	Leu	Thr	Lys	Arg					
				725					730					735						
Asn	Glu	Lys	Trp	Ser	Asp	Met	Tyr	Gly	Leu	Ile	Val	Ala	Gln	Trp	Leu					
			740					745					750							
Ser	Thr	Val	Asn	Thr	Gln	Phe	Tyr	Thr	Ile	Lys	Glu	Gly	Met	Tyr	Lys					
		755					760					765								
Ala	Leu	Asn	Tyr	Gln	Ala	Gln	Ala	Leu	Glu	Glu	Ile	Ile	Lys	Tyr	Arg					
	770					775					780									
Tyr	Asn	Ile	Tyr	Ser	Glu	Lys	Glu	Lys	Ser	Asn	Ile	Asn	Ile	Asp	Phe					
785					790					795				800						
Asn	Asp	Ile	Asn	Ser	Lys	Leu	Asn	Glu	Gly	Ile	Asn	Gln	Ala	Ile	Asp					
				805					810					815						
Asn	Ile	Asn	Asn	Phe	Ile	Asn	Gly	Cys	Ser	Val	Ser	Tyr	Leu	Met	Lys					
			820					825					830							
Lys	Met	Ile	Pro	Leu	Ala	Val	Glu	Lys	Leu	Leu	Asp	Phe	Asp	Asn	Thr					
		835					840					845								

ES 2 632 470 T3

Leu Lys Lys Asn Leu Leu Asn Tyr Ile Asp Glu Asn Lys Leu Tyr Leu
850 855 860

Ile Gly Ser Ala Glu Tyr Glu Lys Ser Lys Val Asn Lys Tyr Leu Lys
865 870 875 880

Thr Ile Met Pro Phe Asp Leu Ser Ile Tyr Thr Asn Asp Thr Ile Leu
885 890 895

Ile Glu Met Phe Asn Lys Tyr Asn Ser Leu Glu Asp
900 905

<210> 21

<211> 2769

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

<400> 21

catatgggat	ccatgccggt	taccatcaac	aacttcaact	acaacgaccc	gatcgacaac	60
aacaacatca	ttatgatgga	accgccgttc	gcacgtggta	ccggacgtta	ctacaaggct	120
tttaagatca	ccgaccgtat	ctggatcatc	ccggaacgtt	acaccttcgg	ttacaaacct	180
gaggacttca	acaagagtag	cgggattttc	aatcgtgacg	tctgcgagta	ctatgatcca	240
gattatctga	ataccaacga	taagaagaac	atattccttc	agactatgat	taaactcttc	300
aaccgtatca	aaagcaaacc	gctcggtgaa	aaactcctcg	aaatgattat	caacgggtatc	360
ccgtacctcg	gtgaccgtcg	tgtcccgttc	gaagagttca	acaccaacat	cgcaagcgtc	420
accgtcaaca	aactcatcag	caaccaggt	gaagtcgaac	gtaaaaaagg	tatcttcgca	480
aacctcatca	tcttcgggtc	gggtccggtc	ctcaacgaaa	acgaaaccat	cgacatcggt	540
atccagaacc	acttcgcaag	ccgtgaaggt	ttcggtggtta	tcatgcagat	gaaattctgc	600
ccggaatacg	tcagtgtctt	caacaacgtc	caggaaaaca	aagggtgcaag	catcttcaac	660
cgctcgtggt	acttcagcga	cccggcactc	atcctcatgc	atgaactcat	ccacgtcctc	720
cacggtctct	acggtatcaa	agttgacgac	ctcccgatcg	tcccgaacga	gaagaaattc	780
ttcatgcaga	gcaccgacgc	aatccagggt	gaggaactct	acaccttcgg	tggccaagac	840
ccaagtatca	taaccccgtc	caccgacaaa	agcatctacg	acaagtcct	ccagaacttc	900
aggggtatcg	tggacagact	caacaaagtc	ctcgtctgca	tcagcgaccc	gaacatcaat	960
atcaacatat	acaagaacaa	gttcaaagac	aagtacaaat	tcgtcgagga	cagcgaaggc	1020
aaatacagca	tcgacgtaga	aagtttcgac	aagctctaca	aaagcctcat	gttcgggttc	1080
accgaaacca	acatcgccga	gaactacaag	atcaagacaa	gggcaagtta	cttcagcgac	1140
agcctcccg	ctgtcaaaat	caagaacctc	ttagacaacg	agatttacac	aattgaagag	1200
ggcttcaaca	tcagtgacaa	agacatggag	aaggaatata	gaggtcagaa	caaggctatc	1260

ES 2 632 470 T3

```

aacaaacagg catacgagga gatcagcaaa gaacacctcg cagtctacaa gatccagatg 1320
tgcgtcgacg gcgggtggcgg tagcgcagac gatgacgata aagggttgga cctgaactct 1380
gctggttacc tgctgggtcc gcacgctggt gcgctagcgg gcgggtggcgg tagcggcggt 1440
ggcggtagcg gcgggtggcgg tagcgcacta gtgctgcagt gcacgcagct tgacaacgaa 1500
gacctgttct tcacgctga caaaaacagc ttcagtgacg acctgagcaa aaacgaacgt 1560
atcgaataca acaccagag caactacatc gaaaacgact tcccgatcaa cgaactgac 1620
ctggacaccg acctgataag taaaatcgaa ctgccgagcg aaaacaccga aagtctgacc 1680
gacttcaacg ttgacgttcc gggttacgaa aaacagccgg ctatcaagaa aatcttcacc 1740
gacgaaaaca ccatcttcca gtacctgtac agccagacct tcccgctgga catccgtgac 1800
atcagctcga ccagcagttt cgacgacgct ctgctgttca gcaacaaagt ttacagtttc 1860
ttcagcatgg actacatcaa aaccgctaac aaagttgttg aagcagggtt gttcgtggt 1920
tggtttaaag agatcgtaa cgacttcgtt atcgaagcta acaaaagcaa cactatggac 1980
aaaatcgctg acatcagctt gatcgttccg tacatcggtc tggctctgaa cgttggtaac 2040
gaaaccgcta aaggtaactt tgaaaacgct ttcgagatcg ctggtgcaag catcctgctg 2100
gagttcatcc cggaactgct gatcccggtt gttggtgctt tcctgctgga aagttacatc 2160
gacaacaaaa acaagatcat caaaaccatc gacaacgctc tgaccaaacg taacgaaaaa 2220
tgagtgata tgtacggtct gatcgttgct cagtggctga gcaccgtcaa caccagttc 2280
tacaccatca aagaaggat gtacaaagct ctgaactacc aggcacaggc tctggaagag 2340
atcatcaaat accgtttaca catctacagt gagaaggaaa agagtaacat caacatcgac 2400
ttcaacgaca tcaacagcaa actgaacgaa ggtatcaacc aggcatacga caacatcaac 2460
aacttcatca acggttgtag tggttagctac ctgatgaaga agatgatccc gctggctggt 2520
gaaaaactgc tggacttcga caacaccctg aaaaagaacc tgctgaacta catcgacgaa 2580
aacaagctgt acctgatcgg tagtgctgaa tacgaaaaaa gtaaagtga caaatacctg 2640
aagaccatca tgccgttcga cctgagtatc tacaccaacg acaccatcct gatcgaaatg 2700
ttcaacaaat acaactctct agaagcacta gcgagtgggc accatcacca tcaccattaa 2760
tgaaagctt 2769

```

<210> 22
 <211> 918
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia sintética

<400> 22

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

Ile Asp Asn Asn Asn Ile Ile Met Met Glu Pro Pro Phe Ala Arg Gly
 20 25 30

Thr Gly Arg Tyr Tyr Lys Ala Phe Lys Ile Thr Asp Arg Ile Trp Ile
 35 40 45
 Ile Pro Glu Arg Tyr Thr Phe Gly Tyr Lys Pro Glu Asp Phe Asn Lys
 50 55 60
 Ser Ser Gly Ile Phe Asn Arg Asp Val Cys Glu Tyr Tyr Asp Pro Asp
 65 70 75 80
 Tyr Leu Asn Thr Asn Asp Lys Lys Asn Ile Phe Leu Gln Thr Met Ile
 85 90 95
 Lys Leu Phe Asn Arg Ile Lys Ser Lys Pro Leu Gly Glu Lys Leu Leu
 100 105 110
 Glu Met Ile Ile Asn Gly Ile Pro Tyr Leu Gly Asp Arg Arg Val Pro
 115 120 125
 Leu Glu Glu Phe Asn Thr Asn Ile Ala Ser Val Thr Val Asn Lys Leu
 130 135 140
 Ile Ser Asn Pro Gly Glu Val Glu Arg Lys Lys Gly Ile Phe Ala Asn
 145 150 155 160
 Leu Ile Ile Phe Gly Pro Gly Pro Val Leu Asn Glu Asn Glu Thr Ile
 165 170 175
 Asp Ile Gly Ile Gln Asn His Phe Ala Ser Arg Glu Gly Phe Gly Gly
 180 185 190
 Ile Met Gln Met Lys Phe Cys Pro Glu Tyr Val Ser Val Phe Asn Asn
 195 200 205
 Val Gln Glu Asn Lys Gly Ala Ser Ile Phe Asn Arg Arg Gly Tyr Phe
 210 215 220
 Ser Asp Pro Ala Leu Ile Leu Met His Glu Leu Ile His Val Leu His
 225 230 235 240
 Gly Leu Tyr Gly Ile Lys Val Asp Asp Leu Pro Ile Val Pro Asn Glu
 245 250 255
 Lys Lys Phe Phe Met Gln Ser Thr Asp Ala Ile Gln Ala Glu Glu Leu
 260 265 270
 Tyr Thr Phe Gly Gly Gln Asp Pro Ser Ile Ile Thr Pro Ser Thr Asp
 275 280 285
 Lys Ser Ile Tyr Asp Lys Val Leu Gln Asn Phe Arg Gly Ile Val Asp
 290 295 300

ES 2 632 470 T3

Arg 305 Leu Asn Lys Val 310 Leu Val Cys Ile Ser 315 Asp Pro Asn Ile Asn 320 Ile
 Asn 325 Ile Tyr Lys 325 Asn Lys Phe Lys Asp 330 Lys Tyr Lys Phe Val 335 Glu Asp
 Ser 340 Glu Gly Lys 340 Tyr Ser Ile Asp 345 Val Glu Ser Phe Asp 350 Lys Leu Tyr
 Lys 355 Ser Leu Met Phe Gly Phe 360 Thr Glu Thr Asn Ile 365 Ala Glu Asn Tyr
 Lys 370 Ile Lys Thr Arg Ala 375 Ser Tyr Phe Ser Asp 380 Ser Leu Pro Pro Val
 Lys 385 Ile Lys Asn Leu 390 Leu Asp Asn Glu Ile 395 Tyr Thr Ile Glu Glu 400 Gly
 Phe 405 Asn Ile Ser 405 Asp Lys Asp Met Glu 410 Lys Glu Tyr Arg Gly 415 Gln Asn
 Lys 420 Ala Ile Asn 420 Lys Gln Ala Tyr 425 Glu Glu Ile Ser Lys 430 Glu His Leu
 Ala 435 Val Tyr 435 Lys Ile Gln Met 440 Cys Val Asp Gly Gly 445 Gly Gly Ser Ala
 Asp 450 Asp Asp Asp Lys Gly 455 Trp Thr Leu Asn Ser 460 Ala Gly Tyr Leu Leu
 Gly 465 Pro His Ala Val 470 Ala Leu Ala Gly Gly 475 Gly Gly Ser Gly Gly 480 Gly
 Gly 485 Ser Gly Gly 485 Gly Ser Ala Leu Val 490 Leu Gln Cys Ile 495 Asp Val
 Asp 500 Asn Glu 500 Asp Leu Phe Phe Ile 505 Ala Asp Lys Asn Ser 510 Phe Ser Asp
 Asp 515 Leu Ser 515 Lys Asn Glu Arg 520 Ile Glu Tyr Asn Thr 525 Gln Ser Asn Tyr
 Ile 530 Glu Asn Asp Phe Pro 535 Ile Asn Glu Leu Ile 540 Leu Asp Thr Asp Leu
 Ile 545 Ser Lys Ile Glu 550 Leu Pro Ser Glu Asn 555 Thr Glu Ser Leu Thr 560 Asp
 Phe 565 Asn Val Asp 565 Val Pro Val Tyr Glu 570 Lys Gln Pro Ala Ile 575 Lys Lys

ES 2 632 470 T3

Ile Phe Thr Asp Glu Asn Thr Ile Phe Gln Tyr Leu Tyr Ser Gln Thr
 580 585 590
 Phe Pro Leu Asp Ile Arg Asp Ile Ser Leu Thr Ser Ser Phe Asp Asp
 595 600 605
 Ala Leu Leu Phe Ser Asn Lys Val Tyr Ser Phe Phe Ser Met Asp Tyr
 610 615 620
 Ile Lys Thr Ala Asn Lys Val Val Glu Ala Gly Leu Phe Ala Gly Trp
 625 630 635 640
 Val Lys Gln Ile Val Asn Asp Phe Val Ile Glu Ala Asn Lys Ser Asn
 645 650 655
 Thr Met Asp Lys Ile Ala Asp Ile Ser Leu Ile Val Pro Tyr Ile Gly
 660 665 670
 Leu Ala Leu Asn Val Gly Asn Glu Thr Ala Lys Gly Asn Phe Glu Asn
 675 680 685
 Ala Phe Glu Ile Ala Gly Ala Ser Ile Leu Leu Glu Phe Ile Pro Glu
 690 695 700
 Leu Leu Ile Pro Val Val Gly Ala Phe Leu Leu Glu Ser Tyr Ile Asp
 705 710 715 720
 Asn Lys Asn Lys Ile Ile Lys Thr Ile Asp Asn Ala Leu Thr Lys Arg
 725 730 735
 Asn Glu Lys Trp Ser Asp Met Tyr Gly Leu Ile Val Ala Gln Trp Leu
 740 745 750
 Ser Thr Val Asn Thr Gln Phe Tyr Thr Ile Lys Glu Gly Met Tyr Lys
 755 760 765
 Ala Leu Asn Tyr Gln Ala Gln Ala Leu Glu Glu Ile Ile Lys Tyr Arg
 770 775 780
 Tyr Asn Ile Tyr Ser Glu Lys Glu Lys Ser Asn Ile Asn Ile Asp Phe
 785 790 795 800
 Asn Asp Ile Asn Ser Lys Leu Asn Glu Gly Ile Asn Gln Ala Ile Asp
 805 810 815
 Asn Ile Asn Asn Phe Ile Asn Gly Cys Ser Val Ser Tyr Leu Met Lys
 820 825 830
 Lys Met Ile Pro Leu Ala Val Glu Lys Leu Leu Asp Phe Asp Asn Thr
 835 840 845
 Leu Lys Lys Asn Leu Leu Asn Tyr Ile Asp Glu Asn Lys Leu Tyr Leu

850 855 860

Ile Gly Ser Ala Glu Tyr Glu Lys Ser Lys Val Asn Lys Tyr Leu Lys
865 870 875 880

Thr Ile Met Pro Phe Asp Leu Ser Ile Tyr Thr Asn Asp Thr Ile Leu
885 890 895

Ile Glu Met Phe Asn Lys Tyr Asn Ser Leu Glu Ala Leu Ala Ser Gly
900 905 910

His His His His His His
915

<210> 23
<211> 907
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 23

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

Ile Asp Asn Asn Asn Ile Ile Met Met Glu Pro Pro Phe Ala Arg Gly
20 25 30

Thr Gly Arg Tyr Tyr Lys Ala Phe Lys Ile Thr Asp Arg Ile Trp Ile
35 40 45

Ile Pro Glu Arg Tyr Thr Phe Gly Tyr Lys Pro Glu Asp Phe Asn Lys
50 55 60

Ser Ser Gly Ile Phe Asn Arg Asp Val Cys Glu Tyr Tyr Asp Pro Asp
65 70 75 80

Tyr Leu Asn Thr Asn Asp Lys Lys Asn Ile Phe Leu Gln Thr Met Ile
85 90 95

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

Glu Met Ile Ile Asn Gly Ile Pro Tyr Leu Gly Asp Arg Arg Val Pro
115 120 125

Leu Glu Glu Phe Asn Thr Asn Ile Ala Ser Val Thr Val Asn Lys Leu
130 135 140

Ile Ser Asn Pro Gly Glu Val Glu Arg Lys Lys Gly Ile Phe Ala Asn
145 150 155 160

ES 2 632 470 T3

Leu Ile Ile Phe Gly Pro Gly Pro Val Leu Asn Glu Asn Glu Thr Ile
 165 170 175
 Asp Ile Gly Ile Gln Asn His Phe Ala Ser Arg Glu Gly Phe Gly Gly
 180 185 190
 Ile Met Gln Met Lys Phe Cys Pro Glu Tyr Val Ser Val Phe Asn Asn
 195 200 205
 Val Gln Glu Asn Lys Gly Ala Ser Ile Phe Asn Arg Arg Gly Tyr Phe
 210 215 220
 Ser Asp Pro Ala Leu Ile Leu Met His Glu Leu Ile His Val Leu His
 225 230 235 240
 Gly Leu Tyr Gly Ile Lys Val Asp Asp Leu Pro Ile Val Pro Asn Glu
 245 250 255
 Lys Lys Phe Phe Met Gln Ser Thr Asp Ala Ile Gln Ala Glu Glu Leu
 260 265 270
 Tyr Thr Phe Gly Gly Gln Asp Pro Ser Ile Ile Thr Pro Ser Thr Asp
 275 280 285
 Lys Ser Ile Tyr Asp Lys Val Leu Gln Asn Phe Arg Gly Ile Val Asp
 290 295 300
 Arg Leu Asn Lys Val Leu Val Cys Ile Ser Asp Pro Asn Ile Asn Ile
 305 310 315 320
 Asn Ile Tyr Lys Asn Lys Phe Lys Asp Lys Tyr Lys Phe Val Glu Asp
 325 330 335
 Ser Glu Gly Lys Tyr Ser Ile Asp Val Glu Ser Phe Asp Lys Leu Tyr
 340 345 350
 Lys Ser Leu Met Phe Gly Phe Thr Glu Thr Asn Ile Ala Glu Asn Tyr
 355 360 365
 Lys Ile Lys Thr Arg Ala Ser Tyr Phe Ser Asp Ser Leu Pro Pro Val
 370 375 380
 Lys Ile Lys Asn Leu Leu Asp Asn Glu Ile Tyr Thr Ile Glu Glu Gly
 385 390 395 400
 Phe Asn Ile Ser Asp Lys Asp Met Glu Lys Glu Tyr Arg Gly Gln Asn
 405 410 415
 Lys Ala Ile Asn Lys Gln Ala Tyr Glu Glu Ile Ser Lys Glu His Leu
 420 425 430
 Ala Val Tyr Lys Ile Gln Met Cys Val Asp Gly Gly Gly Gly Ser Ala

ES 2 632 470 T3

	435					440					445				
Asp	Asp 450	Asp	Asp	Lys	Gly	Trp 455	Thr	Leu	Asn	Ser	Ala 460	Gly	Tyr	Leu	Leu
Gly 465	Pro	His	Ala	Val	Ala 470	Leu	Ala	Gly	Gly	Gly 475	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly 480
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly 485	Gly	Ser	Ala	Leu	Val 490	Leu	Gln	Cys	Ile	Asp 495	Val
Asp	Asn	Glu	Asp 500	Leu	Phe	Phe	Ile	Ala 505	Asp	Lys	Asn	Ser	Phe 510	Ser	Asp
Asp	Leu	Ser 515	Lys	Asn	Glu	Arg	Ile 520	Glu	Tyr	Asn	Thr	Gln 525	Ser	Asn	Tyr
Ile	Glu 530	Asn	Asp	Phe	Pro	Ile 535	Asn	Glu	Leu	Ile	Leu 540	Asp	Thr	Asp	Leu
Ile 545	Ser	Lys	Ile	Glu	Leu 550	Pro	Ser	Glu	Asn	Thr 555	Glu	Ser	Leu	Thr	Asp 560
Phe	Asn	Val	Asp	Val 565	Pro	Val	Tyr	Glu	Lys 570	Gln	Pro	Ala	Ile	Lys 575	Lys
Ile	Phe	Thr	Asp 580	Glu	Asn	Thr	Ile	Phe 585	Gln	Tyr	Leu	Tyr	Ser 590	Gln	Thr
Phe	Pro	Leu 595	Asp	Ile	Arg	Asp	Ile 600	Ser	Leu	Thr	Ser	Ser 605	Phe	Asp	Asp
Ala	Leu 610	Leu	Phe	Ser	Asn	Lys 615	Val	Tyr	Ser	Phe	Phe 620	Ser	Met	Asp	Tyr
Ile 625	Lys	Thr	Ala	Asn	Lys 630	Val	Val	Glu	Ala	Gly 635	Leu	Phe	Ala	Gly	Trp 640
Val	Lys	Gln	Ile	Val 645	Asn	Asp	Phe	Val	Ile 650	Glu	Ala	Asn	Lys	Ser 655	Asn
Thr	Met	Asp	Lys 660	Ile	Ala	Asp	Ile	Ser 665	Leu	Ile	Val	Pro	Tyr 670	Ile	Gly
Leu	Ala	Leu 675	Asn	Val	Gly	Asn	Glu 680	Thr	Ala	Lys	Gly	Asn 685	Phe	Glu	Asn
Ala	Phe 690	Glu	Ile	Ala	Gly	Ala 695	Ser	Ile	Leu	Leu	Glu 700	Phe	Ile	Pro	Glu
Leu 705	Leu	Ile	Pro	Val	Val 710	Gly	Ala	Phe	Leu	Leu 715	Glu	Ser	Tyr	Ile	Asp 720

ES 2 632 470 T3

Asn Lys Asn Lys Ile Ile Lys Thr Ile Asp Asn Ala Leu Thr Lys Arg
 725 730 735
 Asn Glu Lys Trp Ser Asp Met Tyr Gly Leu Ile Val Ala Gln Trp Leu
 740 745 750
 Ser Thr Val Asn Thr Gln Phe Tyr Thr Ile Lys Glu Gly Met Tyr Lys
 755 760 765
 Ala Leu Asn Tyr Gln Ala Gln Ala Leu Glu Glu Ile Ile Lys Tyr Arg
 770 775 780
 Tyr Asn Ile Tyr Ser Glu Lys Glu Lys Ser Asn Ile Asn Ile Asp Phe
 785 790 795 800
 Asn Asp Ile Asn Ser Lys Leu Asn Glu Gly Ile Asn Gln Ala Ile Asp
 805 810 815
 Asn Ile Asn Asn Phe Ile Asn Gly Cys Ser Val Ser Tyr Leu Met Lys
 820 825 830
 Lys Met Ile Pro Leu Ala Val Glu Lys Leu Leu Asp Phe Asp Asn Thr
 835 840 845
 Leu Lys Lys Asn Leu Leu Asn Tyr Ile Asp Glu Asn Lys Leu Tyr Leu
 850 855 860
 Ile Gly Ser Ala Glu Tyr Glu Lys Ser Lys Val Asn Lys Tyr Leu Lys
 865 870 875 880
 Thr Ile Met Pro Phe Asp Leu Ser Ile Tyr Thr Asn Asp Thr Ile Leu
 885 890 895
 Ile Glu Met Phe Asn Lys Tyr Asn Ser Leu Asp
 900 905

<210> 24
 <211> 2778
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia sintética

<400> 24

catatgggat ccgaattcat gccgatcacc atcaacaact tcaactacag cgatccggtg	60
gataacaaaa acatcctgta cctggataacc catctgaata ccctggcgaa cgaaccggaa	120
aaagcgtttc gtatcaccgg caacatttgg gttattccgg atcgtttttag ccgtaacagc	180
aaccggaatc tgaataaacc gccgcgtgtt accagccga aaagcggtta ttacgatccg	240
aactatctga gcaccgatag cgataaagat accttctga aagaaatcat caaactgttc	300

ES 2 632 470 T3

aaacgcatca acagccgtga aattggcgaa gaactgatct atcgccctgag caccgatatt	360
ccgtttccgg gcaacaacaa cccccgatc aacacctttg atttcgatgt ggatttcaac	420
agcgttgatg ttaaaacccg ccagggtaac aattgggtga aaaccggcag cattaacccg	480
agcgtgatta ttaccggtcc gcgcgaaaac attattgatc cggaaccag cacctttaaa	540
ctgaccaaca acacctttgc ggcgaggaa ggttttggcg cgctgagcat tattagcatt	600
agcccgcgct ttatgctgac ctatagcaac gcgaccaacg atgttgggtga aggccgtttc	660
agcaaaagcg aattttgcat ggacccgatc ctgatcctga tgcataact gaaccatgcg	720
atgcataacc tgtatggcat cgcgattccg aacgatcaga ccattagcag cgtgaccagc	780
aacatctttt acagccagta caacgtgaaa ctggaatatg cggaaatcta tgcgtttggc	840
gggccgacca ttgatctgat tccgaaaagc gcgcgcaaat acttcgaaga aaaagcgctg	900
gattactatc gcagcattgc gaaacgtctg aacagcatta ccaccgcgaa tccgagcagc	960
ttcaacaaat atatcggcga atataaacag aaactgatcc gcaaatatcg ctttgtggtg	1020
gaaagcagcg gcgaagtac cgtaaccgc aataaattcg tggaaactgta caacgaactg	1080
accagatct tcaccgaatt taactatgcg aaaatctata acgtgcagaa ccgtaaaatc	1140
tacctgagca acgtgtatac cccggtgacc gcgaatatc tggatgataa cgtgtacgat	1200
atccagaacg gctttaacat cccgaaaagc aacctgaacg ttctgtttat gggccagaac	1260
ctgagccgta atccggcgct gcgtaaagtg aaccgggaaa acatgctgta cctgttcacc	1320
aaattttgcg tcgacggcgg tggcggtagc gcagacgatg acgataaagg ttggaccctg	1380
aactctgctg gttacctgct ggggtccgcac gctgttgccg tagcgggagg tggcggtagc	1440
ggcggtggcg gtagcggcgg tggcggtagc gcactagtgc tgcagtgtcg tgaactgctg	1500
gtgaaaaaca ccgatctgcc gtttattggc gatatcagcg atgtgaaaac cgatatcttc	1560
ctgcgcaaag atatcaacga agaaaccgaa gtgatctact acccggataa cgtgagcgtt	1620
gatcaggtga tcctgagcaa aaacaccagc gaacatggtc agctggatct gctgtatccg	1680
agcattgata gcgaaagcga aattctgccc ggcgaaaacc aggtgtttta cgataaccgt	1740
accagaacg tggattacct gaacagctat tactacctgg aaagccagaa actgagcgat	1800
aacgtggaag attttacctt taccgcagc attgaagaag cgctggataa cagcgcgaaa	1860
gtttacacct attttccgac cctggcgaac aaagttaatg cgggtgttca gggcggtctg	1920
tttctgatgt gggcgaacga tgtggtggaa gatttcacca ccaacatcct gcgtaaagat	1980
accttgata aaatcagcga tgttagcgcg attattccgt atattgggtcc ggcgctgaac	2040
attagcaata gcgtgctgcg tggcaatttt accgaagcgt ttgcggttac cgggtgacc	2100
attctgctgg aagcgtttcc ggaatttacc attccggcgc tgggtgcgtt tgtgatctat	2160
agcaaagtgc aggaacgcaa cgaaatcatc aaaaccatcg ataactgcct ggaacagcgt	2220
attaaacgct ggaaagatag ctatgaatgg atgatgggca cctggctgag ccgtattatc	2280
accagttca acaacatcag ctaccagatg tacgatagcc tgaactatca ggcgggtgcg	2340
attaaagcga aaatcgatct ggaatacaaa aaatacagcg gcagcgataa agaaaacatc	2400

ES 2 632 470 T3

```

aaaagccagg ttgaaaacct gaaaaacagc ctggatgtga aaattagcga agcgatgaat 2460
aacatcaaca aattcatccg cgaatgcagc gtgacctacc tgttcaaaaa catgctgccg 2520
aaagtgatcg atgaactgaa cgaatttgat cgcaacacca aagcgaaact gatcaacctg 2580
atcgatagcc acaacattat tctggtgggc gaagtggata aactgaaagc gaaagttaac 2640
aacagcttcc agaacacccat cccgtttaac atcttcagct ataccaacaa cagcctgctg 2700
aaagatatca tcaacgaata cttcaatcta gaagcactag cgagtgggca ccatcaccat 2760
caccattaat gaaagctt 2778

```

<210> 25

<211> 921

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

<400> 25

```

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

```

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

ES 2 632 470 T3

Ser Ala Asp Asp Asp Asp Lys Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr
 450 455 460
 Leu Leu Gly Pro His Ala Val Ala Leu Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 465 470 475 480
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Val Leu Gln Cys Arg
 485 490 495
 Glu Leu Leu Val Lys Asn Thr Asp Leu Pro Phe Ile Gly Asp Ile Ser
 500 505 510
 Asp Val Lys Thr Asp Ile Phe Leu Arg Lys Asp Ile Asn Glu Glu Thr
 515 520 525
 Glu Val Ile Tyr Tyr Pro Asp Asn Val Ser Val Asp Gln Val Ile Leu
 530 535 540
 Ser Lys Asn Thr Ser Glu His Gly Gln Leu Asp Leu Leu Tyr Pro Ser
 545 550 555 560
 Ile Asp Ser Glu Ser Glu Ile Leu Pro Gly Glu Asn Gln Val Phe Tyr
 565 570 575
 Asp Asn Arg Thr Gln Asn Val Asp Tyr Leu Asn Ser Tyr Tyr Tyr Leu
 580 585 590
 Glu Ser Gln Lys Leu Ser Asp Asn Val Glu Asp Phe Thr Phe Thr Arg
 595 600 605
 Ser Ile Glu Glu Ala Leu Asp Asn Ser Ala Lys Val Tyr Thr Tyr Phe
 610 615 620
 Pro Thr Leu Ala Asn Lys Val Asn Ala Gly Val Gln Gly Gly Leu Phe
 625 630 635 640
 Leu Met Trp Ala Asn Asp Val Val Glu Asp Phe Thr Thr Asn Ile Leu
 645 650 655
 Arg Lys Asp Thr Leu Asp Lys Ile Ser Asp Val Ser Ala Ile Ile Pro
 660 665 670
 Tyr Ile Gly Pro Ala Leu Asn Ile Ser Asn Ser Val Arg Arg Gly Asn
 675 680 685
 Phe Thr Glu Ala Phe Ala Val Thr Gly Val Thr Ile Leu Leu Glu Ala
 690 695 700
 Phe Pro Glu Phe Thr Ile Pro Ala Leu Gly Ala Phe Val Ile Tyr Ser
 705 710 715 720
 Lys Val Gln Glu Arg Asn Glu Ile Ile Lys Thr Ile Asp Asn Cys Leu

ES 2 632 470 T3

				725						730						735
Glu	Gln	Arg	Ile	Lys	Arg	Trp	Lys	Asp	Ser	Tyr	Glu	Trp	Met	Met	Gly	
			740					745					750			
Thr	Trp	Leu	Ser	Arg	Ile	Ile	Thr	Gln	Phe	Asn	Asn	Ile	Ser	Tyr	Gln	
		755					760					765				
Met	Tyr	Asp	Ser	Leu	Asn	Tyr	Gln	Ala	Gly	Ala	Ile	Lys	Ala	Lys	Ile	
	770					775					780					
Asp	Leu	Glu	Tyr	Lys	Lys	Tyr	Ser	Gly	Ser	Asp	Lys	Glu	Asn	Ile	Lys	
785					790					795					800	
Ser	Gln	Val	Glu	Asn	Leu	Lys	Asn	Ser	Leu	Asp	Val	Lys	Ile	Ser	Glu	
				805					810					815		
Ala	Met	Asn	Asn	Ile	Asn	Lys	Phe	Ile	Arg	Glu	Cys	Ser	Val	Thr	Tyr	
			820					825					830			
Leu	Phe	Lys	Asn	Met	Leu	Pro	Lys	Val	Ile	Asp	Glu	Leu	Asn	Glu	Phe	
		835					840					845				
Asp	Arg	Asn	Thr	Lys	Ala	Lys	Leu	Ile	Asn	Leu	Ile	Asp	Ser	His	Asn	
	850					855					860					
Ile	Ile	Leu	Val	Gly	Glu	Val	Asp	Lys	Leu	Lys	Ala	Lys	Val	Asn	Asn	
865					870					875				880		
Ser	Phe	Gln	Asn	Thr	Ile	Pro	Phe	Asn	Ile	Phe	Ser	Tyr	Thr	Asn	Asn	
				885					890					895		
Ser	Leu	Leu	Lys	Asp	Ile	Ile	Asn	Glu	Tyr	Phe	Asn	Leu	Glu	Ala	Leu	
			900					905					910			
Ala	Ser	Gly	His	His	His	His	His	His								
		915						920								

<210> 26
 <211> 910
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia sintética

<400> 26

Met	Gly	Ser	Glu	Phe	Met	Pro	Ile	Thr	Ile	Asn	Asn	Phe	Asn	Tyr	Ser
1				5					10					15	
Asp	Pro	Val	Asp	Asn	Lys	Asn	Ile	Leu	Tyr	Leu	Asp	Thr	His	Leu	Asn
			20					25					30		

ES 2 632 470 T3

Thr Leu Ala Asn Glu Pro Glu Lys Ala Phe Arg Ile Thr Gly Asn Ile
 35 40 45
 Trp Val Ile Pro Asp Arg Phe Ser Arg Asn Ser Asn Pro Asn Leu Asn
 50 55 60
 Lys Pro Pro Arg Val Thr Ser Pro Lys Ser Gly Tyr Tyr Asp Pro Asn
 65 70 75 80
 Tyr Leu Ser Thr Asp Ser Asp Lys Asp Thr Phe Leu Lys Glu Ile Ile
 85 90 95
 Lys Leu Phe Lys Arg Ile Asn Ser Arg Glu Ile Gly Glu Glu Leu Ile
 100 105 110
 Tyr Arg Leu Ser Thr Asp Ile Pro Phe Pro Gly Asn Asn Asn Thr Pro
 115 120 125
 Ile Asn Thr Phe Asp Phe Asp Val Asp Phe Asn Ser Val Asp Val Lys
 130 135 140
 Thr Arg Gln Gly Asn Asn Trp Val Lys Thr Gly Ser Ile Asn Pro Ser
 145 150 155 160
 Val Ile Ile Thr Gly Pro Arg Glu Asn Ile Ile Asp Pro Glu Thr Ser
 165 170 175
 Thr Phe Lys Leu Thr Asn Asn Thr Phe Ala Ala Gln Glu Gly Phe Gly
 180 185 190
 Ala Leu Ser Ile Ile Ser Ile Ser Pro Arg Phe Met Leu Thr Tyr Ser
 195 200 205
 Asn Ala Thr Asn Asp Val Gly Glu Gly Arg Phe Ser Lys Ser Glu Phe
 210 215 220
 Cys Met Asp Pro Ile Leu Ile Leu Met His Glu Leu Asn His Ala Met
 225 230 235 240
 His Asn Leu Tyr Gly Ile Ala Ile Pro Asn Asp Gln Thr Ile Ser Ser
 245 250 255
 Val Thr Ser Asn Ile Phe Tyr Ser Gln Tyr Asn Val Lys Leu Glu Tyr
 260 265 270
 Ala Glu Ile Tyr Ala Phe Gly Gly Pro Thr Ile Asp Leu Ile Pro Lys
 275 280 285
 Ser Ala Arg Lys Tyr Phe Glu Glu Lys Ala Leu Asp Tyr Tyr Arg Ser
 290 295 300
 Ile Ala Lys Arg Leu Asn Ser Ile Thr Thr Ala Asn Pro Ser Ser Phe

ES 2 632 470 T3

305		310		315		320
Asn Lys Tyr Ile	Gly 325	Glu Tyr Lys Gln	Lys 330	Leu Ile Arg Lys	Tyr 335	Arg
Phe Val Val	Glu 340	Ser Ser Gly Glu	Val 345	Thr Val Asn Arg	Asn 350	Lys Phe
Val Glu	Leu 355	Tyr Asn Glu Leu	Thr 360	Gln Ile Phe Thr	Glu 365	Phe Asn Tyr
Ala Lys	Ile 370	Tyr Asn Val	Gln 375	Asn Arg Lys Ile	Tyr 380	Leu Ser Asn Val
Tyr Thr	Pro 385	Val Thr	Ala 390	Asn Ile Leu Asp	Asp 395	Asn Val Tyr Asp Ile 400
Gln Asn Gly	Phe 405	Asn Ile Pro Lys Ser	Asn 410	Leu Asn Val	Leu 415	Phe Met
Gly Gln Asn	Leu 420	Ser Arg Asn Pro	Ala 425	Leu Arg Lys Val	Asn 430	Pro Glu
Asn Met	Leu 435	Tyr Leu Phe Thr	Lys 440	Phe Cys Val Asp	Gly 445	Gly Gly Gly
Ser Ala	Asp 450	Asp Asp Asp	Lys 455	Gly Trp Thr Leu	Asn 460	Ser Ala Gly Tyr
Leu Leu	Gly 465	Pro His	Ala 470	Val Ala Leu Ala	Gly 475	Gly Gly Gly Ser Gly 480
Gly Gly Gly	Ser 485	Gly Gly Gly Gly	Ser 490	Ala Leu Val Leu	Gln 495	Cys Arg
Glu Leu Leu	Val 500	Lys Asn Thr Asp	Leu 505	Pro Phe Ile Gly	Asp 510	Ile Ser
Asp Val	Lys 515	Thr Asp Ile Phe	Leu 520	Arg Lys Asp Ile	Asn 525	Glu Glu Thr
Glu Val	Ile 530	Tyr Tyr Pro	Asp 535	Asn Val Ser Val	Asp 540	Gln Val Ile Leu
Ser Lys	Asn 545	Thr Ser	Glu 550	His Gly Gln Leu	Asp 555	Leu Leu Tyr Pro Ser 560
Ile Asp Ser	Glu 565	Ser Glu Ile Leu	Pro 570	Gly Glu Asn Gln Val	Phe 575	Tyr
Asp Asn Arg	Thr 580	Gln Asn Val Asp	Tyr 585	Leu Asn Ser Tyr	Tyr 590	Tyr Tyr Leu

Glu Ser Gln Lys Leu Ser Asp Asn Val Glu Asp Phe Thr Phe Thr Arg
 595 600 605
 Ser Ile Glu Glu Ala Leu Asp Asn Ser Ala Lys Val Tyr Thr Tyr Phe
 610 615 620
 Pro Thr Leu Ala Asn Lys Val Asn Ala Gly Val Gln Gly Gly Leu Phe
 625 630 635 640
 Leu Met Trp Ala Asn Asp Val Val Glu Asp Phe Thr Thr Asn Ile Leu
 645 650 655
 Arg Lys Asp Thr Leu Asp Lys Ile Ser Asp Val Ser Ala Ile Ile Pro
 660 665 670
 Tyr Ile Gly Pro Ala Leu Asn Ile Ser Asn Ser Val Arg Arg Gly Asn
 675 680 685
 Phe Thr Glu Ala Phe Ala Val Thr Gly Val Thr Ile Leu Leu Glu Ala
 690 695 700
 Phe Pro Glu Phe Thr Ile Pro Ala Leu Gly Ala Phe Val Ile Tyr Ser
 705 710 715 720
 Lys Val Gln Glu Arg Asn Glu Ile Ile Lys Thr Ile Asp Asn Cys Leu
 725 730 735
 Glu Gln Arg Ile Lys Arg Trp Lys Asp Ser Tyr Glu Trp Met Met Gly
 740 745 750
 Thr Trp Leu Ser Arg Ile Ile Thr Gln Phe Asn Asn Ile Ser Tyr Gln
 755 760 765
 Met Tyr Asp Ser Leu Asn Tyr Gln Ala Gly Ala Ile Lys Ala Lys Ile
 770 775 780
 Asp Leu Glu Tyr Lys Lys Tyr Ser Gly Ser Asp Lys Glu Asn Ile Lys
 785 790 795 800
 Ser Gln Val Glu Asn Leu Lys Asn Ser Leu Asp Val Lys Ile Ser Glu
 805 810 815
 Ala Met Asn Asn Ile Asn Lys Phe Ile Arg Glu Cys Ser Val Thr Tyr
 820 825 830
 Leu Phe Lys Asn Met Leu Pro Lys Val Ile Asp Glu Leu Asn Glu Phe
 835 840 845
 Asp Arg Asn Thr Lys Ala Lys Leu Ile Asn Leu Ile Asp Ser His Asn
 850 855 860

ES 2 632 470 T3

Ile Ile Leu Val Gly Glu Val Asp Lys Leu Lys Ala Lys Val Asn Asn
865 870 875 880

Ser Phe Gln Asn Thr Ile Pro Phe Asn Ile Phe Ser Tyr Thr Asn Asn
885 890 895

Ser Leu Leu Lys Asp Ile Ile Asn Glu Tyr Phe Asn Leu Asp
900 905 910

<210> 27
<211> 2769
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 27

catatgggat ccatgacgtg gccagttaag gatttcaact actcagatcc tgtaaagtac	60
aacgatattc tgtaccttcg cattccacaa aataaactga tcaccacacc agtcaaagca	120
ttcatgatta ctcaaaacat ttgggtcatt ccagaacgct tttctagtga cacaaatccg	180
agtttatcta aacctccgcy tccgacgtcc aaatatcaga gctattacga tccctcatat	240
ctcagtagcg acgaacaaaa agatactttc cttaaaggta tcattaaact gttaaagcgt	300
attaatgagc gcgatatcgg gaaaaagttg attaattatc ttgttgtggg ttccccgttc	360
atgggcgata gctctacccc cgaagacact tttgatttta cccgtcatac gacaaacatc	420
gcggtagaga agtttgagaa cggatcgtgg aaagtcacaa acatcattac acctagcgtc	480
ttaatttttg gtccgctgcc aaacatctta gattatacag ccagcctgac ttgtagggg	540
caacagtcga atccgagttt cgaaggtttt ggtaccctga gcattctgaa agttgccccg	600
gaatttctgc tcaatttttc agatgtcacc agcaaccaga gctcagcagt attaggaaag	660
tcaatttttt gcattggacc gggtattgca ctgatgcacg aactgacgca ctctctgcat	720
caactgtatg ggatcaacat cccagtgac aaacgtatc gtccccaggt gtctgaagga	780
tttttctcac aggatgggcc gaacgtccag ttcgaagagt tgtatacttt cggaggcctg	840
gacgtagaga tcattcccca gattgagcgc agtcagctgc gtgagaaggc attgggccat	900
tataaggata ttgcaaaacg cctgaataac attaacaaaa cgattccatc ttcgtggatc	960
tcgaatattg ataaatataa gaaaattttt agcgagaaat ataattttga taaagataat	1020
acaggtaact ttgtggttaa cattgacaaa ttcaactccc ttacagtgat ttgacgaat	1080
gtaatgagcg aagtttgtga tagttcccaa tacaacgtta agaatcgtac ccattacttc	1140
tctcgtcact acctgccggt tttcgcgaac atccttgacg ataataattta cactattcgt	1200
gacggcttta acttgaccaa caagggttc aatattgaaa attcaggcca gaacattgaa	1260
cgcaaccgcy ccttcagaaa actgtcgagt gaatccgtgg ttgacctgtt taccaaagtc	1320
tgcgtagcgc gcggtggcgg tagcgcagac gatgacgata aagggtggac cctgaactct	1380
gctgggttacc tgctgggtcc gcacgctgtt gcgctagcgg gcggtggcgg tagcggcggg	1440

ES 2 632 470 T3

ggcggtagcg gcggtggcgg tagcgcacta gtgctgcagt gtattaaagt gaaaaacaat 1500
 cggctgcctt atgtagcaga taaagatagc attagtcagg agattttcga aaataaaatt 1560
 atcactgacg aaaccaatgt tcagaattat tcagataaat ttctactgga cgaaagcatc 1620
 ttagatggcc aagttccgat taaccggaa attgttgatc cgttactgcc gaacgtgaat 1680
 atggaaccgt taaacctccc tggcgaagag atcgtatttt atgatgacat tacgaaatat 1740
 gtggactacc ttaattctta ttactatttg gaaagccaga aactgtccaa taacgtggaa 1800
 aacattactc tgaccacaag cgtggaagag gctttaggct actcaaataa gatttatacc 1860
 ttcctcccgt cgctggcgga aaaagtaaat aaagggtgtgc aggctgggtct gttcctcaac 1920
 tgggcgaatg aagttgtcga agactttacc acgaatatta tgaaaaagga taccctggat 1980
 aaaatctccg acgtctcggg tattatccca tatattggcc ctgcgttaaa tatcggtaat 2040
 agtgcgctgc gggggaattt taaccaggcc tttgctaccg cgggcgctgc gttcctcctg 2100
 gagggctttc ctgaatttac tatcccggcg ctcggtgttt ttacatttta ctctccatc 2160
 caggagcgtg agaaaattat caaaaccatc gaaaactgcc tggagcagcg ggtgaaacgc 2220
 tggaaagatt cttatcaatg gatggtgtca aactggttat ctgcgcatcac gacccaattc 2280
 aaccatatta attaccagat gtatgatagt ctgtcgtacc aagctgacgc cattaaagcc 2340
 aaaattgatc tggaatataa aaagtactct ggtagcgata aggagaacat caaaagccag 2400
 gtggagaacc ttaagaatag tctggatgtg aaaatctctg aagctatgaa taacattaac 2460
 aaattcattc gtgaatgttc ggtgacgtac ctgttcaaga atatgctgcc aaaagttatt 2520
 gatgaactga ataaatttga tctgctgacc aaaaccgaac ttatcaacct catcgactcc 2580
 cacaacatta tccttgtggg cgaagtggat cgtctgaagg ccaaagtaaa cgagagcttt 2640
 gaaaatacga tgccgtttaa tattttttca tataccaata actccttgct gaaagatc 2700
 atcaatgaat atttcaatct agaagcacta gcgagtgggc accatcacca tcaccattaa 2760
 tgaaagctt 2769

<210> 28
 <211> 918
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia sintética

<400> 28

Met Gly Ser Met Thr Trp Pro Val Lys Asp Phe Asn Tyr Ser Asp Pro
 1 5 10 15
 Val Asn Asp Asn Asp Ile Leu Tyr Leu Arg Ile Pro Gln Asn Lys Leu
 20 25 30
 Ile Thr Thr Pro Val Lys Ala Phe Met Ile Thr Gln Asn Ile Trp Val
 35 40 45

ES 2 632 470 T3

Ile Pro Glu Arg Phe Ser Ser Asp Thr Asn Pro Ser Leu Ser Lys Pro
 50 55 60
 Pro Arg Pro Thr Ser Lys Tyr Gln Ser Tyr Tyr Asp Pro Ser Tyr Leu
 65 70 75
 Ser Thr Asp Glu Gln Lys Asp Thr Phe Leu Lys Gly Ile Ile Lys Leu
 85 90 95
 Phe Lys Arg Ile Asn Glu Arg Asp Ile Gly Lys Lys Leu Ile Asn Tyr
 100 105 110
 Leu Val Val Gly Ser Pro Phe Met Gly Asp Ser Ser Thr Pro Glu Asp
 115 120 125
 Thr Phe Asp Phe Thr Arg His Thr Thr Asn Ile Ala Val Glu Lys Phe
 130 135 140
 Glu Asn Gly Ser Trp Lys Val Thr Asn Ile Ile Thr Pro Ser Val Leu
 145 150 155 160
 Ile Phe Gly Pro Leu Pro Asn Ile Leu Asp Tyr Thr Ala Ser Leu Thr
 165 170 175
 Leu Gln Gly Gln Gln Ser Asn Pro Ser Phe Glu Gly Phe Gly Thr Leu
 180 185 190
 Ser Ile Leu Lys Val Ala Pro Glu Phe Leu Leu Thr Phe Ser Asp Val
 195 200 205
 Thr Ser Asn Gln Ser Ser Ala Val Leu Gly Lys Ser Ile Phe Cys Met
 210 215 220
 Asp Pro Val Ile Ala Leu Met His Glu Leu Thr His Ser Leu His Gln
 225 230 235 240
 Leu Tyr Gly Ile Asn Ile Pro Ser Asp Lys Arg Ile Arg Pro Gln Val
 245 250 255
 Ser Glu Gly Phe Phe Ser Gln Asp Gly Pro Asn Val Gln Phe Glu Glu
 260 265 270
 Leu Tyr Thr Phe Gly Gly Leu Asp Val Glu Ile Ile Pro Gln Ile Glu
 275 280 285
 Arg Ser Gln Leu Arg Glu Lys Ala Leu Gly His Tyr Lys Asp Ile Ala
 290 295 300
 Lys Arg Leu Asn Asn Ile Asn Lys Thr Ile Pro Ser Ser Trp Ile Ser
 305 310 315 320

ES 2 632 470 T3

Asn Ile Asp Lys Tyr 325 Lys Lys Ile Phe Ser 330 Glu Lys Tyr Asn Phe 335 Asp
 Lys Asp Asn Thr 340 Gly Asn Phe Val Val 345 Asn Ile Asp Lys Phe 350 Asn Ser
 Leu Tyr Ser 355 Asp Leu Thr Asn Val 360 Met Ser Glu Val Val 365 Tyr Ser Ser
 Gln Tyr 370 Asn Val Lys Asn Arg 375 Thr His Tyr Phe Ser 380 Arg His Tyr Leu
 Pro 385 Val Phe Ala Asn Ile 390 Leu Asp Asp Asn Ile 395 Tyr Thr Ile Arg 400
 Gly Phe Asn Leu Thr 405 Asn Lys Gly Phe Asn 410 Ile Glu Asn Ser Gly 415 Gln
 Asn Ile Glu Arg 420 Asn Pro Ala Leu Gln 425 Lys Leu Ser Ser Glu 430 Ser Val
 Val Asp 435 Leu Phe Thr Lys Val Cys 440 Val Asp Gly Gly Gly 445 Gly Ser Ala
 Asp 450 Asp Asp Lys Gly Trp 455 Thr Leu Asn Ser Ala 460 Gly Tyr Leu Leu
 Gly 465 Pro His Ala Val Ala 470 Leu Ala Gly Gly Gly 475 Ser Gly Gly 480
 Gly Ser Gly Gly Gly 485 Ser Ala Leu Val 490 Leu Gln Cys Ile 495 Lys Val
 Lys Asn Asn Arg 500 Leu Pro Tyr Val Ala 505 Asp Lys Asp Ser Ile 510 Ser Gln
 Glu Ile Phe 515 Glu Asn Lys Ile Ile 520 Thr Asp Glu Thr Asn 525 Val Gln Asn
 Tyr Ser 530 Asp Lys Phe Ser Leu 535 Asp Glu Ser Ile Leu 540 Asp Gly Gln Val
 Pro 545 Ile Asn Pro Glu Ile 550 Val Asp Pro Leu Leu 555 Pro Asn Val Asn 560 Met
 Glu Pro Leu Asn 565 Leu Pro Gly Glu Glu Ile 570 Val Phe Tyr Asp 575 Ile
 Thr Lys Tyr Val 580 Asp Tyr Leu Asn Ser 585 Tyr Tyr Tyr Leu 590 Glu Ser Gln
 Lys Leu Ser Asn Asn Val Glu Asn Ile Thr Leu Thr Thr Ser Val Glu

ES 2 632 470 T3

595		600		605											
Glu	Ala	Leu	Gly	Tyr	Ser	Asn	Lys	Ile	Tyr	Thr	Phe	Leu	Pro	Ser	Leu
	610					615					620				
Ala	Glu	Lys	Val	Asn	Lys	Gly	Val	Gln	Ala	Gly	Leu	Phe	Leu	Asn	Trp
625					630					635					640
Ala	Asn	Glu	Val	Val	Glu	Asp	Phe	Thr	Thr	Asn	Ile	Met	Lys	Lys	Asp
				645					650					655	
Thr	Leu	Asp	Lys	Ile	Ser	Asp	Val	Ser	Val	Ile	Ile	Pro	Tyr	Ile	Gly
			660					665					670		
Pro	Ala	Leu	Asn	Ile	Gly	Asn	Ser	Ala	Leu	Arg	Gly	Asn	Phe	Asn	Gln
		675					680					685			
Ala	Phe	Ala	Thr	Ala	Gly	Val	Ala	Phe	Leu	Leu	Glu	Gly	Phe	Pro	Glu
	690					695					700				
Phe	Thr	Ile	Pro	Ala	Leu	Gly	Val	Phe	Thr	Phe	Tyr	Ser	Ser	Ile	Gln
705					710					715					720
Glu	Arg	Glu	Lys	Ile	Ile	Lys	Thr	Ile	Glu	Asn	Cys	Leu	Glu	Gln	Arg
				725					730					735	
Val	Lys	Arg	Trp	Lys	Asp	Ser	Tyr	Gln	Trp	Met	Val	Ser	Asn	Trp	Leu
			740					745					750		
Ser	Arg	Ile	Thr	Thr	Gln	Phe	Asn	His	Ile	Asn	Tyr	Gln	Met	Tyr	Asp
		755					760					765			
Ser	Leu	Ser	Tyr	Gln	Ala	Asp	Ala	Ile	Lys	Ala	Lys	Ile	Asp	Leu	Glu
	770					775					780				
Tyr	Lys	Lys	Tyr	Ser	Gly	Ser	Asp	Lys	Glu	Asn	Ile	Lys	Ser	Gln	Val
785					790					795					800
Glu	Asn	Leu	Lys	Asn	Ser	Leu	Asp	Val	Lys	Ile	Ser	Glu	Ala	Met	Asn
				805					810					815	
Asn	Ile	Asn	Lys	Phe	Ile	Arg	Glu	Cys	Ser	Val	Thr	Tyr	Leu	Phe	Lys
			820					825					830		
Asn	Met	Leu	Pro	Lys	Val	Ile	Asp	Glu	Leu	Asn	Lys	Phe	Asp	Leu	Arg
		835					840					845			
Thr	Lys	Thr	Glu	Leu	Ile	Asn	Leu	Ile	Asp	Ser	His	Asn	Ile	Ile	Leu
	850					855					860				
Val	Gly	Glu	Val	Asp	Arg	Leu	Lys	Ala	Lys	Val	Asn	Glu	Ser	Phe	Glu
865					870					875					880

ES 2 632 470 T3

Asn Thr Met Pro Phe Asn Ile Phe Ser Tyr Thr Asn Asn Ser Leu Leu
885 890 895

Lys Asp Ile Ile Asn Glu Tyr Phe Asn Leu Glu Ala Leu Ala Ser Gly
900 905 910

His His His His His His
915

<210> 29

<211> 907

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Secuencia sintética

<400> 29

Met Gly Ser Met Thr Trp Pro Val Lys Asp Phe Asn Tyr Ser Asp Pro
1 5 10 15

Val Asn Asp Asn Asp Ile Leu Tyr Leu Arg Ile Pro Gln Asn Lys Leu
20 25 30

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

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

Pro Arg Pro Thr Ser Lys Tyr Gln Ser Tyr Tyr Asp Pro Ser Tyr Leu
65 70 75 80

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

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

Leu Val Val Gly Ser Pro Phe Met Gly Asp Ser Ser Thr Pro Glu Asp
115 120 125

Thr Phe Asp Phe Thr Arg His Thr Thr Asn Ile Ala Val Glu Lys Phe
130 135 140

Glu Asn Gly Ser Trp Lys Val Thr Asn Ile Ile Thr Pro Ser Val Leu
145 150 155 160

Ile Phe Gly Pro Leu Pro Asn Ile Leu Asp Tyr Thr Ala Ser Leu Thr
165 170 175

Leu Gln Gly Gln Gln Ser Asn Pro Ser Phe Glu Gly Phe Gly Thr Leu

ES 2 632 470 T3

	180							185						190					
Ser	Ile	Leu 195	Lys	Val	Ala	Pro	Glu 200	Phe	Leu	Leu	Thr	Phe 205	Ser	Asp	Val				
Thr	Ser 210	Asn	Gln	Ser	Ser	Ala 215	Val	Leu	Gly	Lys	Ser 220	Ile	Phe	Cys	Met				
Asp 225	Pro	Val	Ile	Ala	Leu 230	Met	His	Glu	Leu	Thr 235	His	Ser	Leu	His	Gln 240				
Leu	Tyr	Gly	Ile	Asn 245	Ile	Pro	Ser	Asp	Lys 250	Arg	Ile	Arg	Pro	Gln 255	Val				
Ser	Glu	Gly	Phe 260	Phe	Ser	Gln	Asp	Gly 265	Pro	Asn	Val	Gln	Phe 270	Glu	Glu				
Leu	Tyr	Thr 275	Phe	Gly	Gly	Leu	Asp 280	Val	Glu	Ile	Ile	Pro 285	Gln	Ile	Glu				
Arg	Ser 290	Gln	Leu	Arg	Glu	Lys 295	Ala	Leu	Gly	His	Tyr 300	Lys	Asp	Ile	Ala				
Lys 305	Arg	Leu	Asn	Asn	Ile 310	Asn	Lys	Thr	Ile	Pro 315	Ser	Ser	Trp	Ile	Ser 320				
Asn	Ile	Asp	Lys	Tyr 325	Lys	Lys	Ile	Phe	Ser 330	Glu	Lys	Tyr	Asn	Phe 335	Asp				
Lys	Asp	Asn	Thr 340	Gly	Asn	Phe	Val	Val 345	Asn	Ile	Asp	Lys	Phe 350	Asn	Ser				
Leu	Tyr	Ser 355	Asp	Leu	Thr	Asn	Val 360	Met	Ser	Glu	Val	Val 365	Tyr	Ser	Ser				
Gln	Tyr 370	Asn	Val	Lys	Asn	Arg 375	Thr	His	Tyr	Phe	Ser 380	Arg	His	Tyr	Leu				
Pro 385	Val	Phe	Ala	Asn	Ile 390	Leu	Asp	Asp	Asn	Ile 395	Tyr	Thr	Ile	Arg	Asp 400				
Gly	Phe	Asn	Leu	Thr 405	Asn	Lys	Gly	Phe	Asn 410	Ile	Glu	Asn	Ser	Gly 415	Gln				
Asn	Ile	Glu	Arg 420	Asn	Pro	Ala	Leu	Gln 425	Lys	Leu	Ser	Ser	Glu 430	Ser	Val				
Val	Asp	Leu 435	Phe	Thr	Lys	Val	Cys 440	Val	Asp	Gly	Gly	Gly 445	Gly	Ser	Ala				
Asp	Asp 450	Asp	Asp	Lys	Gly	Trp 455	Thr	Leu	Asn	Ser	Ala 460	Gly	Tyr	Leu	Leu				

Gly 465 Pro His Ala Val 470 Ala Leu Ala Gly Gly 475 Gly Ser Gly Gly Gly 480
 Gly Ser Gly Gly 485 Gly Ser Ala Leu Val 490 Leu Gln Cys Ile 495 Lys Val
 Lys Asn Asn Arg 500 Leu Pro Tyr Val 505 Asp Lys Asp Ser 510 Ile Ser Gln
 Glu Ile 515 Phe Glu Asn Lys Ile 520 Thr Asp Glu Thr 525 Asn Val Gln Asn
 Tyr 530 Ser Asp Lys Phe Ser 535 Leu Asp Glu Ser Ile 540 Leu Asp Gly Gln Val
 Pro 545 Ile Asn Pro Glu 550 Ile Val Asp Pro Leu 555 Leu Pro Asn Val Asn Met 560
 Glu Pro Leu Asn 565 Leu Pro Gly Glu Glu 570 Ile Val Phe Tyr Asp 575 Asp Ile
 Thr Lys Tyr Val 580 Asp Tyr Leu Asn 585 Ser Tyr Tyr Tyr Leu 590 Glu Ser Gln
 Lys Leu 595 Ser Asn Asn Val Glu 600 Asn Ile Thr Leu Thr 605 Thr Ser Val Glu
 Glu 610 Ala Leu Gly Tyr Ser 615 Asn Lys Ile Tyr Thr 620 Phe Leu Pro Ser Leu
 Ala 625 Glu Lys Val Asn 630 Lys Gly Val Gln Ala 635 Gly Leu Phe Leu Asn Trp 640
 Ala Asn Glu Val 645 Val Glu Asp Phe Thr 650 Thr Asn Ile Met Lys 655 Lys Asp
 Thr Leu Asp 660 Lys Ile Ser Asp Val 665 Ser Val Ile Ile Pro 670 Tyr Ile Gly
 Pro Ala 675 Leu Asn Ile Gly Asn 680 Ser Ala Leu Arg Gly 685 Asn Phe Asn Gln
 Ala 690 Phe Ala Thr Ala Gly 695 Val Ala Phe Leu Leu 700 Glu Gly Phe Pro Glu
 Phe 705 Thr Ile Pro Ala 710 Leu Gly Val Phe Thr 715 Phe Tyr Ser Ser Ile 720 Gln
 Glu Arg Glu Lys 725 Ile Ile Lys Thr Ile 730 Glu Asn Cys Leu Glu 735 Gln Arg

Val Lys Arg Trp Lys Asp Ser Tyr Gln Trp Met Val Ser Asn Trp Leu
740 745 750

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

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

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

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

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

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

Thr Lys Thr Glu Leu Ile Asn Leu Ile Asp Ser His Asn Ile Ile Leu
850 855 860

Val Gly Glu Val Asp Arg Leu Lys Ala Lys Val Asn Glu Ser Phe Glu
865 870 875 880

Asn Thr Met Pro Phe Asn Ile Phe Ser Tyr Thr Asn Asn Ser Leu Leu
885 890 895

Lys Asp Ile Ile Asn Glu Tyr Phe Asn Leu Asp
900 905

<210> 30
<211> 2766
5 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
10 <223> Secuencia sintética

<400> 30
catatgggat ccatggagtt cgtaaaca aa cagttcaact ataaagaccc agttaacggt 60
gttgacattg cttacatcaa aatcccgaac gctggccaga tgcagccggt aaaggcattc 120
aaaatccaca acaaaatctg gggttatccc gaacgtgata cctttactaa cccggaagaa 180
ggtgacctga acccgccacc ggaagcgaaa caggtgccgg tatcttacta tgactccacc 240
tacctgtcta ccgataacga aaaggacaac tacctgaaag gtgttactaa actgttcgag 300
cgtatttact ccaccgacct gggccgatg ctgctgacta gcatcggtcg cggtatcccc 360
ttctggggcg gttctaccat cgataccgaa ctgaaagtaa tcgacactaa ctgcatcaac 420
gttattcagc cggacggttc ctatcgttcc gaagaactga acctggtgat catcggcccg 480

ES 2 632 470 T3

tctgctgata	tcattccagtt	cgagtgtgaag	agctttgggtc	acgaagttct	gaacctcacc	540
cgtaacgggt	acgggtccac	tcagtacatc	cgtttctctc	cggacttcac	cttcggtttt	600
gaagaatccc	tggaagtaga	cacgaaccca	ctgctgggcg	ctggtaaatt	cgcaactgat	660
cctgcggtta	ccctggctca	cgaactgatt	catgcaggcc	accgcctgta	cggatcgcgc	720
atcaatccga	accgtgtctt	caaagttaac	accaacgcgt	attacgagat	gtccgggtctg	780
gaagttagct	tcgaagaact	gcgtactttt	ggcgggtcacg	acgctaaatt	catcgactct	840
ctgcaagaaa	acgagttccg	tctgtactac	tataacaagt	tcaaagatat	cgcattccacc	900
ctgaacaaag	cgaaatccat	cgtgggtacc	actgcttctc	tccagtacat	gaagaacgtt	960
tttaaagaaa	aatacctgct	cagcgaagac	acctccggca	aatttctctgt	agacaagttg	1020
aaattcgata	aactttacaa	aatgctgact	gaaattttaca	ccgaagacaa	cttcggttaag	1080
ttcttttaag	ttctgaaccg	caaaacctat	ctgaacttcg	acaaggcagt	attcaaaatc	1140
aacatcgctg	cgaaggttaa	ctacactatc	tacgatgggt	tcaacctgcg	taacaccaac	1200
ctggctgcta	attttaacgg	ccagaacacg	gaaatcaaca	acatgaactt	cacaaaactg	1260
aaaaacttca	ctgggtctgt	cgagttttac	aagctgctgt	gcgtcgacgg	cgggtggcggt	1320
agcgcagacg	atgacgataa	aggttggacc	ctgaactctg	ctggttacct	gctgggtccg	1380
cacgctgttg	cgctagcggc	tgaagctgct	gctaaagaag	ctgctgctaa	agaagctgct	1440
gctaaagctg	gtggcggttg	ttccgcacta	gtgctgcagt	gtatcaagggt	taacaactgg	1500
gatttattct	tcagcccag	tgaagacaac	ttaccaacg	acctgaacaa	aggtgaagaa	1560
atcacctcag	atactaact	cgaagcagcc	gaagaaaaca	tctcgctgga	cctgatccag	1620
cagtactacc	tgacctttaa	tttcgacaac	gagccggaaa	acatttctat	cgaaaacctg	1680
agctctgata	tcattcgcca	gctggaactg	atgccgaaca	tcgaacgttt	cccaaaccgt	1740
aaaaagtacg	agctggacaa	atataccatg	ttccactacc	tgcgcgcgca	ggaatttgaa	1800
cacggcaaat	cccgtatcgc	actgactaac	tccgttaacg	aagctctgct	caaccctgct	1860
cgtgtataca	ccttcttctc	tagcgactac	gtgaaaaagg	tcaacaaagc	gactgaagct	1920
gcaatgttct	tgggttggtg	tgaacagctt	gtttatgatt	ttaccgacga	gacgtccgaa	1980
gtatctacta	ccgacaaaat	tgcggatata	actatcatca	tcccgtacat	cgggtccggct	2040
ctgaacattg	gcaacatgct	gtacaaagac	gacttcgttg	gcgcactgat	cttctccgggt	2100
gcggtgatcc	tgctggagtt	catccccgaa	atcgccatcc	cgggtactggg	cacctttgct	2160
ctgggtttct	acattgcaaa	caagggttctg	actgtacaaa	ccatcgacaa	cgcgctgagc	2220
aaacgtaacg	aaaaatggga	tgaagtttac	aaatatatcg	tgaccaactg	gctggctaag	2280
gttaatactc	agatcgacct	catccgcaaa	aaaatgaaag	aagcactgga	aaaccaggcg	2340
gaagctacca	aggcaatcat	taactaccag	tacaaccagt	acaccgagga	agaaaaaac	2400
aacatcaact	tcaacatcga	cgatctgtcc	tctaaactga	acgaatccat	caacaaagct	2460
atgatcaaca	tcaacaagtt	cctgaaccag	tgctctgtaa	gctatctgat	gaactccatg	2520

ES 2 632 470 T3

```

atcccgtagc gtgttaaagc tctggaggac ttcgatgcgt ctctgaaaga cgccttgctg 2580
aaatacattt acgacaaccg tggcactctg atcggtcagg ttgatcgtct gaaggacaaa 2640
gtgaacaata ccttatcgac cgacatccct ttccagctca gtaaataatgt cgataaccaa 2700
cgccttttgt ccactctaga agcactagcg agtgggcacc atcaccatca ccattaatga 2760
aagctt 2766

```

<210> 31
 <211> 917
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia sintética

<400> 31

```

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

```

ES 2 632 470 T3

Pro Asp Phe Thr Phe Gly Phe Glu Glu Ser Leu Glu Val Asp Thr Asn
 195 200 205
 Pro Leu Leu Gly Ala Gly Lys Phe Ala Thr Asp Pro Ala Val Thr Leu
 210 215 220
 Ala His Glu Leu Ile His Ala Gly His Arg Leu Tyr Gly Ile Ala Ile
 225 230 235 240
 Asn Pro Asn Arg Val Phe Lys Val Asn Thr Asn Ala Tyr Tyr Glu Met
 245 250 255
 Ser Gly Leu Glu Val Ser Phe Glu Glu Leu Arg Thr Phe Gly Gly His
 260 265 270
 Asp Ala Lys Phe Ile Asp Ser Leu Gln Glu Asn Glu Phe Arg Leu Tyr
 275 280 285
 Tyr Tyr Asn Lys Phe Lys Asp Ile Ala Ser Thr Leu Asn Lys Ala Lys
 290 295 300
 Ser Ile Val Gly Thr Thr Ala Ser Leu Gln Tyr Met Lys Asn Val Phe
 305 310 315 320
 Lys Glu Lys Tyr Leu Leu Ser Glu Asp Thr Ser Gly Lys Phe Ser Val
 325 330 335
 Asp Lys Leu Lys Phe Asp Lys Leu Tyr Lys Met Leu Thr Glu Ile Tyr
 340 345 350
 Thr Glu Asp Asn Phe Val Lys Phe Phe Lys Val Leu Asn Arg Lys Thr
 355 360 365
 Tyr Leu Asn Phe Asp Lys Ala Val Phe Lys Ile Asn Ile Val Pro Lys
 370 375 380
 Val Asn Tyr Thr Ile Tyr Asp Gly Phe Asn Leu Arg Asn Thr Asn Leu
 385 390 395 400
 Ala Ala Asn Phe Asn Gly Gln Asn Thr Glu Ile Asn Asn Met Asn Phe
 405 410 415
 Thr Lys Leu Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Phe Tyr Lys Leu Leu
 420 425 430
 Cys Val Asp Gly Gly Gly Gly Ser Ala Asp Asp Asp Asp Lys Gly Trp
 435 440 445
 Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Pro His Ala Val Ala Leu
 450 455 460
 Ala Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala

ES 2 632 470 T3

465		470		475		480
Lys	Ala	Gly	Gly	Gly	Gly	Val
			485			490
Asn	Asn	Trp	Asp	Leu	Phe	Phe
			500			505
Asp	Leu	Asn	Lys	Gly	Glu	Glu
		515				520
Ala	Glu	Glu	Asn	Ile	Ser	Leu
	530					535
Phe	Asn	Phe	Asp	Asn	Glu	Pro
545					550	
Ser	Asp	Ile	Ile	Gly	Gln	Leu
				565		
Pro	Asn	Gly	Lys	Lys	Tyr	Glu
			580			
Leu	Arg	Ala	Gln	Glu	Phe	Glu
		595				600
Asn	Ser	Val	Asn	Glu	Ala	Leu
	610					615
Phe	Ser	Ser	Asp	Tyr	Val	Lys
625					630	
Met	Phe	Leu	Gly	Trp	Val	Glu
				645		
Thr	Ser	Glu	Val	Ser	Thr	Thr
			660			
Ile	Pro	Tyr	Ile	Gly	Pro	Ala
		675				680
Asp	Asp	Phe	Val	Gly	Ala	Leu
	690					695
Glu	Phe	Ile	Pro	Glu	Ile	Ala
705						710
Val	Ser	Tyr	Ile	Ala	Asn	Lys
				725		
Ala	Leu	Ser	Lys	Arg	Asn	Glu
			740			

ES 2 632 470 T3

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

Lys Lys Met Lys Glu Ala Leu Glu Asn Gln Ala Glu Ala Thr Lys Ala
770 775 780

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

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

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

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

Asp Phe Asp Ala Ser Leu Lys Asp Ala Leu Leu Lys Tyr Ile Tyr Asp
850 855 860

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

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

Asp Asn Gln Arg Leu Leu Ser Thr Leu Glu Ala Leu Ala Ser Gly His
900 905 910

His His His His His
915

<210> 32
<211> 906
5 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
10 <223> Secuencia sintética

<400> 32

ES 2 632 470 T3

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

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

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

Pro Glu Arg Asp Thr Phe Thr Asn Pro Glu Glu Gly Asp Leu Asn Pro

ES 2 632 470 T3

50	55	60
Pro 65	Pro Glu Ala Lys 70	Gln Val Pro Val Ser Tyr 75 Tyr Asp Ser Thr Tyr 80
Leu Ser Thr Asp 85	Asn Glu Lys Asp Asn 90	Tyr Leu Lys Gly Val Thr Lys 95
Leu Phe Glu 100	Arg Ile Tyr Ser Thr 105	Asp Leu Gly Arg Met Leu 110 Leu Thr
Ser Ile Val 115	Arg Gly Ile Pro Phe 120	Trp Gly Gly Ser Thr 125 Ile Asp Thr
Glu Leu Lys Val 130	Ile Asp Thr 135	Asn Cys Ile Asn Val 140 Ile Gln Pro Asp
Gly Ser Tyr Arg Ser 145	Glu Glu Leu Asn Leu 150	Val Ile Ile Gly Pro Ser 160
Ala Asp Ile Ile 165	Gln Phe Glu Cys Lys 170	Ser Phe Gly His Glu Val 175 Leu
Asn Leu Thr 180	Arg Asn Gly Tyr Gly 185	Ser Thr Gln Tyr Ile Arg 190 Phe Ser
Pro Asp Phe 195	Thr Phe Gly Phe Glu 200	Glu Ser Leu Glu Val 205 Asp Thr Asn
Pro Leu Leu Gly Ala Gly 210	Lys Phe Ala Thr Asp 215	Pro Ala Val Thr Leu 220
Ala His Glu Leu Ile 225	His Ala Gly His Arg 230	Leu Tyr Gly Ile Ala 235 Ile 240
Asn Pro Asn Arg Val 245	Phe Lys Val Asn 250	Thr Asn Ala Tyr Tyr Glu 255 Met
Ser Gly Leu Glu Val 260	Ser Phe Glu Glu 265	Leu Arg Thr Phe Gly 270 Gly His
Asp Ala Lys 275	Phe Ile Asp Ser Leu 280	Gln Glu Asn Glu Phe 285 Arg Leu Tyr
Tyr Tyr Asn Lys Phe Lys 290	Asp Ile Ala Ser Thr 295	Leu Asn Lys Ala Lys 300
Ser Ile Val Gly Thr 305	Thr Ala Ser Leu Gln 310	Tyr Met Lys Asn Val Phe 315 320
Lys Glu Lys Tyr Leu 325	Leu Ser Glu Asp Thr 330	Ser Gly Lys Phe Ser 335 Val

ES 2 632 470 T3

Asp Lys Leu Lys Phe Asp Lys Leu Tyr Lys Met Leu Thr Glu Ile Tyr
 340 345 350
 Thr Glu Asp Asn Phe Val Lys Phe Phe Lys Val Leu Asn Arg Lys Thr
 355 360 365
 Tyr Leu Asn Phe Asp Lys Ala Val Phe Lys Ile Asn Ile Val Pro Lys
 370 375 380
 Val Asn Tyr Thr Ile Tyr Asp Gly Phe Asn Leu Arg Asn Thr Asn Leu
 385 390 395 400
 Ala Ala Asn Phe Asn Gly Gln Asn Thr Glu Ile Asn Asn Met Asn Phe
 405 410 415
 Thr Lys Leu Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Phe Tyr Lys Leu Leu
 420 425 430
 Cys Val Asp Gly Gly Gly Gly Ser Ala Asp Asp Asp Asp Lys Gly Trp
 435 440 445
 Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Pro His Ala Val Ala Leu
 450 455 460
 Ala Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala
 465 470 475 480
 Lys Ala Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Val Leu Gln Cys Ile Lys Val
 485 490 495
 Asn Asn Trp Asp Leu Phe Phe Ser Pro Ser Glu Asp Asn Phe Thr Asn
 500 505
 Asp Leu Asn Lys Gly Glu Glu Ile Thr Ser Asp Thr Asn Ile Glu Ala
 515 520 525
 Ala Glu Glu Asn Ile Ser Leu Asp Leu Ile Gln Gln Tyr Tyr Leu Thr
 530 535 540
 Phe Asn Phe Asp Asn Glu Pro Glu Asn Ile Ser Ile Glu Asn Leu Ser
 545 550 555 560
 Ser Asp Ile Ile Gly Gln Leu Glu Leu Met Pro Asn Ile Glu Arg Phe
 565 570 575
 Pro Asn Gly Lys Lys Tyr Glu Leu Asp Lys Tyr Thr Met Phe His Tyr
 580 585 590
 Leu Arg Ala Gln Glu Phe Glu His Gly Lys Ser Arg Ile Ala Leu Thr
 595 600 605

ES 2 632 470 T3

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

ES 2 632 470 T3

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

Asp Asn Gln Arg Leu Leu Ser Thr Leu Asp
900 905

<210> 33

<211> 915

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

10

<400> 33

ES 2 632 470 T3

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

ES 2 632 470 T3

Pro Leu Leu Gly Ala Gly Lys Phe Ala Thr Asp Pro Ala Val Thr Leu
 210 215 220
 Ala His Glu Leu Ile His Ala Gly His Arg Leu Tyr Gly Ile Ala Ile
 225 230 235 240
 Asn Pro Asn Arg Val Phe Lys Val Asn Thr Asn Ala Tyr Tyr Glu Met
 245 250 255
 Ser Gly Leu Glu Val Ser Phe Glu Glu Leu Arg Thr Phe Gly Gly His
 260 265 270
 Asp Ala Lys Phe Ile Asp Ser Leu Gln Glu Asn Glu Phe Arg Leu Tyr
 275 280 285
 Tyr Tyr Asn Lys Phe Lys Asp Ile Ala Ser Thr Leu Asn Lys Ala Lys
 290 295 300
 Ser Ile Val Gly Thr Thr Ala Ser Leu Gln Tyr Met Lys Asn Val Phe
 305 310 315 320
 Lys Glu Lys Tyr Leu Leu Ser Glu Asp Thr Ser Gly Lys Phe Ser Val
 325 330 335
 Asp Lys Leu Lys Phe Asp Lys Leu Tyr Lys Met Leu Thr Glu Ile Tyr
 340 345 350
 Thr Glu Asp Asn Phe Val Lys Phe Phe Lys Val Leu Asn Arg Lys Thr
 355 360 365
 Tyr Leu Asn Phe Asp Lys Ala Val Phe Lys Ile Asn Ile Val Pro Lys
 370 375 380
 Val Asn Tyr Thr Ile Tyr Asp Gly Phe Asn Leu Arg Asn Thr Asn Leu
 385 390 395 400
 Ala Ala Asn Phe Asn Gly Gln Asn Thr Glu Ile Asn Asn Met Asn Phe
 405 410 415
 Thr Lys Leu Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Phe Tyr Lys Leu Leu
 420 425 430
 Cys Val Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Asp Asp
 435 440 445
 Asp Asp Lys Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Pro
 450 455 460
 His Ala Val Ala Leu Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 465 470 475 480

ES 2 632 470 T3

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Val Leu Gln Cys Ile Lys Val Asn Asn
 485 490 495
 Trp Asp Leu Phe Phe Ser Pro Ser Glu Asp Asn Phe Thr Asn Asp Leu
 500 505 510
 Asn Lys Gly Glu Glu Ile Thr Ser Asp Thr Asn Ile Glu Ala Ala Glu
 515 520 525
 Glu Asn Ile Ser Leu Asp Leu Ile Gln Gln Tyr Tyr Leu Thr Phe Asn
 530 535 540
 Phe Asp Asn Glu Pro Glu Asn Ile Ser Ile Glu Asn Leu Ser Ser Asp
 545 550 555 560
 Ile Ile Gly Gln Leu Glu Leu Met Pro Asn Ile Glu Arg Phe Pro Asn
 565 570 575
 Gly Lys Lys Tyr Glu Leu Asp Lys Tyr Thr Met Phe His Tyr Leu Arg
 580 585 590
 Ala Gln Glu Phe Glu His Gly Lys Ser Arg Ile Ala Leu Thr Asn Ser
 595 600 605
 Val Asn Glu Ala Leu Leu Asn Pro Ser Arg Val Tyr Thr Phe Phe Ser
 610 615 620
 Ser Asp Tyr Val Lys Lys Val Asn Lys Ala Thr Glu Ala Ala Met Phe
 625 630 635 640
 Leu Gly Trp Val Glu Gln Leu Val Tyr Asp Phe Thr Asp Glu Thr Ser
 645 650 655
 Glu Val Ser Thr Thr Asp Lys Ile Ala Asp Ile Thr Ile Ile Ile Pro
 660 665 670
 Tyr Ile Gly Pro Ala Leu Asn Ile Gly Asn Met Leu Tyr Lys Asp Asp
 675 680 685
 Phe Val Gly Ala Leu Ile Phe Ser Gly Ala Val Ile Leu Leu Glu Phe
 690 695 700
 Ile Pro Glu Ile Ala Ile Pro Val Leu Gly Thr Phe Ala Leu Val Ser
 705 710 715 720
 Tyr Ile Ala Asn Lys Val Leu Thr Val Gln Thr Ile Asp Asn Ala Leu
 725 730 735
 Ser Lys Arg Asn Glu Lys Trp Asp Glu Val Tyr Lys Tyr Ile Val Thr
 740 745 750
 Asn Trp Leu Ala Lys Val Asn Thr Gln Ile Asp Leu Ile Arg Lys Lys

[illegible]

<210> 34
<211> 904
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 34

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

ES 2 632 470 T3

Pro Pro Glu Ala Lys Gln Val Pro Val Ser Tyr Tyr Asp Ser Thr Tyr
 65 70 75 80
 Leu Ser Thr Asp Asn Glu Lys Asp Asn Tyr Leu Lys Gly Val Thr Lys
 85 90 95
 Leu Phe Glu Arg Ile Tyr Ser Thr Asp Leu Gly Arg Met Leu Leu Thr
 100 105 110
 Ser Ile Val Arg Gly Ile Pro Phe Trp Gly Gly Ser Thr Ile Asp Thr
 115 120 125
 Glu Leu Lys Val Ile Asp Thr Asn Cys Ile Asn Val Ile Gln Pro Asp
 130 135 140
 Gly Ser Tyr Arg Ser Glu Glu Leu Asn Leu Val Ile Ile Gly Pro Ser
 145 150 155 160
 Ala Asp Ile Ile Gln Phe Glu Cys Lys Ser Phe Gly His Glu Val Leu
 165 170 175
 Asn Leu Thr Arg Asn Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Tyr Ile Arg Phe Ser
 180 185 190
 Pro Asp Phe Thr Phe Gly Phe Glu Glu Ser Leu Glu Val Asp Thr Asn
 195 200 205
 Pro Leu Leu Gly Ala Gly Lys Phe Ala Thr Asp Pro Ala Val Thr Leu
 210 215 220
 Ala His Glu Leu Ile His Ala Gly His Arg Leu Tyr Gly Ile Ala Ile
 225 230 235 240
 Asn Pro Asn Arg Val Phe Lys Val Asn Thr Asn Ala Tyr Tyr Glu Met
 245 250 255
 Ser Gly Leu Glu Val Ser Phe Glu Glu Leu Arg Thr Phe Gly Gly His
 260 265 270
 Asp Ala Lys Phe Ile Asp Ser Leu Gln Glu Asn Glu Phe Arg Leu Tyr
 275 280 285
 Tyr Tyr Asn Lys Phe Lys Asp Ile Ala Ser Thr Leu Asn Lys Ala Lys
 290 295 300
 Ser Ile Val Gly Thr Thr Ala Ser Leu Gln Tyr Met Lys Asn Val Phe
 305 310 315 320
 Lys Glu Lys Tyr Leu Leu Ser Glu Asp Thr Ser Gly Lys Phe Ser Val
 325 330 335
 Asp Lys Leu Lys Phe Asp Lys Leu Tyr Lys Met Leu Thr Glu Ile Tyr

ES 2 632 470 T3

[illegible]

ES 2 632 470 T3

Ser Asp Tyr Val Lys Lys Val Asn Lys Ala Thr Glu Ala Ala Met Phe
 625 630 635 640
 Leu Gly Trp Val Glu Gln Leu Val Tyr Asp Phe Thr Asp Glu Thr Ser
 645 650 655
 Glu Val Ser Thr Thr Asp Lys Ile Ala Asp Ile Thr Ile Ile Ile Pro
 660 665 670
 Tyr Ile Gly Pro Ala Leu Asn Ile Gly Asn Met Leu Tyr Lys Asp Asp
 675 680 685
 Phe Val Gly Ala Leu Ile Phe Ser Gly Ala Val Ile Leu Leu Glu Phe
 690 695 700
 Ile Pro Glu Ile Ala Ile Pro Val Leu Gly Thr Phe Ala Leu Val Ser
 705 710 715 720
 Tyr Ile Ala Asn Lys Val Leu Thr Val Gln Thr Ile Asp Asn Ala Leu
 725 730 735
 Ser Lys Arg Asn Glu Lys Trp Asp Glu Val Tyr Lys Tyr Ile Val Thr
 740 745 750
 Asn Trp Leu Ala Lys Val Asn Thr Gln Ile Asp Leu Ile Arg Lys Lys
 755 760 765
 Met Lys Glu Ala Leu Glu Asn Gln Ala Glu Ala Thr Lys Ala Ile Ile
 770 775 780
 Asn Tyr Gln Tyr Asn Gln Tyr Thr Glu Glu Glu Lys Asn Asn Ile Asn
 785 790 795 800
 Phe Asn Ile Asp Asp Leu Ser Ser Lys Leu Asn Glu Ser Ile Asn Lys
 805 810 815
 Ala Met Ile Asn Ile Asn Lys Phe Leu Asn Gln Cys Ser Val Ser Tyr
 820 825 830
 Leu Met Asn Ser Met Ile Pro Tyr Gly Val Lys Arg Leu Glu Asp Phe
 835 840 845
 Asp Ala Ser Leu Lys Asp Ala Leu Leu Lys Tyr Ile Tyr Asp Asn Arg
 850 855 860
 Gly Thr Leu Ile Gly Gln Val Asp Arg Leu Lys Asp Lys Val Asn Asn
 865 870 875 880
 Thr Leu Ser Thr Asp Ile Pro Phe Gln Leu Ser Lys Tyr Val Asp Asn
 885 890 895

Gln Arg Leu **Leu** Ser Thr Leu Asp
900

<210> 35

<211> 905

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

10

<400> 35

```

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

```

ES 2 632 470 T3

Ala His Glu Leu Ile His Ala Gly His Arg Leu Tyr Gly Ile Ala Ile
 225 230 235 240
 Asn Pro Asn Arg Val Phe Lys Val Asn Thr Asn Ala Tyr Tyr Glu Met
 245 250 255
 Ser Gly Leu Glu Val Ser Phe Glu Glu Leu Arg Thr Phe Gly Gly His
 260 265 270
 Asp Ala Lys Phe Ile Asp Ser Leu Gln Glu Asn Glu Phe Arg Leu Tyr
 275 280 285
 Tyr Tyr Asn Lys Phe Lys Asp Ile Ala Ser Thr Leu Asn Lys Ala Lys
 290 295 300
 Ser Ile Val Gly Thr Thr Ala Ser Leu Gln Tyr Met Lys Asn Val Phe
 305 310 315 320
 Lys Glu Lys Tyr Leu Leu Ser Glu Asp Thr Ser Gly Lys Phe Ser Val
 325 330 335
 Asp Lys Leu Lys Phe Asp Lys Leu Tyr Lys Met Leu Thr Glu Ile Tyr
 340 345 350
 Thr Glu Asp Asn Phe Val Lys Phe Phe Lys Val Leu Asn Arg Lys Thr
 355 360 365
 Tyr Leu Asn Phe Asp Lys Ala Val Phe Lys Ile Asn Ile Val Pro Lys
 370 375 380
 Val Asn Tyr Thr Ile Tyr Asp Gly Phe Asn Leu Arg Asn Thr Asn Leu
 385 390 395 400
 Ala Ala Asn Phe Asn Gly Gln Asn Thr Glu Ile Asn Asn Met Asn Phe
 405 410 415
 Thr Lys Leu Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Phe Tyr Lys Leu Leu
 420 425 430
 Cys Val Asp Gly Gly Gly Gly Ser Ala Asp Asp Asp Asp Lys Gly Trp
 435 440 445
 Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Pro His Ala Val Ala Leu
 450 455 460
 Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Val Leu Gln
 465 470 475 480
 Cys Ile Lys Val Asn Asn Trp Asp Leu Phe Phe Ser Pro Ser Glu Asp
 485 490 495

Asn Phe Thr Asn Asp Leu Asn Lys Gly Glu Glu Ile Thr Ser Asp Thr
 500 505 510
 Asn Ile Glu Ala Ala Glu Glu Asn Ile Ser Leu Asp Leu Ile Gln Gln
 515 520 525
 Tyr Tyr Leu Thr Phe Asn Phe Asp Asn Glu Pro Glu Asn Ile Ser Ile
 530 535 540
 Glu Asn Leu Ser Ser Asp Ile Ile Gly Gln Leu Glu Leu Met Pro Asn
 545 550 555 560
 Ile Glu Arg Phe Pro Asn Gly Lys Lys Tyr Glu Leu Asp Lys Tyr Thr
 565 570 575
 Met Phe His Tyr Leu Arg Ala Gln Glu Phe Glu His Gly Lys Ser Arg
 580 585 590
 Ile Ala Leu Thr Asn Ser Val Asn Glu Ala Leu Leu Asn Pro Ser Arg
 595 600 605
 Val Tyr Thr Phe Phe Ser Ser Asp Tyr Val Lys Lys Val Asn Lys Ala
 610 615 620
 Thr Glu Ala Ala Met Phe Leu Gly Trp Val Glu Gln Leu Val Tyr Asp
 625 630 635 640
 Phe Thr Asp Glu Thr Ser Glu Val Ser Thr Thr Asp Lys Ile Ala Asp
 645 650 655
 Ile Thr Ile Ile Ile Pro Tyr Ile Gly Pro Ala Leu Asn Ile Gly Asn
 660 665 670
 Met Leu Tyr Lys Asp Asp Phe Val Gly Ala Leu Ile Phe Ser Gly Ala
 675 680 685
 Val Ile Leu Leu Glu Phe Ile Pro Glu Ile Ala Ile Pro Val Leu Gly
 690 695 700
 Thr Phe Ala Leu Val Ser Tyr Ile Ala Asn Lys Val Leu Thr Val Gln
 705 710 715 720
 Thr Ile Asp Asn Ala Leu Ser Lys Arg Asn Glu Lys Trp Asp Glu Val
 725 730 735
 Tyr Lys Tyr Ile Val Thr Asn Trp Leu Ala Lys Val Asn Thr Gln Ile
 740 745 750
 Asp Leu Ile Arg Lys Lys Met Lys Glu Ala Leu Glu Asn Gln Ala Glu
 755 760 765

ES 2 632 470 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

Ala Ser Gly His His His His His His
900 905

<210> 36
<211> 894
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 36

ES 2 632 470 T3

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

Leu Phe Glu Arg Ile Tyr Ser Thr Asp Leu Gly Arg Met Leu Leu Thr
 100 105 110
 Ser Ile Val Arg Gly Ile Pro Phe Trp Gly Gly Ser Thr Ile Asp Thr
 115 120 125
 Glu Leu Lys Val Ile Asp Thr Asn Cys Ile Asn Val Ile Gln Pro Asp
 130 135 140
 Gly Ser Tyr Arg Ser Glu Glu Leu Asn Leu Val Ile Ile Gly Pro Ser
 145 150 155 160
 Ala Asp Ile Ile Gln Phe Glu Cys Lys Ser Phe Gly His Glu Val Leu
 165 170 175
 Asn Leu Thr Arg Asn Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Tyr Ile Arg Phe Ser
 180 185 190
 Pro Asp Phe Thr Phe Gly Phe Glu Glu Ser Leu Glu Val Asp Thr Asn
 195 200 205
 Pro Leu Leu Gly Ala Gly Lys Phe Ala Thr Asp Pro Ala Val Thr Leu
 210 215 220
 Ala His Glu Leu Ile His Ala Gly His Arg Leu Tyr Gly Ile Ala Ile
 225 230 235 240
 Asn Pro Asn Arg Val Phe Lys Val Asn Thr Asn Ala Tyr Tyr Glu Met
 245 250 255
 Ser Gly Leu Glu Val Ser Phe Glu Glu Leu Arg Thr Phe Gly Gly His
 260 265 270
 Asp Ala Lys Phe Ile Asp Ser Leu Gln Glu Asn Glu Phe Arg Leu Tyr
 275 280 285
 Tyr Tyr Asn Lys Phe Lys Asp Ile Ala Ser Thr Leu Asn Lys Ala Lys
 290 295 300
 Ser Ile Val Gly Thr Thr Ala Ser Leu Gln Tyr Met Lys Asn Val Phe
 305 310 315 320
 Lys Glu Lys Tyr Leu Leu Ser Glu Asp Thr Ser Gly Lys Phe Ser Val
 325 330 335
 Asp Lys Leu Lys Phe Asp Lys Leu Tyr Lys Met Leu Thr Glu Ile Tyr
 340 345 350
 Thr Glu Asp Asn Phe Val Lys Phe Phe Lys Val Leu Asn Arg Lys Thr
 355 360 365

Tyr Leu Asn Phe Asp Lys Ala Val Phe Lys Ile Asn Ile Val Pro Lys
 370 375 380
 Val Asn Tyr Thr Ile Tyr Asp Gly Phe Asn Leu Arg Asn Thr Asn Leu
 385 390 395 400
 Ala Ala Asn Phe Asn Gly Gln Asn Thr Glu Ile Asn Asn Met Asn Phe
 405 410 415
 Thr Lys Leu Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Phe Tyr Lys Leu Leu
 420 425 430
 Cys Val Asp Gly Gly Gly Gly Ser Ala Asp Asp Asp Asp Lys Gly Trp
 435 440 445
 Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Pro His Ala Val Ala Leu
 450 455 460
 Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Val Leu Gln
 465 470 475 480
 Cys Ile Lys Val Asn Asn Trp Asp Leu Phe Phe Ser Pro Ser Glu Asp
 485 490 495
 Asn Phe Thr Asn Asp Leu Asn Lys Gly Glu Glu Ile Thr Ser Asp Thr
 500 505
 Asn Ile Glu Ala Ala Glu Glu Asn Ile Ser Leu Asp Leu Ile Gln Gln
 515 520 525
 Tyr Tyr Leu Thr Phe Asn Phe Asp Asn Glu Pro Glu Asn Ile Ser Ile
 530 535 540
 Glu Asn Leu Ser Ser Asp Ile Ile Gly Gln Leu Glu Leu Met Pro Asn
 545 550 555 560
 Ile Glu Arg Phe Pro Asn Gly Lys Lys Tyr Glu Leu Asp Lys Tyr Thr
 565 570 575
 Met Phe His Tyr Leu Arg Ala Gln Glu Phe Glu His Gly Lys Ser Arg
 580 585 590
 Ile Ala Leu Thr Asn Ser Val Asn Glu Ala Leu Leu Asn Pro Ser Arg
 595 600 605
 Val Tyr Thr Phe Phe Ser Ser Asp Tyr Val Lys Lys Val Asn Lys Ala
 610 615 620
 Thr Glu Ala Ala Met Phe Leu Gly Trp Val Glu Gln Leu Val Tyr Asp
 625 630 635 640
 Phe Thr Asp Glu Thr Ser Glu Val Ser Thr Thr Asp Lys Ile Ala Asp

ES 2 632 470 T3

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

<210> 37
<211> 900
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

<400> 37

Met Gly Ser Met Glu Phe Val Asn Lys Gln Phe Asn Tyr Lys Asp Pro
 1 5 10 15
 Val Asn Gly Val Asp Ile Ala Tyr Ile Lys Ile Pro Asn Ala Gly Gln
 20 25 30
 Met Gln Pro Val Lys Ala Phe Lys Ile His Asn Lys Ile Trp Val Ile
 35 40 45
 Pro Glu Arg Asp Thr Phe Thr Asn Pro Glu Glu Gly Asp Leu Asn Pro
 50 55 60
 Pro Pro Glu Ala Lys Gln Val Pro Val Ser Tyr Tyr Asp Ser Thr Tyr
 65 70 75 80
 Leu Ser Thr Asp Asn Glu Lys Asp Asn Tyr Leu Lys Gly Val Thr Lys
 85 90 95
 Leu Phe Glu Arg Ile Tyr Ser Thr Asp Leu Gly Arg Met Leu Leu Thr
 100 105 110
 Ser Ile Val Arg Gly Ile Pro Phe Trp Gly Gly Ser Thr Ile Asp Thr
 115 120 125
 Glu Leu Lys Val Ile Asp Thr Asn Cys Ile Asn Val Ile Gln Pro Asp
 130 135 140
 Gly Ser Tyr Arg Ser Glu Glu Leu Asn Leu Val Ile Ile Gly Pro Ser
 145 150 155 160
 Ala Asp Ile Ile Gln Phe Glu Cys Lys Ser Phe Gly His Glu Val Leu
 165 170 175
 Asn Leu Thr Arg Asn Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Tyr Ile Arg Phe Ser
 180 185 190
 Pro Asp Phe Thr Phe Gly Phe Glu Glu Ser Leu Glu Val Asp Thr Asn
 195 200 205
 Pro Leu Leu Gly Ala Gly Lys Phe Ala Thr Asp Pro Ala Val Thr Leu
 210 215 220
 Ala His Glu Leu Ile His Ala Gly His Arg Leu Tyr Gly Ile Ala Ile
 225 230 235 240
 Asn Pro Asn Arg Val Phe Lys Val Asn Thr Asn Ala Tyr Tyr Glu Met
 245 250 255
 Ser Gly Leu Glu Val Ser Phe Glu Glu Leu Arg Thr Phe Gly Gly His

ES 2 632 470 T3

260					265					270					
Asp	Ala	Lys ₂₇₅	Phe	Ile	Asp	Ser	Leu ₂₈₀	Gln	Glu	Asn	Glu	Phe ₂₈₅	Arg	Leu	Tyr
Tyr	Tyr ₂₉₀	Asn	Lys	Phe	Lys	Asp ₂₉₅	Ile	Ala	Ser	Thr	Leu ₃₀₀	Asn	Lys	Ala	Lys
Ser ₃₀₅	Ile	Val	Gly	Thr	Thr ₃₁₀	Ala	Ser	Leu	Gln	Tyr ₃₁₅	Met	Lys	Asn	Val	Phe ₃₂₀
Lys	Glu	Lys	Tyr	Leu ₃₂₅	Leu	Ser	Glu	Asp	Thr ₃₃₀	Ser	Gly	Lys	Phe	Ser ₃₃₅	Val
Asp	Lys	Leu	Lys ₃₄₀	Phe	Asp	Lys	Leu	Tyr ₃₄₅	Lys	Met	Leu	Thr	Glu ₃₅₀	Ile	Tyr
Thr	Glu	Asp ₃₅₅	Asn	Phe	Val	Lys	Phe ₃₆₀	Phe	Lys	Val	Leu	Asn ₃₆₅	Arg	Lys	Thr
Tyr	Leu ₃₇₀	Asn	Phe	Asp	Lys	Ala ₃₇₅	Val	Phe	Lys	Ile	Asn ₃₈₀	Ile	Val	Pro	Lys
Val ₃₈₅	Asn	Tyr	Thr	Ile	Tyr ₃₉₀	Asp	Gly	Phe	Asn	Leu ₃₉₅	Arg	Asn	Thr	Asn	Leu ₄₀₀
Ala	Ala	Asn	Phe	Asn ₄₀₅	Gly	Gln	Asn	Thr	Glu ₄₁₀	Ile	Asn	Asn	Met	Asn ₄₁₅	Phe
Thr	Lys	Leu	Lys ₄₂₀	Asn	Phe	Thr	Gly	Leu ₄₂₅	Phe	Glu	Phe	Tyr	Lys ₄₃₀	Leu	Leu
Cys	Val	Asp ₄₃₅	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser ₄₄₀	Ala	Asp	Asp	Asp	Asp ₄₄₅	Lys	Gly	Trp
Thr	Leu ₄₅₀	Asn	Ser	Ala	Gly	Tyr ₄₅₅	Leu	Leu	Gly	Pro	His ₄₆₀	Ala	Val	Ala	Leu
Ala ₄₆₅	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser ₄₇₀	Ala	Leu	Val	Leu	Gln ₄₇₅	Cys	Ile	Lys	Val	Asn ₄₈₀
Asn	Trp	Asp	Leu	Phe ₄₈₅	Phe	Ser	Pro	Ser	Glu ₄₉₀	Asp	Asn	Phe	Thr	Asn ₄₉₅	Asp
Leu	Asn	Lys	Gly ₅₀₀	Glu	Glu	Ile	Thr	Ser ₅₀₅	Asp	Thr	Asn	Ile	Glu ₅₁₀	Ala	Ala
Glu	Glu	Asn ₅₁₅	Ile	Ser	Leu	Asp	Leu ₅₂₀	Ile	Gln	Gln	Tyr	Tyr ₅₂₅	Leu	Thr	Phe
Asn	Phe ₅₃₀	Asp	Asn	Glu	Pro	Glu ₅₃₅	Asn	Ile	Ser	Ile	Glu ₅₄₀	Asn	Leu	Ser	Ser

Asp Ile Ile Gly Gln Leu Glu Leu Met Pro Asn Ile Glu Arg Phe Pro
 545 550 555 560
 Asn Gly Lys Lys Tyr Glu Leu Asp Lys Tyr Thr Met Phe His Tyr Leu
 565 570 575
 Arg Ala Gln Glu Phe Glu His Gly Lys Ser Arg Ile Ala Leu Thr Asn
 580 585 590
 Ser Val Asn Glu Ala Leu Leu Asn Pro Ser Arg Val Tyr Thr Phe Phe
 595 600 605
 Ser Ser Asp Tyr Val Lys Lys Val Asn Lys Ala Thr Glu Ala Ala Met
 610 615 620
 Phe Leu Gly Trp Val Glu Gln Leu Val Tyr Asp Phe Thr Asp Glu Thr
 625 630 635 640
 Ser Glu Val Ser Thr Thr Asp Lys Ile Ala Asp Ile Thr Ile Ile Ile
 645 650 655
 Pro Tyr Ile Gly Pro Ala Leu Asn Ile Gly Asn Met Leu Tyr Lys Asp
 660 665 670
 Asp Phe Val Gly Ala Leu Ile Phe Ser Gly Ala Val Ile Leu Leu Glu
 675 680 685
 Phe Ile Pro Glu Ile Ala Ile Pro Val Leu Gly Thr Phe Ala Leu Val
 690 695 700
 Ser Tyr Ile Ala Asn Lys Val Leu Thr Val Gln Thr Ile Asp Asn Ala
 705 710 715 720
 Leu Ser Lys Arg Asn Glu Lys Trp Asp Glu Val Tyr Lys Tyr Ile Val
 725 730 735
 Thr Asn Trp Leu Ala Lys Val Asn Thr Gln Ile Asp Leu Ile Arg Lys
 740 745 750
 Lys Met Lys Glu Ala Leu Glu Asn Gln Ala Glu Ala Thr Lys Ala Ile
 755 760 765
 Ile Asn Tyr Gln Tyr Asn Gln Tyr Thr Glu Glu Glu Lys Asn Asn Ile
 770 775 780
 Asn Phe Asn Ile Asp Asp Leu Ser Ser Lys Leu Asn Glu Ser Ile Asn
 785 790 795 800
 Lys Ala Met Ile Asn Ile Asn Lys Phe Leu Asn Gln Cys Ser Val Ser
 805 810 815

ES 2 632 470 T3

Tyr Leu Met Asn Ser Met Ile Pro Tyr Gly Val Lys Arg Leu Glu Asp
820 825 830

Phe Asp Ala Ser Leu Lys Asp Ala Leu Leu Lys Tyr Ile Tyr Asp Asn
835 840 845

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

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

Asn Gln Arg Leu Leu Ser Thr Leu Glu Ala Leu Ala Ser Gly His His
885 890 895

His His His His
900

<210> 38

<211> 889

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

10

<400> 38

ES 2 632 470 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly 145 Ser Tyr Arg Ser Glu 150 Glu Leu Asn Leu Val 155 Ile Ile Gly Pro Ser 160
 Ala Asp Ile Ile Gln 165 Phe Glu Cys Lys Ser 170 Phe Gly His Glu Val 175 Leu
 Asn Leu Thr Arg 180 Asn Gly Tyr Gly Ser 185 Thr Gln Tyr Ile Arg 190 Phe Ser
 Pro Asp Phe 195 Thr Phe Gly Phe Glu 200 Glu Ser Leu Glu Val 205 Asp Thr Asn
 Pro Leu 210 Leu Gly Ala Gly Lys 215 Phe Ala Thr Asp Pro 220 Ala Val Thr Leu
 Ala 225 His Glu Leu Ile His 230 Ala Gly His Arg Leu 235 Tyr Gly Ile Ala Ile 240
 Asn Pro Asn Arg Val 245 Phe Lys Val Asn Thr 250 Asn Ala Tyr Tyr Glu Met 255
 Ser Gly Leu Glu 260 Val Ser Phe Glu Glu 265 Leu Arg Thr Phe Gly 270 Gly His
 Asp Ala Lys 275 Phe Ile Asp Ser Leu 280 Gln Glu Asn Glu Phe 285 Arg Leu Tyr
 Tyr Tyr 290 Asn Lys Phe Lys Asp 295 Ile Ala Ser Thr Leu 300 Asn Lys Ala Lys
 Ser Ile Val Gly Thr Thr 310 Ala Ser Leu Gln Tyr 315 Met Lys Asn Val Phe 320
 Lys Glu Lys Tyr Leu 325 Leu Ser Glu Asp Thr 330 Ser Gly Lys Phe Ser 335 Val
 Asp Lys Leu Lys 340 Phe Asp Lys Leu Tyr 345 Lys Met Leu Thr Glu 350 Ile Tyr
 Thr Glu Asp 355 Asn Phe Val Lys Phe 360 Phe Lys Val Leu Asn 365 Arg Lys Thr
 Tyr Leu 370 Asn Phe Asp Lys Ala 375 Val Phe Lys Ile Asn 380 Ile Val Pro Lys
 Val 385 Asn Tyr Thr Ile Tyr 390 Asp Gly Phe Asn Leu 395 Arg Asn Thr Asn Leu 400
 Ala Ala Asn Phe Asn 405 Gly Gln Asn Thr Glu 410 Ile Asn Asn Met Asn 415 Phe

Thr Lys Leu Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Phe Tyr Lys Leu Leu
 420 425 430
 Cys Val Asp Gly Gly Gly Gly Ser Ala Asp Asp Asp Asp Lys Gly Trp
 435 440 445
 Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Pro His Ala Val Ala Leu
 450 455 460
 Ala Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Val Leu Gln Cys Ile Lys Val Asn
 465 470 475 480
 Asn Trp Asp Leu Phe Phe Ser Pro Ser Glu Asp Asn Phe Thr Asn Asp
 485 490 495
 Leu Asn Lys Gly Glu Glu Ile Thr Ser Asp Thr Asn Ile Glu Ala Ala
 500 505 510
 Glu Glu Asn Ile Ser Leu Asp Leu Ile Gln Gln Tyr Tyr Leu Thr Phe
 515 520 525
 Asn Phe Asp Asn Glu Pro Glu Asn Ile Ser Ile Glu Asn Leu Ser Ser
 530 535 540
 Asp Ile Ile Gly Gln Leu Glu Leu Met Pro Asn Ile Glu Arg Phe Pro
 545 550 555 560
 Asn Gly Lys Lys Tyr Glu Leu Asp Lys Tyr Thr Met Phe His Tyr Leu
 565 570 575
 Arg Ala Gln Glu Phe Glu His Gly Lys Ser Arg Ile Ala Leu Thr Asn
 580 585 590
 Ser Val Asn Glu Ala Leu Leu Asn Pro Ser Arg Val Tyr Thr Phe Phe
 595 600 605
 Ser Ser Asp Tyr Val Lys Lys Val Asn Lys Ala Thr Glu Ala Ala Met
 610 615 620
 Phe Leu Gly Trp Val Glu Gln Leu Val Tyr Asp Phe Thr Asp Glu Thr
 625 630 635 640
 Ser Glu Val Ser Thr Thr Asp Lys Ile Ala Asp Ile Thr Ile Ile Ile
 645 650 655
 Pro Tyr Ile Gly Pro Ala Leu Asn Ile Gly Asn Met Leu Tyr Lys Asp
 660 665 670
 Asp Phe Val Gly Ala Leu Ile Phe Ser Gly Ala Val Ile Leu Leu Glu
 675 680 685

ES 2 632 470 T3

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

<210> 39
 <211> 927
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia sintética

<400> 39

ES 2 632 470 T3

Met	Gly	Ser	Met	Glu	Phe	Val	Asn	Lys	Gln	Phe	Asn	Tyr	Lys	Asp	Pro
1				5					10					15	
Val	Asn	Gly	Val	Asp	Ile	Ala	Tyr	Ile	Lys	Ile	Pro	Asn	Ala	Gly	Gln
			20					25					30		

ES 2 632 470 T3

Met Gln Pro Val Lys Ala Phe Lys Ile His Asn Lys Ile Trp Val Ile
 35 40 45
 Pro Glu Arg Asp Thr Phe Thr Asn Pro Glu Glu Gly Asp Leu Asn Pro
 50 55 60
 Pro Pro Glu Ala Lys Gln Val Pro Val Ser Tyr Tyr Asp Ser Thr Tyr
 65 70 75 80
 Leu Ser Thr Asp Asn Glu Lys Asp Asn Tyr Leu Lys Gly Val Thr Lys
 85 90 95
 Leu Phe Glu Arg Ile Tyr Ser Thr Asp Leu Gly Arg Met Leu Leu Thr
 100 105 110
 Ser Ile Val Arg Gly Ile Pro Phe Trp Gly Gly Ser Thr Ile Asp Thr
 115 120 125
 Glu Leu Lys Val Ile Asp Thr Asn Cys Ile Asn Val Ile Gln Pro Asp
 130 135 140
 Gly Ser Tyr Arg Ser Glu Glu Leu Asn Leu Val Ile Ile Gly Pro Ser
 145 150 155 160
 Ala Asp Ile Ile Gln Phe Glu Cys Lys Ser Phe Gly His Glu Val Leu
 165 170 175
 Asn Leu Thr Arg Asn Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Tyr Ile Arg Phe Ser
 180 185 190
 Pro Asp Phe Thr Phe Gly Phe Glu Glu Ser Leu Glu Val Asp Thr Asn
 195 200 205
 Pro Leu Leu Gly Ala Gly Lys Phe Ala Thr Asp Pro Ala Val Thr Leu
 210 215 220
 Ala His Glu Leu Ile His Ala Gly His Arg Leu Tyr Gly Ile Ala Ile
 225 230 235 240
 Asn Pro Asn Arg Val Phe Lys Val Asn Thr Asn Ala Tyr Tyr Glu Met
 245 250 255
 Ser Gly Leu Glu Val Ser Phe Glu Glu Leu Arg Thr Phe Gly Gly His
 260 265 270
 Asp Ala Lys Phe Ile Asp Ser Leu Gln Glu Asn Glu Phe Arg Leu Tyr
 275 280 285
 Tyr Tyr Asn Lys Phe Lys Asp Ile Ala Ser Thr Leu Asn Lys Ala Lys
 290 295 300

ES 2 632 470 T3

Ser Ile Val Gly Thr Thr Ala Ser Leu Gln Tyr Met Lys Asn Val Phe
 305 310 315 320
 Lys Glu Lys Tyr Leu Leu Ser Glu Asp Thr Ser Gly Lys Phe Ser Val
 325 330 335
 Asp Lys Leu Lys Phe Asp Lys Leu Tyr Lys Met Leu Thr Glu Ile Tyr
 340 345 350
 Thr Glu Asp Asn Phe Val Lys Phe Phe Lys Val Leu Asn Arg Lys Thr
 355 360 365
 Tyr Leu Asn Phe Asp Lys Ala Val Phe Lys Ile Asn Ile Val Pro Lys
 370 375 380
 Val Asn Tyr Thr Ile Tyr Asp Gly Phe Asn Leu Arg Asn Thr Asn Leu
 385 390 395 400
 Ala Ala Asn Phe Asn Gly Gln Asn Thr Glu Ile Asn Asn Met Asn Phe
 405 410 415
 Thr Lys Leu Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Phe Tyr Lys Leu Leu
 420 425 430
 Cys Val Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 435 440 445
 Gly Ser Ala Asp Asp Asp Asp Lys Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly
 450 455 460
 Tyr Leu Leu Gly Pro His Ala Val Ala Leu Ala Ala Glu Ala Ala Ala
 465 470 475 480
 Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala Gly Gly Gly Gly
 485 490 495
 Ser Ala Leu Val Leu Gln Cys Ile Lys Val Asn Asn Trp Asp Leu Phe
 500 505 510
 Phe Ser Pro Ser Glu Asp Asn Phe Thr Asn Asp Leu Asn Lys Gly Glu
 515 520 525
 Glu Ile Thr Ser Asp Thr Asn Ile Glu Ala Ala Glu Glu Asn Ile Ser
 530 535 540
 Leu Asp Leu Ile Gln Gln Tyr Tyr Leu Thr Phe Asn Phe Asp Asn Glu
 545 550 555 560
 Pro Glu Asn Ile Ser Ile Glu Asn Leu Ser Ser Asp Ile Ile Gly Gln
 565 570 575
 Leu Glu Leu Met Pro Asn Ile Glu Arg Phe Pro Asn Gly Lys Lys Tyr

ES 2 632 470 T3

580							585							590						
Glu	Leu	Asp 595	Lys	Tyr	Thr	Met	Phe 600	His	Tyr	Leu	Arg	Ala 605	Gln	Glu	Phe					
Glu	His 610	Gly	Lys	Ser	Arg	Ile 615	Ala	Leu	Thr	Asn	Ser 620	Val	Asn	Glu	Ala					
Leu 625	Leu	Asn	Pro	Ser	Arg 630	Val	Tyr	Thr	Phe	Phe 635	Ser	Ser	Asp	Tyr	Val 640					
Lys	Lys	Val	Asn	Lys 645	Ala	Thr	Glu	Ala	Ala 650	Met	Phe	Leu	Gly	Trp 655	Val					
Glu	Gln	Leu	Val 660	Tyr	Asp	Phe	Thr	Asp 665	Glu	Thr	Ser	Glu	Val 670	Ser	Thr					
Thr	Asp	Lys 675	Ile	Ala	Asp	Ile	Thr 680	Ile	Ile	Ile	Pro	Tyr 685	Ile	Gly	Pro					
Ala	Leu 690	Asn	Ile	Gly	Asn	Met 695	Leu	Tyr	Lys	Asp	Asp 700	Phe	Val	Gly	Ala					
Leu 705	Ile	Phe	Ser	Gly	Ala 710	Val	Ile	Leu	Leu	Glu 715	Phe	Ile	Pro	Glu	Ile 720					
Ala	Ile	Pro	Val	Leu 725	Gly	Thr	Phe	Ala	Leu 730	Val	Ser	Tyr	Ile	Ala 735	Asn					
Lys	Val	Leu	Thr 740	Val	Gln	Thr	Ile	Asp 745	Asn	Ala	Leu	Ser	Lys 750	Arg	Asn					
Glu	Lys	Trp 755	Asp	Glu	Val	Tyr	Lys 760	Tyr	Ile	Val	Thr	Asn 765	Trp	Leu	Ala					
Lys	Val 770	Asn	Thr	Gln	Ile	Asp 775	Leu	Ile	Arg	Lys	Lys 780	Met	Lys	Glu	Ala					
Leu 785	Glu	Asn	Gln	Ala	Glu 790	Ala	Thr	Lys	Ala	Ile 795	Ile	Asn	Tyr	Gln	Tyr 800					
Asn	Gln	Tyr	Thr	Glu 805	Glu	Glu	Lys	Asn	Asn 810	Ile	Asn	Phe	Asn	Ile 815	Asp					
Asp	Leu	Ser	Ser 820	Lys	Leu	Asn	Glu	Ser 825	Ile	Asn	Lys	Ala	Met 830	Ile	Asn					
Ile	Asn	Lys 835	Phe	Leu	Asn	Gln	Cys 840	Ser	Val	Ser	Tyr	Leu 845	Met	Asn	Ser					
Met	Ile 850	Pro	Tyr	Gly	Val	Lys 855	Arg	Leu	Glu	Asp	Phe 860	Asp	Ala	Ser	Leu					

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

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

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

Ser Thr Leu Glu Ala Leu Ala Ser Gly His His His His His His
915 920 925

<210> 40

<211> 916

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Secuencia sintética

<400> 40

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ala Asp Ile Ile Gln Phe Glu Cys Lys Ser Phe Gly His Glu Val Leu

ES 2 632 470 T3

				165				170				175			
Asn	Leu	Thr	Arg 180	Asn	Gly	Tyr	Gly	Ser 185	Thr	Gln	Tyr	Ile	Arg 190	Phe	Ser
Pro	Asp	Phe	Thr 195	Phe	Gly	Phe	Glu 200	Glu	Ser	Leu	Glu	Val 205	Asp	Thr	Asn
Pro	Leu 210	Leu	Gly	Ala	Gly	Lys 215	Phe	Ala	Thr	Asp	Pro 220	Ala	Val	Thr	Leu
Ala 225	His	Glu	Leu	Ile	His 230	Ala	Gly	His	Arg	Leu 235	Tyr	Gly	Ile	Ala	Ile 240
Asn	Pro	Asn	Arg	Val 245	Phe	Lys	Val	Asn	Thr 250	Asn	Ala	Tyr	Tyr	Glu 255	Met
Ser	Gly	Leu	Glu 260	Val	Ser	Phe	Glu	Glu 265	Leu	Arg	Thr	Phe	Gly 270	Gly	His
Asp	Ala	Lys 275	Phe	Ile	Asp	Ser	Leu 280	Gln	Glu	Asn	Glu	Phe 285	Arg	Leu	Tyr
Tyr	Tyr 290	Asn	Lys	Phe	Lys	Asp 295	Ile	Ala	Ser	Thr	Leu 300	Asn	Lys	Ala	Lys
Ser 305	Ile	Val	Gly	Thr	Thr 310	Ala	Ser	Leu	Gln	Tyr 315	Met	Lys	Asn	Val	Phe 320
Lys	Glu	Lys	Tyr	Leu 325	Leu	Ser	Glu	Asp	Thr 330	Ser	Gly	Lys	Phe	Ser 335	Val
Asp	Lys	Leu	Lys 340	Phe	Asp	Lys	Leu	Tyr 345	Lys	Met	Leu	Thr	Glu 350	Ile	Tyr
Thr	Glu	Asp 355	Asn	Phe	Val	Lys	Phe 360	Phe	Lys	Val	Leu	Asn 365	Arg	Lys	Thr
Tyr	Leu 370	Asn	Phe	Asp	Lys	Ala 375	Val	Phe	Lys	Ile	Asn 380	Ile	Val	Pro	Lys
Val 385	Asn	Tyr	Thr	Ile	Tyr 390	Asp	Gly	Phe	Asn	Leu 395	Arg	Asn	Thr	Asn	Leu 400
Ala	Ala	Asn	Phe	Asn 405	Gly	Gln	Asn	Thr	Glu 410	Ile	Asn	Asn	Met	Asn 415	Phe
Thr	Lys	Leu	Lys 420	Asn	Phe	Thr	Gly	Leu 425	Phe	Glu	Phe	Tyr	Lys 430	Leu	Leu
Cys	Val	Asp 435	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser 440	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser 445	Gly	Gly	Gly

ES 2 632 470 T3

Gly Ser Ala Asp Asp Asp Asp Lys Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly
 450 455 460
 Tyr Leu Leu Gly Pro His Ala Val Ala Leu Ala Glu Ala Ala Ala
 465 470 475 480
 Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala Gly Gly Gly Gly
 485 490 495
 Ser Ala Leu Val Leu Gln Cys Ile Lys Val Asn Asn Trp Asp Leu Phe
 500 505 510
 Phe Ser Pro Ser Glu Asp Asn Phe Thr Asn Asp Leu Asn Lys Gly Glu
 515 520 525
 Glu Ile Thr Ser Asp Thr Asn Ile Glu Ala Ala Glu Glu Asn Ile Ser
 530 535 540
 Leu Asp Leu Ile Gln Gln Tyr Tyr Leu Thr Phe Asn Phe Asp Asn Glu
 545 550 555 560
 Pro Glu Asn Ile Ser Ile Glu Asn Leu Ser Ser Asp Ile Ile Gly Gln
 565 570 575
 Leu Glu Leu Met Pro Asn Ile Glu Arg Phe Pro Asn Gly Lys Lys Tyr
 580 585 590
 Glu Leu Asp Lys Tyr Thr Met Phe His Tyr Leu Arg Ala Gln Glu Phe
 595 600 605
 Glu His Gly Lys Ser Arg Ile Ala Leu Thr Asn Ser Val Asn Glu Ala
 610 615 620
 Leu Leu Asn Pro Ser Arg Val Tyr Thr Phe Phe Ser Ser Asp Tyr Val
 625 630 635 640
 Lys Lys Val Asn Lys Ala Thr Glu Ala Ala Met Phe Leu Gly Trp Val
 645 650 655
 Glu Gln Leu Val Tyr Asp Phe Thr Asp Glu Thr Ser Glu Val Ser Thr
 660 665 670
 Thr Asp Lys Ile Ala Asp Ile Thr Ile Ile Ile Pro Tyr Ile Gly Pro
 675 680 685
 Ala Leu Asn Ile Gly Asn Met Leu Tyr Lys Asp Asp Phe Val Gly Ala
 690 695 700
 Leu Ile Phe Ser Gly Ala Val Ile Leu Leu Glu Phe Ile Pro Glu Ile
 705 710 715 720

ES 2 632 470 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Thr Leu Asp
915

<210> 41

<211> 915

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

<400> 41

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

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

ES 2 632 470 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Ile Val Gly Thr Thr Ala Ser Leu Gln Tyr Met Lys Asn Val Phe
 305 310 315 320
 Lys Glu Lys Tyr Leu Leu Ser Glu Asp Thr Ser Gly Lys Phe Ser Val
 325 330 335
 Asp Lys Leu Lys Phe Asp Lys Leu Tyr Lys Met Leu Thr Glu Ile Tyr
 340 345 350
 Thr Glu Asp Asn Phe Val Lys Phe Phe Lys Val Leu Asn Arg Lys Thr
 355 360 365
 Tyr Leu Asn Phe Asp Lys Ala Val Phe Lys Ile Asn Ile Val Pro Lys
 370 375 380
 Val Asn Tyr Thr Ile Tyr Asp Gly Phe Asn Leu Arg Asn Thr Asn Leu
 385 390 395 400
 Ala Ala Asn Phe Asn Gly Gln Asn Thr Glu Ile Asn Asn Met Asn Phe
 405 410 415
 Thr Lys Leu Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Phe Tyr Lys Leu Leu
 420 425 430
 Cys Val Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 435 440 445
 Gly Ser Ala Asp Asp Asp Asp Lys Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly
 450 455 460
 Tyr Leu Leu Gly Pro His Ala Val Ala Leu Ala Gly Gly Gly Gly Ser
 465 470 475 480
 Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Val Leu Gln Cys Ile Lys Val Asn Asn
 485 490 495
 Trp Asp Leu Phe Phe Ser Pro Ser Glu Asp Asn Phe Thr Asn Asp Leu
 500 505 510
 Asn Lys Gly Glu Glu Ile Thr Ser Asp Thr Asn Ile Glu Ala Ala Glu
 515 520 525
 Glu Asn Ile Ser Leu Asp Leu Ile Gln Gln Tyr Tyr Leu Thr Phe Asn
 530 535 540
 Phe Asp Asn Glu Pro Glu Asn Ile Ser Ile Glu Asn Leu Ser Ser Asp
 545 550 555 560
 Ile Ile Gly Gln Leu Glu Leu Met Pro Asn Ile Glu Arg Phe Pro Asn
 565 570 575

ES 2 632 470 T3

Gly Lys Lys Tyr Glu Leu Asp Lys Tyr Thr Met Phe His Tyr Leu Arg
 580 585 590
 Ala Gln Glu Phe Glu His Gly Lys Ser Arg Ile Ala Leu Thr Asn Ser
 595 600 605
 Val Asn Glu Ala Leu Leu Asn Pro Ser Arg Val Tyr Thr Phe Phe Ser
 610 615 620
 Ser Asp Tyr Val Lys Lys Val Asn Lys Ala Thr Glu Ala Ala Met Phe
 625 630 635 640
 Leu Gly Trp Val Glu Gln Leu Val Tyr Asp Phe Thr Asp Glu Thr Ser
 645 650 655
 Glu Val Ser Thr Thr Asp Lys Ile Ala Asp Ile Thr Ile Ile Ile Pro
 660 665 670
 Tyr Ile Gly Pro Ala Leu Asn Ile Gly Asn Met Leu Tyr Lys Asp Asp
 675 680 685
 Phe Val Gly Ala Leu Ile Phe Ser Gly Ala Val Ile Leu Leu Glu Phe
 690 695 700
 Ile Pro Glu Ile Ala Ile Pro Val Leu Gly Thr Phe Ala Leu Val Ser
 705 710 715 720
 Tyr Ile Ala Asn Lys Val Leu Thr Val Gln Thr Ile Asp Asn Ala Leu
 725 730 735
 Ser Lys Arg Asn Glu Lys Trp Asp Glu Val Tyr Lys Tyr Ile Val Thr
 740 745 750
 Asn Trp Leu Ala Lys Val Asn Thr Gln Ile Asp Leu Ile Arg Lys Lys
 755 760 765
 Met Lys Glu Ala Leu Glu Asn Gln Ala Glu Ala Thr Lys Ala Ile Ile
 770 775 780
 Asn Tyr Gln Tyr Asn Gln Tyr Thr Glu Glu Glu Lys Asn Asn Ile Asn
 785 790 795 800
 Phe Asn Ile Asp Asp Leu Ser Ser Lys Leu Asn Glu Ser Ile Asn Lys
 805 810 815
 Ala Met Ile Asn Ile Asn Lys Phe Leu Asn Gln Cys Ser Val Ser Tyr
 820 825 830
 Leu Met Asn Ser Met Ile Pro Tyr Gly Val Lys Arg Leu Glu Asp Phe
 835 840 845
 Asp Ala Ser Leu Lys Asp Ala Leu Leu Lys Tyr Ile Tyr Asp Asn Arg

ES 2 632 470 T3

850

855

860

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

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

Gln Arg Leu Leu Ser Thr Leu Glu Ala Leu Ala Ser Gly His His His
900 905 910

His His His
915

<210> 42

<211> 904

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

<400> 42

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 632 470 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Cys Val Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

ES 2 632 470 T3

435										440										445									
Gly	Ser	Ala	Asp	Asp	Asp	Asp	Lys	Gly	Trp	Thr	Leu	Asn	Ser	Ala	Gly														
	450					455					460																		
Tyr	Leu	Leu	Gly	Pro	His	Ala	Val	Ala	Leu	Ala	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser														
465					470					475					480														
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala	Leu	Val	Leu	Gln	Cys	Ile	Lys	Val	Asn	Asn														
				485					490					495															
Trp	Asp	Leu	Phe	Phe	Ser	Pro	Ser	Glu	Asp	Asn	Phe	Thr	Asn	Asp	Leu														
			500					505					510																
Asn	Lys	Gly	Glu	Glu	Ile	Thr	Ser	Asp	Thr	Asn	Ile	Glu	Ala	Ala	Glu														
		515					520					525																	
Glu	Asn	Ile	Ser	Leu	Asp	Leu	Ile	Gln	Gln	Tyr	Tyr	Leu	Thr	Phe	Asn														
	530					535					540																		
Phe	Asp	Asn	Glu	Pro	Glu	Asn	Ile	Ser	Ile	Glu	Asn	Leu	Ser	Ser	Asp														
545					550					555					560														
Ile	Ile	Gly	Gln	Leu	Glu	Leu	Met	Pro	Asn	Ile	Glu	Arg	Phe	Pro	Asn														
				565					570					575															
Gly	Lys	Lys	Tyr	Glu	Leu	Asp	Lys	Tyr	Thr	Met	Phe	His	Tyr	Leu	Arg														
			580					585					590																
Ala	Gln	Glu	Phe	Glu	His	Gly	Lys	Ser	Arg	Ile	Ala	Leu	Thr	Asn	Ser														
		595					600					605																	
Val	Asn	Glu	Ala	Leu	Leu	Asn	Pro	Ser	Arg	Val	Tyr	Thr	Phe	Phe	Ser														
	610					615					620																		
Ser	Asp	Tyr	Val	Lys	Lys	Val	Asn	Lys	Ala	Thr	Glu	Ala	Ala	Met	Phe														
625					630					635					640														
Leu	Gly	Trp	Val	Glu	Gln	Leu	Val	Tyr	Asp	Phe	Thr	Asp	Glu	Thr	Ser														
				645					650					655															
Glu	Val	Ser	Thr	Thr	Asp	Lys	Ile	Ala	Asp	Ile	Thr	Ile	Ile	Ile	Pro														
			660					665					670																
Tyr	Ile	Gly	Pro	Ala	Leu	Asn	Ile	Gly	Asn	Met	Leu	Tyr	Lys	Asp	Asp														
		675					680					685																	
Phe	Val	Gly	Ala	Leu	Ile	Phe	Ser	Gly	Ala	Val	Ile	Leu	Leu	Glu	Phe														
	690					695					700																		
Ile	Pro	Glu	Ile	Ala	Ile	Pro	Val	Leu	Gly	Thr	Phe	Ala	Leu	Val	Ser														
705					710					715					720														

Tyr Ile Ala Asn Lys Val Leu Thr Val Gln Thr Ile Asp Asn Ala Leu
 725 730 735
 Ser Lys Arg Asn Glu Lys Trp Asp Glu Val Tyr Lys Tyr Ile Val Thr
 740 745 750
 Asn Trp Leu Ala Lys Val Asn Thr Gln Ile Asp Leu Ile Arg Lys Lys
 755 760 765
 Met Lys Glu Ala Leu Glu Asn Gln Ala Glu Ala Thr Lys Ala Ile Ile
 770 775 780
 Asn Tyr Gln Tyr Asn Gln Tyr Thr Glu Glu Glu Lys Asn Asn Ile Asn
 785 790 795 800
 Phe Asn Ile Asp Asp Leu Ser Ser Lys Leu Asn Glu Ser Ile Asn Lys
 805 810 815
 Ala Met Ile Asn Ile Asn Lys Phe Leu Asn Gln Cys Ser Val Ser Tyr
 820 825 830
 Leu Met Asn Ser Met Ile Pro Tyr Gly Val Lys Arg Leu Glu Asp Phe
 835 840 845
 Asp Ala Ser Leu Lys Asp Ala Leu Leu Lys Tyr Ile Tyr Asp Asn Arg
 850 855 860
 Gly Thr Leu Ile Gly Gln Val Asp Arg Leu Lys Asp Lys Val Asn Asn
 865 870 875 880
 Thr Leu Ser Thr Asp Ile Pro Phe Gln Leu Ser Lys Tyr Val Asp Asn
 885 890 895
 Gln Arg Leu Leu Ser Thr Leu Asp
 900

<210> 43
 <211> 910
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia sintética

<400> 43

Met Gly Ser Met Glu Phe Val Asn Lys Gln Phe Asn Tyr Lys Asp Pro
 1 5 10 15
 Val Asn Gly Val Asp Ile Ala Tyr Ile Lys Ile Pro Asn Ala Gly Gln
 20 25 30
 Met Gln Pro Val Lys Ala Phe Lys Ile His Asn Lys Ile Trp Val Ile

ES 2 632 470 T3

	35					40					45				
Pro	Glu 50	Arg	Asp	Thr	Phe	Thr 55	Asn	Pro	Glu	Glu	Gly 60	Asp	Leu	Asn	Pro
Pro 65	Pro	Glu	Ala	Lys	Gln 70	Val	Pro	Val	Ser	Tyr 75	Tyr	Asp	Ser	Thr	Tyr 80
Leu	Ser	Thr	Asp	Asn 85	Glu	Lys	Asp	Asn	Tyr 90	Leu	Lys	Gly	Val	Thr 95	Lys
Leu	Phe	Glu	Arg 100	Ile	Tyr	Ser	Thr	Asp 105	Leu	Gly	Arg	Met	Leu 110	Leu	Thr
Ser	Ile	Val 115	Arg	Gly	Ile	Pro	Phe 120	Trp	Gly	Gly	Ser	Thr 125	Ile	Asp	Thr
Glu	Leu 130	Lys	Val	Ile	Asp	Thr 135	Asn	Cys	Ile	Asn	Val 140	Ile	Gln	Pro	Asp
Gly 145	Ser	Tyr	Arg	Ser	Glu 150	Glu	Leu	Asn	Leu	Val 155	Ile	Ile	Gly	Pro	Ser 160
Ala	Asp	Ile	Ile	Gln 165	Phe	Glu	Cys	Lys	Ser 170	Phe	Gly	His	Glu	Val 175	Leu
Asn	Leu	Thr	Arg 180	Asn	Gly	Tyr	Gly	Ser 185	Thr	Gln	Tyr	Ile	Arg 190	Phe	Ser
Pro	Asp	Phe 195	Thr	Phe	Gly	Phe	Glu 200	Glu	Ser	Leu	Glu	Val 205	Asp	Thr	Asn
Pro	Leu 210	Leu	Gly	Ala	Gly	Lys 215	Phe	Ala	Thr	Asp	Pro 220	Ala	Val	Thr	Leu
Ala 225	His	Glu	Leu	Ile	His 230	Ala	Gly	His	Arg	Leu 235	Tyr	Gly	Ile	Ala	Ile 240
Asn	Pro	Asn	Arg	Val 245	Phe	Lys	Val	Asn	Thr 250	Asn	Ala	Tyr	Tyr	Glu 255	Met
Ser	Gly	Leu	Glu 260	Val	Ser	Phe	Glu	Glu 265	Leu	Arg	Thr	Phe	Gly 270	Gly	His
Asp	Ala	Lys 275	Phe	Ile	Asp	Ser	Leu 280	Gln	Glu	Asn	Glu	Phe 285	Arg	Leu	Tyr
Tyr	Tyr 290	Asn	Lys	Phe	Lys	Asp 295	Ile	Ala	Ser	Thr	Leu 300	Asn	Lys	Ala	Lys
Ser 305	Ile	Val	Gly	Thr	Thr 310	Ala	Ser	Leu	Gln	Tyr 315	Met	Lys	Asn	Val	Phe 320

Lys Glu Lys Tyr Leu₃₂₅ Leu Ser Glu Asp Thr₃₃₀ Ser Gly Lys Phe Ser₃₃₅ Val
 Asp Lys Leu Lys₃₄₀ Phe Asp Lys Leu Tyr₃₄₅ Lys Met Leu Thr Glu₃₅₀ Ile Tyr
 Thr Glu Asp₃₅₅ Asn Phe Val Lys Phe₃₆₀ Phe Lys Val Leu Asn Arg Lys Thr
 Tyr Leu₃₇₀ Asn Phe Asp Lys Ala₃₇₅ Val Phe Lys Ile Asn₃₈₀ Ile Val Pro Lys
 Val₃₈₅ Asn Tyr Thr Ile Tyr₃₉₀ Asp Gly Phe Asn Leu₃₉₅ Arg Asn Thr Asn Leu₄₀₀
 Ala Ala Asn Phe Asn₄₀₅ Gly Gln Asn Thr Glu₄₁₀ Ile Asn Asn Met Asn₄₁₅ Phe
 Thr Lys Leu Lys₄₂₀ Asn Phe Thr Gly Leu₄₂₅ Phe Glu Phe Tyr Lys₄₃₀ Leu Leu
 Cys Val Asp₄₃₅ Gly Gly Gly Gly Ser₄₄₀ Gly Gly Gly Gly Ser₄₄₅ Gly Gly Gly
 Gly Ser₄₅₀ Ala Asp Asp Asp Asp₄₅₅ Lys Gly Trp Thr Leu₄₆₀ Asn Ser Ala Gly
 Tyr₄₆₅ Leu Leu Gly Pro His₄₇₀ Ala Val Ala Leu Ala₄₇₅ Gly Gly Gly Gly Ser₄₈₀
 Ala Leu Val Leu Gln₄₈₅ Cys Ile Lys Val Asn₄₉₀ Asn Trp Asp Leu Phe₄₉₅ Phe
 Ser Pro Ser Glu₅₀₀ Asp Asn Phe Thr Asn₅₀₅ Asp Leu Asn Lys Gly₅₁₀ Glu Glu
 Ile Thr Ser₅₁₅ Asp Thr Asn Ile Glu₅₂₀ Ala Ala Glu Glu Asn₅₂₅ Ile Ser Leu
 Asp Leu₅₃₀ Ile Gln Gln Tyr Tyr₅₃₅ Leu Thr Phe Asn Phe₅₄₀ Asp Asn Glu Pro
 Glu₅₄₅ Asn Ile Ser Ile Glu₅₅₀ Asn Leu Ser Ser Asp₅₅₅ Ile Ile Gly Gln Leu₅₆₀
 Glu Leu Met Pro Asn₅₆₅ Ile Glu Arg Phe Pro₅₇₀ Asn Gly Lys Lys Tyr₅₇₅ Glu
 Leu Asp Lys Tyr₅₈₀ Thr Met Phe His Tyr₅₈₅ Leu Arg Ala Gln Glu₅₉₀ Phe Glu

His Gly Lys Ser Arg Ile Ala Leu Thr Asn Ser Val Asn Glu Ala Leu
 595 600 605
 Leu Asn Pro Ser Arg Val Tyr Thr Phe Phe Ser Ser Asp Tyr Val Lys
 610 615 620
 Lys Val Asn Lys Ala Thr Glu Ala Ala Met Phe Leu Gly Trp Val Glu
 625 630 635 640
 Gln Leu Val Tyr Asp Phe Thr Asp Glu Thr Ser Glu Val Ser Thr Thr
 645 650 655
 Asp Lys Ile Ala Asp Ile Thr Ile Ile Ile Pro Tyr Ile Gly Pro Ala
 660 665 670
 Leu Asn Ile Gly Asn Met Leu Tyr Lys Asp Asp Phe Val Gly Ala Leu
 675 680 685
 Ile Phe Ser Gly Ala Val Ile Leu Leu Glu Phe Ile Pro Glu Ile Ala
 690 695 700
 Ile Pro Val Leu Gly Thr Phe Ala Leu Val Ser Tyr Ile Ala Asn Lys
 705 710 715 720
 Val Leu Thr Val Gln Thr Ile Asp Asn Ala Leu Ser Lys Arg Asn Glu
 725 730 735
 Lys Trp Asp Glu Val Tyr Lys Tyr Ile Val Thr Asn Trp Leu Ala Lys
 740 745 750
 Val Asn Thr Gln Ile Asp Leu Ile Arg Lys Lys Met Lys Glu Ala Leu
 755 760 765
 Glu Asn Gln Ala Glu Ala Thr Lys Ala Ile Ile Asn Tyr Gln Tyr Asn
 770 775 780
 Gln Tyr Thr Glu Glu Glu Lys Asn Asn Ile Asn Phe Asn Ile Asp Asp
 785 790 795 800
 Leu Ser Ser Lys Leu Asn Glu Ser Ile Asn Lys Ala Met Ile Asn Ile
 805 810 815
 Asn Lys Phe Leu Asn Gln Cys Ser Val Ser Tyr Leu Met Asn Ser Met
 820 825 830
 Ile Pro Tyr Gly Val Lys Arg Leu Glu Asp Phe Asp Ala Ser Leu Lys
 835 840 845
 Asp Ala Leu Leu Lys Tyr Ile Tyr Asp Asn Arg Gly Thr Leu Ile Gly
 850 855 860

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

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

Thr Leu Glu Ala Leu Ala Ser Gly His His His His His His
900 905 910

<210> 44

<211> 899

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

10

<400> 44

ES 2 632 470 T3

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

ES 2 632 470 T3

Pro Asp Phe Thr Phe Gly Phe Glu Glu Ser Leu Glu Val Asp Thr Asn
 195 200 205
 Pro Leu Leu Gly Ala Gly Lys Phe Ala Thr Asp Pro Ala Val Thr Leu
 210 215 220
 Ala His Glu Leu Ile His Ala Gly His Arg Leu Tyr Gly Ile Ala Ile
 225 230 235 240
 Asn Pro Asn Arg Val Phe Lys Val Asn Thr Asn Ala Tyr Tyr Glu Met
 245 250 255
 Ser Gly Leu Glu Val Ser Phe Glu Glu Leu Arg Thr Phe Gly Gly His
 260 265 270
 Asp Ala Lys Phe Ile Asp Ser Leu Gln Glu Asn Glu Phe Arg Leu Tyr
 275 280 285
 Tyr Tyr Asn Lys Phe Lys Asp Ile Ala Ser Thr Leu Asn Lys Ala Lys
 290 295 300
 Ser Ile Val Gly Thr Thr Ala Ser Leu Gln Tyr Met Lys Asn Val Phe
 305 310 315 320
 Lys Glu Lys Tyr Leu Leu Ser Glu Asp Thr Ser Gly Lys Phe Ser Val
 325 330 335
 Asp Lys Leu Lys Phe Asp Lys Leu Tyr Lys Met Leu Thr Glu Ile Tyr
 340 345 350
 Thr Glu Asp Asn Phe Val Lys Phe Phe Lys Val Leu Asn Arg Lys Thr
 355 360 365
 Tyr Leu Asn Phe Asp Lys Ala Val Phe Lys Ile Asn Ile Val Pro Lys
 370 375 380
 Val Asn Tyr Thr Ile Tyr Asp Gly Phe Asn Leu Arg Asn Thr Asn Leu
 385 390 395 400
 Ala Ala Asn Phe Asn Gly Gln Asn Thr Glu Ile Asn Asn Met Asn Phe
 405 410 415
 Thr Lys Leu Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Phe Tyr Lys Leu Leu
 420 425 430
 Cys Val Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 435 440 445
 Gly Ser Ala Asp Asp Asp Asp Lys Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly
 450 455 460

ES 2 632 470 T3

Tyr Leu Leu Gly Pro His Ala Val Ala Leu Ala Gly Gly Gly Gly Ser
 465 470 475 480
 Ala Leu Val Leu Gln Cys Ile Lys Val Asn Asn Trp Asp Leu Phe Phe
 485 490 495
 Ser Pro Ser Glu Asp Asn Phe Thr Asn Asp Leu Asn Lys Gly Glu Glu
 500 505 510
 Ile Thr Ser Asp Thr Asn Ile Glu Ala Ala Glu Glu Asn Ile Ser Leu
 515 520 525
 Asp Leu Ile Gln Gln Tyr Tyr Leu Thr Phe Asn Phe Asp Asn Glu Pro
 530 535 540
 Glu Asn Ile Ser Ile Glu Asn Leu Ser Ser Asp Ile Ile Gly Gln Leu
 545 550 555 560
 Glu Leu Met Pro Asn Ile Glu Arg Phe Pro Asn Gly Lys Lys Tyr Glu
 565 570 575
 Leu Asp Lys Tyr Thr Met Phe His Tyr Leu Arg Ala Gln Glu Phe Glu
 580 585 590
 His Gly Lys Ser Arg Ile Ala Leu Thr Asn Ser Val Asn Glu Ala Leu
 595 600 605
 Leu Asn Pro Ser Arg Val Tyr Thr Phe Phe Ser Ser Asp Tyr Val Lys
 610 615 620
 Lys Val Asn Lys Ala Thr Glu Ala Ala Met Phe Leu Gly Trp Val Glu
 625 630 635 640
 Gln Leu Val Tyr Asp Phe Thr Asp Glu Thr Ser Glu Val Ser Thr Thr
 645 650 655
 Asp Lys Ile Ala Asp Ile Thr Ile Ile Ile Pro Tyr Ile Gly Pro Ala
 660 665 670
 Leu Asn Ile Gly Asn Met Leu Tyr Lys Asp Asp Phe Val Gly Ala Leu
 675 680 685
 Ile Phe Ser Gly Ala Val Ile Leu Leu Glu Phe Ile Pro Glu Ile Ala
 690 695 700
 Ile Pro Val Leu Gly Thr Phe Ala Leu Val Ser Tyr Ile Ala Asn Lys
 705 710 715 720
 Val Leu Thr Val Gln Thr Ile Asp Asn Ala Leu Ser Lys Arg Asn Glu
 725 730 735
 Lys Trp Asp Glu Val Tyr Lys Tyr Ile Val Thr Asn Trp Leu Ala Lys

740 745 750

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Thr Leu Asp

<210> 45
<211> 922
5 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
10 <223> Secuencia sintética

<400> 45

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

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

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

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

ES 2 632 470 T3

Pro 65 Pro Glu Ala Lys 70 Gln Val Pro Val Ser 75 Tyr Tyr Asp Ser Thr Tyr 80
 Leu Ser Thr Asp 85 Asn Glu Lys Asp Asn 90 Tyr Leu Lys Gly Val Thr 95 Lys
 Leu Phe Glu 100 Arg Ile Tyr Ser Thr 105 Asp Leu Gly Arg Met 110 Leu Leu Thr
 Ser Ile Val 115 Arg Gly Ile Pro Phe 120 Trp Gly Gly Ser Thr 125 Ile Asp Thr
 Glu 130 Leu Lys Val Ile Asp 135 Thr Asn Cys Ile Asn 140 Val Ile Gln Pro Asp
 Gly 145 Ser Tyr Arg Ser 150 Glu Glu Leu Asn Leu 155 Val Ile Ile Gly Pro Ser 160
 Ala Asp Ile Ile 165 Gln Phe Glu Cys Lys 170 Ser Phe Gly His Glu 175 Val Leu
 Asn Leu Thr 180 Arg Asn Gly Tyr Gly 185 Ser Thr Gln Tyr Ile Arg 190 Phe Ser
 Pro Asp 195 Phe Thr Phe Gly Phe 200 Glu Glu Ser Leu Glu 205 Val Asp Thr Asn
 Pro 210 Leu Leu Gly Ala Gly 215 Lys Phe Ala Thr Asp 220 Pro Ala Val Thr Leu
 Ala 225 His Glu Leu Ile 230 His Ala Gly His Arg 235 Leu Tyr Gly Ile Ala 240 Ile
 Asn Pro Asn Arg 245 Val Phe Lys Val Asn 250 Thr Asn Ala Tyr Tyr Glu 255 Met
 Ser Gly Leu 260 Glu Val Ser Phe Glu 265 Glu Leu Arg Thr Phe 270 Gly Gly His
 Asp Ala 275 Lys Phe Ile Asp Ser 280 Leu Gln Glu Asn Glu 285 Phe Arg Leu Tyr
 Tyr 290 Tyr Asn Lys Phe Lys 295 Asp Ile Ala Ser Thr 300 Leu Asn Lys Ala Lys
 Ser 305 Ile Val Gly Thr 310 Thr Ala Ser Leu Gln 315 Tyr Met Lys Asn Val 320 Phe
 Lys Glu Lys Tyr 325 Leu Leu Ser Glu Asp 330 Thr Ser Gly Lys Phe 335 Ser Val
 Asp Lys Leu Lys Phe Asp Lys Leu Tyr Lys Met Leu Thr Glu Ile Tyr

ES 2 632 470 T3

[illegible]

ES 2 632 470 T3

Arg Val Tyr Thr Phe Phe Ser Ser Asp Tyr Val Lys Lys Val Asn Lys
 625 630 635 640
 Ala Thr Glu Ala Ala Met Phe Leu Gly Trp Val Glu Gln Leu Val Tyr
 645 650 655
 Asp Phe Thr Asp Glu Thr Ser Glu Val Ser Thr Thr Asp Lys Ile Ala
 660 665 670
 Asp Ile Thr Ile Ile Ile Pro Tyr Ile Gly Pro Ala Leu Asn Ile Gly
 675 680 685
 Asn Met Leu Tyr Lys Asp Asp Phe Val Gly Ala Leu Ile Phe Ser Gly
 690 695 700
 Ala Val Ile Leu Leu Glu Phe Ile Pro Glu Ile Ala Ile Pro Val Leu
 705 710 715 720
 Gly Thr Phe Ala Leu Val Ser Tyr Ile Ala Asn Lys Val Leu Thr Val
 725 730 735
 Gln Thr Ile Asp Asn Ala Leu Ser Lys Arg Asn Glu Lys Trp Asp Glu
 740 745 750
 Val Tyr Lys Tyr Ile Val Thr Asn Trp Leu Ala Lys Val Asn Thr Gln
 755 760 765
 Ile Asp Leu Ile Arg Lys Lys Met Lys Glu Ala Leu Glu Asn Gln Ala
 770 775 780
 Glu Ala Thr Lys Ala Ile Ile Asn Tyr Gln Tyr Asn Gln Tyr Thr Glu
 785 790 795 800
 Glu Glu Lys Asn Asn Ile Asn Phe Asn Ile Asp Asp Leu Ser Ser Lys
 805 810 815
 Leu Asn Glu Ser Ile Asn Lys Ala Met Ile Asn Ile Asn Lys Phe Leu
 820 825 830
 Asn Gln Cys Ser Val Ser Tyr Leu Met Asn Ser Met Ile Pro Tyr Gly
 835 840 845
 Val Lys Arg Leu Glu Asp Phe Asp Ala Ser Leu Lys Asp Ala Leu Leu
 850 855 860
 Lys Tyr Ile Tyr Asp Asn Arg Gly Thr Leu Ile Gly Gln Val Asp Arg
 865 870 875 880
 Leu Lys Asp Lys Val Asn Asn Thr Leu Ser Thr Asp Ile Pro Phe Gln
 885 890 895

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

Leu Ala Ser Gly His His His His His His
 915 920

<210> 46

<211> 911

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Secuencia sintética

<400> 46

ES 2 632 470 T3

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

ES 2 632 470 T3

Pro Leu Leu Gly Ala Gly Lys Phe Ala Thr Asp Pro Ala Val Thr Leu
 210 215 220
 Ala His Glu Leu Ile His Ala Gly His Arg Leu Tyr Gly Ile Ala Ile
 225 230 235 240
 Asn Pro Asn Arg Val Phe Lys Val Asn Thr Asn Ala Tyr Tyr Glu Met
 245 250 255
 Ser Gly Leu Glu Val Ser Phe Glu Glu Leu Arg Thr Phe Gly Gly His
 260 265 270
 Asp Ala Lys Phe Ile Asp Ser Leu Gln Glu Asn Glu Phe Arg Leu Tyr
 275 280 285
 Tyr Tyr Asn Lys Phe Lys Asp Ile Ala Ser Thr Leu Asn Lys Ala Lys
 290 295 300
 Ser Ile Val Gly Thr Thr Ala Ser Leu Gln Tyr Met Lys Asn Val Phe
 305 310 315 320
 Lys Glu Lys Tyr Leu Leu Ser Glu Asp Thr Ser Gly Lys Phe Ser Val
 325 330 335
 Asp Lys Leu Lys Phe Asp Lys Leu Tyr Lys Met Leu Thr Glu Ile Tyr
 340 345 350
 Thr Glu Asp Asn Phe Val Lys Phe Phe Lys Val Leu Asn Arg Lys Thr
 355 360 365
 Tyr Leu Asn Phe Asp Lys Ala Val Phe Lys Ile Asn Ile Val Pro Lys
 370 375 380
 Val Asn Tyr Thr Ile Tyr Asp Gly Phe Asn Leu Arg Asn Thr Asn Leu
 385 390 395 400
 Ala Ala Asn Phe Asn Gly Gln Asn Thr Glu Ile Asn Asn Met Asn Phe
 405 410 415
 Thr Lys Leu Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Phe Tyr Lys Leu Leu
 420 425 430
 Cys Val Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Asp Asp
 435 440 445
 Asp Asp Lys Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Pro
 450 455 460
 His Ala Val Ala Leu Ala Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala
 465 470 475 480

ES 2 632 470 T3

Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Val Leu
 485 490 495
 Gln Cys Ile Lys Val Asn Asn Trp Asp Leu Phe Phe Ser Pro Ser Glu
 500 505 510
 Asp Asn Phe Thr Asn Asp Leu Asn Lys Gly Glu Glu Ile Thr Ser Asp
 515 520 525
 Thr Asn Ile Glu Ala Ala Glu Glu Asn Ile Ser Leu Asp Leu Ile Gln
 530 535 540
 Gln Tyr Tyr Leu Thr Phe Asn Phe Asp Asn Glu Pro Glu Asn Ile Ser
 545 550 555 560
 Ile Glu Asn Leu Ser Ser Asp Ile Ile Gly Gln Leu Glu Leu Met Pro
 565 570 575
 Asn Ile Glu Arg Phe Pro Asn Gly Lys Lys Tyr Glu Leu Asp Lys Tyr
 580 585 590
 Thr Met Phe His Tyr Leu Arg Ala Gln Glu Phe Glu His Gly Lys Ser
 595 600 605
 Arg Ile Ala Leu Thr Asn Ser Val Asn Glu Ala Leu Leu Asn Pro Ser
 610 615 620
 Arg Val Tyr Thr Phe Phe Ser Ser Asp Tyr Val Lys Lys Val Asn Lys
 625 630 635 640
 Ala Thr Glu Ala Ala Met Phe Leu Gly Trp Val Glu Gln Leu Val Tyr
 645 650 655
 Asp Phe Thr Asp Glu Thr Ser Glu Val Ser Thr Thr Asp Lys Ile Ala
 660 665 670
 Asp Ile Thr Ile Ile Ile Pro Tyr Ile Gly Pro Ala Leu Asn Ile Gly
 675 680 685
 Asn Met Leu Tyr Lys Asp Asp Phe Val Gly Ala Leu Ile Phe Ser Gly
 690 695 700
 Ala Val Ile Leu Leu Glu Phe Ile Pro Glu Ile Ala Ile Pro Val Leu
 705 710 715 720
 Gly Thr Phe Ala Leu Val Ser Tyr Ile Ala Asn Lys Val Leu Thr Val
 725 730 735
 Gln Thr Ile Asp Asn Ala Leu Ser Lys Arg Asn Glu Lys Trp Asp Glu
 740 745 750

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 47

<211> 910

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

10

<400> 47

ES 2 632 470 T3

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

ES 2 632 470 T3

Leu Ser Thr Asp Asn Glu Lys Asp Asn Tyr Leu Lys Gly Val Thr Lys
 85 90 95
 Leu Phe Glu Arg Ile Tyr Ser Thr Asp Leu Gly Arg Met Leu Leu Thr
 100 105 110
 Ser Ile Val Arg Gly Ile Pro Phe Trp Gly Gly Ser Thr Ile Asp Thr
 115 120 125
 Glu Leu Lys Val Ile Asp Thr Asn Cys Ile Asn Val Ile Gln Pro Asp
 130 135 140
 Gly Ser Tyr Arg Ser Glu Glu Leu Asn Leu Val Ile Ile Gly Pro Ser
 145 150 155 160
 Ala Asp Ile Ile Gln Phe Glu Cys Lys Ser Phe Gly His Glu Val Leu
 165 170 175
 Asn Leu Thr Arg Asn Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Tyr Ile Arg Phe Ser
 180 185 190
 Pro Asp Phe Thr Phe Gly Phe Glu Glu Ser Leu Glu Val Asp Thr Asn
 195 200 205
 Pro Leu Leu Gly Ala Gly Lys Phe Ala Thr Asp Pro Ala Val Thr Leu
 210 215 220
 Ala His Glu Leu Ile His Ala Gly His Arg Leu Tyr Gly Ile Ala Ile
 225 230 235 240
 Asn Pro Asn Arg Val Phe Lys Val Asn Thr Asn Ala Tyr Tyr Glu Met
 245 250 255
 Ser Gly Leu Glu Val Ser Phe Glu Glu Leu Arg Thr Phe Gly Gly His
 260 265 270
 Asp Ala Lys Phe Ile Asp Ser Leu Gln Glu Asn Glu Phe Arg Leu Tyr
 275 280 285
 Tyr Tyr Asn Lys Phe Lys Asp Ile Ala Ser Thr Leu Asn Lys Ala Lys
 290 295 300
 Ser Ile Val Gly Thr Thr Ala Ser Leu Gln Tyr Met Lys Asn Val Phe
 305 310 315 320
 Lys Glu Lys Tyr Leu Leu Ser Glu Asp Thr Ser Gly Lys Phe Ser Val
 325 330 335
 Asp Lys Leu Lys Phe Asp Lys Leu Tyr Lys Met Leu Thr Glu Ile Tyr
 340 345 350

ES 2 632 470 T3

Thr Glu Asp Asn Phe Val Lys Phe Phe Lys Val Leu Asn Arg Lys Thr
 355 360 365
 Tyr Leu Asn Phe Asp Lys Ala Val Phe Lys Ile Asn Ile Val Pro Lys
 370 375 380
 Val Asn Tyr Thr Ile Tyr Asp Gly Phe Asn Leu Arg Asn Thr Asn Leu
 385 390 395 400
 Ala Ala Asn Phe Asn Gly Gln Asn Thr Glu Ile Asn Asn Met Asn Phe
 405 410 415
 Thr Lys Leu Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Phe Tyr Lys Leu Leu
 420 425 430
 Cys Val Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Asp Asp
 435 440 445
 Asp Asp Lys Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Pro
 450 455 460
 His Ala Val Ala Leu Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 465 470 475 480
 Ala Leu Val Leu Gln Cys Ile Lys Val Asn Asn Trp Asp Leu Phe Phe
 485 490 495
 Ser Pro Ser Glu Asp Asn Phe Thr Asn Asp Leu Asn Lys Gly Glu Glu
 500 505 510
 Ile Thr Ser Asp Thr Asn Ile Glu Ala Ala Glu Glu Asn Ile Ser Leu
 515 520 525
 Asp Leu Ile Gln Gln Tyr Tyr Leu Thr Phe Asn Phe Asp Asn Glu Pro
 530 535 540
 Glu Asn Ile Ser Ile Glu Asn Leu Ser Ser Asp Ile Ile Gly Gln Leu
 545 550 555 560
 Glu Leu Met Pro Asn Ile Glu Arg Phe Pro Asn Gly Lys Lys Tyr Glu
 565 570 575
 Leu Asp Lys Tyr Thr Met Phe His Tyr Leu Arg Ala Gln Glu Phe Glu
 580 585 590
 His Gly Lys Ser Arg Ile Ala Leu Thr Asn Ser Val Asn Glu Ala Leu
 595 600 605
 Leu Asn Pro Ser Arg Val Tyr Thr Phe Phe Ser Ser Asp Tyr Val Lys
 610 615 620
 Lys Val Asn Lys Ala Thr Glu Ala Ala Met Phe Leu Gly Trp Val Glu

ES 2 632 470 T3

625		630		635		640									
Gln	Leu	Val	Tyr	Asp 645	Phe	Thr	Asp	Glu	Thr 650	Ser	Glu	Val	Ser	Thr 655	Thr
Asp	Lys	Ile	Ala 660	Asp	Ile	Thr	Ile	Ile 665	Ile	Pro	Tyr	Ile	Gly 670	Pro	Ala
Leu	Asn	Ile 675	Gly	Asn	Met	Leu	Tyr 680	Lys	Asp	Asp	Phe	Val 685	Gly	Ala	Leu
Ile	Phe 690	Ser	Gly	Ala	Val	Ile 695	Leu	Leu	Glu	Phe	Ile 700	Pro	Glu	Ile	Ala
Ile 705	Pro	Val	Leu	Gly	Thr 710	Phe	Ala	Leu	Val	Ser 715	Tyr	Ile	Ala	Asn	Lys 720
Val	Leu	Thr	Val	Gln 725	Thr	Ile	Asp	Asn	Ala 730	Leu	Ser	Lys	Arg	Asn 735	Glu
Lys	Trp	Asp	Glu 740	Val	Tyr	Lys	Tyr	Ile 745	Val	Thr	Asn	Trp	Leu 750	Ala	Lys
Val	Asn	Thr 755	Gln	Ile	Asp	Leu	Ile 760	Arg	Lys	Lys	Met	Lys 765	Glu	Ala	Leu
Glu	Asn 770	Gln	Ala	Glu	Ala	Thr 775	Lys	Ala	Ile	Ile	Asn 780	Tyr	Gln	Tyr	Asn
Gln 785	Tyr	Thr	Glu	Glu	Glu 790	Lys	Asn	Asn	Ile	Asn 795	Phe	Asn	Ile	Asp	Asp 800
Leu	Ser	Ser	Lys	Leu 805	Asn	Glu	Ser	Ile	Asn 810	Lys	Ala	Met	Ile	Asn 815	Ile
Asn	Lys	Phe	Leu 820	Asn	Gln	Cys	Ser	Val 825	Ser	Tyr	Leu	Met	Asn 830	Ser	Met
Ile	Pro	Tyr 835	Gly	Val	Lys	Arg	Leu 840	Glu	Asp	Phe	Asp	Ala 845	Ser	Leu	Lys
Asp	Ala 850	Leu	Leu	Lys	Tyr	Ile 855	Tyr	Asp	Asn	Arg	Gly 860	Thr	Leu	Ile	Gly
Gln 865	Val	Asp	Arg	Leu	Lys 870	Asp	Lys	Val	Asn	Asn 875	Thr	Leu	Ser	Thr	Asp 880
Ile	Pro	Phe	Gln	Leu 885	Ser	Lys	Tyr	Val	Asp 890	Asn	Gln	Arg	Leu	Leu 895	Ser
Thr	Leu	Glu	Ala 900	Leu	Ala	Ser	Gly	His 905	His	His	His	His	His	His 910	

<210> 48
<211> 899

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

5

<400> 48

```

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ala His Glu Leu Ile His Ala Gly His Arg Leu Tyr Gly Ile Ala Ile

```

ES 2 632 470 T3

225		230		235		240
Asn	Pro	Asn	Arg	Val	Phe	Met
				245		255
				250		
Ser	Gly	Leu	Glu	Val	Ser	His
			260			
Asp	Ala	Lys	Phe	Ile	Asp	Tyr
		275				
Tyr	Tyr	Asn	Lys	Phe	Lys	Lys
	290				295	
Ser	Ile	Val	Gly	Thr	Thr	Phe
305					310	320
Lys	Glu	Lys	Tyr	Leu	Leu	Val
				325		335
Asp	Lys	Leu	Lys	Phe	Asp	Tyr
			340			345
Thr	Glu	Asp	Asn	Phe	Val	Lys
		355				360
Tyr	Leu	Asn	Phe	Asp	Lys	Ala
	370					375
Val	Asn	Tyr	Thr	Ile	Tyr	Asp
385					390	
Ala	Ala	Asn	Phe	Asn	Gly	Gln
				405		
Thr	Lys	Leu	Lys	Asn	Phe	Thr
			420			
Cys	Val	Asp	Gly	Gly	Gly	Gly
		435				
Asp	Asp	Lys	Gly	Trp	Thr	Leu
	450					455
His	Ala	Val	Ala	Leu	Ala	Gly
465					470	
Ala	Leu	Val	Leu	Gln	Cys	Ile
				485		
Ser	Pro	Ser	Glu	Asp	Asn	Phe
			500			

ES 2 632 470 T3

Ile Thr Ser Asp Thr Asn Ile Glu Ala Ala Glu Glu Asn Ile Ser Leu
 515 520 525
 Asp Leu Ile Gln Gln Tyr Tyr Leu Thr Phe Asn Phe Asp Asn Glu Pro
 530 535 540
 Glu Asn Ile Ser Ile Glu Asn Leu Ser Ser Asp Ile Ile Gly Gln Leu
 545 550 555 560
 Glu Leu Met Pro Asn Ile Glu Arg Phe Pro Asn Gly Lys Lys Tyr Glu
 565 570 575
 Leu Asp Lys Tyr Thr Met Phe His Tyr Leu Arg Ala Gln Glu Phe Glu
 580 585 590
 His Gly Lys Ser Arg Ile Ala Leu Thr Asn Ser Val Asn Glu Ala Leu
 595 600 605
 Leu Asn Pro Ser Arg Val Tyr Thr Phe Phe Ser Ser Asp Tyr Val Lys
 610 615 620
 Lys Val Asn Lys Ala Thr Glu Ala Ala Met Phe Leu Gly Trp Val Glu
 625 630 635 640
 Gln Leu Val Tyr Asp Phe Thr Asp Glu Thr Ser Glu Val Ser Thr Thr
 645 650 655
 Asp Lys Ile Ala Asp Ile Thr Ile Ile Ile Pro Tyr Ile Gly Pro Ala
 660 665 670
 Leu Asn Ile Gly Asn Met Leu Tyr Lys Asp Asp Phe Val Gly Ala Leu
 675 680 685
 Ile Phe Ser Gly Ala Val Ile Leu Leu Glu Phe Ile Pro Glu Ile Ala
 690 695 700
 Ile Pro Val Leu Gly Thr Phe Ala Leu Val Ser Tyr Ile Ala Asn Lys
 705 710 715 720
 Val Leu Thr Val Gln Thr Ile Asp Asn Ala Leu Ser Lys Arg Asn Glu
 725 730 735
 Lys Trp Asp Glu Val Tyr Lys Tyr Ile Val Thr Asn Trp Leu Ala Lys
 740 745 750
 Val Asn Thr Gln Ile Asp Leu Ile Arg Lys Lys Met Lys Glu Ala Leu
 755 760 765
 Glu Asn Gln Ala Glu Ala Thr Lys Ala Ile Ile Asn Tyr Gln Tyr Asn
 770 775 780

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

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

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

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

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

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

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

Thr Leu Asp

<210> 49
<211> 905
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 49

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

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

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

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

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

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

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

Ser Ile Val Arg Gly Ile Pro Phe Trp Gly Gly Ser Thr Ile Asp Thr
 115 120 125
 Glu Leu Lys Val Ile Asp Thr Asn Cys Ile Asn Val Ile Gln Pro Asp
 130 135 140
 Gly Ser Tyr Arg Ser Glu Glu Leu Asn Leu Val Ile Ile Gly Pro Ser
 145 150 155 160
 Ala Asp Ile Ile Gln Phe Glu Cys Lys Ser Phe Gly His Glu Val Leu
 165 170 175
 Asn Leu Thr Arg Asn Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Tyr Ile Arg Phe Ser
 180 185 190
 Pro Asp Phe Thr Phe Gly Phe Glu Glu Ser Leu Glu Val Asp Thr Asn
 195 200 205
 Pro Leu Leu Gly Ala Gly Lys Phe Ala Thr Asp Pro Ala Val Thr Leu
 210 215 220
 Ala His Glu Leu Ile His Ala Gly His Arg Leu Tyr Gly Ile Ala Ile
 225 230 235 240
 Asn Pro Asn Arg Val Phe Lys Val Asn Thr Asn Ala Tyr Tyr Glu Met
 245 250 255
 Ser Gly Leu Glu Val Ser Phe Glu Glu Leu Arg Thr Phe Gly Gly His
 260 265 270
 Asp Ala Lys Phe Ile Asp Ser Leu Gln Glu Asn Glu Phe Arg Leu Tyr
 275 280 285
 Tyr Tyr Asn Lys Phe Lys Asp Ile Ala Ser Thr Leu Asn Lys Ala Lys
 290 295 300
 Ser Ile Val Gly Thr Thr Ala Ser Leu Gln Tyr Met Lys Asn Val Phe
 305 310 315 320
 Lys Glu Lys Tyr Leu Leu Ser Glu Asp Thr Ser Gly Lys Phe Ser Val
 325 330 335
 Asp Lys Leu Lys Phe Asp Lys Leu Tyr Lys Met Leu Thr Glu Ile Tyr
 340 345 350
 Thr Glu Asp Asn Phe Val Lys Phe Phe Lys Val Leu Asn Arg Lys Thr
 355 360 365
 Tyr Leu Asn Phe Asp Lys Ala Val Phe Lys Ile Asn Ile Val Pro Lys
 370 375 380

ES 2 632 470 T3

Val Asn Tyr Thr Ile Tyr Asp Gly Phe Asn Leu Arg Asn Thr Asn Leu
 385 390 395 400
 Ala Ala Asn Phe Asn Gly Gln Asn Thr Glu Ile Asn Asn Met Asn Phe
 405 410 415
 Thr Lys Leu Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Phe Tyr Lys Leu Leu
 420 425 430
 Cys Val Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Asp Asp
 435 440 445
 Asp Asp Lys Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Pro
 450 455 460
 His Ala Val Ala Leu Ala Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Val Leu Gln
 465 470 475 480
 Cys Ile Lys Val Asn Asn Trp Asp Leu Phe Phe Ser Pro Ser Glu Asp
 485 490 495
 Asn Phe Thr Asn Asp Leu Asn Lys Gly Glu Glu Ile Thr Ser Asp Thr
 500 505 510
 Asn Ile Glu Ala Ala Glu Glu Asn Ile Ser Leu Asp Leu Ile Gln Gln
 515 520 525
 Tyr Tyr Leu Thr Phe Asn Phe Asp Asn Glu Pro Glu Asn Ile Ser Ile
 530 535 540
 Glu Asn Leu Ser Ser Asp Ile Ile Gly Gln Leu Glu Leu Met Pro Asn
 545 550 555 560
 Ile Glu Arg Phe Pro Asn Gly Lys Lys Tyr Glu Leu Asp Lys Tyr Thr
 565 570 575
 Met Phe His Tyr Leu Arg Ala Gln Glu Phe Glu His Gly Lys Ser Arg
 580 585 590
 Ile Ala Leu Thr Asn Ser Val Asn Glu Ala Leu Leu Asn Pro Ser Arg
 595 600 605
 Val Tyr Thr Phe Phe Ser Ser Asp Tyr Val Lys Lys Val Asn Lys Ala
 610 615 620
 Thr Glu Ala Ala Met Phe Leu Gly Trp Val Glu Gln Leu Val Tyr Asp
 625 630 635 640
 Phe Thr Asp Glu Thr Ser Glu Val Ser Thr Thr Asp Lys Ile Ala Asp
 645 650 655

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

<210> 50

<211> 894

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

<400> 50

Met Gly Ser Met Glu Phe Val Asn Lys Gln Phe Asn Tyr Lys Asp Pro
 1 5 10 15
 Val Asn Gly Val Asp Ile Ala Tyr Ile Lys Ile Pro Asn Ala Gly Gln
 20 25 30
 Met Gln Pro Val Lys Ala Phe Lys Ile His Asn Lys Ile Trp Val Ile
 35 40 45
 Pro Glu Arg Asp Thr Phe Thr Asn Pro Glu Glu Gly Asp Leu Asn Pro
 50 55 60
 Pro Pro Glu Ala Lys Gln Val Pro Val Ser Tyr Tyr Asp Ser Thr Tyr
 65 70 75 80
 Leu Ser Thr Asp Asn Glu Lys Asp Asn Tyr Leu Lys Gly Val Thr Lys
 85 90 95
 Leu Phe Glu Arg Ile Tyr Ser Thr Asp Leu Gly Arg Met Leu Leu Thr
 100 105 110
 Ser Ile Val Arg Gly Ile Pro Phe Trp Gly Gly Ser Thr Ile Asp Thr
 115 120 125
 Glu Leu Lys Val Ile Asp Thr Asn Cys Ile Asn Val Ile Gln Pro Asp
 130 135 140
 Gly Ser Tyr Arg Ser Glu Glu Leu Asn Leu Val Ile Ile Gly Pro Ser
 145 150 155 160
 Ala Asp Ile Ile Gln Phe Glu Cys Lys Ser Phe Gly His Glu Val Leu
 165 170 175
 Asn Leu Thr Arg Asn Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Tyr Ile Arg Phe Ser
 180 185 190
 Pro Asp Phe Thr Phe Gly Phe Glu Glu Ser Leu Glu Val Asp Thr Asn
 195 200 205
 Pro Leu Leu Gly Ala Gly Lys Phe Ala Thr Asp Pro Ala Val Thr Leu
 210 215 220
 Ala His Glu Leu Ile His Ala Gly His Arg Leu Tyr Gly Ile Ala Ile
 225 230 235 240
 Asn Pro Asn Arg Val Phe Lys Val Asn Thr Asn Ala Tyr Tyr Glu Met
 245 250 255

ES 2 632 470 T3

Ser Gly Leu Glu Val Ser Phe Glu Glu Leu Arg Thr Phe Gly Gly His
 260 265 270
 Asp Ala Lys Phe Ile Asp Ser Leu Gln Glu Asn Glu Phe Arg Leu Tyr
 275 280 285
 Tyr Tyr Asn Lys Phe Lys Asp Ile Ala Ser Thr Leu Asn Lys Ala Lys
 290 295 300
 Ser Ile Val Gly Thr Thr Ala Ser Leu Gln Tyr Met Lys Asn Val Phe
 305 310 315 320
 Lys Glu Lys Tyr Leu Leu Ser Glu Asp Thr Ser Gly Lys Phe Ser Val
 325 330 335
 Asp Lys Leu Lys Phe Asp Lys Leu Tyr Lys Met Leu Thr Glu Ile Tyr
 340 345 350
 Thr Glu Asp Asn Phe Val Lys Phe Phe Lys Val Leu Asn Arg Lys Thr
 355 360 365
 Tyr Leu Asn Phe Asp Lys Ala Val Phe Lys Ile Asn Ile Val Pro Lys
 370 375 380
 Val Asn Tyr Thr Ile Tyr Asp Gly Phe Asn Leu Arg Asn Thr Asn Leu
 385 390 395 400
 Ala Ala Asn Phe Asn Gly Gln Asn Thr Glu Ile Asn Asn Met Asn Phe
 405 410 415
 Thr Lys Leu Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Phe Tyr Lys Leu Leu
 420 425 430
 Cys Val Asp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Asp Asp
 435 440 445
 Asp Asp Lys Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Pro
 450 455 460
 His Ala Val Ala Leu Ala Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Val Leu Gln
 465 470 475 480
 Cys Ile Lys Val Asn Asn Trp Asp Leu Phe Phe Ser Pro Ser Glu Asp
 485 490 495
 Asn Phe Thr Asn Asp Leu Asn Lys Gly Glu Glu Ile Thr Ser Asp Thr
 500 505 510
 Asn Ile Glu Ala Ala Glu Glu Asn Ile Ser Leu Asp Leu Ile Gln Gln
 515 520 525
 Tyr Tyr Leu Thr Phe Asn Phe Asp Asn Glu Pro Glu Asn Ile Ser Ile

ES 2 632 470 T3

530	535	540
Glu Asn Leu Ser Ser Asp Ile Ile Gly Gln Leu Glu Leu Met Pro Asn 545 550 555 560		
Ile Glu Arg Phe Pro Asn Gly Lys Lys Tyr Glu Leu Asp Lys Tyr Thr 565 570 575		
Met Phe His Tyr Leu Arg Ala Gln Glu Phe Glu His Gly Lys Ser Arg 580 585 590		
Ile Ala Leu Thr Asn Ser Val Asn Glu Ala Leu Leu Asn Pro Ser Arg 595 600 605		
Val Tyr Thr Phe Phe Ser Ser Asp Tyr Val Lys Lys Val Asn Lys Ala 610 615 620		
Thr Glu Ala Ala Met Phe Leu Gly Trp Val Glu Gln Leu Val Tyr Asp 625 630 635 640		
Phe Thr Asp Glu Thr Ser Glu Val Ser Thr Thr Asp Lys Ile Ala Asp 645 650 655		
Ile Thr Ile Ile Ile Pro Tyr Ile Gly Pro Ala Leu Asn Ile Gly Asn 660 665 670		
Met Leu Tyr Lys Asp Asp Phe Val Gly Ala Leu Ile Phe Ser Gly Ala 675 680 685		
Val Ile Leu Leu Glu Phe Ile Pro Glu Ile Ala Ile Pro Val Leu Gly 690 695 700		
Thr Phe Ala Leu Val Ser Tyr Ile Ala Asn Lys Val Leu Thr Val Gln 705 710 715 720		
Thr Ile Asp Asn Ala Leu Ser Lys Arg Asn Glu Lys Trp Asp Glu Val 725 730 735		
Tyr Lys Tyr Ile Val Thr Asn Trp Leu Ala Lys Val Asn Thr Gln Ile 740 745 750		
Asp Leu Ile Arg Lys Lys Met Lys Glu Ala Leu Glu Asn Gln Ala Glu 755 760 765		
Ala Thr Lys Ala Ile Ile Asn Tyr Gln Tyr Asn Gln Tyr Thr Glu Glu 770 775 780		
Glu Lys Asn Asn Ile Asn Phe Asn Ile Asp Asp Leu Ser Ser Lys Leu 785 790 795 800		
Asn Glu Ser Ile Asn Lys Ala Met Ile Asn Ile Asn Lys Phe Leu Asn 805 810 815		

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

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

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

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

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

<210> 51

<211> 2889

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

10

<400> 51

ggatccttgg tacgagatga cgttgactat caaattttcc gcgactttgc ggaaaataaa	60
ggtaagtttt tcgtcggcgc cacagacctg tccgtcaaaa ataagagagg ccagaacatc	120
ggtaacgcac tgagcaacgt ccctatgatt gatttttagtg tagcggacgt taataaacgg	180
attgcaaccg tcgttgatcc gcagtatgct gtcagcgtca aacatgctaa agcgggaagtt	240
catacgttct attacgggca atataacggc cataacgatg tggctgataa agaaaatgaa	300
tatcgcgtagg tcgagcagaa caattacgaa ccgcacaaag cgtggggcgc gagtaattta	360
ggccgcctgg aggactataa catggcccggt ttcaataaat tcgtgaccga ggtagcaccg	420
atcgccccc cagatgctgg tgggggcctg gatacctaca aagataaaaa ccgcttctct	480
agcttcgtgc gcattggcgc cggtcgtcag ctcgtgtacg agaaggggtg ctatcaccag	540
gaaggtaatg aaaaggggta cgacctccgt gatttgctcc aggcgtatcg ctacgctatt	600
gccggaaccc cgtataaaga tattaatatc gatcaaacca tgaataccga aggcctaatt	660
ggtttcggga atcataataa gcaatatagc gcagaagagc taaagcaggc cctcagccaa	720
gatgcgttaa ccaattacgg agtggttaggc gatagcggca gtccgctggt tgccttcgat	780
aaacagaaaa atcaatgggt gtttctgggc acttatgatt attgggccgg atatggtaaa	840
aagagctggc aggaatggaa tatttataaa aaggaattcg cagacaaaat caagcagcat	900
gacaacgcag gtacggtgaa ggggaacggc gaacatcact ggaagacgac cggcacgaat	960
agtcatatcg gatcgacggc cgttcgccctg gcgaacaatg agggcgatgc aaacaatggg	1020
caaacgtga cctttgagga caacggtacc ctggctcctta accagaacat aaatcagggc	1080
gcggggaggct tgttctttaa aggcgactat actgttaagg gagcaacaa tgacatcacc	1140

ES 2 632 470 T3

tggttagggg ccggtattga cgttgcggat ggaaaaaagg tggtttggca ggtaaaaaac	1200
cctaacgggg accggctggc aaaaatcggc aaagggacat tggaaattaa tggatccggg	1260
gtgaatcagg gtcagctgaa agtgggagat gggaccgtga ttctgaacca gaaagcagac	1320
gctgacaaaa aggtgcaagc ctttagccaa gtaggaattg ttagtggtcg tggcacactc	1380
gtcttgaact caagcaacca aataaatccg gataacctgt actttggatt tcgtggcgga	1440
cgcctggatg ctaacgggaa tgatctgacc tttgaacata tccgtaacgt tgacgagggt	1500
gcgcgcatag ttaatcataa tactgaccat gcataacta tcacctgac cgggaaaagt	1560
ctgattacaa acccaaacctc tctgtcagta cattccatcc agaattgatta tgatgaagac	1620
gattactcat actattaccg gccgcgtaga ccaattccac aaggtaaaga tctttattac	1680
aaaaattacc gttattacgc attaaaatcc ggagggcggc tgaatgcacc tatgccggaa	1740
aatggcgtgg ccgaaaacaa tgactggatt tttatgggtt atactcaaga agaggctcgc	1800
aaaaatgcaa tgaaccataa aaataaccga aggatcgggtg atttcggcgg atttttcgat	1860
gaggaaaatg gtaaagggtca caatgggtgcg ctgaatctaa attttaacgg caaaagtgcc	1920
cagaaacgtt tccttctgac tggtggcgct aatctgaatg gtaaaatcag tgtgacgcag	1980
ggtaacgtgc tgctttctgg ccggccaact ccgcgtgcac gtgattttgt aaataaatcg	2040
agcgctcgta aagatgcgca tttttctaaa aataacgagg tcgtgtttga agatgactgg	2100
ataaatcgca cttttaagc ggacagaaatc gcggttaatc agagtgcgag cttttcatcg	2160
ggtaggaatg tatctgatat tacagcaaac attacagcca ctgataatgc gaaggtaaac	2220
ctgggttata aaaacggtga tgaagtttgt gttcgatcgg attacacggg ctatgttacc	2280
tgcaacactg gcaatctgtc tgataaagcg cttactctt ttgacgccac gcgcattaac	2340
gggaatgtga acctgaacca aaacgctgcc ttggtacttg gtaaggccgc gttgtgggt	2400
aaaattcagg gccagggcaa ctcccgtgtg tctctgaacc agcactcgaa gtggcacctg	2460
acgggggact cgcaggtgca caacttgcc ctggccgata gccatattca ccttaacaat	2520
gcgtccgatg cccagtcagc taataaatat catacgatca aaatcaatca cctctctggc	2580
aacggtcact ttcactactt aacggattta gcaaaaaact taggggataa agtcctggtg	2640
aaagaatcag cgagcggaca ttatcagtta catgtacaga acaaacagg cgagccaaat	2700
caggaaggcc ttgacttatt tgatgcttca tcggtacaag atcgttccag actgttcgtt	2760
tcactcgcga atcactacgt tgatctgggt gcgctgcgct atactataaa gacggaaaat	2820
ggcataacac gcctctataa tccctatgcc ggtaacggcc gtccggtgaa acctgctccc	2880
tgcgctcgac	2889

<210> 52
 <211> 4284
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia sintética

<400> 52

ggatccttgg tacgagatga cggtgactat caaatTTtcc gcgactttgc ggaaaataaa	60
ggtaagtttt tcgtcggcgc cacagacctg tccgtcaaaa ataagagagg ccagaacatc	120
ggtaacgcac tgagcaacgt ccctatgatt gatTTtagtg tagcggacgt taataaacgg	180
attgcaaccg tcgttgatcc gcagtatgct gtcagcgtca aacatgctaa agcggagatt	240
catacgttct attacgggca atataacggc cataacgatg tggctgataa agaaaatgaa	300
tatcgctggg tcgagcagaa caattacgaa ccgcacaaag cgtggggcgc gagtaattta	360
ggccgcctgg aggactataa catggcccggt ttcaataaat tcgtgaccga ggtagcaccg	420
atcgccccc cagatgctgg tgggggcctg gatacctaca aagataaaaa ccgcttctct	480
agcttcgtgc gcattggcgc cggtcgtcag ctctgtgtacg agaaggggtgt ctatcaccag	540
gaaggtaatg aaaaggggta cgacctccgt gatTTgtccc aggcgtatcg ctacgctatt	600
gccggaaccc cgtataaaga tattaatatc gatcaaacca tgaataccga aggcctaatt	660
ggTTtcggga atcataataa gcaatatagc gcagaagagc taaagcaggc cctcagccaa	720
gatgcgttaa ccaattacgg agtgttaggc gatagcggca gtccgctgtt tgccttcgat	780
aaacagaaaa atcaatgggt gTTtctgggc acttatgatt attgggccgg atatggtaaa	840
aagagctggc aggaatggaa tatttataaa aaggaattcg cagacaaaat caagcagcat	900
gacaacgcag gtacggtgaa ggggaacggc gaacatcact ggaagacgac cggcacgaat	960
agtcatatcg gatcgacggc cgttcgcctg gcgaacaatg agggcgatgc aaacaatggg	1020
caaaacgtga cTTtgagga caacgggtacc ctggTcctta accagaacat aaatcagggc	1080
gcgggaggct tgttctTTaa aggcgactat actgttaagg gagcaaaaa tgacatcacc	1140
tggTtagggg ccggtattga cgttgcggtt ggaaaaaagg tggTTtgga ggTtaaaaac	1200
cctaacgggg accggctggc aaaaatcggc aaagggacat tggaaattaa tggTaccggt	1260
gtgaatcagg gtcagctgaa agtgggagat gggaccgtga ttctgaacca gaaagcagac	1320
gctgacaaaa aggtgcaagc cTTtagccaa gtaggaattg ttagtggtcg tggcacactc	1380
gtcttgaact caagcaacca aataaatccg gataacctgt actTTggatt tcgtggcgga	1440
cgcttgatg ctaacgggaa tgatctgacc tttgaacata tccgtaacgt tgacgagggT	1500
gcgcgcatag ttaatcataa tactgaccat gcatcaacta tcaccttgac cgggaaaagt	1560
ctgattacaa acccaaactc tctgtcagta cattccatcc agaattgatta tgatgaagac	1620
gattactcat actattaccg gccgcgtaga ccaattccac aaggtaaaga tctttattac	1680
aaaaattacc gttattacgc attaaaatcc ggagggcggc tgaatgcacc tatgccggaa	1740
aatggcgtgg ccgaaaacaa tgactggatt tttatgggtt atactcaaga agaggctcgc	1800
aaaaatgcaa tgaaccataa aaataaccga aggatcgggtg atttcggcgg attTTtcgat	1860
gaggaaaatg gtaaaggTca caatggtgcg ctgaatctaa attTTaacgg caaaagtgcc	1920
cagaaacgtt tccttctgac tggTggcgct aatctgaatg gtaaaatcag tgtgacgcag	1980
ggtaacgtgc tgcttTctgg ccggccaact ccgcatgcac gtgattttgt aaataaatcg	2040

agcgctcgta	aagatgcgca	tttttctaaa	aataacgagg	tcgtgtttga	agatgactgg	2100
ataaatcgca	cctttaaagc	ggcagaaatc	gcggttaatc	agagtgcgag	cttttcatcg	2160
ggtaggaatg	tatctgatat	tacagcaaac	attacagcca	ctgataatgc	gaagggtcaac	2220
ctgggttata	aaaacgggtga	tgaagtttgt	gttcgatcgg	attacacggg	ctatgttacc	2280
tgcaacactg	gcaatctgtc	tgataaagcg	cttaactctt	ttgacgccac	gcgcattaac	2340
gggaatgtga	acctgaacca	aaacgctgcc	ttgggtacttg	gtaaggccgc	gttgtgggggt	2400
aaaattcagg	gccaggggcaa	ctcccgtgtg	tctctgaacc	agcactcgaa	gtggcacctg	2460
acgggggact	cgcagggtgca	caacttgtcc	ctggccgata	gccatattca	ccttaacaat	2520
gcgtccgatg	cccagtcagc	taataaatat	catacgatca	aaatcaatca	cctctctggc	2580
aacggctact	ttcactactt	aacggattta	gcaaaaaact	taggggataa	agtccttggt	2640
aaagaatcag	cgagcggaca	ttatcagtta	catgtacaga	acaaaacagg	cgagccaaat	2700
caggaaggcc	ttgacttatt	tgatgcttca	tcgggtacaag	atcggtccag	actgttcggt	2760
tcactcgcg	atcactacgt	tgatctgggt	gcgctgcgct	atactataaa	gacggaaaat	2820
ggcataaac	gcctctataa	tccctatgcc	ggtaacggcc	gtccgggtgaa	acctgtctcc	2880
tgcgtcgacg	gcggtggcgg	tagcgcagac	gatgacgata	aagggttgga	cctgaactct	2940
gctgggttacc	tgctgggtcc	gcacgctggt	gcgctagcgg	gcggtggcgg	tagcggcggt	3000
ggcggtagcg	gcggtggcgg	tagcgcacta	gtgctgcagt	gtatcaaggt	taacaactgg	3060
gattttattct	tcagcccag	tgaagacaac	ttcaccaacg	acctgaacaa	aggtgaagaa	3120
atcacctcag	atactaaca	cgaagcagcc	gaagaaaaca	tctcgctgga	cctgatccag	3180
cagtactacc	tgacctttaa	tttcgacaac	gagccggaaa	acatttctat	cgaaaacctg	3240
agctctgata	tcacgcggca	gctggaactg	atgccgaaca	tcgaacgttt	cccaaacggt	3300
aaaaagtag	agctggacaa	atataccatg	ttccactacc	tgcgcgcgca	ggaatttgaa	3360
cacggcaaat	cccgtatcgc	actgactaac	tccgttaacg	aagctctgct	caaccctgcc	3420
cgtgtatata	ccttcttctc	tagcgactac	gtgaaaaagg	tcaacaaagc	gactgaagct	3480
gcaatgttct	tgggttgggt	tgaacagctt	gtttatgatt	ttaccgacga	gacgtccgaa	3540
gtatctacta	ccgacaaaat	tgcggatata	actatcatca	tcccgtacat	cgggtccggct	3600
ctgaacattg	gcaacatgct	gtacaaagac	gacttcggtg	gcgcactgat	cttctccggt	3660
gcggtgatcc	tgctggagtt	catcccggaa	atcgccatcc	cgggtactggg	cacctttgct	3720
ctggtttctt	acattgcaaa	caaggttctg	actgtacaaa	ccatcgacaa	cgcgctgagc	3780
aaacgtaacg	aaaaatggga	tgaagtttac	aaatatatcg	tgaccaactg	gctggctaag	3840
gttaatactc	agatcgacct	catccgcaaa	aaaatgaaag	aagcactgga	aaaccaggcg	3900
gaagctacca	aggcaatcat	taactaccag	tacaaccagt	acaccgagga	agaaaaaac	3960
aacatcaact	tcaacatcga	cgatctgtcc	tctaaactga	acgaatccat	caacaaagct	4020
atgatcaaca	tcaacaagtt	cctgaaccag	tgctctgtaa	gctatctgat	gaactccatg	4080
atcccgtacg	gtgttaaacg	tctggaggac	ttcgatgcgt	ctctgaaaga	cgccctgctg	4140

ES 2 632 470 T3

aaatacattt acgacaaccg tggcactctg atcggtcagg ttgatcgtct gaaggacaaa 4200
gtgaacaata ccttatcgac cgacatccct ttccagctca gtaaataatgt cgataaccaa 4260
cgcccttttgt ccactctaga ctag 4284

<210> 53

<211> 1427

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

10

<400> 53

Gly Ser Leu Val Arg Asp Asp Val Asp Tyr Gln Ile Phe Arg Asp Phe
1 5 10 15

Ala Glu Asn Lys Gly Lys Phe Phe Val Gly Ala Thr Asp Leu Ser Val
20 25 30

Lys Asn Lys Arg Gly Gln Asn Ile Gly Asn Ala Leu Ser Asn Val Pro
35 40 45

Met Ile Asp Phe Ser Val Ala Asp Val Asn Lys Arg Ile Ala Thr Val
50 55 60

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

His Thr Phe Tyr Tyr Gly Gln Tyr Asn Gly His Asn Asp Val Ala Asp
85 90 95

Lys Glu Asn Glu Tyr Arg Val Val Glu Gln Asn Asn Tyr Glu Pro His
100 105 110

Lys Ala Trp Gly Ala Ser Asn Leu Gly Arg Leu Glu Asp Tyr Asn Met
115 120 125

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

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

Ser Phe Val Arg Ile Gly Ala Gly Arg Gln Leu Val Tyr Glu Lys Gly
165 170 175

Val Tyr His Gln Glu Gly Asn Glu Lys Gly Tyr Asp Leu Arg Asp Leu
180 185 190

Ser Gln Ala Tyr Arg Tyr Ala Ile Ala Gly Thr Pro Tyr Lys Asp Ile
195 200 205

Asn Ile Asp Gln Thr Met Asn Thr Glu Gly Leu Ile Gly Phe Gly Asn
 210 215 220
 His Asn Lys Gln Tyr Ser Ala Glu Glu Leu Lys Gln Ala Leu Ser Gln
 225 230 235 240
 Asp Ala Leu Thr Asn Tyr Gly Val Leu Gly Asp Ser Gly Ser Pro Leu
 245 250 255
 Phe Ala Phe Asp Lys Gln Lys Asn Gln Trp Val Phe Leu Gly Thr Tyr
 260 265 270
 Asp Tyr Trp Ala Gly Tyr Gly Lys Lys Ser Trp Gln Glu Trp Asn Ile
 275 280 285
 Tyr Lys Lys Glu Phe Ala Asp Lys Ile Lys Gln His Asp Asn Ala Gly
 290 295 300
 Thr Val Lys Gly Asn Gly Glu His His Trp Lys Thr Thr Gly Thr Asn
 305 310 315 320
 Ser His Ile Gly Ser Thr Ala Val Arg Leu Ala Asn Asn Glu Gly Asp
 325 330 335
 Ala Asn Asn Gly Gln Asn Val Thr Phe Glu Asp Asn Gly Thr Leu Val
 340 345 350
 Leu Asn Gln Asn Ile Asn Gln Gly Ala Gly Gly Leu Phe Phe Lys Gly
 355 360 365
 Asp Tyr Thr Val Lys Gly Ala Asn Asn Asp Ile Thr Trp Leu Gly Ala
 370 375 380
 Gly Ile Asp Val Ala Asp Gly Lys Lys Val Val Trp Gln Val Lys Asn
 385 390 395 400
 Pro Asn Gly Asp Arg Leu Ala Lys Ile Gly Lys Gly Thr Leu Glu Ile
 405 410 415
 Asn Gly Thr Gly Val Asn Gln Gly Gln Leu Lys Val Gly Asp Gly Thr
 420 425 430
 Val Ile Leu Asn Gln Lys Ala Asp Ala Asp Lys Lys Val Gln Ala Phe
 435 440 445
 Ser Gln Val Gly Ile Val Ser Gly Arg Gly Thr Leu Val Leu Asn Ser
 450 455 460
 Ser Asn Gln Ile Asn Pro Asp Asn Leu Tyr Phe Gly Phe Arg Gly Gly
 465 470 475 480

ES 2 632 470 T3

Arg Leu Asp Ala Asn Gly Asn Asp Leu Thr Phe Glu His Ile Arg Asn
 485 490 495
 Val Asp Glu Gly Ala Arg Ile Val Asn His Asn Thr Asp His Ala Ser
 500 505 510
 Thr Ile Thr Leu Thr Gly Lys Ser Leu Ile Thr Asn Pro Asn Ser Leu
 515 520 525
 Ser Val His Ser Ile Gln Asn Asp Tyr Asp Glu Asp Asp Tyr Ser Tyr
 530 535 540
 Tyr Tyr Arg Pro Arg Arg Pro Ile Pro Gln Gly Lys Asp Leu Tyr Tyr
 545 550 555
 Lys Asn Tyr Arg Tyr Tyr Ala Leu Lys Ser Gly Gly Arg Leu Asn Ala
 565 570 575
 Pro Met Pro Glu Asn Gly Val Ala Glu Asn Asn Asp Trp Ile Phe Met
 580 585 590
 Gly Tyr Thr Gln Glu Glu Ala Arg Lys Asn Ala Met Asn His Lys Asn
 595 600 605
 Asn Arg Arg Ile Gly Asp Phe Gly Gly Phe Phe Asp Glu Glu Asn Gly
 610 615 620
 Lys Gly His Asn Gly Ala Leu Asn Leu Asn Phe Asn Gly Lys Ser Ala
 625 630 635 640
 Gln Lys Arg Phe Leu Leu Thr Gly Gly Ala Asn Leu Asn Gly Lys Ile
 645 650 655
 Ser Val Thr Gln Gly Asn Val Leu Leu Ser Gly Arg Pro Thr Pro His
 660 665 670
 Ala Arg Asp Phe Val Asn Lys Ser Ser Ala Arg Lys Asp Ala His Phe
 675 680 685
 Ser Lys Asn Asn Glu Val Val Phe Glu Asp Asp Trp Ile Asn Arg Thr
 690 695 700
 Phe Lys Ala Ala Glu Ile Ala Val Asn Gln Ser Ala Ser Phe Ser Ser
 705 710 715 720
 Gly Arg Asn Val Ser Asp Ile Thr Ala Asn Ile Thr Ala Thr Asp Asn
 725 730 735
 Ala Lys Val Asn Leu Gly Tyr Lys Asn Gly Asp Glu Val Cys Val Arg
 740 745 750
 Ser Asp Tyr Thr Gly Tyr Val Thr Cys Asn Thr Gly Asn Leu Ser Asp

ES 2 632 470 T3

755					760					765					
Lys	Ala 770	Leu	Asn	Ser	Phe	Asp 775	Ala	Thr	Arg	Ile	Asn 780	Gly	Asn	Val	Asn
Leu 785	Asn	Gln	Asn	Ala	Ala 790	Leu	Val	Leu	Gly	Lys 795	Ala	Ala	Leu	Trp	Gly 800
Lys	Ile	Gln	Gly	Gln 805	Gly	Asn	Ser	Arg	Val 810	Ser	Leu	Asn	Gln	His 815	Ser
Lys	Trp	His	Leu 820	Thr	Gly	Asp	Ser	Gln 825	Val	His	Asn	Leu	Ser 830	Leu	Ala
Asp	Ser	His 835	Ile	His	Leu	Asn 840	Asn	Ala	Ser	Asp	Ala	Gln 845	Ser	Ala	Asn
Lys	Tyr 850	His	Thr	Ile	Lys	Ile 855	Asn	His	Leu	Ser	Gly 860	Asn	Gly	His	Phe
His 865	Tyr	Leu	Thr	Asp	Leu 870	Ala	Lys	Asn	Leu	Gly 875	Asp	Lys	Val	Leu	Val 880
Lys	Glu	Ser	Ala	Ser 885	Gly	His	Tyr	Gln	Leu 890	His	Val	Gln	Asn	Lys 895	Thr
Gly	Glu	Pro	Asn 900	Gln	Glu	Gly	Leu	Asp 905	Leu	Phe	Asp	Ala	Ser 910	Ser	Val
Gln	Asp	Arg 915	Ser	Arg	Leu	Phe	Val 920	Ser	Leu	Ala	Asn	His 925	Tyr	Val	Asp
Leu	Gly 930	Ala	Leu	Arg	Tyr	Thr 935	Ile	Lys	Thr	Glu	Asn 940	Gly	Ile	Thr	Arg
Leu 945	Tyr	Asn	Pro	Tyr	Ala 950	Gly	Asn	Gly	Arg	Pro 955	Val	Lys	Pro	Ala	Pro 960
Cys	Val	Asp	Gly	Gly 965	Gly	Gly	Ser	Ala	Asp 970	Asp	Asp	Asp	Lys	Gly 975	Trp
Thr	Leu	Asn	Ser 980	Ala	Gly	Tyr	Leu	Leu 985	Gly	Pro	His	Ala	Val 990	Ala	Leu
Ala	Gly	Gly 995	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly 1000	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly 1005	Gly	Gly	Ser
Ala	Leu 1010	Val	Leu	Gln	Cys	Ile 1015	Lys	Val	Asn	Asn	Trp 1020	Asp	Leu	Phe	
Phe	Ser 1025	Pro	Ser	Glu	Asp	Asn 1030	Phe	Thr	Asn	Asp	Leu 1035	Asn	Lys	Gly	

Glu Glu Ile Thr Ser Asp Thr Asn Ile Glu Ala Ala Glu Glu Asn
 1040 1045 1050
 Ile Ser Leu Asp Leu Ile Gln Gln Tyr Tyr Leu Thr Phe Asn Phe
 1055 1060 1065
 Asp Asn Glu Pro Glu Asn Ile Ser Ile Glu Asn Leu Ser Ser Asp
 1070 1075 1080
 Ile Ile Gly Gln Leu Glu Leu Met Pro Asn Ile Glu Arg Phe Pro
 1085 1090 1095
 Asn Gly Lys Lys Tyr Glu Leu Asp Lys Tyr Thr Met Phe His Tyr
 1100 1105 1110
 Leu Arg Ala Gln Glu Phe Glu His Gly Lys Ser Arg Ile Ala Leu
 1115 1120 1125
 Thr Asn Ser Val Asn Glu Ala Leu Leu Asn Pro Ser Arg Val Tyr
 1130 1135 1140
 Thr Phe Phe Ser Ser Asp Tyr Val Lys Lys Val Asn Lys Ala Thr
 1145 1150 1155
 Glu Ala Ala Met Phe Leu Gly Trp Val Glu Gln Leu Val Tyr Asp
 1160 1165 1170
 Phe Thr Asp Glu Thr Ser Glu Val Ser Thr Thr Asp Lys Ile Ala
 1175 1180 1185
 Asp Ile Thr Ile Ile Ile Pro Tyr Ile Gly Pro Ala Leu Asn Ile
 1190 1195 1200
 Gly Asn Met Leu Tyr Lys Asp Asp Phe Val Gly Ala Leu Ile Phe
 1205 1210 1215
 Ser Gly Ala Val Ile Leu Leu Glu Phe Ile Pro Glu Ile Ala Ile
 1220 1225 1230
 Pro Val Leu Gly Thr Phe Ala Leu Val Ser Tyr Ile Ala Asn Lys
 1235 1240 1245
 Val Leu Thr Val Gln Thr Ile Asp Asn Ala Leu Ser Lys Arg Asn
 1250 1255 1260
 Glu Lys Trp Asp Glu Val Tyr Lys Tyr Ile Val Thr Asn Trp Leu
 1265 1270 1275
 Ala Lys Val Asn Thr Gln Ile Asp Leu Ile Arg Lys Lys Met Lys
 1280 1285 1290

Glu Ala Leu Glu Asn Gln Ala Glu Ala Thr Lys Ala Ile Ile Asn
1295 1300 1305

Tyr Gln Tyr Asn Gln Tyr Thr Glu Glu Glu Lys Asn Asn Ile Asn
1310 1315 1320

Phe Asn Ile Asp Asp Leu Ser Ser Lys Leu Asn Glu Ser Ile Asn
1325 1330 1335

Lys Ala Met Ile Asn Ile Asn Lys Phe Leu Asn Gln Cys Ser Val
1340 1345 1350

Ser Tyr Leu Met Asn Ser Met Ile Pro Tyr Gly Val Lys Arg Leu
1355 1360 1365

Glu Asp Phe Asp Ala Ser Leu Lys Asp Ala Leu Leu Lys Tyr Ile
1370 1375 1380

Tyr Asp Asn Arg Gly Thr Leu Ile Gly Gln Val Asp Arg Leu Lys
1385 1390 1395

Asp Lys Val Asn Asn Thr Leu Ser Thr Asp Ile Pro Phe Gln Leu
1400 1405 1410

Ser Lys Tyr Val Asp Asn Gln Arg Leu Leu Ser Thr Leu Asp
1415 1420 1425

<210> 54

<211> 558

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

10

<400> 54

```

ctgcagtgtg tcaatctgga ttgggacgta atccgtgata agaccaaaac aaaaatcgag      60
tctttgaaag aacacggccc gatcaaaaat aagatgtctg aatcacccaa taaaactgtt      120
tcggaggaaa aagcgaaca gtatttgga gagtttcatc aaaccgcgct tgaacatccg      180
gagctcagtg aactgaaaac agtgacggga acgaatcctg tttttgcagg cgcaaactat      240
gcggccttggg ccgtgaatgt tgcccaagta attgatagtg agaccgcaga caacctggaa      300
aagacgaccg cagcgtaag cattttaccg gggattggtt ccgtgatggg tatagcggat      360
ggagcgggtcc accataacac tgaggaaatt gtcgccagc caatcgctct gagttccctg      420
atggttgcac aggtatccc actcgtgggg gaactggttg acataggttt cgccgcctac      480
aacttcgtag aaagcattat taatcttttt caggtggtgc ataacagcta caaccgcctt      540
ctagaatgat aaaagctt                                     558

```

<210> 55

15 <211> 2010

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

5 <400> 55

catatgggat ccatggagtt cgttaacaaa cagttcaact ataaagaccc agttaacggt	60
gttgacattg cttacatcaa aatcccgaac gctggccaga tgcagccggt aaaggcattc	120
aaaatccaca acaaaatctg gggtatcccc gaacgtgata cttttactaa cccggaagaa	180
ggtgacctga acccgccacc ggaagcgaag caggtgccgg tatcttacta tgactccacc	240
tacctgtcta ccgataacga aaaggacaac tacctgaaag gtgttactaa actgttcgag	300
cgtatttact ccaccgacct gggccgtatg ctgctgacta gcacgttcg cggtatcccc	360
ttctggggcg gttctaccat cgataccgaa ctgaaagtaa tcgacactaa ctgcatcaac	420
gttattcagc cggacggttc ctatcgttcc gaagaactga acctgggtgat catcggcccc	480
tctgctgata tcatccagtt cgagtgtgag agctttgggtc acgaagttct gaacctcacc	540
cgtaacgggt acggttccac tcagtacatc cgtttctctc cggacttcac cttcggtttt	600
gaagaatccc tggaagtaga cacgaaccca ctgctgggag ctggtaaatt cgcaactgat	660
cctgcgggta ccctgggtca cgaactgatt catgcaggcc accgcctgta cggatccgcc	720
atcaatccga accgtgtctt caaagttaac accaacgcgt attacgagat gtccggtctg	780
gaagttagct tcgaagaact gcgtactttt ggcggtcacg acgctaaatt catcgaactc	840
ctgcaagaaa acgagttccg tctgtactac tataacaagt tcaaagatat cgcacccacc	900
ctgaacaaaag cgaaatccat cgtgggtacc actgcttctc tccagtacat gaagaacggt	960
tttaaagaaa aatacctgct cagcgaagac acctccggca aattctctgt agacaagttg	1020
aaattcgata aactttacaa aatgctgact gaaatttaca ccgaagacaa cttcgttaag	1080
ttcttttaag ttctgaaccg caaaacctat ctgaacttcg acaaggcagt attcaaaatc	1140
aacatcgtgc cgaaagttaa ctacactatc tacgatgggt tcaacctgcg taacaccaac	1200
ctggctgcta attttaacgg ccagaacacg gaaatcaaca acatgaactt cacaaaactg	1260
aaaaacttca ctggctctgt cgagttttac aagctgctgt gcgtcgacgg cgggtggcgg	1320
agcgcagacg atgacgataa aggttgagac ctgaactctg ctgggtacct gctgggtccg	1380
cacgctgttg cgctagcggg cgggtggcgg agcggcgggt gcggtagcgg cgggtggcgg	1440
agcgcactag tgctgcagtg tatcaatctg gattgggacg taatccgtga taagacaaaa	1500
acaaaaatcg agtctttgaa agaacacggc ccgatcaaaa ataagatgtc tgaatcacc	1560
aataaaactg tttcggagga aaaagcgaag cagtatttgg aagagtttca tcaaaccgcg	1620
cttgaacatc cggagctcag tgaactgaaa acagtgcagg gaacgaatcc tgtttttgca	1680
ggcgcaaaact atgcggcttg ggccgtgaat gttgcccag taattgatag tgagaccgca	1740
gacaacctgg aaaagacgac cgcagcggtta agcattttac cggggattgg ttccgtgatg	1800
ggtatagcgg atggagcggg ccaccataac actgaggaaa ttgtcgccca gtcaatcgct	1860

ES 2 632 470 T3

ctgagttccc tgatggttgc acaggctatc ccactcgtgg gggaactggt tgacataggt 1920
 ttccgccctt acaacttcgt agaaagcatt attaatcttt ttcaggtggt gcataacagc 1980
 tacaaccgcc ctctagaatg ataaaagctt 2010

<210> 56

<211> 666

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

10

<400> 56

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 632 470 T3

Asn Pro Leu Leu Gly Ala Gly Lys Phe Ala Thr Asp Pro Ala Val Thr
 210 215 220
 Leu Ala His Glu Leu Ile His Ala Gly His Arg Leu Tyr Gly Ile Ala
 225 230 235 240
 Ile Asn Pro Asn Arg Val Phe Lys Val Asn Thr Asn Ala Tyr Tyr Glu
 245 250 255
 Met Ser Gly Leu Glu Val Ser Phe Glu Glu Leu Arg Thr Phe Gly Gly
 260 265 270
 His Asp Ala Lys Phe Ile Asp Ser Leu Gln Glu Asn Glu Phe Arg Leu
 275 280 285
 Tyr Tyr Tyr Asn Lys Phe Lys Asp Ile Ala Ser Thr Leu Asn Lys Ala
 290 295 300
 Lys Ser Ile Val Gly Thr Thr Ala Ser Leu Gln Tyr Met Lys Asn Val
 305 310 315 320
 Phe Lys Glu Lys Tyr Leu Leu Ser Glu Asp Thr Ser Gly Lys Phe Ser
 325 330 335
 Val Asp Lys Leu Lys Phe Asp Lys Leu Tyr Lys Met Leu Thr Glu Ile
 340 345 350
 Tyr Thr Glu Asp Asn Phe Val Lys Phe Phe Lys Val Leu Asn Arg Lys
 355 360 365
 Thr Tyr Leu Asn Phe Asp Lys Ala Val Phe Lys Ile Asn Ile Val Pro
 370 375 380
 Lys Val Asn Tyr Thr Ile Tyr Asp Gly Phe Asn Leu Arg Asn Thr Asn
 385 390 395 400
 Leu Ala Ala Asn Phe Asn Gly Gln Asn Thr Glu Ile Asn Asn Met Asn
 405 410 415
 Phe Thr Lys Leu Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Phe Tyr Lys Leu
 420 425 430
 Leu Cys Val Asp Gly Gly Gly Gly Ser Ala Asp Asp Asp Asp Lys Gly
 435 440 445
 Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Pro His Ala Val Ala
 450 455 460
 Leu Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 465 470 475 480
 Ser Ala Leu Val Leu Gln Cys Ile Asn Leu Asp Trp Asp Val Ile Arg

				485					490					495	
Asp	Lys	Thr	Lys	Thr	Lys	Ile	Glu	Ser	Leu	Lys	Glu	His	Gly	Pro	Ile
			500					505					510		
Lys	Asn	Lys	Met	Ser	Glu	Ser	Pro	Asn	Lys	Thr	Val	Ser	Glu	Glu	Lys
		515					520					525			
Ala	Lys	Gln	Tyr	Leu	Glu	Glu	Phe	His	Gln	Thr	Ala	Leu	Glu	His	Pro
	530					535					540				
Glu	Leu	Ser	Glu	Leu	Lys	Thr	Val	Thr	Gly	Thr	Asn	Pro	Val	Phe	Ala
545					550				555						560
Gly	Ala	Asn	Tyr	Ala	Ala	Trp	Ala	Val	Asn	Val	Ala	Gln	Val	Ile	Asp
				565					570					575	
Ser	Glu	Thr	Ala	Asp	Asn	Leu	Glu	Lys	Thr	Thr	Ala	Ala	Leu	Ser	Ile
			580					585					590		
Leu	Pro	Gly	Ile	Gly	Ser	Val	Met	Gly	Ile	Ala	Asp	Gly	Ala	Val	His
		595					600					605			
His	Asn	Thr	Glu	Glu	Ile	Val	Ala	Gln	Ser	Ile	Ala	Leu	Ser	Ser	Leu
	610					615					620				
Met	Val	Ala	Gln	Ala	Ile	Pro	Leu	Val	Gly	Glu	Leu	Val	Asp	Ile	Gly
625					630					635					640
Phe	Ala	Ala	Tyr	Asn	Phe	Val	Glu	Ser	Ile	Ile	Asn	Leu	Phe	Gln	Val
				645					650					655	
Val	His	Asn	Ser	Tyr	Asn	Arg	Pro	Leu	Glu						
			660					665							

<210> 57
 <211> 1329
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia sintética

<400> 57

```

ggatccatgc ctattactat taacaatttt cgttatagcg atcccgtaa caatgacacc      60
attatcatga tggaaccgcc atattgcaaa ggactggaca ttactataa agccttcaag      120
attactgacc gcatttggat tgttccagag cgttacgagt tcgggacgaa accagaagat      180
tttaacccgc cttcatcgct gatcgaagga gcatcagagt attacgatcc gaactatctg      240
cgtacggaca gcgataaaga ccgcttctta cagaccatgg tcaaactttt taaccgtatt      300
aagaacaatg tggccggaga agcactcttg gataagatta tcaacgcgat tccataacctg      360
ggcaattctt acagcctgct ggataaattt gacacaaata gtaattcagt cagctttaac      420
ctgttagaac aagatccgag tggcgcaacc acgaagtctg ccatgctgac aaatctgac      480
atTTTTggtc caggtcctgt actgaataaa aatgaagtac gcggcatcgt tctccgcgtg      540
gacaataaga actacttccc atgccgtgac ggcttcgggt cgatcatgca gatggctttc      600
tgtccggagt acgttccgac gtttgataat gttattgaga atatcacgag tttaacaatc      660
ggtaagtcaa aatatTTTca agatccggcc cttctcctta tgcataaact gattcacgtg      720
ctgcacggct tatatggtat gcaagtgtcc tcgcatgaaa tcattccgct caaacaggaa      780
atttatatgc agcataccta cccgatttca gctgaagagt tgtttacgtt tggtgggccag      840
gacgcgaatt tgatctccat cgacatcaaa aacgatctgt atgagaaaac attaaatgac      900
tataaagcga ttgcgaacaa actgtctcag gtgactagct gcaacgatcc taacattgat      960
attgattcct acaaacaaat ttatcaacag aaataaccagt tcgataaaga cagcaatggt      1020
cagtatatcg taaacgaaga taaatttcag atcctgtata acagcattat gtatggcttt      1080
accgaaattg agttggggaa gaaatttaac attaaaaccc gtctgtctta ttttagtatg      1140
aaccatgata cggtgaaaat cccaatctg cttgatgata ccatttataa tgataccgaa      1200
gggttcaaca ttgaatctaa ggatctgaaa tccgaataca aaggccaaaa tatgcgtggt      1260
aatactaacg ctttccgtaa tgttgatggt agtggactcg tctcgaaact gattggggtg      1320
tgtgtcgac                                     1329

```

5 <210> 58
 <211> 2772
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Secuencia sintética

<400> 58

ES 2 632 470 T3

catatgggat ccatgcctat tactattaac aattttcggt atagcgatcc cgtcaacaat	60
gacaccatta tcatgatgga accgccatat tgcaaaggac tggacattta ctataaagcc	120
ttcaagatta ctgaccgcat ttggattggt ccagagcggt acgagttcgg gacgaaacca	180
gaagatttta acccgccctt atcgctgac gaaggagcat cagagtatta cgatccgaac	240
tatctgcgta cggacagcga taaagaccgc ttcttacaga ccatgggtcaa actttttaac	300
cgtattaaga acaatgtggc cggagaagca ctcttgata agattatcaa cgcgattcca	360
tacctgggca attcttacag cctgctggat aaatttgaca caaatagtaa ttcagtcagc	420
tttaacctgt tagaacaaga tccgagtggc gcaaccacga agtctgcat gctgacaaat	480
ctgatcattt ttgggtccagg tctgtactg aataaaaatg aagtacgagg catcgttctc	540
cgcgtggaca ataagaacta cttcccatgc cgtgacggct tcggttcgat catgcagatg	600
gctttctgtc cggagtacgt tccgacgttt gataatgtta ttgagaatat caccagttta	660
acaatcggta agtcaaaaata ttttcaagat ccggcccttc tccttatgca tgaactgatt	720
cacgtgctgc acggcttata tggatatgaa gtgtcctcgc atgaaatcat tccgtccaaa	780

ES 2 632 470 T3

```

caggaaatTTt atatgcagca tacctacccg atttcagctg aagagttggt tacgtttggt      840
ggccaggacg cgaatttgat ctccatcgac atcaaaaacg atctgtatga gaaaacatta      900
aatgactata aagcgattgc gaacaaactg tctcaggtga ctagctgcaa cgatcctaac      960
attgatattg attcctacaa acaaatttat caacagaaat accagttcga taaagacagc     1020
aatggtcagt atatcgtaaa cgaagataaa tttcagatcc tgtataacag cattatgtat     1080
ggctttaccg aaattgagtt ggggaagaaa tttaacatta aaacccgtct gtcttatttt     1140
agtatgaacc atgatccggt gaaaatcccc aatctgcttg atgataccat ttataatgat     1200
accgaagggT tcaacattga atctaaggat ctgaaatccg aatacaaagg ccaaaatatg     1260
cgtgttaata ctaacgcttt ccgtaatggt gatggtagtg gactcgtctc gaaactgatt     1320
gggttggtgT tgcacggcgg tggcggtagc gcagacgatg acgataaagg ttggaccctg     1380
aactctgctg gttacctgct ggggtccgcac gctgttgcgC tagcgggCgg tggcggtagc     1440
ggcggtgggC gtagcggcgg tggcggtagc gcactagtgc tgcagtgtat caaggTTaac     1500
aactgggatt tattcttcag cccgagtgaA gacaacttca ccaacgacct gaacaaaggt     1560
gaagaaatca cctcagatac taacatcgaa gcagccgaag aaaacatctc gctggacctg     1620
atccagcagt actacctgac ctttaatttc gacaacgagc cggaaaacat ttctatcgaa     1680
aacctgagct ctgatatcat cggccagctg gaactgatgc cgaacatcga acgtttccca     1740
aacggtaaaa agtacgagct ggacaaatat accatgttcc actacctgcg cgcgcaggaa     1800
tttgaacacg gcaaatcccc tatcgactg actaactccg ttaacgaagc tctgctcaac     1860
ccgtccccgtg tatacacctt cttctctagc gactacgtga aaaaggTcaa caaagcgact     1920
gaagctgcaa tgttcttggg ttgggttgaa cagcttggtt atgattttac cgacgagacg     1980
tccgaagtat ctactaccga caaaattgcg gatatcacta tcatcatccc gtacatcggt     2040
ccggctctga acattggcaa catgctgtac aaagacgact tcgttggcgc actgatcttc     2100
tccggtgcgg tgatcctgct ggagttcatc ccggaatcgc ccatccccgt actgggcacc     2160
tttgctctgg tttcttacat tgcaaacaag gttctgactg tacaaccat cgacaacgcg     2220
ctgagcaaac gtaacgaaaa atgggatgaa gtttaciaat atatcgtgac caactggctg     2280
gctaaggTTa atactcagat cgacctcatc cgcaaaaaaa tgaaagaagc actggaaaac     2340
caggcggaag ctaccaaggc aatcattaac taccagtaca accagtacac cgaggaagaa     2400
aaaaacaaca tcaacttcaa catcgacgat ctgtcctcta aactgaacga atccatcaac     2460
aaagctatga tcaacatcaa caagttcctg aaccagtgct ctgtaagcta tctgatgaac     2520
tccatgatcc cgtacggtgt taaacgtctg gaggacttcg atgcgtctct gaaagacgcc     2580
ctgctgaaat acatttacga caaccgtggc actctgatcg gtcaggTTga tcgtctgaag     2640
gacaaagtga acaatacctt atcgaccgac atcccttttc agctcagtaa atatgtcgat     2700
aaccaacgcc ttttgTccac tctagaagca ctagcgagtg ggcaccatca ccatcaccat     2760
taatgaaagc tt                                     2772

```

<210> 59
 <211> 920
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 632 470 T3

<220>

<223> Secuencia sintética

<400> 59

```

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

Pro Val Asn Asn Asp Thr Ile Ile Met Met Glu Pro Pro Tyr Cys Lys
      20      25      30

Gly Leu Asp Ile Tyr Tyr Lys Ala Phe Lys Ile Thr Asp Arg Ile Trp
      35      40      45

Ile Val Pro Glu Arg Tyr Glu Phe Gly Thr Lys Pro Glu Asp Phe Asn
      50      55      60

Pro Pro Ser Ser Leu Ile Glu Gly Ala Ser Glu Tyr Tyr Asp Pro Asn
65      70      75      80

Tyr Leu Arg Thr Asp Ser Asp Lys Asp Arg Phe Leu Gln Thr Met Val
      85      90      95

Lys Leu Phe Asn Arg Ile Lys Asn Asn Val Ala Gly Glu Ala Leu Leu
      100      105      110

Asp Lys Ile Ile Asn Ala Ile Pro Tyr Leu Gly Asn Ser Tyr Ser Leu
      115      120      125

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

Glu Gln Asp Pro Ser Gly Ala Thr Thr Lys Ser Ala Met Leu Thr Asn
145      150      155      160

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

Gly Ile Val Leu Arg Val Asp Asn Lys Asn Tyr Phe Pro Cys Arg Asp
      180      185      190

Gly Phe Gly Ser Ile Met Gln Met Ala Phe Cys Pro Glu Tyr Val Pro
      195      200      205

Thr Phe Asp Asn Val Ile Glu Asn Ile Thr Ser Leu Thr Ile Gly Lys
      210      215      220

Ser Lys Tyr Phe Gln Asp Pro Ala Leu Leu Leu Met His Glu Leu Ile
225      230      235      240

```

His Val Leu His Gly₂₄₅ Leu Tyr Gly Met Gln₂₅₀ Val Ser Ser His Glu₂₅₅ Ile
 Ile Pro Ser Lys₂₆₀ Gln Glu Ile Tyr Met₂₆₅ Gln His Thr Tyr Pro₂₇₀ Ile Ser
 Ala Glu Glu₂₇₅ Leu Phe Thr Phe Gly₂₈₀ Gly Gln Asp Ala Asn₂₈₅ Leu Ile Ser
 Ile Asp₂₉₀ Ile Lys Asn Asp Leu₂₉₅ Tyr Glu Lys Thr Leu₃₀₀ Asn Asp Tyr Lys
 Ala Ile Ala Asn Lys Leu₃₁₀ Ser Gln Val Thr Ser₃₁₅ Cys Asn Asp Pro Asn₃₂₀
 Ile Asp Ile Asp Ser₃₂₅ Tyr Lys Gln Ile Tyr₃₃₀ Gln Gln Lys Tyr Gln₃₃₅ Phe
 Asp Lys Asp Ser₃₄₀ Asn Gly Gln Tyr Ile₃₄₅ Val Asn Glu Asp Lys₃₅₀ Phe Gln
 Ile Leu Tyr₃₅₅ Asn Ser Ile Met Tyr₃₆₀ Gly Phe Thr Glu Ile₃₆₅ Glu Leu Gly
 Lys Lys₃₇₀ Phe Asn Ile Lys Thr₃₇₅ Arg Leu Ser Tyr Phe₃₈₀ Ser Met Asn His
 Asp Pro Val Lys Ile Pro₃₉₀ Asn Leu Leu Asp Asp₃₉₅ Thr Ile Tyr Asn Asp₄₀₀
 Thr Glu Gly Phe Asn₄₀₅ Ile Glu Ser Lys Asp₄₁₀ Leu Lys Ser Glu₄₁₅ Tyr Lys
 Gly Gln Asn Met₄₂₀ Arg Val Asn Thr Asn₄₂₅ Ala Phe Arg Asn Val₄₃₀ Asp Gly
 Ser Gly Leu₄₃₅ Val Ser Lys Leu Ile₄₄₀ Gly Leu Cys Val Asp₄₄₅ Gly Gly Gly
 Gly Ser Ala Asp Asp Asp Asp₄₅₅ Lys Gly Trp Thr Leu₄₆₀ Asn Ser Ala Gly
 Tyr Leu Leu Gly Pro His₄₇₀ Ala Val Ala Leu Ala₄₇₅ Gly Gly Gly Gly Ser₄₈₀
 Gly Gly Gly Gly Ser₄₈₅ Gly Gly Gly Gly Ser₄₉₀ Ala Leu Val Leu Gln₄₉₅ Cys
 Ile Lys Val Asn₅₀₀ Asn Trp Asp Leu Phe₅₀₅ Phe Ser Pro Ser Glu₅₁₀ Asp Asn

ES 2 632 470 T3

Phe Thr Asn Asp Leu Asn Lys Gly Glu Glu Ile Thr Ser Asp Thr Asn
 515 520 525
 Ile Glu Ala Ala Glu Glu Asn Ile Ser Leu Asp Leu Ile Gln Gln Tyr
 530 535 540
 Tyr Leu Thr Phe Asn Phe Asp Asn Glu Pro Glu Asn Ile Ser Ile Glu
 545 550 555 560
 Asn Leu Ser Ser Asp Ile Ile Gly Gln Leu Glu Leu Met Pro Asn Ile
 565 570 575
 Glu Arg Phe Pro Asn Gly Lys Lys Tyr Glu Leu Asp Lys Tyr Thr Met
 580 585 590
 Phe His Tyr Leu Arg Ala Gln Glu Phe Glu His Gly Lys Ser Arg Ile
 595 600 605
 Ala Leu Thr Asn Ser Val Asn Glu Ala Leu Leu Asn Pro Ser Arg Val
 610 615 620
 Tyr Thr Phe Phe Ser Ser Asp Tyr Val Lys Lys Val Asn Lys Ala Thr
 625 630 635
 Glu Ala Ala Met Phe Leu Gly Trp Val Glu Gln Leu Val Tyr Asp Phe
 645 650 655
 Thr Asp Glu Thr Ser Glu Val Ser Thr Thr Asp Lys Ile Ala Asp Ile
 660 665 670
 Thr Ile Ile Ile Pro Tyr Ile Gly Pro Ala Leu Asn Ile Gly Asn Met
 675 680 685
 Leu Tyr Lys Asp Asp Phe Val Gly Ala Leu Ile Phe Ser Gly Ala Val
 690 695 700
 Ile Leu Leu Glu Phe Ile Pro Glu Ile Ala Ile Pro Val Leu Gly Thr
 705 710 715 720
 Phe Ala Leu Val Ser Tyr Ile Ala Asn Lys Val Leu Thr Val Gln Thr
 725 730 735
 Ile Asp Asn Ala Leu Ser Lys Arg Asn Glu Lys Trp Asp Glu Val Tyr
 740 745 750
 Lys Tyr Ile Val Thr Asn Trp Leu Ala Lys Val Asn Thr Gln Ile Asp
 755 760 765
 Leu Ile Arg Lys Lys Met Lys Glu Ala Leu Glu Asn Gln Ala Glu Ala
 770 775 780
 Thr Lys Ala Ile Ile Asn Tyr Gln Tyr Asn Gln Tyr Thr Glu Glu Glu

ES 2 632 470 T3

785		790		795		800									
Lys	Asn	Asn	Ile	Asn	Phe	Asn	Ile	Asp	Asp	Leu	Ser	Ser	Lys	Leu	Asn
				805					810					815	
Glu	Ser	Ile	Asn	Lys	Ala	Met	Ile	Asn	Ile	Asn	Lys	Phe	Leu	Asn	Gln
			820					825					830		
Cys	Ser	Val	Ser	Tyr	Leu	Met	Asn	Ser	Met	Ile	Pro	Tyr	Gly	Val	Lys
		835					840					845			
Arg	Leu	Glu	Asp	Phe	Asp	Ala	Ser	Leu	Lys	Asp	Ala	Leu	Leu	Lys	Tyr
	850					855					860				
Ile	Tyr	Asp	Asn	Arg	Gly	Thr	Leu	Ile	Gly	Gln	Val	Asp	Arg	Leu	Lys
865					870					875					880
Asp	Lys	Val	Asn	Asn	Thr	Leu	Ser	Thr	Asp	Ile	Pro	Phe	Gln	Leu	Ser
				885					890					895	
Lys	Tyr	Val	Asp	Asn	Gln	Arg	Leu	Leu	Ser	Thr	Leu	Glu	Ala	Leu	Ala
			900					905					910		
Ser	Gly	His	His	His	His	His	His	His							
		915						920							

REIVINDICACIONES

1. Una proteína de fusión polipeptídica de cadena sencilla, que comprende:

- a. una proteasa no citotóxica, proteasa que escinde una proteína del aparato de fusión exocítica de un aferente sensorial nociceptivo;
- 5 b. una fracción de direccionamiento de galanina que se une a un sitio de unión en el aferente sensorial nociceptivo, donde el sitio de unión sufre una endocitosis para ser incorporado en un endosoma dentro del aferente sensorial nociceptivo;
- 10 c. un sitio de escisión de la proteasa en cuyo sitio la proteína de fusión se puede escindir por una proteasa, en el que el sitio de escisión de la proteasa está localizado entre la proteasa no citotóxica y la fracción de direccionamiento de galanina y en el que la fracción de direccionamiento y el sitio de escisión de la proteasa están separados por cero aminoácidos;
- d. un dominio de translocación que transloca la proteasa desde dentro de un endosoma, a través de la membrana endosomal y hasta el citosol del aferente sensorial nociceptivo, en el que la fracción de direccionamiento está localizada entre el sitio de escisión de la proteasa y el dominio de translocación;
- 15 e. un primer espaciador localizado entre la proteasa no citotóxica y el sitio de escisión de la proteasa, en el que dicho primer espaciador comprende una secuencia de aminoácidos de 4 a 25 restos de aminoácidos;
- f. un segundo espaciador localizado entre la fracción de direccionamiento de galanina y el dominio de translocación, en el que dicho segundo espaciador comprende una secuencia de 4 a 35 restos de aminoácidos.
- 20 2. La proteína de fusión de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el primer espaciador comprende una secuencia de aminoácidos de 6 a 16 restos de aminoácidos.
3. La proteína de fusión de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que dichos restos de aminoácidos de dicho primer espaciador se seleccionan del grupo que consiste en glicina, treonina, arginina, serina, alanina, asparagina, glutamina, ácido aspártico, prolina, ácido glutámico y/o lisina,
- 25 preferiblemente en la que los restos de aminoácidos del primer espaciador se seleccionan del grupo que consiste en glicina, serina y alanina.
4. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que el primer espaciador se selecciona de un espaciador GS5, GS10, GS15, GS18 o GS20,
5. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que la fracción de direccionamiento de galanina se une específicamente al receptor GALR1, GALR2 y/o al GALR3.
- 30 6. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la fracción de direccionamiento de galanina comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 70 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de longitud completa de la SEQ ID NO: 7 o SEQ ID NO: 8.
7. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que la fracción de direccionamiento de galanina comprende una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO. 7 o un fragmento que comprende o consiste en al menos 14 o 16 restos de aminoácidos contiguos de la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 7 o una variante de la secuencia de aminoácidos de dicha SEQ ID NO. 7, teniendo dicha variante un máximo de 5 o 6 sustituciones de aminoácidos conservadoras.
- 35 8. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que la proteasa no citotóxica es una cadena L de la neurotoxina clostridial o una IgA proteasa.
- 40 9. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que el dominio de translocación es el dominio H_N de una neurotoxina clostridial.
10. La proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que dicha proteína de fusión comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 10, 11, 13, 14, 16, 17, 19, 20, 22, 23, 25, 26, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 53, 56 y/o 59.
- 45 11. Una molécula de polinucleótido que codifica la proteína de fusión polipeptídica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10.
12. Un vector de expresión, que comprende un promotor, la molécula de polinucleótido de acuerdo con la reivindicación 11, en el que dicha molécula de polinucleótido se localiza en dirección 3' del promotor y un terminador localizado en dirección 3' de la molécula de polinucleótido.
- 50

13. Un método para preparar una proteína de fusión polipeptídica de cadena sencilla, que comprende:
 - a. transfectar una célula hospedadora con el vector de expresión de la reivindicación 12 y
 - b. cultivar dicha célula hospedadora en condiciones que promueven la expresión de la proteína de fusión polipeptídica por el vector de expresión.
- 5 14. Un método para preparar un agente no citotóxico, que comprende:
 - a. poner en contacto una proteína de fusión polipeptídica de cadena sencilla de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 con una proteasa capaz de escindir el sitio de escisión de la proteasa;
 - b. escindir el sitio de escisión de la proteasa y formar así una proteína de fusión de doble cadena,en la que las dos cadenas están unidas entre sí por enlaces disulfuro.
- 10 15. Un polipéptido no citotóxico, obtenido por el método de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el polipéptido es un polipéptido de doble cadena, y en el que:
 - a. la primera cadena comprende la proteasa no citotóxica, proteasa que es capaz de escindir una proteína del aparato de fusión exocítica de un aferente sensorial nociceptivo;
 - b. la segunda cadena comprende la fracción de direccionamiento de galanina y el dominio de translocación que es capaz de translocar la proteasa desde dentro de un endosoma, a través de la membrana endosomal
- 15 y hasta el citosol del aferente sensorial nociceptivo y
la primera y segunda cadenas están unidas por enlaces disulfuro.
16. Una proteína de fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o un polipéptido de acuerdo con la reivindicación 15, para su uso en el tratamiento, prevención o alivio del dolor;
- 20 preferiblemente en el que el dolor crónico se selecciona de dolor neuropático, dolor inflamatorio, cefalea, dolor somático, dolor visceral, y dolor referido.

Figura 1

A

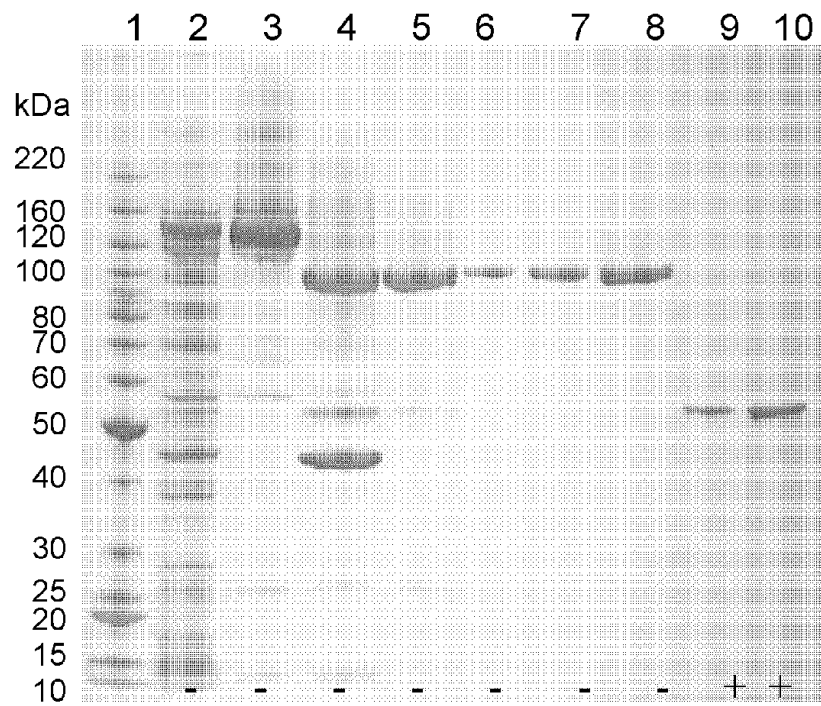


Figura 1 Cont...

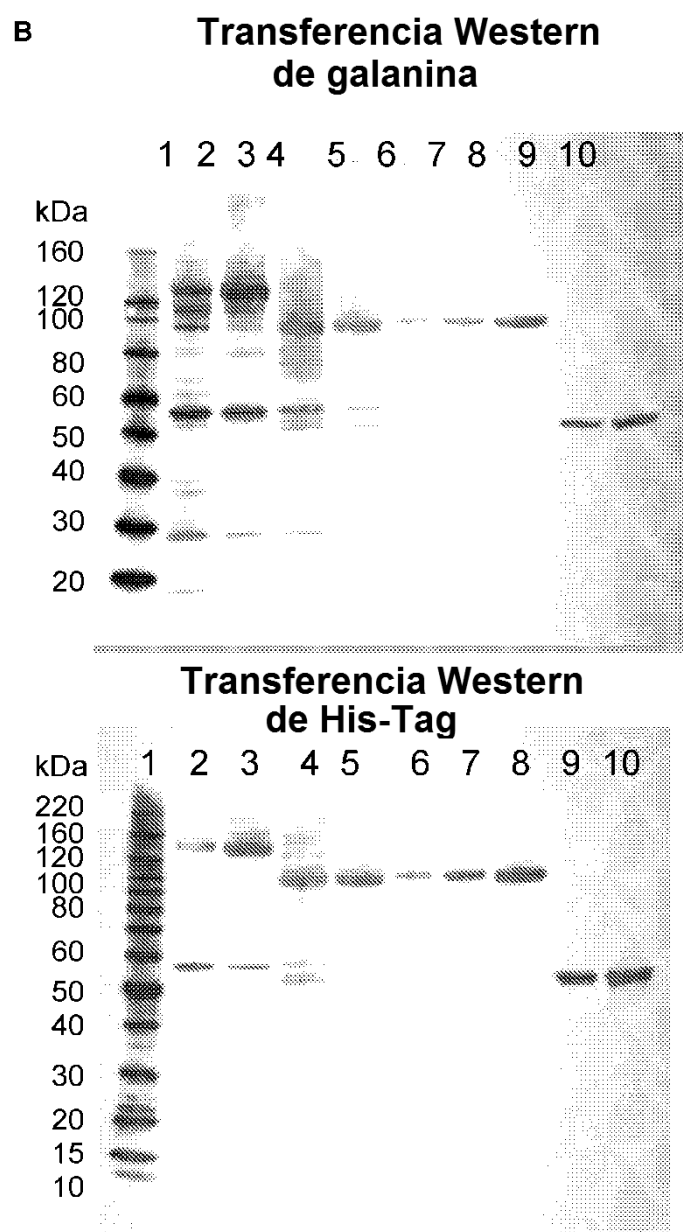


Figura 2

A

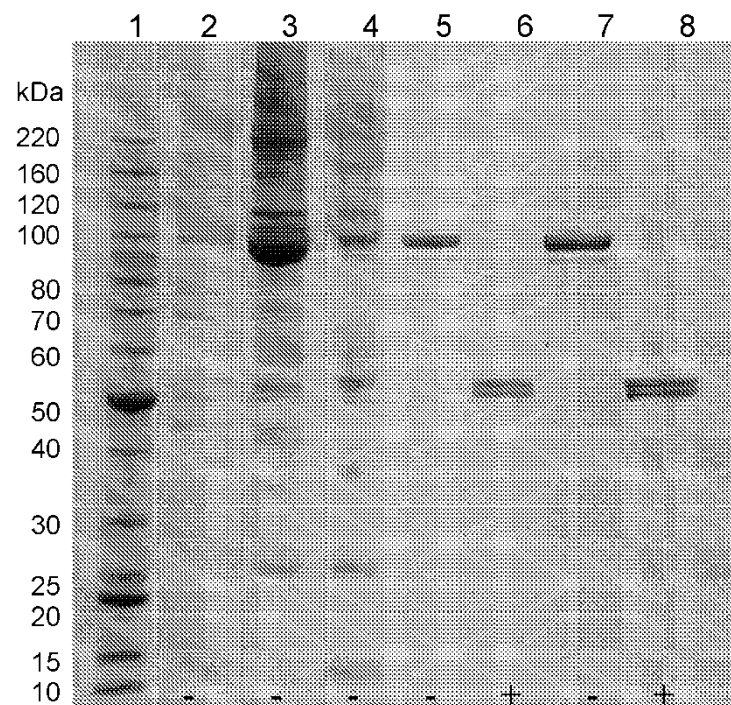


Figura 2 Cont...

B

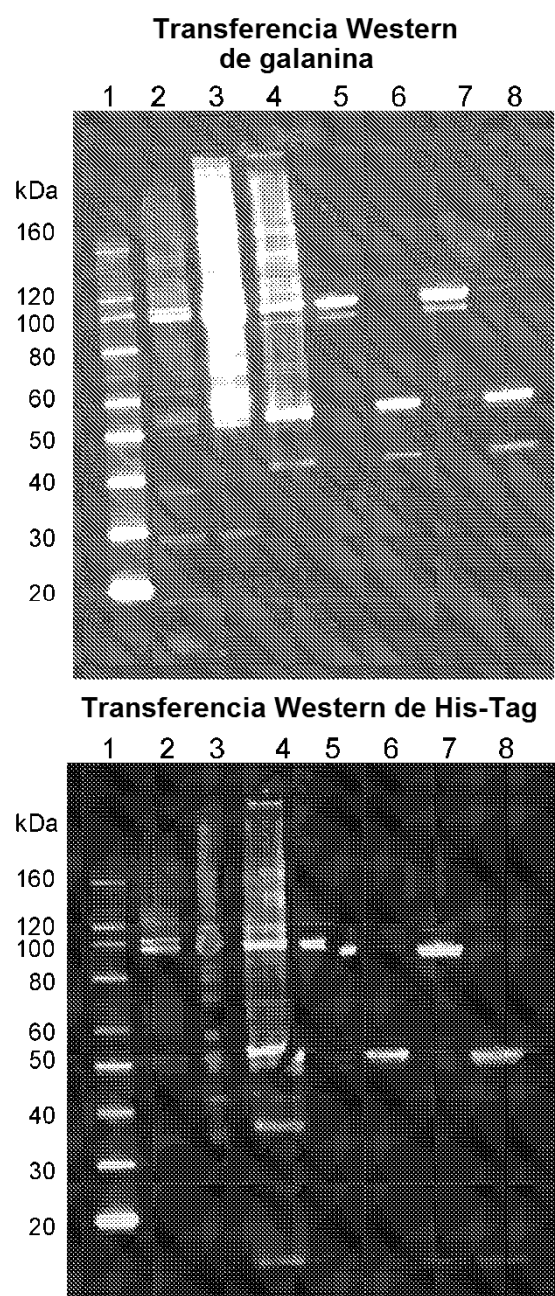


Figura 3

A

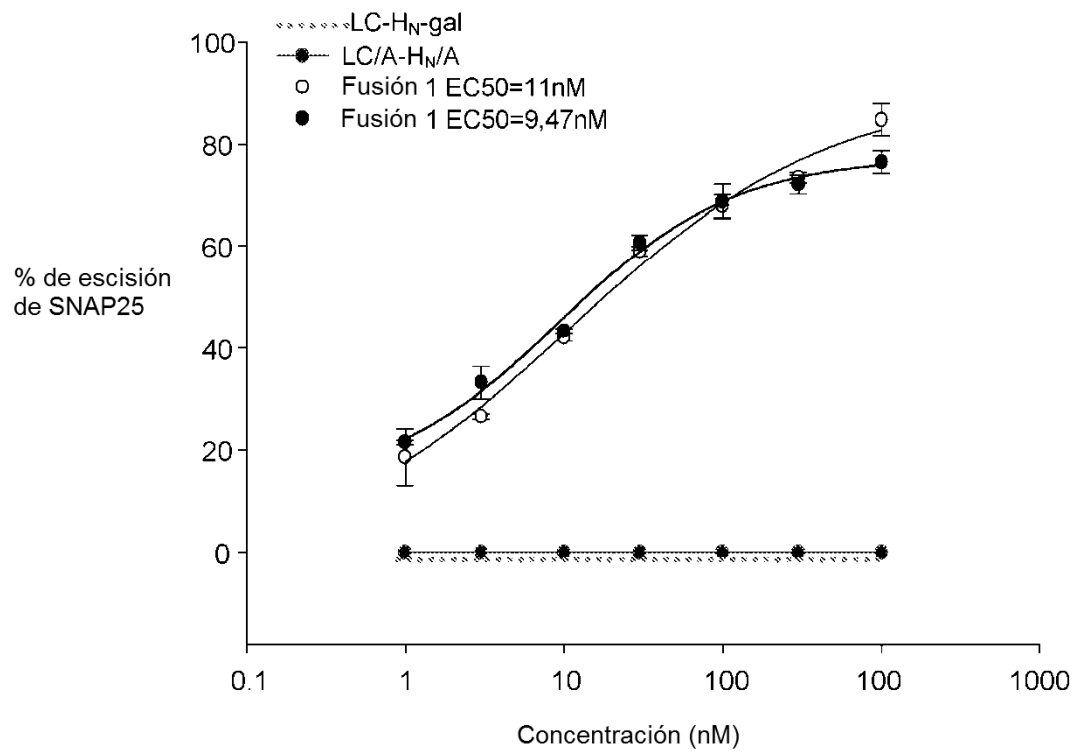


Figura 3 Cont...

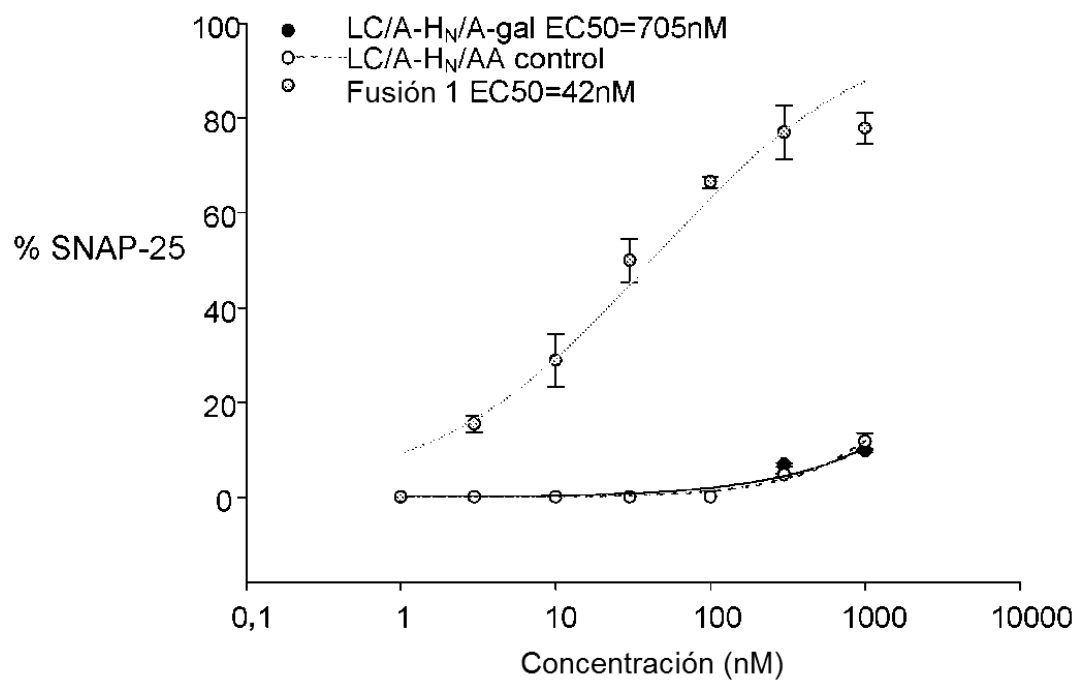
B

Figura 4

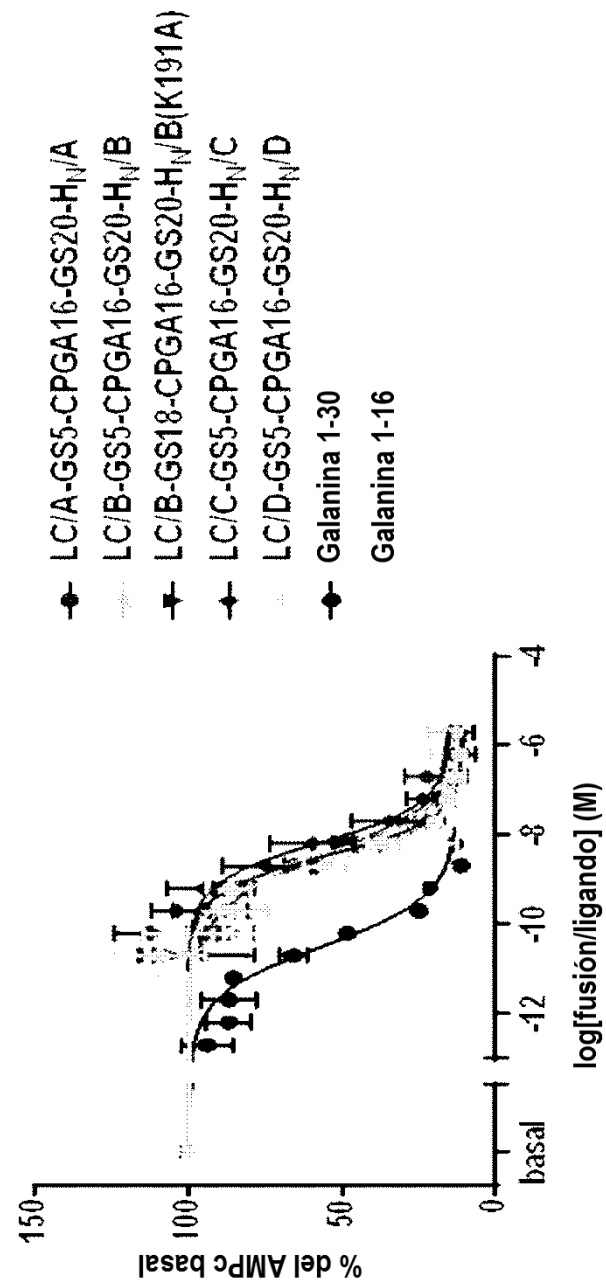


Figura 5

Proteína de fusión	EC50 n=1	EC50 n=2	EC50 n=3	EC50 n=4	Media EC50
LC-GS5-EN-CPGA30-GS20-H _N -HT	82 nM	44 nM	60 nM	-	62 nM
LC-GS10-EN-CPGA30-GS20-H _N -HT	83 nM	49 nM	48,7 nM	41 nM	55 nM
LC-GS5-EN-CPGA16-GS20-H _N -HT	10 nM	11,7 nM	17,5 nM	ND	13 nM
LC-GS10-EN-CPGA16-GS20-H _N -HT	6,14 nM	1,2 nM	9,47 nM	11 nM	7 nM
LC-GS18-EN-CPGA16-GS20-H _N -HT	4 nM	15,6 nM	11,7 nM	21,7 nM	13 nM

Figura 6

Proteína de fusión	% Efecto máximo		
	25ng	2,5ng	0,25ng
LC-GS5-EN-CPGA16-GS20-H _N -HT	25,3± 3,35	20,84± 6,38	17,19± 7,94
LC-GS18-EN-CPGA16-GS20-H _N -HT	22,07± 7,86	19,98± 7,42	

Figura 7

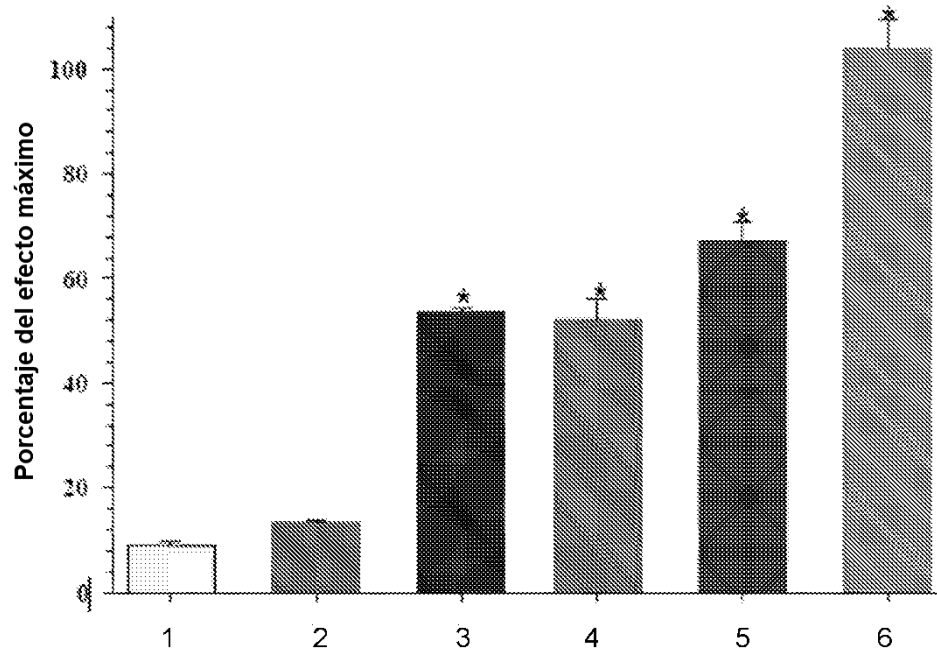


Figura 8

Proteína de fusión	Serotipo de la cadena principal	MPE %
LC-GS5-EN-CPGA16-GS20-H _N -HT	A	40,4± 8,9
LC-GS5-EN-CPGA16-GS20-H _N -HT	B	27,5± 4,6
LC-GS5-EN-CPGA16-GS20-H _N -HT	C	46,2± 7,0
LC-GS5-EN-CPGA16-GS20-H _N -HT	D	30,5± 6,6

Figura 9

A

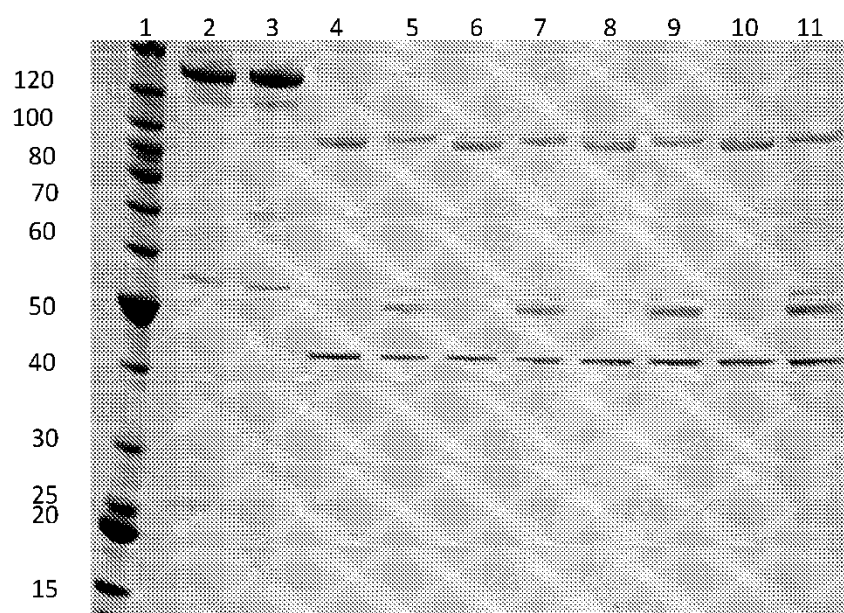


Figura 9 Cont...

B

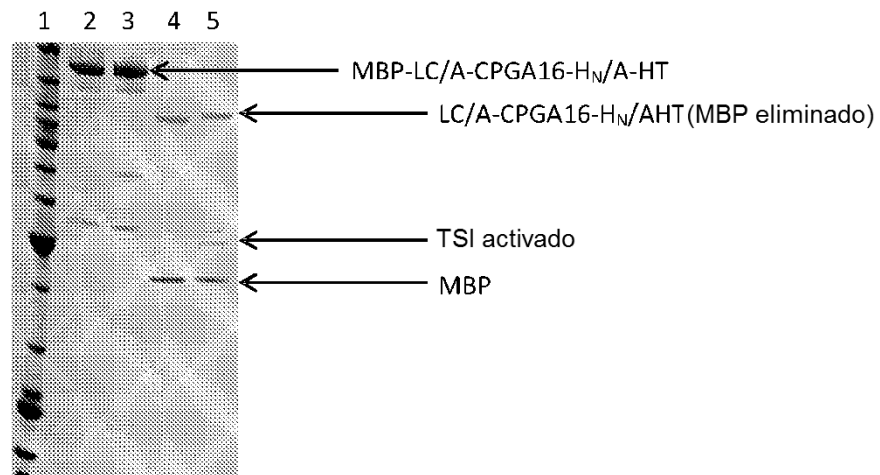


Figura 9 Cont...

C

