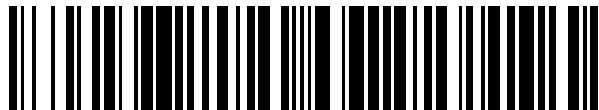


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 925**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/64** (2007.01)

**A61K 39/085** (2006.01)

**A61K 39/385** (2006.01)

**A61P 31/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.03.2007 PCT/EP2007/053059**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.10.2007 WO07113223**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2007 E 07727531 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 2019689**

54 Título: **Composición farmacéutica y vacuna contra infecciones estafilocócicas**

30 Prioridad:

**30.03.2006 US 787249 P**

**30.03.2006 GB 0606416**

**30.03.2006 GB 0606417**

**30.03.2006 US 787587 P**

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

**20.03.2018**

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A. (50.0%)**

**RUE DE L'INSTITUT 89**

**1330 RIXENSART, BE y**

**THE BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL, INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**BIEMANS, RALPH LEON;**

**DENOEL, PHILIPPE;**

**DUVIVIER, PIERRE;**

**MAIRA-LITRAN, TOMAS y**

**POOLMAN, JAN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 659 925 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

Composición farmacéutica y vacuna contra infecciones estafilocócicas

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere al campo de las composiciones inmunogénicas y vacunas de estafilococos, a su fabricación y al uso de tales composiciones en medicina como se desvela en las reivindicaciones. Más particularmente, se refiere a composiciones de vacuna que comprenden un conjugado de polisacárido u oligosacárido PNAG producido por procedimientos de conjugación particulares, opcionalmente combinados con polisacáridos u oligosacáridos del tipo 5 y/u 8 de *S. aureus*. También se proporcionan procedimientos para el tratamiento o la prevención de infecciones producidas por estafilococos utilizando tales vacunas.

**Antecedentes**

10 El número tanto de las infecciones contraídas en la comunidad como en el hospital ha aumentado durante los últimos años con el aumento del uso de los dispositivos intravasculares. Las infecciones adquiridas en el hospital (nosocomiales) constituyen una causa principal de morbilidad y mortalidad, más particularmente en los EE.UU., donde afectan a más de 2 millones de pacientes anualmente. Tras varios estudios, aproximadamente el 6 por ciento de los pacientes de los EE.UU. contraerán una infección durante su estancia en el hospital. Se calculó que la carga económica en los EE.UU. fue superior a 4,5 mil millones de dólares en 1992 (Emori y Gaynes, 1993, Clin. Microbiol. Rev. 6; 428). Las infecciones más frecuentes son las infecciones del tracto urinario (ITU-33 % de las infecciones), seguido por neumonía (15,5 %), infecciones en el sitio de la intervención quirúrgica (14,8 %) e infecciones primarias del torrente circulatorio (13 %) Emori y Gaynes, 1993, Clin. Microbiol. Rev. 6; 428).

15 *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa negativos (principalmente *Staphylococcus epidermidis*), *Enterococcus* spp, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* son los principales patógenos nosocomiales. Aunque estos patógenos producen casi el mismo número de infecciones, la gravedad de los trastornos que producen, combinada con la frecuencia de los aislados resistentes a antibióticos, inclinan esta clasificación hacia *S. aureus* y *S. epidermidis* como los patógenos nosocomiales más significativos.

20 *Staphylococcus aureus* es la causa más común de infecciones nosocomiales con una morbilidad y mortalidad significativas (Romero-Vivas y col 1995, Infect. Dis. 21; 1417). Es la causa de algunos casos de osteomielitis, endocarditis, artritis séptica, neumonía, abscesos y síndrome de choque tóxico.

25 *S. epidermidis* es una bacteria comensal normal de la piel que también es un patógeno oportunista importante responsable de infecciones en dispositivos médicos implantados y de infecciones en los sitios de intervención quirúrgica. Los dispositivos médicos infectados por *S. epidermidis* incluyen marcapasos cardíacos, derivaciones del líquido cefalorraquídeo, catéteres de diálisis peritoneal ambulatoria continua, dispositivos ortopédicos y válvulas cardíacas protésicas.

30 Las infecciones producidas por *S. aureus* y *S. epidermidis* se tratan con antibióticos, siendo la penicilina el fármaco de elección mientras que la vancomicina se utiliza para los aislados resistentes a meticilina. El porcentaje de cepas de estafilococos que muestran resistencia de amplio espectro a los antibióticos ha llegado a ser cada vez más frecuente desde los años 1980 (Panlilo y col 1992, Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 13; 582), lo que supone una amenaza para el tratamiento antimicrobiano eficaz. Además, la reciente aparición de la cepa de *S. aureus* resistente a vancomicina ha suscitado el temor de que surjan y se extiendan cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina para las que no se dispone de tratamiento eficaz.

35 Se ha investigado un enfoque alternativo del uso de anticuerpos frente a antígenos de estafilococos en la inmunoterapia pasiva. Se está desarrollando el tratamiento que supone la administración de antisueros policlonales (documentos WO 00/15238, WO 00/12132) así como el tratamiento con un anticuerpo monoclonal frente al ácido lipoteicoico (documento WO 98/57994).

40 Un enfoque alternativo sería el uso de la vacunación activa para generar una respuesta inmunitaria frente a estafilococos. Se han identificado varios candidatos para su inclusión como componentes de la vacuna. Estos incluyen la proteína de unión a fibronectina (documento US5840846), el análogo del MHC II (documento US5648240), la proteína de unión a fibrinógeno (documento US6008341), GehD (US 2002/0169288), la proteína de unión a colágeno (documento US6288214), SdrF, SdrG y SdrH (documento WO 00/12689), el mutante SEA y las exotoxinas SEB (documento WO 00/02523) y la proteína de unión a vitronectina de 52 kDa (documento WO 01/60852).

45 Se ha secuenciado el genoma de *S. aureus* y se han identificado muchas de las secuencias codificantes (documentos EP786519, WO02/094868). Lo mismo es cierto para *S. epidermidis* (documento WO 01/34809). Como una mejora de este enfoque, otros han identificado proteínas que se reconocen por los sueros hiperinmunitarios de pacientes que han padecido infección por estafilococos (documentos WO01/98499, WO 02/059148).

50 La primera generación de vacunas dirigida frente a *S. aureus* o frente a las exoproteínas que produce ha obtenido un éxito limitado (Lee 1996 Trends Microbiol. 4; 162). Sigue habiendo una necesidad para desarrollar vacunas eficaces frente a las infecciones producidas por estafilococos.

**Descripción de las figuras**

Figura 1-Secuencias de polipéptidos de las proteínas preferidas. La tabla 1 facilita información sobre qué proteína está representada por cada SEQ ID.

5 Figura 2-Secuencias de nucleótidos que codifican las proteínas preferidas. La tabla 1 proporciona información sobre qué proteína está codificada por cada SEQ ID.

10 Figura 3-Purificación de la toxina alfa en condiciones naturales. El panel A muestra un SDS-PAGE teñido con azul de Coomassie de muestras preparadas durante la purificación de la toxina alfa. Carril 1: marcadores de peso molecular, carril 2: fracción soluble que contiene la toxina alfa sobreexpresada, carril 3: flujo a través de la columna de Ni-NTA, carril 4: fracciones eluidas con tampón B al 10 %, carril 5: fracciones eluidas con tampón B al 20 %, carril 6: fracciones eluidas con tampón B al 30 %, carril 7: fracciones eluidas con tampón B al 50 %, carril 8: fracciones eluidas con tampón B al 75 %, carril 9 y 10: fracciones eluidas con tampón B al 100 %, carril 11: bacterias a T=0 antes de la inducción, carril 12: bacterias a T=4 horas tras la inducción, carril 13: lisado celular, carril 14: fracción soluble, carril 15: fracción insoluble.  
El panel B muestra un SDS-PAGE teñido con azul de Coomassie de 10, 5, 2 y 1 µl de la toxina alfa purificada.

15 Figura 4: Purificación de SdrC en condiciones desnaturalizantes. El panel A muestra un SDS-PAGE teñido con azul de Coomassie de muestras preparadas durante la purificación de la toxina alfa. Carril M: marcadores de peso molecular, carril inicial: sobrenadante procedente de la fracción insoluble que contiene SdrC sobreexpresado, carril FT1: flujo a través de la columna de Ni-NTA, carril C: fracciones eluidas con tampón C de lavado, carril D: fracciones eluidas con tampón D, carril E: fracciones eluidas con tampón E.  
20 El panel B muestra un SDS-PAGE teñido con azul de Coomassie de 1, 2, 5 y 10 µl de SdrC purificado.

Figura 5: Resultados del ELISA para antisueros frente a proteínas de estafilococos en placas recubiertas con proteínas purificadas.  
Conjunto de ratones pre: resultado utilizando sueros combinados extraídos de ratones antes de la inoculación.  
25 Conjunto de ratones Post III: resultado utilizando sueros de ratón combinados extraídos tras la inmunización.  
Conjunto de conejo pre: resultado utilizando sueros combinados extraídos de conejos antes de la inoculación.  
Conjunto de conejo Post III: resultado utilizando sueros de conejo combinados extraídos tras la inmunización.  
B/c- control negativo.

Figura 6: Resultados del ELISA para antisueros de ratón obtenidos frente a proteínas de estafilococos en placas recubiertas con estafilococos inactivados.  
30 El panel A usa placas recubiertas con células completas inactivas de *S. aureus* de serotipo 5. El panel B usa placas recubiertas con células completas inactivas de *S. aureus* de serotipo 8. El panel C usa placas recubiertas con células completas inactivas de *S. epidermidis*.  
La línea marcada con signos cuadrados muestra el resultado del ELISA utilizando antisueros de ratones inmunizados tres veces con la proteína de estafilococos indicada. La línea marcada con signos con forma de rombo muestra el resultado del ELISA para los sueros de ratón antes de la inmunización.  
35

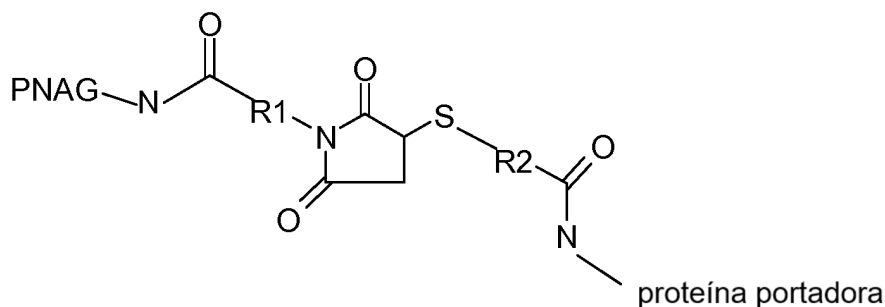
Figura 7: Resultados del ELISA para antisueros de conejo obtenidos frente a proteínas de estafilococos en placas recubiertas con estafilococos inactivos.

El panel A usa placas recubiertas con células completas inactivas de *S. aureus* de serotipo 5. El panel B usa placas recubiertas con células completas inactivas de *S. aureus* de serotipo 8. El panel C usa placas recubiertas con células completas inactivas de *S. epidermidis*.  
40

La línea marcada con signos cuadrados muestra el resultado del ELISA utilizando antisueros de conejos inmunizados tres veces con la proteína de estafilococos indicada (excepto para HarA cuando sólo se administró una inmunización). La línea marcada con signos con forma de rombos muestra el resultado del ELISA para los sueros de conejo antes de la inmunización.

45 **Descripción detallada**

1. La materia objeto que no se abarca por el ámbito de las reivindicaciones no forma parte de la invención reivindicada en el presente documento. La presente invención describe una composición inmunogénica que comprende PNAG de estafilococos que está N-acetilada en menos del 40 % en la que la PNAG está conjugada con una proteína portadora mediante un enlazador enlazado a un grupo amina en la PNAG para formar un conjugado de PNAG en la que el conjugado de PNAG tiene la estructura  
50



en la que R1 es alquilo C1-C6 y R2 es alquilo C2-C6.

Dichas composiciones inmunogénicas pueden comprender opcionalmente el polisacárido u oligosacárido capsular de tipo 5 y/u 8 de *S. aureus*.

- 5 Esta combinación de antígenos es capaz de provocar una respuesta inmunitaria frente a una variedad de infecciones producidas por estafilococos. La PNAG está altamente conservada entre las bacterias Gram positivas y proporciona protección frente a una amplia variedad de bacterias, mientras que los polisacáridos de tipo 5 y 8 son inmunógenos potentes que provocan una respuesta inmunitaria frente a la mayoría de las cepas de *S. aureus*, lo que constituye la causa más común de infección nosocomial.

## 10 Polisacáridos

### Poliglucosamina N-acetilada (PNAG)

- 15 PNAG es una adhesina intercelular de polisacárido y está compuesta por un polímero de glucosamina enlazado en  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 6), opcionalmente sustituido con constituyentes N-acetilo y O-succinilo. Este polisacárido está presente tanto en *S. aureus* y como en *S. epidermidis* y puede aislarse de cualquiera de las fuentes (Joyce y col 2003, Carbohydrate Research 338; 903; Maira-Litran y col 2002, Infect. Immun. 70; 4433). Por ejemplo, PNAG puede aislarse de la cepa de *S. aureus* MN8m (documento WO 04/43407).

- 20 Se demostró recientemente que el polisacárido conocido anteriormente con poli-N-succinil- $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 6)-glucosamina (PNSG) no tiene la estructura esperada, puesto que la identificación de la N-succinilación fue incorrecta (Maira-Litran y col 2002, Infect. Immun. 70; 4433). Por tanto, el polisacárido conocido formalmente como PNSG y que ahora se ha encontrado que es PNAG, también está englobado por el término PNAG.

- 25 La PNAG puede ser de diferentes tamaños que varían desde más de 400 kDa hasta entre 75 y 400 kDa hasta entre 10 y 75 kDa para los oligosacáridos compuestos de hasta 30 unidades de repetición (de glucosamina enlazada en  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 6) sustituida con constituyentes de N-acetilo y O-succinilo). Puede utilizarse cualquier tamaño de polisacárido u oligosacárido PNAG en una composición inmunogénica de la invención, por ejemplo un tamaño de más de 40 kDa. El dimensionado puede lograrse mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica, por ejemplo mediante microfluidización, irradiación ultrasónica o mediante escisión química (documentos WO 03/53462, EP497524, EP497525).

Los ejemplos de intervalos de tamaño de PNAG son 40-400 kDa, 50-350 kDa, 40-300 kDa, 60-300 kDa, 50-250 kDa y 60-200 kDa.

- 30 El término PNAG comprende tanto dPNAG como PNAG. La PNAG está N-acetilada en menos del 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 5, 2 o 1 %, de modo que está predominantemente en la forma desacetilada. Los epítomos desacetilados de PNAG pueden provocar anticuerpos que pueden mediar la inactivación opsónica de las bacterias Gram positivas, por ejemplo de *S. aureus* y/o *S. epidermidis*. En una realización, la PNAG no está O-succinilada o está O-succinilada en menos del 25, 20, 15, 10, 5, 2, 1 o 0,1 % de los restos.

- 35 En una realización, la PNAG tiene un tamaño de entre 40 kDa y 300 kDa (o de entre 75 kDa y 150 kDa) y está desacetilada, de modo que menos del 40 %, 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 % o 10 % de los grupos amino están acetilados.

En una realización, la PNAG no está O-succinilada o está O-succinilada en menos del 25, 20, 15, 10, 5, 2, 1 o 0,1 % de los restos.

- 40 El término PNAG desacetilada (dPNAG) se refiere a un polisacárido u oligosacárido PNAG en el que menos del 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 10 % o 5 % de los grupos amino están acetilados.

Tal como se usa en el presente documento, el término PNAG engloba tanto las formas acetiladas como las desacetiladas del sacárido.

5 En una realización, PNAG se desacetila para formar dPNAG tratando químicamente el polisacárido natural. Por ejemplo, la PNAG natural se trata con una disolución básica, de manera que el pH se eleva hasta por encima de 10. Por ejemplo, la PNAG se trata con NaOH, KOH o NH<sub>4</sub>OH 0,1-5 M, 0,2-4 M, 0,3-3 M, 0,5-2 M, 0,75-1,5 M o 1 M. El tratamiento se realiza durante al menos 10 o 30 minutos, o 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 o 20 horas a una temperatura de 20-100, 25-80, 30-60 o 30-50 o 35-45 °C. La dPNAG puede prepararse tal como se describe en el documento WO 04/43405.

En una realización, el polisacárido o polisacáridos incluidos en la composición inmunogénica de la invención se conjugan a una proteína portadora tal como se describe más adelante.

#### **Polisacáridos de tipo 5 y tipo 8 de *S. aureus***

10 La mayoría de las cepas de *S. aureus* que producen infección en el hombre contienen o bien polisacáridos de tipo 5 o bien de tipo 8. Aproximadamente el 60 % de las cepas humanas son de tipo 8 y aproximadamente el 30 % son de tipo 5. Las estructuras de los antígenos de polisacáridos capsulares de tipo 5 y tipo 8 se describen en Moreau y col., Carbohydrate Res. 201; 285 (1990) y Fournier y col. Infect. Immun. 45; 87 (1984). Ambos tienen FucNAcp en su unidad de repetición así como ManNAcA, que puede utilizarse para introducir un grupo sulfhidrilo.

15 Recientemente (Jones Carbohydrate Research 340, 1097-1106 (2005)) se revisaron las estructuras o los polisacáridos capsulares mediante espectroscopia de RMN para:

Tipo 5

→4)-β-D-ManNAcA-(1 →4)-α-L-FucNAc(3OAc)-(1 →3)- β-D-FucNAc-(1 →

Tipo 8

20 →3)- β-D-ManNAcA(4OAc)-(1 →3)- α-L-FucNAc(1 →3)- α-D-FucNAc(1 →

Los polisacáridos pueden extraerse de la cepa apropiada de *S. aureus* utilizando procedimientos bien conocidos para el experto en la materia, por ejemplo tal como se describe en el documento US6294177. Por ejemplo, ATCC 12902 es una cepa de *S. aureus* de tipo 5 y ATCC 12605 es una cepa de *S. aureus* de tipo 8.

25 Los polisacáridos de tipo 5 y tipo 8 pueden extraerse de *S. aureus* tal como se describe en Infection and Immunity (1990) 58(7); 2367.

Los polisacáridos son de tamaño natural o alternativamente, pueden dimensionarse, por ejemplo mediante microfluidización, irradiación ultrasónica o mediante tratamiento químico. La invención también cubre oligosacáridos derivados de los polisacáridos de tipo 5 y 8 de *S. aureus*.

30 Los polisacáridos u oligosacáridos capsulares de tipo 5 y 8 incluidos en la composición inmunogénica de la invención están O-acetilados. En una realización, el grado de O-acetilación del polisacárido u oligosacárido capsular de tipo 5 es del 10-100 %, 20-100 %, 30-100 %, 40-100 %, 50-100 %, 60-100 %, 70-100 %, 80-100 %, 90-100 %, 50-90 %, 60-90 %, 70-90 % u 80-90 %. En una realización, el grado de O-acetilación del polisacárido u oligosacárido capsular de tipo 8 es del 10-100 %, 20-100 %, 30-100 %, 40-100 %, 50-100 %, 60-100 %, 70-100 %, 80-100 %, 90-100 %, 50-90 %, 60-90 %, 70-90 % u 80-90 %. En una realización, el grado de O-acetilación de los polisacáridos u oligosacáridos capsulares de tipo 5 y tipo 8 es del 10-100 %, 20-100 %, 30-100 %, 40-100 %, 50-100 %, 60-100 %, 70-100 %, 80-100 %, 90-100 %, 50-90 %, 60-90 %, 70-90 % u 80-90 %.

Los polisacáridos de tipo 5 y 8 incluidos en la composición inmunogénica de la invención están opcionalmente conjugados a una proteína portadora, tal como se describe más adelante, o alternativamente no están conjugados.

40 Las composiciones inmunogénicas de la invención contienen opcionalmente cualquiera del polisacárido de tipo 5 o tipo 8, o ambos.

#### Antígeno 336 de *S. aureus*

En una realización, la composición inmunogénica de la invención comprende el antígeno 336 de *S. aureus* descrito en el documento US6294177.

45 El antígeno 336 comprende hexosamina enlazada en β, no contiene grupos O-acetilo y se une específicamente a anticuerpos frente al tipo 336 de *S. aureus* depositado bajo ATCC 55804.

En una realización, el antígeno 336 es un polisacárido que es de tamaño natural o que alternativamente puede dimensionarse, por ejemplo mediante microfluidización, irradiación ultrasónica o mediante tratamiento químico. La invención también cubre oligosacáridos derivados del antígeno 336.

50 El antígeno 336, cuando se incluye en la composición inmunogénica de la invención, está opcionalmente conjugado a una proteína portadora, tal como se describe más adelante o alternativamente no está conjugado.

**Polisacáridos de tipo I, II y III de *S. epidermidis***

5 Las cepas ATCC-31432, SE-360 y SE-10 de *S. epidermidis* son características de tres tipos capsulares diferentes, I, II y III, respectivamente (Ichiman y Yoshida 1981, J. Appl. Bacteriol. 51; 229). Los polisacáridos capsulares extraídos de cada serotipo de *S. epidermidis* constituyen los polisacáridos de tipo I, II y III. Los polisacáridos pueden extraerse mediante varios procedimientos, incluyendo el procedimiento descrito en el documento US4197290 o tal como se describe en Ichiman y col 1991, J. Appl. Bacteriol. 71; 176.

En una realización de la invención, la composición inmunogénica comprende polisacáridos u oligosacáridos de tipo I y/o II y/o III de *S. epidermidis*.

10 Los polisacáridos son de tamaño natural o alternativamente pueden dimensionarse, por ejemplo mediante microfluidización, irradiación ultrasónica o escisión química. La invención también cubre oligosacáridos extraídos de cepas de *S. epidermidis*.

Estos polisacáridos no están conjugados u opcionalmente están conjugados, tal como se describe más adelante.

**Conjugación de polisacáridos**

15 Entre los problemas asociados al uso de polisacáridos en la vacunación, está el hecho de que los polisacáridos en sí mismos son malos inmunógenos. Las estrategias, que se han diseñado para superar esta falta de inmunogenicidad, incluyen la unión del polisacárido a grandes portadores proteicos, que proporcionan ayuda de las células T circundantes. Se prefiere que los polisacáridos utilizados en la invención se unan a un portador proteico que proporcione ayuda de células T circundantes. Los ejemplos de estos portadores que se utilizan actualmente para acoplarse a los inmunógenos de polisacárido u oligosacárido incluyen los toxoides diftérico y tetánico (DT, DT CRM197 y TT), la hemocianina de la lapa californiana (KLH), la exoproteína A de *Pseudomonas aeruginosa* (rEPA) y el derivado de proteína purificada de tuberculina (PPD), la proteína D de *Haemophilus influenzae*, neumolisina o fragmentos de cualquiera de los anteriores. Los fragmentos adecuados para su uso incluyen fragmentos que engloban epítomos de células T cooperadoras. En particular, los fragmentos de la proteína D contendrán Preferentemente 1/3 del extremo N-terminal de la proteína. La proteína D es una proteína de *Haemophilus influenzae* de unión a la IgD (documento EP 0 594 610 B1).

20

25

Las composiciones inmunogénicas de la invención comprenden PNAG de estafilococos que está N-desacetilada en al menos el 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 % (o N-acetilada en no más del 40 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 % o 5 % de los restos) y polisacárido u oligosacárido capsular de tipo 5 y/u 8 de *S. aureus* en las que la PNAG está conjugada con una proteína portadora mediante un enlazador enlazado a un grupo amina en la PNAG para formar un conjugado de PNAG.

30

El término enlazador se refiere a la molécula que une covalentemente la PNAG y la proteína portadora en el conjugado completo. El enlazador puede originarse a partir de la unión covalente de dos moléculas que se utilizaron en la reacción de conjugación. Alternativamente, el enlazador puede derivarse de una única molécula usada en la reacción de conjugación o de tres moléculas usadas en la reacción de conjugación. En una realización, el enlazador puede ser un único enlace peptídico con el NH derivado de la amina de PNAG y el CO derivado de un grupo ácido carboxílico en la proteína portadora.

35

El grupo amina en la PNAG es la amina primaria en el anillo de glucosamina y se convierte en una amina secundaria tras la unión al enlazador.

40 En una realización, el enlazador se une a un grupo amina en la proteína portadora. Por ejemplo, el grupo amina en la proteína portadora es un resto de lisina o arginina o el extremo amino terminal de la proteína portadora.

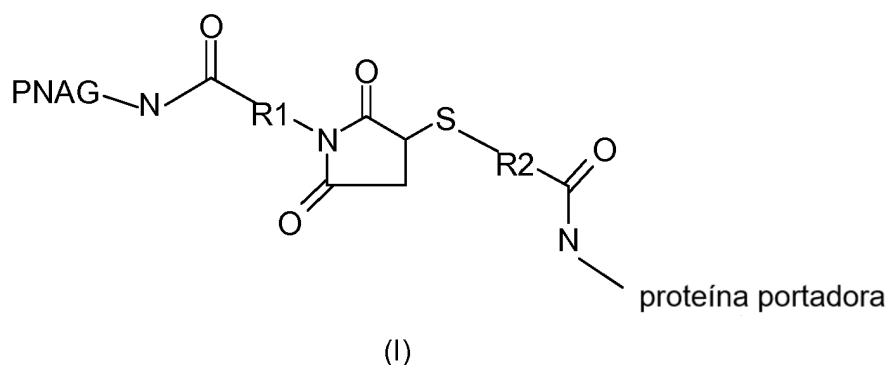
Alternativamente, el enlazador se une a un grupo ácido carboxílico en la proteína portadora. Por ejemplo, un resto de ácido glutámico o ácido aspártico o el extremo carboxilo terminal de la proteína portadora.

45 En una realización, el enlazador contiene un enlace peptídico en la posición en la que el enlazador se une covalentemente a cualquiera o a ambos de la PNAG y la proteína portadora. En una realización, el enlazador contiene dos enlaces peptídicos, el primero en la posición en la que el enlazador se une covalentemente a la PNAG y el segundo en la posición en la que el enlazador se une covalentemente a la proteína portadora.

En una realización, el enlazador tiene entre 1-40, 5-30, 5-20, 10-20, 12-18, 14-16 o 1-5 Angstroms de longitud.

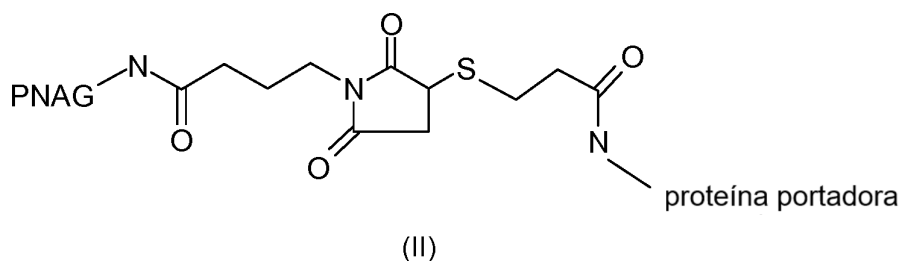
En una realización, el enlazador contiene un grupo maleimida. Opcionalmente, el grupo maleimida se une (es decir, se une covalentemente) a un átomo de azufre.

50 En una realización el conjugado de PNAG es de fórmula (I):



en la que R1 es alquilo C1-C6 y R2 es alquilo C2-C6. Por ejemplo, R1 es alquilo C1-C6, alquilo C2-C5, alquilo C3-C4, alquilo C2, alquilo C3, alquilo C4 o alquilo C5. Por ejemplo R2 es alquilo C1-C6, alquilo C2-C5, alquilo C3-C4, alquilo C2, alquilo C3, alquilo C4 o alquilo C5.

5 En una realización, el conjugado de PNAG tiene la estructura de fórmula II:



En una realización, la proteína portadora se selecciona del grupo constituido por toxoide tetánico, toxoide diftérico, CRM197, proteína D de *Haemophilus influenzae*, exoproteína A de *Pseudomonas aeruginosa*, neumolisina de neumococos y toxoide alfa.

10 En una realización, la proteína portadora comprende una proteína de estafilococos, o fragmento de la misma, seleccionada del grupo constituido por receptor de laminina, proteína de unión a saliva/MntC/SitC, EhbA, EhbB, proteína de unión a elastina (EbpS), EFB (FIB), SBI, autolisina, ClfA, SdrC, SdrG, SdrH, lipasa GehD, SasA, FnbA, FnbB, Cna, ClfB, FbpA, Npasa, IsaA/PisA, SsaA, EPB, SSP-1, SSP-2, HBP, proteína de unión a vitronectina, proteína de unión a fibrinógeno, coagulasa, Fig, MAP, transportador ABC inmunodominante, IsdA, IsdB, transportador de Mg<sup>2+</sup>, transportador Ni ABC y SitC, toxina alfa (Hla), mutante H35R de toxina alfa y proteína de activación de ARN III (RAP).

Una proteína portadora alternativa para utilizar en la composición inmunogénica de la invención es una única proteína de estafilococos o fragmento de la misma o una proteína de fusión que comprende al menos o exactamente 1, 2, 3 o 4 o más de las proteínas de estafilococos enumeradas en la sección siguiente o fragmentos de las mismas.

20 Una nueva proteína portadora que podría ser particularmente ventajosa para usar en el contexto de una vacuna de estafilococos es el toxoide alfa de estafilococos. La forma natural puede conjugarse a un polisacárido, puesto que el proceso de conjugación reduce la toxicidad. Preferentemente, se utiliza una toxina alfa genéticamente detoxificada, tal como las variantes His 35 Leu o His 35 Arg, como portadoras, puesto que la toxicidad residual es menor. Alternativamente, la toxina alfa se detoxifica químicamente mediante el tratamiento con un reactivo de reticulación, formaldehído o glutaraldehído. Una toxina alfa genéticamente detoxificada opcionalmente se detoxifica químicamente, Preferentemente mediante el tratamiento con un reactivo de reticulación, formaldehído o glutaraldehído para reducir adicionalmente la toxicidad. Otras proteínas de estafilococos o fragmentos de las mismas, particularmente las enumeradas anteriormente, pueden utilizarse como una proteína portadora para los polisacáridos enumerados anteriormente. La proteína portadora puede ser una proteína de fusión que comprende al menos o exactamente 1, 2, 3, 4 o 5 de las proteínas de estafilococos enumeradas anteriormente.

La PNAG o los polisacáridos pueden unirse a la(s) proteína(s) portadora(s) mediante procedimientos conocidos (por ejemplo, mediante la patente de los EE.UU. 4830852 de Marburg, mediante la patente de los EE.UU. 4.372.945 de Likhite, mediante la patente de los EE.UU. 4.474.757 de Armor y col., mediante la patente de los EE.UU. 4.356.170 de Jennings y col., o mediante Glycoconjugates Journal 17, 425-433. 2000 de Kossaczka y Szu). Alternativamente, se lleva a cabo la química de conjugación de CDAP (véase el documento WO95/08348).

En CDAP, el reactivo de cianilación tetrafluoroborato de 1-ciano-dimetilaminopiridinio (CDAP) se usa Preferentemente para la síntesis de los conjugados polisacárido-proteína. La reacción de cianilación puede llevarse a cabo en condiciones relativamente suaves, lo que evita la hidrólisis de los polisacáridos sensibles a álcalis. Esta

síntesis permite el acoplamiento directo a una proteína portadora.

El polisacárido puede solubilizarse en agua o una solución salina. El CDAP puede disolverse en acetonitrilo y añadirse inmediatamente a la disolución de polisacárido. El CDAP reacciona con los grupos hidroxilo del polisacárido para formar un éster de cianato. Tras la etapa de activación, se añade la proteína portadora. Los grupos amino de la lisina reaccionan con el polisacárido activado para formar un enlace covalente de isourea. Tras la reacción de acoplamiento se añade entonces un gran exceso de glicina para extinguir los grupos funcionales activados residuales. El producto se hace pasar entonces a través de una columna de permeación en gel para eliminar la proteína portadora y los reactivos residuales sin reaccionar.

#### Conjugación de polisacáridos u oligosacáridos capsulares de *S. aureus* usando CDAP

10 En una realización adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para producir un conjugado que comprende un sacárido bacteriano (por ejemplo, polisacárido u oligosacárido de tipo 5 u 8 de *S. aureus*) y una proteína portadora que comprende las etapas de:

- 15 a) activar el sacárido bacteriano (por ejemplo polisacárido u oligosacárido de tipo 5 u 8 de *S. aureus*) con un reactivo de cianilación para formar un polisacárido u oligosacárido bacteriano activado (por ejemplo tipo 5 u 8 de *S. aureus*); y
- b) unir covalentemente el polisacárido u oligosacárido bacteriano activado (por ejemplo, tipo 5 u 8 de *S. aureus*) a una proteína portadora para formar un conjugado de polisacárido u oligosacárido de tipo 5 u 8 bacteriano (por ejemplo, *S. aureus*).

20 El procedimiento de conjugación con reactivo de cianilación de la invención puede utilizarse para conjugar un resto que contiene un hidrato de carbono a una proteína. Por ejemplo, el sacárido capsular bacteriano, seleccionado opcionalmente de los sacáridos capsulares de *Neisseria* de los serogrupos A, B, C, W o Y, los sacáridos de neumococos de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F, los sacáridos capsulares de estafilococos de las cepas de tipo 5 u 8, GBS, GAS de *S. epidermidis*, o PRP de *Haemophilus influenzae*.

25 Los sacáridos de *S. aureus* o *S. epidermidis* pueden tener cualquiera de las características descritas anteriormente.

Por ejemplo, el sacárido de tipo 5 u 8 de *S. aureus* es de tamaño natural o se dimensiona, por ejemplo mediante microfluidización, irradiación ultrasónica o tratamiento químico. El sacárido de tipo 5 u 8 opcionalmente tiene un peso molecular de entre 100 kDa-1000 kDa, 100-300 kDa, 300-1000 kDa, 30-300 kDa, 10-100 kDa o 5-50 kDa medido mediante MALLS (?). El sacárido de tipo 5 u 8 se dimensiona opcionalmente para dar una viscosidad de 1-3, 2,0-3,0, 2,5-2,9 o 2,6-2,8 mPa/s.

30 El polisacárido u oligosacárido de tipo 5 u 8 opcionalmente tiene un grado de O-acetilación del 10-100, 20-100, 30-100, 40-100, 50-100, 60-100, 70-100 u 80-100 %.

La proteína portadora utilizada en el procedimiento de la invención puede ser tal como se describió anteriormente. En una realización, la proteína portadora se selecciona del grupo constituido por toxoide diftérico, Crm197, toxoide tetánico, hemocianina de lapa californiana, exoproteína A de *Pseudomonas aeruginosa*, proteína D de *Haemophilus influenzae*, neumolisina de neumococos y una proteína de estafilococos o fragmento de la misma. La proteína de estafilococos o fragmento de la misma se selecciona opcionalmente del grupo constituido por receptor de laminina, proteína de unión a saliva/MntC/SitC, EbhA, EbhB, proteína de unión a elastina (EbpS), EFB (FIB), SBI, proteína A, autolisina, ClfA, SdrC, SdrG, SdrH, lipasa GehD, SasA, FnbA, FnbB, Cna, ClfB, FbpA, Npasa, IsaA/PisA, SsaA, EPB, SSP-1, SSP-2, HBP, proteína de unión a vitronectina, proteína de unión a fibrinógeno, coagulasa, Fig, MAP, transportador ABC inmunodominante, IsdA, IsdB, HarA, MRPII, transportador de Mg<sup>2+</sup>, proteína A, Aaa, Ant, SdrD, SdrE, SitC y transportador Ni ABC, toxina alfa (Hla), mutante H35R de toxina alfa y proteína de activación de ARN III (RAP).

En una realización, el reactivo de cianilación es tetraborato de 1-ciano-dimetilaminopiridinio (CDAP).

45 En una realización, el polisacárido u oligosacárido de tipo 5 u 8 se une directamente a la proteína portadora, por ejemplo, mediante un enlace covalente de isourea.

En una realización, el polisacárido u oligosacárido de tipo 5 u 8 se une a la proteína portadora mediante un espaciador. Con el fin de conjugar un polisacárido de *S. aureus* con una proteína portadora mediante un espaciador, se utilizó el siguiente procedimiento. La unión covalente del polisacárido y el espaciador (por ejemplo, ADH) se lleva a cabo mediante una química de acoplamiento mediante la cual se activa el polisacárido en condiciones controladas mediante un agente de cianilación, tetrafluoroborato de 1-ciano-4-dimetilamino-piridinio (CDAP). El espaciador reacciona con el PS cianilado a través de sus grupos hidrazino, para formar un enlace de isourea estable entre el espaciador y el polisacárido.

55 En una realización, el espaciador es bifuncional y/o contiene un grupo alquilo C4-12 y/o contiene dos grupos amino y/o contiene dos grupos ácido carboxílico. En una realización el espaciador es ADH.



En una realización, la razón de reactivo de cianilación con respecto al polisacárido u oligosacárido en la etapa a) está entre 0,25/1 y 1/1 (p/p) o entre 0,3/1 y 0,7/1 (p/p), 0,5-0,75, o alrededor de 0,5/1 o alrededor de 0,75/1.

En una realización, la etapa a) se lleva a cabo a pH 5,0-7,0, pH 5,5-6,5 o alrededor de pH 6,0.

5 En una realización, la etapa a) se lleva a cabo durante entre 30 segundos y 10 minutos, 1 minuto y 5 minutos o 2-5 minutos.

En una realización, la etapa a) se termina mediante el aumento del pH hasta entre 8,0-10,0 o hasta alrededor de pH 9,0.

En una realización, la razón de proteína portadora con respecto al polisacárido u oligosacárido de tipo 5 u 8 en la etapa b) está entre 1/1 y 10/1, entre 1,1/1 y 5/1 o entre 1,2/1 y 2,5/1 (p/p).

10 En una realización, la etapa b) se lleva a cabo a pH 8,0-10,0 o a alrededor de pH 9,0.

En una realización, la etapa b) se lleva a cabo durante entre 10 minutos y 12 horas, 25 minutos y 4 horas, 30 minutos y 2 horas o durante alrededor de 1 hora.

15 En una realización, el procedimiento comprende una etapa adicional de combinación del conjugado de polisacárido u oligosacárido de tipo 5 u 8 con al menos un antígeno de estafilococos adicional. Por ejemplo, cualquiera de los antígenos de estafilococos (incluyendo sacáridos y proteínas) descritos anteriormente.

En una realización, el procedimiento de la divulgación comprende una etapa adicional de combinación del conjugado de polisacárido u oligosacárido de tipo 5 u 8 con un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable para formar una vacuna. En una realización, el conjugado se combina con un adyuvante. Cualquiera de los excipientes o adyuvantes descritos más adelante pueden combinarse con el conjugado.

20 Un aspecto adicional de la divulgación es un conjugado que comprende un polisacárido u oligosacárido de tipo 5 u 8 de *S. aureus* y una proteína portadora enlazada mediante un enlazador que comprende un enlace covalente de isourea.

25 En una realización el polisacárido de tipo 5 u 8 de *S. aureus* tiene cualquiera de las características descritas anteriormente. Por ejemplo, opcionalmente es de tamaño natural o se dimensiona tal como se describió anteriormente.

Un aspecto adicional de la invención es un conjugado que se puede obtener mediante el procedimiento de la invención.

30 Un aspecto adicional de la invención es una vacuna que comprende el conjugado de la invención y un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, que comprende opcionalmente un adyuvante. El excipiente y los adyuvantes son opcionalmente tal como se describe más adelante.

Un aspecto adicional de la invención es un procedimiento para obtener una vacuna que comprende las etapas de mezclar el conjugado de la invención y añadir un excipiente farmacéuticamente aceptable.

35 Un aspecto adicional de la invención es un procedimiento para prevenir o tratar la infección por estafilococos, que comprende la etapa de administrar la vacuna de la invención a un paciente que necesita la misma. En una realización, este procedimiento es tal como se describe más adelante.

Un aspecto adicional de la invención es un uso del conjugado de la invención en la fabricación de una vacuna para el tratamiento o la prevención de la infección por estafilococos.

### Proteínas

40 En una realización, la composición inmunogénica de la invención comprende además opcionalmente una proteína de estafilococo, por ejemplo una proteína de *S. aureus* o *S. epidermidis*. Algunas de las proteínas de la invención contienen proteínas tanto de *S. aureus* como de *S. epidermidis*. Las composiciones inmunogénicas de la invención comprenden una proteína aislada que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 85 % de identidad, opcionalmente al menos un 90 % de identidad, al menos un 95 % de identidad, al menos un 97-99 % de identidad exacta, con aquella de cualquier secuencia de la figura 1.

45 Cuando una proteína se menciona específicamente en el presente documento, es opcionalmente una referencia a una proteína nativa o recombinante, de longitud completa u opcionalmente una proteína madura en la que se ha retirado cualquier secuencia señal. La proteína puede aislarse directamente de la cepa de estafilococo o producirse por técnicas de ADN recombinante. Los fragmentos inmunogénicos de la proteína pueden incorporarse en la composición inmunogénica de la invención. Estos son fragmentos que comprenden al menos 10 aminoácidos, al menos 20 aminoácidos, al menos 30 aminoácidos, al menos 40 aminoácidos, al menos 50 aminoácidos o al menos 50 aminoácidos, tomados contiguamente a partir de la secuencia de aminoácidos de la proteína. Además, dichos

50

5 fragmentos inmunogénicos típicamente son reactivos inmunológicamente con los anticuerpos generados contra las proteínas de los estafilococos o con anticuerpos generados por la infección de un hospedador mamífero con estafilococos o contienen epítomos de linfocitos T. En una realización, los fragmentos inmunogénicos también incluyen fragmentos que cuando se administran a una dosis eficaz (bien solos o como un hapteno enlazado a un portador), provocan una respuesta inmune protectora contra la infección por estafilococos, opcionalmente es protector contra la infección de *S. aureus* y/o *S. epidermidis*. Dicho fragmento inmunogénico puede incluir, por ejemplo, la proteína que carece de una secuencia líder N-terminal y/o un dominio transmembrana y/o un dominio de anclaje C-terminal. En una realización, el fragmento inmunogénico de acuerdo con la invención comprende sustancialmente todo el dominio extracelular de una proteína que tiene al menos un 85 %, 90 %, 95 %, 97 % o 99 % de identidad, a la de una secuencia seleccionada de la Figura 1 sobre la longitud completa de la secuencia del fragmento.

15 En una realización, las composiciones inmunogénicas de la invención pueden comprender proteínas de fusión de proteínas de estafilococos, o fragmentos de proteínas de estafilococos. Dichas proteínas de fusión pueden producirse recombinantemente y pueden comprender una porción de al menos 2, 3, 4, 5 o 6 proteínas de estafilococos, por ejemplo las combinaciones de proteínas de estafilococos listadas a continuación. Alternativamente, una proteína de fusión puede comprender múltiples porciones de al menos 2, 3, 4 o 5 proteínas de estafilococos. Estas pueden combinar diferentes proteínas de estafilococos o fragmentos de las mismas en la misma proteína. Alternativamente, la invención también incluye proteínas de fusión individuales tales como un proveedor de epítomos de linfocitos T o etiquetas de purificación, por ejemplo:  $\beta$ -galactosidasa, glutatión-S-transferasa, proteínas fluorescentes verdes (GFP), etiquetas de epítopo tales como FLAG, etiqueta myc, poli histidina, o proteínas de la superficie vírica tales como la hemaglutinina del virus de la gripe, o proteínas bacterianas tales como el toxoide tetánico, el toxoide diftérico, CRM197. La proteína de fusión puede estar presente en la composición inmunogénica de la invención como una proteína libre o puede ser una proteína portadora conectada a un sacárido.

**Proteínas**

25 En una realización, la composición inmunogénica de la invención comprende adicionalmente una o más de las proteínas mencionadas más adelante o fragmentos inmunogénicos de las mismas. Muchas de las proteínas caen dentro de las categorías de proteínas de unión a componentes extracelulares, proteínas transportadoras o toxinas y reguladores de la virulencia. La composición inmunogénica de la invención comprende además opcionalmente una proteína de unión a componentes extracelulares de estafilococos o una proteína transportadora de estafilococos o una toxina de estafilococos o un regulador de la virulencia. La composición inmunogénica de la invención comprende opcionalmente al menos o exactamente 1, 2, 3, 4, 5 o 6 proteínas de estafilococos.

**Tabla 1**

La siguiente tabla explica los números de SEQ ID de las secuencias de proteínas preferidas y las secuencias de ADN que se encuentran en la figura 1 y la figura 2, respectivamente. SA indica una secuencia de <i>S. aureus</i> y SE indica una secuencia de <i>S. epidermidis</i> .		
Nombre	Secuencia de proteínas	Secuencia de ADN
Transportador ABC inmunodominante		
SA	SEQ ID 1	SEQ ID 34
SE	SEQ ID 2	SEQ ID 35
Receptor de laminina		
SA	SEQ ID 3	SEQ ID 36
SE	SEQ ID 4	SEQ ID 37
Antígeno secretor A SsaA		
SA 1	SEQ ID 5	SEQ ID 38
SA 2	SEQ ID 6	SEQ ID 39
SE	SEQ ID 7	SEQ ID 40
SitC		
SA	SEQ ID 8	SEQ ID 41
SE	SEQ ID 9	SEQ ID 42
IsaA / PisA (IssA)		
SA	SEQ ID 10	SEQ ID 43
SE	SEQ ID 11	SEQ ID 44

(continuación)

Nombre	Secuencia de proteínas	Secuencia de ADN
EbhA / B		
<b>SA EbhA</b>	SEQ ID 12	SEQ ID 45
<b>SA EbhB</b>	SEQ ID 13	SEQ ID 46
<b>SE EbhA</b>	SEQ ID 14	SEQ ID 47
<b>SE EbhB</b>	SEQ ID 15	SEQ ID 48
Proteína asociada a la acumulación Aap		
<b>SA</b>	SEQ ID 16	SEQ ID 49
<b>SE</b>	SEQ ID 17	SEQ ID 50
Proteína de activación de ARN III RAP		
<b>SA</b>	SEQ ID 18	SEQ ID 51
<b>SE</b>	SEQ ID 19	SEQ ID 52
FIG / SdrG		
<b>SA</b>	SEQ ID 20	SEQ ID 53
<b>SE</b>	SEQ ID 21	SEQ ID 54
Proteína de unión a elastina EbpS		
<b>SA</b>	SEQ ID 22	SEQ ID 55
<b>SE</b>	SEQ ID 23	SEQ ID 56
Proteína extracelular EFB <b>SA</b>	SEQ ID 24	SEQ ID 57
toxina alfa <b>SA</b>	SEQ ID 25	SEQ ID 58
SBI <b>SA</b>	SEQ ID 26	SEQ ID 59
IsdA <b>SA</b>	SEQ ID 27	SEQ ID 60
IsdB <b>SA</b>	SEQ ID 28	SEQ ID 61
SdrC <b>SA</b>	SEQ ID 29	SEQ ID 62
CifA <b>SA</b>	SEQ ID 30	SEQ ID 63
FnbA <b>SA</b>	SEQ ID 31	SEQ ID 64
CifB <b>SA</b>	SEQ ID 32	SEQ ID 65
Coagulasa <b>SA</b>	SEQ ID 33	SEQ ID 66
FnbB <b>SA</b>	SEQ ID 67	SEQ ID 77
MAP <b>SA</b>	SEQ ID 68	SEQ ID 78
HarA <b>SA</b>	SEQ ID 69	SEQ ID 79
Autolisina glucosaminidasa <b>SA</b>	SEQ ID 70	SEQ ID 80
Autolisina amidasa <b>SA</b>	SEQ ID 71	SEQ ID 81
Fragmento de Ebh <b>SA</b>	SEQ ID 72	SEQ ID 82
Autolisina Ant <b>SA</b>	SEQ ID 73	SEQ ID 83
SdrC <b>SA</b>	SEQ ID 74	SEQ ID 84
MRPII <b>SA</b>	SEQ ID 75	SEQ ID 85
SdrG <b>SA</b>	SEQ ID 76	SEQ ID 86

**Proteínas de unión a componentes extracelulares**

- 5 Las proteínas de unión a componentes extracelulares son proteínas que se unen a componentes extracelulares del hospedador. El término incluye, pero no se limita a, las adhesinas.

Ejemplos de proteínas de unión a componentes extracelulares incluyen el receptor de laminina (Naidu y *col*, J. Med. Microbiol. 1992, 36; 177), proteína de unión a saliva/MntC/SitC (documento US5801234, Wiltshire y Foster, Infec.

Immun. 2001, 69; 5198), EbhA (Williams *y col*, Infect. Immun. 2002, 70; 6805), EbhB, proteína de unión a elastina (EbpS) (Park *y col*, 1999, J. Biol. Chem. 274; 2845), EFB (FIB) (Wastfelt y Flock 1995, J. Clin. Microbiol. 33; 2347), SBI (Zhang *y col*, FEMS Immun. Med. Microbiol. 2000, 28; 211), autolisina (Rupp *y col*, 2001, J. Infect. Dis. 183; 1038), ClfA (documento US6008341, McDevitt *y col*, Mol. Microbiol. 1994, 11; 237), SdrC, SdrG (McCrea *y col*, Microbiology 2000, 146; 1535), SdrH (McCrea *y col* Microbiology 2000, 146; 1535), lipasa GehD (documento US2002/0169288), SasA, FnbA (Flock *y col* Mol Microbiol. 1994, 12; 599, documento US6054572), FnbB (documento WO 97/14799, Booth *y col*, 2001 Infect. Immun. 69; 345), proteína de unión a colágeno Cna (Visai *y col*, 2000, J. Biol. Chem. 275; 39837), ClfB (documento WO 99/27109), FbpA (Phonimdaeng *y col* 1988 J. Gen Microbiol. 134; 75), Npasa (Flock 2001 J. Bacteriol. 183; 3999), IsaA/PisA (Lonenz *y col*, FEMS Immun. Med. Microbiol. 2000, 29; 145), SsaA (Lang *y col*, FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2000, 29; 213), EPB (Hussain y Hermann, symposium on Staph Denmark 14-17° 2000), SSP-1 (Veenstra *y col*, 1996, J. Bacteriol. 178; 537), SSP-2 (Veenstra *y col*, 1996, J. Bacteriol. 178; 537), proteína de unión a heparina HBP de 17 KDa (Fallgren *y col*, 2001, J. Med. Microbiol. 50; 547), proteína de unión a vitronectina (Li *y col* 2001, Curr. Microbiol. 42; 361), proteína de unión a fibrinógeno, coagulasa, Fig (documento WO 97/48727) y MAP (documento US5648240).

#### 15 Proteína de unión a saliva/MntC/SitC

Ésta es una proteína transportadora ABC que es un homólogo de adhesina PsaA en *S. pneumoniae*. Es una lipoproteína altamente inmunogénica de 32 kDa que se distribuye a través de la pared celular bacteriana (Cockayne *y col*, Infect. Immun. 1998 66; 3767). Se expresa en *S. aureus* y *S. epidermidis* como una lipoproteína de 32 kDa y un homólogo de 40 kDa está presente en *S. hominis*. En *S. epidermidis*, es un componente de un operón regulado por hierro. Muestra una homología considerable tanto a adhesinas, incluyendo a FimA de *Streptococcus parasanguis*, como a lipoproteínas de una familia de transportadores ABC con funciones de transporte de hierro metálico supuestas o probadas. Por tanto, SitC se incluye como una proteína de unión a componentes extracelulares y como un transportador de hierro metálico.

La proteína de unión a saliva descrita en el documento US5.801.234 también es una forma de SitC y puede incluirse en una composición inmunogénica de la invención.

#### ClfA y ClfB

Estas dos proteínas tienen actividad de unión a fibrinógeno y provocan a *S. aureus* para que forme aglutinaciones en presencia de plasma. Contienen un motivo LPXTG común a las proteínas asociadas a la pared.

ClfA se describe en el documento US6008341 y ClfB se describe en el documento WO 99/27109.

#### 30 Coagulasa (FbpA)

Ésta es una proteína de unión a fibrinógeno que provoca a *S. aureus* para que forme aglutinaciones en presencia de plasma. Se describe en referencias relacionadas con la coagulasa: Phonimdaeng *y col* (J. Gen. Microbio. 1988, 134:75-83), Phonimdaeng *y col*. (Mol Microbiol 1990; 4:393-404), Cheung *y col*. (Infect Immun 1995; 63:1914-1920) y Shopsis *y col*. (J. CLin. Microbiol. 2000; 38:3453-3456).

35 Los fragmentos preferidos para su inclusión en la composición inmunogénica de la invención incluyen la proteína madura en la que se ha retirado el péptido señal (aminoácidos del 27 al extremo C-terminal).

La coagulasa tiene tres dominios distintos. Los aminoácidos 59-297 que constituyen una región de hélice helicoidal, los aminoácidos 326-505 que es una región rica en prolina y glicina y el dominio C-terminal desde el aminoácido 506 hasta el 645 que tiene una conformación de lámina beta. Cada uno de estos dominios es un fragmento que puede incorporarse en la composición inmunogénica de la invención.

#### SdrG

Esta proteína se describe en el documento WO 00/12689. SdrG se encuentra en estafilococos coagulasa negativos y es una proteína asociada a la pared celular que contiene una secuencia LPXTG.

45 SdrG contiene un péptido señal (aminoácidos 1-51), una región que contiene sitios de unión a fibrinógeno y sitios de unión a colágeno (aminoácidos 51-825), dos dominios CnaB (aminoácidos 627-698 y 738-809), una región de repetición SD (aminoácidos 825-1000) y un dominio de anclaje (aminoácidos 1009-1056).

Los fragmentos preferidos de SdrG incluyen polipéptidos en los que se han eliminado el péptido señal y/o las repeticiones SD y el dominio de anclaje. Estos incluyen polipéptidos que comprenden o que están constituidos por los aminoácidos 50-825, los aminoácidos 50-633, los aminoácidos 50-597 (SEQ ID NO 2 del documento WO 03/76470), los aminoácidos 273-597 (SEQ ID NO 4 del documento WO 03/76470), los aminoácidos 273-577 (SEQ ID NO 6 del documento WO 03/76470), los aminoácidos 1-549, los aminoácidos 219-549, los aminoácidos 225-549, los aminoácidos 219-528, los aminoácidos 225-528 de la SEQ ID NO: 70 o 20 o 21.

Preferentemente, un polipéptido SdrG que tiene una secuencia al menos el 80 %, 85 %, 90 %, 92 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % homóloga a la secuencia de SEQ ID NO: 70, 20 o 21 se incorpora en la composición

inmunogénica de la invención.

Las composiciones de la invención comprenden opcionalmente un fragmento de los polipéptidos SdrG descritos anteriormente.

5 En una realización, los fragmentos tienen el péptido señal y/o el dominio de repetición SD y/o el dominio de anclaje delecionado. Por ejemplo, las secuencias que corresponden a los aminoácidos 1-713, 1-549, 225-549, 225-529, 24-717, 1-707, 1-690, 1-680, 1-670, 1-660, 1-650, 1-640, 1-630, 1-620, 1-610, 1-600, 34-707, 44-697, 36-689 de la SEQ ID 70 o las secuencias que tienen un 85 %, 90 %, 92 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con la SEQ ID 70 o 20 o 21.

10 En una realización, los fragmentos con el péptido señal delecionado tienen un resto de metionina en el extremo N-terminal de los fragmentos para garantizar la traducción correcta.

En una realización, los fragmentos tienen la secuencia siguiente:

```
MEENSVQDVKDSNTDDELSDSNDQSSDEEKNDVINNNQSINTDDNNQI IKKEETNNYDGI EKRS EDRTESTTN
VDENEATFLQKTPQDNTHLTEEEVKESSVSVSSNSS IDTAQQPSHTTINREESVQTS DNVEDSHVSDFANSKI
KESNTESGKEENTIEQP NKVKEDSTTSQPSGYTNIDEKISNQDE
LLNLPINEYENKARPLSTTSAQPSIKRVTVNQLAAEQGSNVNHLIKVTDQSI TEGYDDSEGV IKAHDAENLIY
DVTFEVDDKVKSGDTMTVDIDKNTVPSDLTDSFTI PKIKDNSGEI IATGTYDNKNKQIT YTFTDYVDKYENIK
AHLKLTSYIDKSKVPNNNTKLDVEYKTALSSVNKTI TVEYQRPNENRTANLQSMFTNIDTKNHTVEQTIYINP
LRYSAKETNVNISGNGDEGST
IIDDSTIIKVYKVGDNQNLPSNRIYDYSEYEDVTNDDYAQLGNNNDVNINFGNIDSPYIIKVISKYDPNKDD
YTTIQQTVTMQTTINEYTG EFR TASYDNTIAFSTSSGQGGDLPEKTYKIGDYVWEDVDKDG IQNTNDNEKP
LSNVLVTLTYPDGTSKSVRTDEDGKYQFDGLKNGLTYKITFETPEGYTP TLKHS GTNPALDSEGNSVWV TING
QDDMTIDSGFYQTPKYS LGNY
VWYDTNKDGIQGDDEKGISGVKVT LKDENGNIISTTTT DENGKYQFDNLNSGNYIVHF DFKPSGMTQTTTDSGD
DDEQDADGEEVHVTTITDHDDFSIDNGYYDDE
```

**EbhA y EbhB**

15 EbhA y EbhB son proteínas que se expresan tanto en *S. aureus* como en *S. epidermidis* (Clarke y Foster Infect. Immun. 2002, 70; 6680, Williams y *col* Infect. Immun. 2002, 20; 6805) y que se unen a fibronectina. Dado que fibronectina es un importante componente de la matriz extracelular, EbhA y EbhB tienen una importante función en la adhesión de estafilococos a la matriz extracelular del hospedador.

20 Las proteínas Ebh son grandes, tienen un peso molecular de 1,1 megadaltons. Resulta ventajoso utilizar un fragmento de la proteína Ebh, en lugar de la secuencia completa, debido a la facilidad de producción y formulación. La región central de la proteína contiene repeticiones imperfectas que contienen sitios de unión a fibronectina. Los fragmentos que contienen una o más de los dominios de repetición descritos más adelante son los fragmentos preferidos para su incorporación en la composición inmunogénica de la invención.

Las proteínas Ebh contienen unidades de repeticiones imperfectas de 127 aminoácidos de longitud que se caracterizan por contener la secuencia consenso:-

25 L.G.{10}A.{13}Q.{26}L...M..L.{33}A  
o  
{19}L.G.{10}A.{13}Q.{26}L...M..L.{33}A.{12}  
o  
.....I/V..A...I/V..AK.ALN/DG..NL..AK..A.{6}L..LN.AQK..L..QI/V..A..V..  
V.{6}A..LN/D.AM..L...I/V.D/E...TK.S.NY/F.N/DAD..K..AY/F..AV..A..I/V.N  
/D.....

30 En la que '.' Significa cualquier aminoácido y '{10}' significa cualesquiera 10 aminoácidos e I/V indica elecciones alternativas de aminoácido.

## ES 2 659 925 T3

Haciendo referencia a la secuencia descrita en Kuroda *y col* (2001) *Lancet* 357; 1225-1240, y en la tabla 2, las secuencias de repetición dentro de las proteínas Ebh se deducen fácilmente.

5 En una realización, los fragmentos que van a incluirse en la composición inmunogénica de la invención incluyen proteínas que contienen una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de 10 de las unidades de repetición de 127 aminoácidos. Tales fragmentos pueden estar constituidos por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más repeticiones de la región de repetición de 127 aminoácidos o pueden estar constituidos por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más repeticiones con restos de aminoácidos adicionales presentes en cualquiera o en ambos extremos de los fragmentos. Opcionalmente, los fragmentos es el polipéptido H2 de aproximadamente 44 kDa que abarca tres repeticiones (aminoácidos 3202-3595) tal como se describe en Clarke *y col*, *Infection and Immunity* 70, 6680-6687, 10 2002. Tales fragmentos podrán unirse Preferentemente a fibronectina y/o provocar anticuerpos que son reactivos frente a la proteína Ebh completa.

Las proteínas Ebh pueden unirse a fibronectina. Los fragmentos preferidos de estas secuencias de polipéptidos conservan la capacidad para unirse a fibronectina. La unión a fibronectina puede evaluarse mediante ELISA, tal como se describe por Clarke *y col* (*Infection and Immunity* 70; 6680-6687 2002).

15 En una realización, el fragmento es uno que comprende un epítipo de célula T cooperadora o célula B, por ejemplo los fragmentos / péptidos descritos en las tablas 3 y 4.

TABLA 2 Secuencias de repetición en la secuencia de longitud completa de Ebh.

La secuencia de longitud completa de Ebh se describe en Kuroda <i>y col</i> (2001) <i>Lancet</i> 357; 1225-1240. La tabla siguiente muestra los restos de aminoácidos en los que las repeticiones de 127 de aminoácidos comienzan y terminan dentro de la secuencia de longitud completa.		
	Comienzo	Final
1	3204	3330
2	3331	3457
3	3457	3583
4	3583	3709
5	3709	3835
6	3835	3961
7	3961	4087
8	4200	4326
9	4326	4452
10	4452	4578
11	4578	4704
12	4704	4830
13	4830	4956
14	4956	5082
15	5082	5208
16	5208	5334
17	5334	5460
18	5460	5586
19	5585	5711
20	5711	5837
21	5837	5963
22	5963	6089
23	6089	6215
24	6215	6341
25	6341	6467
26	6467	6593
27	6593	6719
28	6719	6845

# ES 2 659 925 T3

(continuación)

	Comienzo	Final
29	6845	6971
30	6971	7097
31	7097	7223
32	7223	7349
33	7349	7475
34	7475	7601
35	7601	7727
36	7727	7853
37	7852	7978
38	7978	8104
39	8104	8230
40	8230	8356
41	8356	8482
42	8482	8608
43	8604	8730
44	8858	8984





- Las columnas de "Comienzo" y "Final" presentan la posición de los epítomos predichos de las células B en la repetición de 127 aminoácidos
- Las columnas "Inicio" y "Detención" presentan la posición de los epítomos predichos de las células B en la secuencia de longitud completa de Ebh

Tabla 4. Predicción de epítipo de células T cooperadoras en Ebn:

La secuencia de longitud completa se describe en la base de datos TrEMBL, referencia de secuencia Q8NWWQ6. Una de estas repeticiones, codificada por los aminoácidos 3204-3331 de la secuencia de longitud completa, se eligió para llevar a cabo una predicción de epítipo-:

MDVNTVNQKAASVKSTKDALDGGQNLQRAKTEATNAITHASDLNQAQKNALTQQVN  
 SAQNVHAVNDIKQTTQSLNTAMTGLKRGVANHNQVWQSDNYVNADTNKKNDYNNAY  
 NHANDIINGNAQHPVI

Posición de repetición	Secuencia de epítipo	Posición de secuencia
1	MDVNTVNQK	3204
3	VNTVNQKAA	3206
6	VNQKAASVK	3209
26	LQRAKTEAT	3229
37	ITHASDLNQ	3240
43	LNQAQKNAL	3246
51	LTQQVNSAQ	3254
55	VNSAQNVHA	3258
61	VHAVNDIKQ	3264
64	VNDIKQTTQ	3267
67	IKQTTQSLN	3270
74	LNTAMTGLK	3277
78	MTGLKRGVA	3281
81	LKRGVANHN	3284
85	VANHNQVVQ	3288
91	VVQSDNYVN	3294
92	VQSDNYVNA	3295
97	YVNADTNKK	3301
98	VNADTNKKN	3302
108	YNNAYNHAN	3311
112	YNHANDIIN	3315

(continuación)

Posición de repetición	Secuencia de epítipo	Posición de secuencia
118	IINGNAQHP	3321
119	INGNAQHPV	3322

- La columna "Posición de repetición" presenta la posición de los epítomos predichos de las células T en la repetición
- La columna "Posición de secuencia" presenta la posición de los epítomos predichos de las células T en la secuencia de longitud completa de Ebh.

5 Los fragmentos de las proteínas de la invención pueden emplearse para producir el polipéptido de longitud completa correspondiente mediante síntesis de péptidos; por tanto, estos fragmentos pueden emplearse como intermediarios para producir las proteínas de longitud completa de la invención.

En una realización, se utilizan variantes en las que varios, 5-10, 1-5, 1-3, 1-2 o 1 aminoácidos se sustituyen, se delecionan o se añaden en cualquier combinación.

10 Proteína de unión a elastina (EbpS)

EbpS es una proteína que contiene 486 aminoácidos con un peso molecular de 83 kDa. Está asociada con la membrana citoplasmática de *S. aureus* y tiene tres regiones hidrófobas que mantienen a la proteína en la membrana (Downer y col 2002, J. Biol. Chem. 277; 243; Park y col 1996, J. Biol. Chem. 271; 15803).

15 Dos regiones entre los aminoácidos 1-205 y 343-486 están expuestas en la superficie de la cara externa de la membrana citoplasmática. El dominio de unión a ligando de EbpS se ubica entre los restos 14-34 en el extremo N-terminal (Park y col 1999, J. Biol. Chem. 274; 2845).

20 En una realización, el fragmento que va a incorporarse en la composición inmunogénica de la invención es el fragmento expuesto en la superficie que contiene la región de unión a elastina (aminoácidos 1-205). Opcionalmente, los fragmentos no contienen el bucle expuesto completo, pero deben contener la región de unión a elastina (aminoácidos 14-34). Un fragmento alternativo que podría utilizarse está constituido por los aminoácidos que forman el segundo bucle expuesto en la superficie (aminoácidos 343-486). También son posibles fragmentos alternativos que contienen hasta 1, 2, 5, 10, 20, 50 aminoácidos menos en uno o ambos extremos.

Receptores de laminina

25 El receptor de laminina de *S. aureus* desempeña un importante papel en la patogenicidad. Un rasgo distintivo característico de la infección es la invasión del torrente circulatorio, que permite la formación de abscesos metastáticos generalizados. La invasión del torrente circulatorio requiere la capacidad para extravasarse a través de la membrana basal vascular. Esto se logra mediante la unión a laminina a través del receptor de laminina (Lopes y col Science 1985, 229; 275).

30 Los receptores de laminina se exponen en la superficie y están presentes en muchas cepas de estafilococos, incluyendo *S. aureus* y *S. epidermidis*.

Sbi

Sbi es una segunda proteína de unión a IgG además de la proteína A y se expresa en la mayoría de las cepas de *S. aureus* (Zhang y col 1998, Microbiology 144; 985).

35 El extremo N-terminal de la secuencia de Sbi tiene una secuencia señal típica con un sitio de escisión tras el aminoácido 29. Por tanto, un fragmento de Sbi que podría utilizarse en una composición inmunogénica de la invención comienza en el resto de aminoácido 30, 31, 32 o 33 y continúa hasta el extremo C-terminal de Sbi, por ejemplo de SEQ ID NO: 26.

Se ha identificado el dominio de unión a IgG de Sbi como una región hacia el extremo N-terminal de la proteína desde los aminoácidos 41-92. Este dominio es homólogo al dominio de unión a IgG de la proteína A.

40 El dominio de unión a IgG mínimo de Sbi contiene la secuencia siguiente:

QTTQNNYVTDQQKAFYQVLHLKGITTEEQRNQYIKTLREHPERAQEVFSESLK  
\* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* \*

\* - indica los aminoácidos que son similares entre los dominios de unión a IgG

45 En una realización, un fragmento de Sbi que va a incluirse en la composición inmunogénica de la invención contiene un dominio de unión a IgG. Este fragmento contiene la secuencia consenso para un dominio de unión a IgG tal como se designa por \*, tal como se muestra en la secuencia anterior. Opcionalmente, el fragmento contiene o está constituido por la secuencia completa mostrada anteriormente. Opcionalmente, el fragmento contiene o está constituido por los aminoácidos 30-92, 33-92, 30-94, 33-94, 30-146, 33-146, 30-150, 33-150, 30-160, 33-160, 33-170, 33-180, 33-190, 33-200, 33-205 o 33-210 de Sbi, por ejemplo de SEQ ID NO:26.

50 Un fragmento puede contener 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 sustituciones de aminoácidos a partir de las secuencias indicadas.

Un fragmento puede contener múltiples repeticiones (2, 3, 4, 5, 6, 7,8, 9 o 10) del dominio de unión a IgG.

EFB-FIB

Fib es una proteína de unión a fibrinógeno de 19 KDa que se secreta en el medio extracelular por *S. aureus*. Se produce por todos los aislados de *S. aureus* probados (Wastfelt y Flock 1995, J. Clin. Microbiol. 33; 2347).

- 5 *S. aureus* se aglutina en presencia de fibrinógeno y se une a superficies recubiertas de fibrinógeno. Esta capacidad facilita la colonización por estafilococos de catéteres y células endoteliales.

10 Fib contiene una secuencia señal en el extremo N-terminal de la proteína con un posible sitio de escisión aproximadamente en el aminoácido 30. En una realización, la composición inmunogénica de la invención comprende o está constituida por la secuencia de la proteína madura (desde aproximadamente el aminoácido 30 hasta el extremo C-terminal de la proteína).

Fbe-EfB/FIG

15 Fbe es una proteína de unión a fibrinógeno que se encuentra en muchos aislados de *S. epidermidis* y tiene un peso molecular deducido de 119 kDa (Nilsson y col 1998. Infect. Immun. 66; 2666). Su secuencia está relacionada con la del factor de aglutinación de *S. aureus* (ClfA). Los anticuerpos frente a Fbe pueden bloquear la unión de *S. epidermidis* a placas recubiertas de fibrinógeno y a catéteres (Pei y Flock 2001, J. Infect. Dis. 184; 52).

Fbe tiene una posible secuencia señal con un sitio de escisión entre los aminoácidos 51 y 52. Por tanto, un fragmento preferido de Fbe contiene la forma madura de Fbe que se extiende desde el aminoácido 52 hasta el extremo C-terminal (aminoácido 1.092).

20 El dominio de Fbe desde el aminoácido 52 hasta el aminoácido 825 es responsable de la unión a fibrinógeno. En una realización, el fragmento de Fbe está constituido por o contiene los aminoácidos 52-825.

La región entre el aminoácido 373 y el 516 de Fbe muestra la mayor conservación entre Fbe y ClfA. En una realización, los fragmentos contienen los aminoácidos 373-516 de Fbe.

Los aminoácidos 825-1041 de Fbe contienen una región altamente repetitiva compuesta por restos de serina y ácido aspártico repetidos en tándem.

25 IsaA/PisA

IsaA es una proteína de 29 kDa, también conocida como PisAy, y se ha demostrado que es una proteína inmunodominante de estafilococos durante la septicemia en pacientes hospitalizados (Lorenz y col 2000, FEMS Immunol. Med. Microb. 29; 145).

30 Se cree que los primeros 29 aminoácidos de la secuencia de IsaA constituyen una secuencia señal. En una realización, el fragmento de IsaA que va a incluirse en una composición inmunogénica de la invención contiene los restos de aminoácidos 30 en adelante, hasta el final de la secuencia codificada.

Proteína de unión a fibronectina

35 La proteína de unión a fibronectina A contiene varios dominios que participan en la unión a fibronectina (documento WO 94/18327). Estos se denominan D1, D2, D3 y D4. En una realización, los fragmentos de proteína A o B de unión a fibronectina comprenden o están constituidos por D1, D2, D3, D4, D1-D2, D2-D3, D3-D4, D1-D3, D2-D4 o D1-D4.

La proteína de unión a fibronectina contiene una secuencia señal de 36 aminoácidos. Por ejemplo:

VKNNLRYGIRKHKLGAASVFLGTMIVVGMGQDKEAA

Opcionalmente, la proteína madura que omite esta secuencia señal se incluye en la composición inmunogénica de la invención.

40 **Proteínas transportadoras**

45 La pared celular de las bacterias Gram positivas actúa como una barrera que evita la difusión libre de metabolitos hacia la bacteria. Una familia de proteínas organiza el paso de los nutrientes esenciales hacia la bacteria y, por tanto, es esencial para la viabilidad de la bacteria. El término proteína transportadora cubre proteínas que participan en la etapa inicial de la unión a los metabolitos, tales como hierro, así como las que participan en el transporte real del metabolito hacia la bacteria.

El hierro molecular es un cofactor esencial para el crecimiento bacteriano. Los sideróforos se secretan que se unen al hierro libre y se capturan por los receptores de la superficie bacteriana que suministran el hierro para su transporte a través de la membrana citoplasmática. La obtención de hierro es crítica para el establecimiento de las infecciones humanas, de modo que la generación de una respuesta inmunitaria frente a esta clase de proteínas conduce a la

pérdida de la viabilidad de los estafilococos.

Los ejemplos de proteínas transportadoras incluyen el transportador ABC inmunodominante (Burnie y col 2000 Infect. Immun. 68; 3200), IsdA (Mazmanian y col 2002 PNAS 99; 2293), IsdB (Mazmanian y col 2002 PNAS 99; 2293), transportador de Mg<sup>2+</sup>, SitC (Wiltshire y Foster 2001 Infect. Immun. 69; 5198) y el transportador Ni ABC.

5 Transportador ABC inmunodominante

El transportador ABC inmunodominante es una proteína bien conservada que puede generar una respuesta inmunitaria que ejerce una protección cruzada frente a diferentes cepas de estafilococos (Mei y col 1997, Mol. Microbiol. 26; 399). Se han encontrado anticuerpos frente a esta proteína en pacientes con septicemia (Burnie y col 2000, Infect. Immun. 68; 3200).

- 10 Los fragmentos opcionales del transportador ABC inmunodominante incluirán los péptidos DRHFLN, GNYD, RRYPF, KTLLK, GVTTSLS, VDWLR, RGFL, más Preferentemente KIKVYVGNFYDQWS, TVIVVSHDRHFLYNNV y/o TETFLRGFLGRMLFS, puesto que estas secuencias contienen epítomos que se reconocen por el sistema inmunitario humano.

IsdA-IsdB

- 15 Los genes isd (determinante de superficie regulado por hierro) de *S. aureus* codifican para proteínas responsables de la unión a hemoglobina y el paso del hierro hemínico al citoplasma, donde actúa como un nutriente esencial. IsdA e IsdB se ubican en la pared celular de estafilococos. IsdA parece estar expuesto en la superficie de la bacteria, puesto que es sensible a la digestión por la proteínasa K. IsdB se digirió parcialmente, lo que sugiere que está parcialmente expuesto en la superficie de la bacteria (Mazmanian y col, 2003 Science 299; 906).

- 20 IsdA e IsdB son ambas proteínas de 29 kDa que se unen al grupo hemo. Su expresión está regulada por la disponibilidad del hierro mediante el represor Fur. Su expresión será alta durante la infección en un hospedador en el que la concentración de hierro será baja.

También se conocen como FrpA y FrpB (Morrissey y col 2002, Infect. Immun. 70; 2399). FrpA y FrpB son proteínas principales de la superficie con una alta carga. Se ha demostrado que proporciona una contribución principal a la adhesión a plástico.

- 25 En una realización, la composición inmunogénica de la invención comprende un fragmento de IsdA y/o IsdB que se describe en el documento WO 01/98499 o WO 03/11899.

**Toxinas y reguladores de la virulencia**

- 30 Los miembros de esta familia de proteínas incluyen toxinas tales como toxina alfa, hemolisina, enterotoxina B y TSST-1, así como proteínas que regulan la producción de toxinas tales como RAP.

Toxina alfa (Hla)

- 35 La toxina alfa es un importante determinante de la virulencia producido por la mayor parte de las cepas de *S. aureus*. Es una toxina formadora de poros con actividad hemolítica. Se ha demostrado que los anticuerpos frente a la toxina alfa neutralizan los efectos perjudiciales y mortales de la toxina alfa en modelos animales (Adlam y col 1977 Infect. Immun. 17; 250). Las plaquetas, las células endoteliales y las células mononucleares humanas son sensibles a los efectos de la toxina alfa.

- 40 La alta toxicidad de la toxina alfa requiere que deba detoxificarse antes de usarse como un inmunógeno. Esto puede lograrse mediante tratamiento químico, por ejemplo, mediante el tratamiento con formaldehído, glutaraldehído u otros reactivos de reticulación o mediante la conjugación química a polisacáridos bacterianos, tal como se describe más adelante.

- 45 Una forma adicional de eliminar la toxicidad es introducir mutaciones puntuales que eliminan la toxicidad mientras mantienen la antigenicidad de la toxina. La introducción de una mutación puntual en el aminoácido 35 de la toxina alfa, en la que un resto de histidina se sustituye por un resto de leucina, da como resultado la eliminación de la toxicidad mientras que se mantiene la inmunogenicidad (Menzies y Kernodle 1996; Infect. Immun. 64; 1839). La histidina 35 parece ser crítica para la oligomerización apropiada requerida para la formación de poros y la mutación de este resto conduce a la pérdida de toxicidad.

- 50 Cuando se incorpora en las composiciones inmunogénicas de la invención, la toxina alfa se detoxifica opcionalmente mediante la mutación de la His 35, por ejemplo, sustituyendo la His 35 por Leu o Arg. En una realización alternativa, la toxina alfa se detoxifica mediante la conjugación a otros componentes de la composición inmunogénica, por ejemplo a polisacáridos capsulares o PNAG, lo más Preferentemente al polisacárido de tipo 5 de *S. aureus* y/o al polisacárido de tipo 8 de *S. aureus* y/o a PNAG.

Proteína activadora de ARN III (RAP)

RAP no es en sí misma una toxina, sino que es un regulador de la expresión de factores de virulencia. RAP se produce y se secreta por estafilococos. Activa el sistema de regulación agr de otros estafilococos y activa la expresión y liberación posterior de factores de virulencia, tales como hemolisina, enterotoxina B y TSST-1.

5 **Otras proteínas inmunodominantes**

Proteína asociada a la acumulación (Aap)

10 Aap es una proteína de 140 kDa que es esencial para la acumulación de cepas de *S. epidermidis* sobre superficies (Hussain y col Infect. Immun. 1997, 65; 519). Las cepas que expresan esta proteína produjeron cantidades significativamente mayores de biopelícula y Aap parece participar en la formación de la biopelícula. Los anticuerpos frente a Aap pueden inhibir la formación de la biopelícula e inhiben la acumulación de *S. epidermidis*

Antígeno SsaA secretor de estafilococos

SsaA es una proteína fuertemente inmunogénica de 30 kDa encontrada tanto en *S. aureus* como en *S. epidermidis* (Lang y col 2000 FEMS Immunol. Med. Microbiol. 29; 213). Su expresión durante la endocarditis sugirió un papel específico en la virulencia para la patogénesis de la enfermedad infecciosa.

15 SsaA contiene una secuencia líder en el extremo N-terminal y un sitio de escisión de peptidasa señal. El péptido líder va seguido por una región hidrófila de aproximadamente 100 aminoácidos desde el resto 30 hasta el resto 130.

Un fragmento opcional de SsaA que va a incorporarse en la composición inmunogénica de la invención se forma de la proteína madura (aminoácidos 27 hasta el extremo C-terminal o aminoácidos 30 hasta el extremo C-terminal).

Un fragmento opcional adicional contiene la zona hidrófila de SsaA desde el aminoácido 30 hasta el aminoácido 130.

20 **Combinaciones**

Las infecciones producidas por estafilococos evolucionan a través de varias fases diferentes. Por ejemplo, el ciclo vital de los estafilococos implica la colonización comensal, el inicio de la infección accediendo a los tejidos colindantes o al torrente circulatorio, la multiplicación anaerobia en la sangre, la interacción entre los determinantes de virulencia de *S. aureus* y los mecanismos de defensa del hospedador y la inducción de complicaciones que incluyen endocarditis, la formación de abscesos metastásicos y el síndrome de septicemia. Diferentes moléculas en la superficie de la bacteria participarán en diferentes etapas del ciclo de infección. Mediante la selección como diana de la respuesta inmunitaria frente a una combinación de antígenos particulares implicados en diferentes procesos de la infección por estafilococos, resultan afectados múltiples aspectos de la función de los estafilococos y esto puede dar como resultado una buena eficacia de la vacuna.

30 En particular, las combinaciones de ciertos antígenos de diferentes clases, algunos de los cuales participan en la adhesión a las células hospedadoras, algunos de los cuales participan en la obtención de hierro o en otras funciones transportadoras, algunos de los cuales son toxinas o reguladores de la virulencia y antígenos inmunodominantes, pueden provocar una respuesta inmunitaria que protege frente a las múltiples fases de la infección.

35 Algunas combinaciones de antígenos son particularmente eficaces para inducir una respuesta inmunitaria. Esto puede medirse o bien en ensayos con modelos animales, tal como se describe en los ejemplos y/o utilizando un ensayo opsonofagocítico, tal como se describe en los ejemplos. Sin desear estar limitado por la teoría, se cree que varias características de la respuesta inmunitaria frente a la combinación de antígenos permiten tales combinaciones eficaces de antígenos. Los propios antígenos normalmente se exponen en la superficie de las células de estafilococos, tienden a estar conservados, pero también tienden a no estar presentes en cantidad suficiente en la superficie de la célula como para que tenga lugar una respuesta bactericida óptima usando anticuerpos provocados frente al único antígeno. La combinación de los antígenos de la invención puede dar como resultado una formulación que provoca una combinación de anticuerpos ventajosa que interacciona con la célula de estafilococo más allá de un umbral crítico. A este nivel crítico, suficientes anticuerpos de calidad suficiente se unen a la superficie de la bacteria para permitir o bien la muerte eficaz mediante el complemento o bien la neutralización de la bacteria. Esto puede medirse o bien en un modelo de exposición con animales o bien en un ensayo de opsonización, tal como se describe en los ejemplos.

50 Las composiciones inmunogénicas preferidas de la invención comprenden una pluralidad de proteínas seleccionadas de al menos dos categorías diferentes de proteínas, que tienen diferentes funciones dentro de los estafilococos. Ejemplos de tales categorías de proteínas son las proteínas de unión extracelular, las proteínas transportadoras tales como las proteínas de obtención de Fe, las toxinas o los reguladores de la virulencia y otras proteínas inmunodominantes.

En una realización preferida, la composición inmunogénica de la invención comprende además un número de proteínas igual o superior a 2, 3, 4, 5 o 6 seleccionadas de 2, 3 o 4 grupos diferentes seleccionados de;

- Grupo a) proteínas de unión a componentes extracelulares;
- Grupo b) proteínas transportadoras;
- Grupo c) toxinas o reguladores de la virulencia
- Grupo d) proteínas estructurales.

5 En una realización preferida, la composición inmunogénica de la invención comprende además un número de proteínas igual o superior a 2, 3, 4, 5 o 6 seleccionadas de 2, 3 o 4 de los grupos siguientes:

- grupo a) - al menos una proteína de unión a componentes extracelulares de estafilococos, o fragmento de la misma, seleccionada del grupo constituido por receptor de laminina, proteína de unión a saliva/MntC/SitC, EbhA, EbhB, proteína de unión a elastina (EbpS), EFB (FIB), SBI, ClfA, SdrC, SdrG, SdrH, lipasa GehD, SasA, FnbA, FnbB, Cna, ClfB, FbpA, Npasa, IsaA/PisA, SsaA, EPB, SSP-1, SSP-2, HBP, proteína de unión a vitronectina, proteína de unión a fibrinógeno, coagulasa, Fig y MAP;
- 10 • grupo b) - al menos una proteína transportadora de estafilococos, o fragmento de la misma, seleccionada del grupo constituido por transportador ABC inmunodominante, IsdA, IsdB, transportador de Mg<sup>2+</sup>, HarA, SitC y transportador Ni ABC;
- 15 • grupo c) - al menos un regulador de la virulencia, toxina o fragmento de los mismos, de estafilococos, seleccionados del grupo constituido por toxina alfa (Hla), mutante H35R de toxina alfa, proteína activadora de ARN III (RAP);
- grupo d) - al menos una proteína estructural de estafilococos o fragmento inmunogénico de la misma, seleccionada del grupo constituido por MRPII y autolisina.

20 En una realización preferida, la composición inmunogénica de la invención comprende un número de proteínas igual o superior a 2, 3, 4, 5 o 6 seleccionadas de 2 o 3 de los grupos siguientes:

- grupo a)-al menos una proteína de unión a componentes extracelulares de estafilococos, o fragmento inmunogénico de la misma, seleccionada del grupo constituido por receptor de laminina, proteína de unión a saliva/MntC/SitC, EbhA, EbhB, proteína de unión a elastina (EbpS), EFB (FIB), SBI, autolisina, ClfA, SdrC, SdrG, SdrH, lipasa GehD, SasA, FnbA, FnbB, Cna, ClfB, FbpA, Npasa, IsaA/PisA, SsaA, EPB, SSP-1, SSP-2, HBP, proteína de unión a vitronectina, proteína de unión a fibrinógeno, coagulasa, Fig y MAP;
- 25 • grupo b)-al menos una proteína transportadora de estafilococos, o fragmento inmunogénico de la misma, seleccionada del grupo constituido por transportador ABC inmunodominante, IsdA, IsdB, HarA, transportador de Mg<sup>2+</sup>, SitC y transportador Ni ABC;
- 30 • grupo c)-al menos un regulador de la virulencia, toxina o fragmento de los mismos, de estafilococos, seleccionados del grupo constituido por toxina alfa (Hla), mutante H35R de toxina alfa, proteína activadora de ARN III (RAP).

En una realización preferida, la composición inmunogénica de la invención contiene al menos una proteína seleccionada del grupo a) y una proteína adicional seleccionada del grupo b) y/o el grupo c).

35 En una realización adicional, la composición inmunogénica de la invención contiene al menos un antígeno seleccionado del grupo b) y una proteína adicional seleccionada del grupo c) y/o del grupo a).

En una realización adicional, la composición inmunogénica de la invención contiene al menos un antígeno seleccionado del grupo c) y una proteína adicional seleccionada del grupo a) y/o del grupo b).

40 Una combinación de proteínas opcional en la composición inmunogénica de la invención comprende el receptor de laminina y 1, 2, 3, 4 o 5 antígenos adicionales seleccionados del grupo constituido por transportador ABC inmunodominante, IsdA, IsdB, transportador de Mg<sup>2+</sup>, transportador Ni ABC, SitC, toxina alfa, mutante H35L o H35R de toxina alfa, RAP, Aap y SsaA.

45 Una combinación de proteínas adicional en la composición inmunogénica de la invención comprende SitC y 1, 2, 3, 4 o 5 antígenos adicionales seleccionados del grupo constituido por transportador ABC inmunodominante, IsdA, IsdB, transportador de Mg<sup>2+</sup>, transportador Ni ABC, SitC, toxina alfa, mutante H35L o H35R de toxina alfa, RAP, Aap y SsaA.

50 Una combinación de proteínas adicional en la composición inmunogénica de la invención comprende EbhA y 1, 2, 3, 4 o 5 antígenos adicionales seleccionados del grupo constituido por transportador ABC inmunodominante, IsdA, IsdB, transportador de Mg<sup>2+</sup>, transportador Ni ABC, SitC, toxina alfa, mutante H35L o H35R de toxina alfa, RAP, Aap y SsaA.

Una combinación de proteínas adicional en la composición inmunogénica de la invención comprende EbhB y 1, 2, 3, 4 o 5 antígenos adicionales seleccionados del grupo constituido por transportador ABC inmunodominante, IsdA, IsdB, transportador de Mg<sup>2+</sup>, transportador Ni ABC, SitC, toxina alfa, mutante H35L o H35R de toxina alfa, RAP, Aap y SsaA.

55 Una combinación de proteínas adicional en la composición inmunogénica de la invención comprende EbpS y 1, 2, 3, 4 o 5 antígenos adicionales seleccionados del grupo constituido por transportador ABC inmunodominante, IsdA,





- Una combinación de proteínas adicional en la composición inmunogénica de la invención comprende FnbB y 1, 2, 3, 4 o 5 antígenos adicionales seleccionados del grupo constituido por transportador ABC inmunodominante, IsdA, IsdB, transportador de Mg<sup>2+</sup>, transportador Ni ABC, SitC, toxina alfa, mutante H35L o H35R de toxina alfa, RAP, Aap y SsaA.
- 5 Una combinación de proteínas adicional en la composición inmunogénica de la invención comprende Cna y 1, 2, 3, 4 o 5 antígenos adicionales seleccionados del grupo constituido por transportador ABC inmunodominante, IsdA, IsdB, transportador de Mg<sup>2+</sup>, transportador Ni ABC, SitC, toxina alfa, mutante H35L o H35R de toxina alfa, RAP, Aap y SsaA.
- 10 Una combinación de proteínas adicional en la composición inmunogénica de la invención comprende ClfB y 1, 2, 3, 4 o 5 antígenos adicionales seleccionados del grupo constituido por el transportador ABC inmunodominante, IsdA, IsdB, transportador de Mg<sup>2+</sup>, transportador Ni ABC, SitC, toxina alfa, mutante H35L o H35R de toxina alfa, RAP, Aap y SsaA.
- 15 Una combinación de proteínas adicional en la composición inmunogénica de la invención comprende FbpA y 1, 2, 3, 4 o 5 antígenos adicionales seleccionados del grupo constituido por el transportador ABC inmunodominante, IsdA, IsdB, transportador de Mg<sup>2+</sup>, transportador Ni ABC, SitC, toxina alfa, mutante H35L o H35R de toxina alfa, RAP, Aap y SsaA.
- 20 Una combinación de proteínas adicional en la composición inmunogénica de la invención comprende Npasa y 1, 2, 3, 4 o 5 antígenos adicionales seleccionados del grupo constituido por transportador ABC inmunodominante, IsdA, IsdB, transportador de Mg<sup>2+</sup>, transportador Ni ABC, SitC, toxina alfa, mutante H35L o H35R de toxina alfa, RAP, Aap y SsaA.
- 25 Una combinación de proteínas adicional en la composición inmunogénica de la invención comprende IsaA/PisA y 1, 2, 3, 4 o 5 antígenos adicionales seleccionados del grupo constituido por transportador ABC inmunodominante, IsdA, IsdB, transportador de Mg<sup>2+</sup>, transportador Ni ABC, SitC, toxina alfa, mutante H35L o H35R de toxina alfa, RAP, Aap y SsaA.
- 30 Una combinación de proteínas adicional en la composición inmunogénica de la invención comprende EPB y 1, 2, 3, 4 o 5 antígenos adicionales seleccionados del grupo constituido por transportador ABC inmunodominante, IsdA, IsdB, transportador de Mg<sup>2+</sup>, transportador Ni ABC, SitC, toxina alfa, mutante H35L o H35R de toxina alfa, RAP, Aap y SsaA.
- 35 Una combinación de proteínas adicional en la composición inmunogénica de la invención comprende SSP-1 y 1, 2, 3, 4 o 5 antígenos adicionales seleccionados del grupo constituido por transportador ABC inmunodominante, IsdA, IsdB, transportador de Mg<sup>2+</sup>, transportador Ni ABC, SitC, toxina alfa, mutante H35L o H35R de toxina alfa, RAP, Aap y SsaA.
- 40 Una combinación de proteínas adicional en la composición inmunogénica de la invención comprende SSP-2 y 1, 2, 3, 4 o 5 antígenos adicionales seleccionados del grupo constituido por transportador ABC inmunodominante, IsdA, IsdB, transportador de Mg<sup>2+</sup>, transportador Ni ABC, SitC, toxina alfa, mutante H35L o H35R de toxina alfa, RAP, Aap y SsaA.
- 45 Una combinación de proteínas adicional en la composición inmunogénica de la invención comprende la proteína de unión a vitronectina y 1, 2, 3, 4 o 5 antígenos adicionales seleccionados del grupo constituido por transportador ABC inmunodominante, IsdA, IsdB, transportador de Mg<sup>2+</sup>, transportador Ni ABC, SitC, toxina alfa, mutante H35L o H35R de toxina alfa, RAP, Aap y SsaA.
- 50 Una combinación de proteínas adicional en la composición inmunogénica de la invención comprende la proteína de unión a fibrinógeno y 1, 2, 3, 4 o 5 antígenos adicionales seleccionados del grupo constituido por transportador ABC inmunodominante, IsdA, IsdB, transportador de Mg<sup>2+</sup>, transportador Ni ABC, SitC, toxina alfa, mutante H35L o H35R de toxina alfa, RAP, Aap y SsaA.
- 55 Una combinación de proteínas adicional en la composición inmunogénica de la invención comprende la coagulasa y 1, 2, 3, 4 o 5 antígenos adicionales seleccionados del grupo constituido por transportador ABC inmunodominante, IsdA, IsdB, transportador de Mg<sup>2+</sup>, transportador Ni ABC, SitC, toxina alfa, mutante H35L o H35R de toxina alfa, RAP,

Aap y SsaA.

- 5 Una combinación de proteínas adicional en la composición inmunogénica de la invención comprende Fig y 1, 2, 3, 4 o 5 antígenos adicionales seleccionados del grupo constituido por transportador ABC inmunodominante, IsdA, IsdB, transportador de Mg<sup>2+</sup>, transportador Ni ABC, SitC, toxina alfa, mutante H35L o H35R de toxina alfa, RAP, Aap y SsaA.
- 10 Una combinación de proteínas adicional en la composición inmunogénica de la invención comprende MAP y 1, 2, 3, 4 o 5 antígenos adicionales seleccionados del grupo constituido por transportador ABC inmunodominante, IsdA, IsdB, transportador de Mg<sup>2+</sup>, transportador Ni ABC, SitC, toxina alfa, mutante H35L o H35R de toxina alfa, RAP, Aap y SsaA.
- 15 Una combinación de proteínas adicional en la composición inmunogénica de la invención comprende el transportador ABC inmunodominante y 1, 2, 3, 4 o 5 antígenos adicionales seleccionados del grupo constituido por receptor de laminina, proteína de unión a saliva/MntC/SitC, EbhA, EbhB, proteína de unión a elastina (EbpS), EFB (FIB), SBI, autolisina, ClfA, SdrC, SdrG, SdrH, lipasa GehD, SasA, FnbA, FnbB, Cna, ClfB, FbpA, Npasa, IsaA/PisA, SsaA, EPB, SSP-1, SSP-2, HBP, proteína de unión a vitronectina, proteína de unión a fibrinógeno, coagulasa, Fig, MAP, toxina alfa, mutante H35L o H35R de toxina alfa, RAP, Aap y SsaA.
- 20 Una combinación de proteínas adicional en la composición inmunogénica de la invención comprende IsdA y 1, 2, 3, 4 o 5 antígenos adicionales seleccionados del grupo constituido por receptor de laminina, proteína de unión a saliva/MntC/SitC, EbhA, EbhB, proteína de unión a elastina (EbpS), EFB (FIB), SBI, autolisina, ClfA, SdrC, SdrG, SdrH, lipasa GehD, SasA, FnbA, FnbB, Cna, ClfB, FbpA, Npasa, IsaA/PisA, SsaA, EPB, SSP-1, SSP-2, HBP, proteína de unión a vitronectina, proteína de unión a fibrinógeno, coagulasa, Fig, MAP, toxina alfa, mutante H35L o H35R de toxina alfa, RAP, Aap y SsaA.
- 25 Una combinación de proteínas adicional en la composición inmunogénica de la invención comprende IsdB y 1, 2, 3, 4 o 5 antígenos adicionales seleccionados del grupo constituido por receptor de laminina, proteína de unión a saliva/MntC/SitC, EbhA, EbhB, proteína de unión a elastina (EbpS), EFB (FIB), SBI, autolisina, ClfA, SdrC, SdrG, SdrH, lipasa GehD, SasA, FnbA, FnbB, Cna, ClfB, FbpA, Npasa, IsaA/PisA, SsaA, EPB, SSP-1, SSP-2, HBP, proteína de unión a vitronectina, proteína de unión a fibrinógeno, coagulasa, Fig, MAP, toxina alfa, mutante H35L o H35R de toxina alfa, RAP, Aap y SsaA.
- 30 Una combinación de proteínas adicional en la composición inmunogénica de la invención comprende SitC y 1, 2, 3, 4 o 5 antígenos adicionales seleccionados del grupo constituido por receptor de laminina, proteína de unión a saliva/MntC/SitC, EbhA, EbhB, proteína de unión a elastina (EbpS), EFB (FIB), SBI, autolisina, ClfA, SdrC, SdrG, SdrH, lipasa GehD, SasA, FnbA, FnbB, Cna, ClfB, FbpA, Npasa, IsaA/PisA, SsaA, EPB, SSP-1, SSP-2, HBP, proteína de unión a vitronectina, proteína de unión a fibrinógeno, coagulasa, Fig, MAP, toxina alfa, mutante H35L o H35R de toxina alfa, RAP, Aap y SsaA.
- 35 Una combinación de proteínas adicional en la composición inmunogénica de la invención comprende la toxina alfa y 1, 2, 3, 4 o 5 antígenos adicionales seleccionados del grupo constituido por receptor de laminina, proteína de unión a saliva/MntC/SitC, EbhA, EbhB, proteína de unión a elastina (EbpS), EFB (FIB), SBI, autolisina, ClfA, SdrC, SdrG, SdrH, lipasa GehD, SasA, FnbA, FnbB, Cna, ClfB, FbpA, Npasa, IsaA/PisA, SsaA, EPB, SSP-1, SSP-2, HBP, proteína de unión a vitronectina, proteína de unión a fibrinógeno, coagulasa, Fig, MAP, transportador ABC inmunodominante, IsdA, IsdB, transportador de Mg<sup>2+</sup>, transportador Ni ABC, SitC, Aap y SsaA.
- 40 Una combinación de proteínas adicional en la composición inmunogénica de la invención comprende la variante H35L o H35R de la toxina alfa y 1, 2, 3, 4 o 5 antígenos adicionales seleccionados del grupo constituido por receptor de laminina, proteína de unión a saliva/MntC/SitC, EbhA, EbhB, proteína de unión a elastina (EbpS), EFB (FIB), SBI, autolisina, ClfA, SdrC, SdrG, SdrH, lipasa GehD, SasA, FnbA, FnbB, Cna, ClfB, FbpA, Npasa, IsaA/PisA, SsaA, EPB, SSP-1, SSP-2, HBP, proteína de unión a vitronectina, proteína de unión a fibrinógeno, coagulasa, Fig, MAP, transportador ABC inmunodominante, IsdA, IsdB, transportador de Mg<sup>2+</sup>, transportador Ni ABC, SitC, Aap y SsaA.
- 45 Una combinación de proteínas adicional en la composición inmunogénica de la invención comprende RAP y 1, 2, 3, 4 o 5 antígenos adicionales seleccionados del grupo constituido por receptor de laminina, proteína de unión a saliva/MntC/SitC, EbhA, EbhB, proteína de unión a elastina (EbpS), EFB (FIB), SBI, autolisina, ClfA, SdrC, SdrG, SdrH, lipasa GehD, SasA, FnbA, FnbB, Cna, ClfB, FbpA, Npasa, IsaA/PisA, SsaA, EPB, SSP-1, SSP-2, HBP, proteína de unión a vitronectina, proteína de unión a fibrinógeno, coagulasa, Fig, MAP, transportador ABC inmunodominante, IsdA, IsdB, transportador de Mg<sup>2+</sup>, transportador Ni ABC, SitC, Aap y SsaA.
- 50 Una combinación de proteínas adicional en la composición inmunogénica de la invención comprende IsdA y IsdB; IsdA y ClfA; IsdA y ClfB; IsdA y SdrC; IsdA y SdrD; IsdA y SdrE; IsdA y SdrG; IsdA y SasF; IsdB y ClfA; IsdB y ClfB; IsdB y SdrC; IsdB y SdrD; IsdB y SdrE; IsdB y SdrG; IsdB y SasF; ClfA y ClfB; ClfA y SdrC; ClfA y SdrD; ClfA y SdrE; ClfA y SasF; ClfB y SdrC; ClfB y SdrD; ClfB y SdrE; ClfB y SasF; SdrC y SdrD; SdrC y SdrE; SdrC y SasF; SdrD y SdrE; SdrD y SasF; SdrE y SasF.
- 55

En las combinaciones anteriores y en las siguientes, las proteínas especificadas pueden estar presentes opcionalmente en la composición inmunogénica de la invención como un fragmento o proteína de fusión, tal como se describió anteriormente.

**Combinaciones de tres proteínas**

5 En una realización, la composición inmunogénica de la invención comprende adicionalmente tres componentes proteicos en una combinación de toxina alfa, una proteína de unión a componentes extracelulares (Preferentemente una adhesina) y una proteína transportadora (por ejemplo una proteína de unión a hierro).

10 En una combinación de este tipo, la toxina alfa puede detoxificarse química o detoxificarse genéticamente mediante la introducción de mutación o mutaciones puntuales, por ejemplo la mutación puntual His35Leu. La toxina alfa está presente como una proteína libre o alternativamente está conjugada a un componente de polisacárido o PNAG de la composición inmunogénica.

Los ejemplos de combinaciones incluyen:-

15 Una composición inmunogénica que comprende toxina alfa, lsdA y una proteína de unión a componentes extracelulares seleccionada del grupo constituido por receptor de laminina, proteína de unión a saliva/MntC/SitC, EbhA, EbhB, proteína de unión a elastina (EbpS), EFB (FIB), SBI, autolisina, ClfA, SdrC, SdrG, SdrH, lipasa GehD, SasA, FnbA, FnbB, Cna, ClfB, FbpA, Npasa, IsaA/PisA, SsaA, EPB, SSP-1, SSP-2, HBP, proteína de unión a vitronectina, proteína de unión a fibrinógeno, coagulasa, Fig y MAP.

20 Una composición inmunogénica que comprende toxina alfa, lsdB y una proteína de unión a componentes extracelulares seleccionada del grupo constituido por receptor de laminina, proteína de unión a saliva/MntC/SitC, EbhA, EbhB, proteína de unión a elastina (EbpS), EFB (FIB), SBI, autolisina, ClfA, SdrC, SdrG, SdrH, lipasa GehD, SasA, FnbA, FnbB, Cna, ClfB, FbpA, Npasa, IsaA/PisA, SsaA, EPB, SSP-1, SSP-2, HBP, proteína de unión a vitronectina, proteína de unión a fibrinógeno, coagulasa, Fig y MAP.

25 Una composición inmunogénica que comprende toxina alfa, lsdA y una adhesina seleccionada del grupo constituido por receptor de laminina, EbhA, EbhB, proteína de unión a elastina (EbpS), EFB (FIB), ClfA, SdrC, SdrG, SdrH, autolisina, FnbA, FnbB, Cna, ClfB, FbpA, Npasa, SSP-1, SSP-2, proteína de unión a vitronectina, proteína de unión a fibrinógeno, coagulasa, Fig y MAP.

30 Una composición inmunogénica que comprende toxina alfa, lsdB y una adhesina seleccionada del grupo constituido por receptor de laminina, EbhA, EbhB, proteína de unión a elastina (EbpS), EFB (FIB), autolisina, ClfA, SdrC, SdrG, SdrH, FnbA, FnbB, Cna, ClfB, FbpA, Npasa, SSP-1, SSP-2, proteína de unión a vitronectina, proteína de unión a fibrinógeno, coagulasa, Fig y MAP.

Una composición inmunogénica que comprende toxina alfa, lsdA y receptor de laminina.

Una composición inmunogénica que comprende toxina alfa, lsdA y EbhA.

Una composición inmunogénica que comprende toxina alfa, lsdA y EbhB.

Una composición inmunogénica que comprende toxina alfa, lsdA y EbpS.

35 Una composición inmunogénica que comprende toxina alfa, lsdA y EFB (FIB).

Una composición inmunogénica que comprende toxina alfa, lsdA y SdrG.

Una composición inmunogénica que comprende toxina alfa, lsdA y ClfA.

Una composición inmunogénica que comprende toxina alfa, lsdA y ClfB.

Una composición inmunogénica que comprende toxina alfa, lsdA y FnbA.

40 Una composición inmunogénica que comprende toxina alfa, lsdA y coagulasa.

Una composición inmunogénica que comprende toxina alfa, lsdA y Fig.

Una composición inmunogénica que comprende toxina alfa, lsdA y SdrH.

Una composición inmunogénica que comprende toxina alfa, lsdA y SdrC.

Una composición inmunogénica que comprende toxina alfa, lsdA y SdrD.

45 Una composición inmunogénica que comprende toxina alfa, lsdA y SdrE.

Una composición inmunogénica que comprende toxina alfa, lsdA y MAP.

Una composición inmunogénica que comprende IsaA y Sbi.

Una composición inmunogénica que comprende IsaA e IsdB.

Una composición inmunogénica que comprende IsaA e IsdA.

Una composición inmunogénica que comprende IsaA y SdrC.

- 5 Una composición inmunogénica que comprende IsaA y Ebh o un fragmento de la misma, tal como se describió anteriormente.

Una composición inmunogénica que comprende Sbi y SdrC.

Una composición inmunogénica que comprende Sbi y Ebh o un fragmento de la misma, tal como se describió anteriormente.

- 10 Una composición inmunogénica de la invención que comprende IsaA, Sbi o SdrC.

### Selección de antígenos expresados en diferentes linajes clonales

El análisis de la aparición de factores de virulencia en relación con la estructura de la población de *Staphylococcus aureus* demostró una presencia variable de genes de virulencia en la población natural de *S. aureus*.

- 15 Entre los aislados clínicos de *Staphylococcus aureus*, se demostró que al menos cinco linajes clonales son altamente frecuentes (Booth y col., 2001 Infect Immun. 69(1):345-52). Se demostró que la hemolisina alfa (*hla*), la proteína A de unión a fibronectina (*fnbA*) y el factor de aglutinación A (*clfA*) estaban presentes en la mayor parte de los aislados, independientemente de la identidad del linaje, lo que sugiere un papel importante de estas proteínas en la supervivencia de *S. aureus* (Booth y col., 2001 Infect Immun. 69(1):345-52). Además, según Peacock y col. 2002, las distribuciones de *fnbA*, *clfA*, coagulasa, *spa*, *map*, *pvl* (leucocidina de Pantón-Valentine), *hlg* (toxina gamma),  
20 toxina alfa e *ica* parecían no estar relacionadas con la estructura clonal subyacente, lo que sugiere una considerable transferencia horizontal de estos genes.

- Por el contrario, otros genes de virulencia, tales como la proteína B de unión a fibronectina (*fnbB*), la hemolisina beta (*hnb*), la proteína de unión a colágeno (*cna*), TSST-1 (*tst*) y el gen de resistencia a meticilina (*mecA*) están fuertemente asociados con linajes específicos (Booth y col., 2001 Infect Immun. 69(1):345-52). De manera similar, Peacock y col. 2002 (Infect Immun. 70(9):4987-96) demostraron que las distribuciones de las enterotoxinas, *tst*, las exfoliatinas (*eta* y *etb*), las toxinas beta y delta, los genes *sdr* (*sdrD*, *sdrE* y *bbp*), *cna*, *ebpS* y *efb* dentro de la población están todas relacionadas de manera altamente significativa con los complejos clonales derivados de MLST.  
25

- Los datos de MLST no proporcionan evidencia de que las cepas responsables de enfermedad nosocomial representen una subpoblación distinta de las cepas que producen una enfermedad contraída por la comunidad o de las cepas recuperadas de portadores asintomáticos (Feil y col., 2003 J Bacteriol. 185(11):3307-16).  
30

En una realización, las composiciones inmunogénicas de la invención son eficaces frente a estafilococos de diferentes linajes clonales.

- 35 En una realización, la composición inmunogénica comprende 1, 2, 3, 4, o al menos 1 proteína que se expresa en la mayoría de los aislados de estafilococos. Ejemplos de proteínas de este tipo incluyen hemolisina alfa (*hla*), proteína A de unión a fibronectina (*fnbA*) y factor de aglutinación A (*clfA*), coagulasa, *spa*, *map*, *pvl* (Leucocidina de Pantón-Valentine), *hlg* (toxina gamma), *ica*, transportador ABC inmunodominante, RAP, autolisina (Rupp y col 2001, J. Infect. Dis. 183; 1038), receptores de laminina, SitC, IsaA/PisA, SPOIIIIE, SsaA, EbpS, SasF (Roche y col 2003, Microbiology 149; 643), EFB (FIB), SBI, ClfB, IsdA, IsdB, FnbB, Npasa, EBP, sialoproteína II ósea de unión, IsaB/PisB (Lorenz y col FEMS Immuno. Med. Microb. 2000, 29; 145), SasH (Roche y col 2003, Microbiology 149; 643), MRPI, SasD (Roche y col 2003, Microbiology 149; 643), SasH (Roche y col 2003, Microbiology 149; 643), precursor de aerolisina (AUR)/Sepp1 y autolisina novedosa.  
40

- En una realización alternativa, se incluyen 2 o más proteínas que se expresan en diferentes conjuntos de cepas clonales en la composición inmunogénica de la invención. Opcionalmente, la combinación de antígenos permitirá que se genere una respuesta inmunitaria que es eficaz frente a múltiples cepas clonales, o frente a todas las cepas clonales. Por ejemplo, las combinaciones incluyen FnbB y hemolisina beta, FnbB y Cna, FnbB y TSST-1, FnbB y mecA, FnbB y SdrD, FnbB y SdrF, FnbB y EbpS, FnbB y Efb, hemolisina beta y Cna, hemolisina beta y TSST-1, hemolisina beta y mecA, hemolisina beta y SdrD, hemolisina beta y SdrF, hemolisina beta y EbpS, hemolisina beta y Efb, Cna y TSST-1, Cna y mecA, Cna y SdrD, Cna y SdrF, Cna y EbpS, Cna y Efb, TSST-1 y mecA, TSST-1 y SdrD, TSST-1 y SdrF, TSST-1 y EbpS, TssT-1 y Efb, MecA y SdrD, MecA y SdrF, MecA y EbpS, MecA y Efb, SdrD y SdrF, SdrD y EbpS, SdeD y Efb, SdrF y EbpS, SdrF y Efb, y, EbpS y Efb.  
45  
50

Las combinaciones descritas anteriormente pueden combinarse con componentes adicionales descritos anteriormente.

**Protección frente a *S. aureus* y *S. epidermidis***

En una realización de la invención, la composición inmunogénica proporciona una respuesta inmunitaria eficaz frente a más de una cepa de estafilococos, por ejemplo, frente a cepas tanto de *S. aureus* como de *S. epidermidis*. Por ejemplo, se genera una respuesta inmunitaria protectora frente a los serotipos tipo 5 y 8 de *S. aureus*.

- 5 Un uso de la composición inmunogénica de la invención es prevenir infecciones nosocomiales, por ejemplo, en pacientes con intervención quirúrgica programada, mediante la inoculación antes del tratamiento en el hospital. En esta fase, es difícil predecir con exactitud a qué cepas de estafilococos estará expuesto el paciente. Por tanto, resulta ventajoso inocular con una vacuna que pueda generar una respuesta inmunitaria eficaz frente a diversas cepas de estafilococos.
- 10 Una respuesta inmunitaria eficaz se define como una respuesta inmunitaria que facilita una protección significativa en un modelo de exposición de ratón o en un ensayo de opsonofagocitosis tal como se describe en los ejemplos. Una protección significativa en un modelo de exposición de ratón, por ejemplo la del ejemplo 5, se define como un aumento en la DL50 (dosis letal media) en comparación con ratones en los que se ha inoculado vehículo, de al menos el 10 %, 20 %, 50 %, 100 % o 200 %. La protección significativa en un modelo de exposición de rata
- 15 algodonera, por ejemplo el del ejemplo 8, se define como una disminución en el Log UFC/nariz observado medio de al menos el 10 %, 20 %, 50 %, 70 % o 90 %. Se sabe que la presencia de anticuerpos de opsonización se correlaciona con la protección, por lo que una protección significativa está indicada por una disminución en el recuento de bacterias de al menos el 10 %, 20 %, 50 %, 70 % o 90 % en un ensayo de opsonofagocitosis, por ejemplo el del ejemplo 7.
- 20 Varias de las proteínas que incluyen el transportador ABC inmunodominante, la proteína activadora de ARN III, los receptores de laminina, SitC, IsaA/PisA, SsaA, EbhA/EbhB, EbpS y Aap están bien conservadas entre *S. aureus* y *S. epidermidis* y el ejemplo 8 muestra que IsaA, ClfA, lsdB, SdrG, HarA, FnbpA y Sbi pueden generar una respuesta inmunitaria de reacción cruzada (por ejemplo, reacción cruzada entre al menos una cepa de *S. aureus* y al menos una cepa de *S. epidermidis*). PIA también está bien conservado entre *S. aureus* y *S. epidermidis*.
- 25 Por tanto en una realización, la composición inmunogénica de la invención comprenderá PNAG y polisacáridos de tipo 5 y 8 y uno, dos, tres o cuatro de las proteínas anteriores.

**Vacunas**

En una realización, la composición inmunogénica de la invención se mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente con un adyuvante para formar una vacuna.

- 30 Los adyuvantes adecuados incluyen una sal de aluminio, tal como gel de hidróxido de aluminio (alúmina) o fosfato de aluminio, pero también pueden ser una sal de calcio, magnesio, hierro o cinc, o puede ser una suspensión insoluble de tirosina acetilada, azúcares acetilados, polisacáridos derivatizados catiónica o aniónicamente, o polifosfacenos.

- 35 En una realización, el adyuvante es un inductor preferente de, o bien un tipo de respuesta TH1 o bien TH2. Altos niveles de citocinas de tipo Th1 tienden a favorecer la inducción de las respuestas inmunitarias mediadas por células frente a un antígeno dado, mientras que altos niveles de citocinas de tipo Th2 tienden a favorecer la inducción de respuestas inmunitarias humorales frente al antígeno.

- Es importante recordar que la distinción de la respuesta inmunitaria de tipo Th1 y Th2 no es absoluta. En realidad, un individuo soportará una respuesta inmunitaria que se describe como predominantemente Th1 o
- 40 predominantemente Th2. Sin embargo, a menudo es conveniente considerar las familias de citocinas en lo que se refiere a lo que se describe en clones de células T murinas positivas para CD4 por Mosmann y Coffman (Mosmann, T.R. y Coffman, R.L. (1989) TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. Annual Review of Immunology, 7, págs. 145-173). Tradicionalmente, las respuestas de tipo Th1 están asociadas con la producción de las citocinas INF- $\gamma$  e IL-2 por linfocitos T. Otras citocinas, a menudo asociadas
- 45 directamente con la inducción de respuestas inmunitarias de tipo Th1, no se producen por células T, tal como la IL-12. Por el contrario, las respuestas de tipo Th2 están asociadas con la secreción de IL-4, IL-5, IL-6, IL-10. Los sistemas de adyuvantes adecuados que potencian una respuesta predominantemente Th1 incluyen: Monofosforil lípido A o un derivado del mismo, particularmente monofosforil lípido A 3-O-desacetilado (3D-MPL) (para su preparación, véase el documento GB 2220211 A); y una combinación de monofosforil lípido A, Preferentemente
- 50 monofosforil lípido A 3-O-desacetilado, junto con o bien una sal de aluminio (por ejemplo, fosfato de aluminio o hidróxido de aluminio) o una emulsión de aceite en agua. En las combinaciones de este tipo, el antígeno y 3D-MPL están contenidos en las mismas estructuras particuladas, lo que permite una administración más eficaz de las señales antigénicas e inmunoestimuladoras. Los estudios han demostrado que 3D-MPL puede potenciar
- 55 adicionalmente la inmunogenicidad de un antígeno adsorbido en alúmina [Thoelen y col. Vaccine (1998) 16:708-14; documento EP 689454-B1].

Un sistema potenciado supone la combinación de un monofosforil lípido A y un derivado de saponina, particularmente la combinación de QS21 y 3D-MPL tal como se describe en el documento WO 94/00153, o una

composición menos reactogénica en la que QS21 se extingue con colesterol, tal como se describe en el documento WO 96/33739. Una posible formulación de adyuvante que incluye QS21, 3D-MPL y tocoferol en una emulsión de aceite en agua se describe en el documento WO 95/17210. Opcionalmente, la vacuna comprende adicionalmente una saponina, por ejemplo QS21. La formulación también puede comprender una emulsión de aceite en agua y tocoferol (documento WO 95/17210). La presente invención también proporciona un procedimiento para producir una formulación de vacuna que comprende mezclar una composición inmunogénica de la presente invención junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como 3D-MPL. Los oligonucleótidos no metilados que contienen CpG (documento WO 96/02555) son inductores preferidos de una respuesta TH1 y son adecuados para su uso en la presente invención.

5 En una realización, las composiciones inmunogénicas de la invención son las que forman una estructura de liposoma o ISCOM.

La razón de QS21 : esteroles normalmente será del orden de 1 : 100 a 1 : 1 peso / peso. Preferentemente está presente un exceso de esteroles, siendo la razón de QS21 : esteroles de al menos 1 : 2 p/p. Normalmente, para la administración a seres humanos estarán presentes QS21 y esteroles en una vacuna en el intervalo de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 100 µg, preferentemente de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 50 µg por dosis.

15

Los liposomas normalmente contienen un lípido neutro, por ejemplo fosfatidilcolina, que Preferentemente no es cristalino a temperatura ambiente, por ejemplo fosfatidilcolina de yema de huevo, dioleoil-fosfatidilcolina o dilauril-fosfatidilcolina. Los liposomas también pueden contener un lípido cargado que aumenta la estabilidad de la estructura liposoma-QS21 para los liposomas compuestos de lípidos saturados. En estos casos, la cantidad de lípido cargado es Preferentemente del 1-20 % p/p, lo más Preferentemente del 5-10 %. La razón de esteroles con respecto a fosfolípido es del 1-50 % (mol/mol), normalmente del 20-25 %.

20

Opcionalmente, las composiciones de la invención contienen MPL (monofosforil lípido A 3-desacetilado, también conocido como 3D-MPL). El 3D-MPL se conoce del documento GB 2 220 211 (Ribi) como una mezcla de 3 tipos de monofosforil lípido A O-desacetilado con 4, 5 o 6 cadenas acetiladas y se fabrica por Ribi Immunochem, Montana. Una forma posible se describe en la solicitud de patente internacional 92/116556.

25

Las composiciones adecuadas de la invención son aquellas en las que los liposomas se preparan inicialmente sin MPL, y se añade después MPL, Preferentemente como partículas de 100 nm. Por tanto, el MPL no está contenido dentro de la membrana de la vesícula (lo que se conoce como MPL fuera). Las composiciones en las que el MPL está contenido dentro de la membrana de la vesícula (lo que se conoce como MPL dentro) también constituyen un aspecto de la invención. El antígeno puede estar contenido dentro de la membrana de la vesícula o estar contenido fuera de la membrana de la vesícula. Opcionalmente, los antígenos solubles están fuera y los antígenos hidrófobos o lipídicos están contenidos o bien dentro o bien fuera de la membrana.

30

Las preparaciones de vacuna de la presente invención pueden utilizarse para proteger o tratar un mamífero sensible de padecer una infección, por medio de la administración de dicha vacuna a través de la vía sistémica o vía de la mucosa. Estas administraciones pueden incluir la inyección a través de la vía intramuscular, intraperitoneal, intradérmica o subcutánea; o la administración a través de la mucosa a los aparatos bucal / alimentario, respiratorio y genitourinario. Se prefiere la administración intranasal de las vacunas para el tratamiento de la neumonía o de la otitis media (ya que el transporte nasofaríngeo de los neumococos puede prevenirse más eficazmente, atenuando así la infección en su estadio más inicial). Aunque la vacuna de la invención puede administrarse como una única dosis, los componentes de la misma también pueden coadministrarse juntos al mismo tiempo o en tiempos diferentes (por ejemplo, los polisacáridos de neumococos podrían administrarse separadamente, al mismo tiempo o 1-2 semanas tras la administración de cualquier componente proteico bacteriano de la vacuna para la coordinación óptima de las repuestas inmunitarias las unas con respecto a las otras). Para la coadministración, puede estar presente el adyuvante Th1 opcional en cualquiera o en todas las diferentes administraciones, por ejemplo, puede estar presente en combinación con el componente proteico bacteriano de la vacuna. Además de una única vía de administración, pueden utilizarse 2 vías diferentes de administración. Por ejemplo, los polisacáridos pueden administrarse i.m. (o i.d.) y las proteínas bacterianas pueden administrarse i.n. (o i.d.). Además, las vacunas de la invención pueden administrarse i.m. para dosis de sensibilización e i.n. para dosis de refuerzo.

35

40

45

La cantidad de antígeno del conjugado en cada dosis de vacuna se selecciona como una cantidad que induce una respuesta inmunoprotectora sin efectos secundarios adversos significativos en las vacunas típicas. Tal cantidad variará dependiendo de qué inmunógeno específico se emplee y de cómo se presente. Generalmente, se espera que cada dosis comprenda 0,1-100 µg de polisacárido, normalmente 0,1-50 µg, 0,1-10 µg, 1-10 µg o 1-5 µg para los conjugados de polisacárido.

50

El contenido de antígenos proteicos en la vacuna normalmente estará en el intervalo de 1-100 µg, 5-50 µg o 5-25 µg. Tras una vacunación inicial, los sujetos pueden recibir una o varias inmunizaciones de refuerzo separadas adecuadamente.

55

La preparación de la vacuna se describe generalmente en Vaccine Design ("The subunit and adjuvant approach" (ediciones Powell M.F. & Newman M.J.) (1995) Plenum Press New York). La encapsulación dentro de liposomas la

describe Fullerton, patente de los EE.UU. 4.235.877.

Las vacunas de la presente invención pueden almacenarse en disolución o liofilizarse. Opcionalmente, la disolución se liofiliza en presencia de un azúcar tal como sacarosa, trehalosa o lactosa. Es típico que se liofilicen y se reconstituyan improvisadamente antes de su uso. La liofilización puede dar como resultado una composición más estable (vacuna).

### Procedimientos

La invención también engloba el procedimiento de obtener las composiciones inmunogénicas y las vacunas de la invención.

En una realización, el procedimiento de la invención, es un procedimiento para obtener una vacuna que comprende las etapas de mezclar antígenos para obtener la composición inmunogénica de la invención y añadir un excipiente farmacéuticamente aceptable.

### Procedimientos de tratamiento

La invención también engloba un procedimiento de tratamiento de infección por estafilococos, particularmente de infecciones nosocomiales contraídas en el hospital.

Esta composición inmunogénica o vacuna de la invención es particularmente ventajosa para su uso en casos de intervención quirúrgica programada. Tales pacientes conocerán la fecha de la intervención quirúrgica por adelantado y se les podrá inocular por adelantado. Puesto que no se sabe si el paciente estará expuesto a una infección por *S. aureus* o *S. epidermidis*, se prefiere inocular con una vacuna de la invención que proteja contra ambos, tal como se describió anteriormente. Normalmente los adultos mayores de 16 años que esperan una intervención quirúrgica programada se tratan con las composiciones inmunogénicas y las vacunas de la invención. Alternativamente, los niños con edades comprendidas entre 3-16 que esperan intervención quirúrgica programada, se tratan con las composiciones inmunogénicas y las vacunas de la invención.

También es posible inocular al personal sanitario con la vacuna de la invención.

Las preparaciones de vacuna de la presente invención pueden utilizarse para proteger o para tratar a un mamífero sensible a padecer una infección, mediante la administración de dicha vacuna mediante vía sistémica o vía de la mucosa. Estas administraciones pueden incluir la inyección a través de las vías intramuscular, intraperitoneal, intradérmica o subcutánea; o a través de la administración por la vía de la mucosa a los aparatos bucal/alimentario, respiratorio y genitourinario.

La cantidad de antígeno en cada dosis de vacuna se selecciona como una cantidad que induce una respuesta inmunoprotectora sin efectos secundarios adversos significativos en vacunas típicas. Tal cantidad variará dependiendo de qué inmunógeno específico se emplee y de cómo se presente. El contenido en proteínas de la vacuna normalmente estará en el intervalo de 1-100 µg, 5-50 µg, normalmente en el intervalo de 10-25 µg. Puede determinarse una cantidad óptima para una vacuna particular mediante estudios convencionales que supongan la observación de respuestas inmunitarias apropiadas en sujetos. Tras una vacunación inicial, los sujetos pueden recibir una o varias inmunizaciones de refuerzo separadas adecuadamente.

Aunque las vacunas de la presente invención pueden administrarse mediante cualquier vía, la administración de las vacunas descritas a la piel (i.d.) constituye una realización de la presente invención. La piel humana comprende una cutícula exterior "callosa", denominada estrato córneo, que recubre la epidermis. Por debajo de la epidermis hay una capa denominada dermis, que a su vez recubre el tejido subcutáneo. Los investigadores han demostrado que la inyección de una vacuna a la piel, y en particular a la dermis, estimula una respuesta inmunitaria, que también puede asociarse con varias ventajas adicionales. La vacunación intradérmica con las vacunas descritas en el presente documento constituye una característica preferida de la presente invención.

La técnica convencional de inyección intradérmica, el "procedimiento Mantoux", comprende las etapas de limpiar la piel y después estirarla con una mano, y con el borde de una aguja de calibre pequeño (26-31 de calibre) orientado hacia arriba, se inserta la aguja en un ángulo de entre 10-15°. Una vez que se inserta el borde de la aguja, se baja el cilindro de la aguja y se hace avanzar adicionalmente mientras se proporciona una ligera presión para elevarla bajo la piel. El líquido se inyecta entonces muy lentamente formando así una ampolla o abultamiento sobre la superficie de la piel, seguido por la lenta retirada de la aguja.

Más recientemente, se han descrito dispositivos que están diseñados específicamente para administrar agentes líquidos en o a través de la piel, por ejemplo los dispositivos descritos en los documentos WO 99/34850 y EP 1092444, además de los dispositivos de inyección de chorro descritos, por ejemplo en los documentos WO 01/13977; US 5.480.381, US 5.599.302, US 5.334.144, US 5.993.412, US 5.649.912, US 5.569.189, US 5.704.335, US 5.503.627, US 5.064.413, US 5.520.639, US 4.596.556, US 4.790.824, US 4.941.880, US 4.940.460, WO 97/37705 y WO 97/13537. Procedimientos alternativos de administración intradérmica de las preparaciones de vacuna pueden incluir jeringas y agujas convencionales, o dispositivos diseñados para la administración balística de



vacunas sólidas (documento WO 99/27961), o parches transdérmicos (documentos WO 97/48440; WO 98/28037); o aplicada a la superficie de la piel (administración transdérmica o cutánea, documentos WO 98/20734; WO 98/28037).

5 Cuando las vacunas de la presente invención tienen que administrarse a la piel, o más específicamente a la dermis, la vacuna está en un bajo volumen de líquido, particularmente un volumen de entre aproximadamente 0,05 ml y 0,2 ml.

10 El contenido de antígenos en las vacunas cutáneas o intradérmicas de la presente invención puede ser similar a las dosis convencionales, tal como se encuentra en las vacunas intramusculares (véase anteriormente). Sin embargo, es una característica de las vacunas cutáneas o intradérmicas que las formulaciones puedan ser de "dosis baja". En consecuencia, los antígenos proteicos en vacunas de "dosis baja" están presentes Preferentemente en tan solo de 0,1 a 10 µg, Preferentemente de 0,1 a 5 µg por dosis; y los antígenos polisacáridos (Preferentemente conjugados) pueden estar presentes en el intervalo de 0,01-1 µg, y Preferentemente de entre 0,01 a 0,5 µg de polisacárido por dosis.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término "administración intradérmica" significa la administración de la vacuna a la región de la dermis en la piel. Sin embargo, la vacuna no se ubicará necesariamente de forma exclusiva en la dermis. La dermis es la capa de la piel ubicada entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 2,0 mm desde la superficie de la piel humana, pero hay una cierta cantidad de variación entre individuos y en diferentes partes del organismo. En general, puede esperarse que se alcance la dermis desplazándose 1,5 mm por debajo de la superficie de la piel. La dermis se ubica entre el estrato córneo y la epidermis en la superficie y la capa subcutánea por debajo. Dependiendo del modo de administración, la vacuna puede ubicarse finalmente única o principalmente dentro de la dermis, o finalmente puede distribuirse dentro de la epidermis y de la dermis.

Una realización de la invención es un procedimiento para prevenir o tratar la infección o enfermedad producida por estafilococos que comprende la etapa de administrar la composición inmunogénica o vacuna de la invención a un paciente que necesita las mismas.

25 Una realización adicional de la invención es un uso de la composición inmunogénica de la invención en la fabricación de una vacuna para el tratamiento o la prevención de la infección o enfermedad producida por estafilococos, opcionalmente de la infección por estafilococos tras intervención quirúrgica.

La expresión "infección por estafilococos" engloba la infección producida por *S. aureus* y/o *S. epidermidis* y otras cepas de estafilococos que pueden producir infección en un mamífero, preferentemente un hospedador humano.

30 Los inventores pretenden que los términos "que comprende", "comprenden" y "comprende" en el presente documento puedan sustituirse opcionalmente por los términos "que está constituido por", "constituidos por" y "constituido por", respectivamente, en cada caso.

Todas las referencias o solicitudes de patente citadas dentro de esta memoria descriptiva de patente se incorporan como referencia al presente documento.

35 Con el fin de que esta invención pueda entenderse mejor, se exponen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos son para fines de ilustración únicamente, y no se interpretan como limitativos del alcance de la invención en modo alguno.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1 Construcción de plásmido para expresar proteínas recombinantes.

##### 40 A: Clonación.

Los sitios de restricción apropiados obtenidos por ingeniería genética en oligonucleótidos específicos para el gen de estafilococos permitió la clonación direccional del producto de PCR en el plásmido de expresión de *E. coli* pET24d o pQE-30, de tal manera que una proteína podría expresarse como una proteína de fusión que contiene una etiqueta de cromatografía de afinidad (His)6 en el extremo N- o C-terminal.

45 Los cebadores utilizados fueron los siguientes:

	Toxina	alfa	-	5'-CGCGGATCCGCAGATTCTGATATTAATATTTAAAC-3'	y
				5'CCCAAGCTTTAATTTGTCATTTCTTTTTC-3'	
	EbpS	-		5'-CGCGGATCCGCTGGGTCTAATAATTTAAAGATG-3'	y
				5'CCCAAGCTTTTATGGAATAACGATTTGTTG-3'	
50	CifA	-		5'-CGCGGATCCAGTAAAATAGTGTTACGCAATC-3'	y
				5'CCCAAGCTTTACTCTGGAATTGGTTCAATTTTC-3'	
	FnbpA	-		5'-CGCGGATCCACACAACAACACTGCAACTAACG-3'	y
				5'CCCAAGCTTTTATGCTTTGTGATTTCTTTTCAAAC3'	
	Sbi	-		5'-CGCGGATCCAACACGCAACAACACTTC-3' y 5'GGAAGTGCAGTTATTTCCAGAATGATAATAAATTAC-3'	

SdrC - 5'-CGCGGATCCGCAGAACATACGAATGGAG-3' y 5'CCCAAGCTTTTATGTTTCTTCTTCGTAGTAGC-3'  
 SdrG - 5'-CGCGGATCCGAGGAGAATTCAGTACAAG-3' y 5'CCCAAGCTTTTATTCGTCATCATAGTATCCG-3'  
 Ebh - 5'-AAAAGTACTCACCACCACCACCACC-3' y 5'AAAAGTACTCACTTGATTCATCGCTTCAG-3'  
 5 Aaa - - 5'-GCGCGCCATGGCACAAGCTTCTACACAACATAC-3' y  
 5'GCGCGCTCGAGATGGATGAATGCATAGCTAGA-3'  
 IsaA - 5'-GCATCCATGGCACCATCACCATCACCACGGAAGTAAACGTTGATCAAGC-3' y 5'-  
 AGCACTCGAGTTAGAATCCCAAGCACCTAAACC-3'  
 HarA - 5'-GCACCCATGGCAGAAAATACAAATACTTC-3' y 5'TTTTCTCGAGCATTTTAGATTGACTAAGTTG-3'  
 10 Autolisina glucosaminidasa - 5'-CAAGTCCCATGGCTGAGACGACACAAGATCAAC-3' y 5'-  
 CAGTCTCGAGTTTTACAGCTGTTTTTGGTTG-3'  
 Autolisina amidasa - 5'-AGCTCATATGGCTTATACTGTTACTAAACC-3' y  
 5'GCGCCTCGAGTTTATATTGTGGGATGTCG-3'  
 15 IsdA - 5'-CAAGTCCCATGGCAACAGAAGCTACGAACGCAAC-3' y  
 5'ACCAGTCTCGAGTAATTCTTTAGCTTTAGAGCTTG-3'  
 IsdB - 5'-TATTCTCGAGGCTTGAGTGTGTCCATCATTG-3' y 5'  
 GAAGCCATGGCAGCAGCTGAAGAAACAGGTGG-3'  
 MRPII - 5'-GATTACACCATGGTTAAACCTCAAGCGAAA-3' y 5'AGGTGTCTCGAGTGCATTGTAGCTTCATT-3'

Los productos de PCR se introdujeron en primer lugar en el vector de clonación pGEM-T (Novagen) usando células bacterianas Top10, según las instrucciones del fabricante. Este constructo intermedio se obtuvo para facilitar la clonación adicional en un vector de expresión. Los transformantes que contienen el inserto de ADN se seleccionaron mediante análisis de enzimas de restricción. Tras la digestión, se analizó una alícuota de ~20 µl de la reacción mediante electroforesis en gel de agarosa (agarosa al 0,8 % en un tampón Tris-acetato-EDTA (TAE)). Los fragmentos de ADN se visualizaron mediante iluminación UV tras la electroforesis en gel y tinción con bromuro de etidio. Un patrón de tamaño molecular de ADN (escalera de 1 Kb, Life Technologies) se sometió a electroforesis en paralelo con las muestras de prueba y se usó para estimar el tamaño de los fragmentos de ADN. El plásmido purificado a partir de los transformantes seleccionados para cada clonación se digirió entonces secuencialmente hasta que se agotó con enzimas de restricción adecuadas tal como recomienda el fabricante (Life Technologies). Entonces se purificó el fragmento de ADN digerido utilizando columnas de centrifugación a base de gel de sílice antes de la ligadura con el plásmido pET24d o pQE-30. La clonación de Ebh (fragmento H2), AaA, IsdA, IsdB, HarA, Atl-amidasa, Atl-glucosamina, MRP, IsaA se llevó a cabo usando el plásmido pET24d y la clonación de ClfA, SdrC, SdrE, FnbpA, SdrG/Fbe, toxina alfa y Sbi se llevó a cabo usando el plásmido pQE-30.

#### B: Producción de vector de expresión.

Para preparar el plásmido de expresión pET24d o pQE-30 para la ligadura, se digirió de forma similar hasta que se agotó con las enzimas de restricción apropiadas. Se usó un exceso molar de aproximadamente 5 veces de los fragmentos digeridos al vector preparado para programar la reacción de ligadura. Se llevó a cabo una reacción de ligadura patrón de ~20 µl (~16 °C, ~16 horas), usando procedimientos bien conocidos en la técnica usando la ADN ligasa de T4 (~2,0 unidades / reacción, Life Technologies). Se usó una alícuota de la ligadura (~5 µl) para transformar células electrocompetentes M15(pREP4) o BT21::DE3 según los procedimientos bien conocidos en la técnica. Tras un periodo de crecimiento de ~2-3 horas a 37 °C en ~1,0 ml de caldo LB, se sembraron las células transformadas en placas con agar LB que contenían ampicilina (100 µg/ml) y/o kanamicina (30 µg/ml). Se incluyeron los antibióticos en la selección. Se incubaron las placas durante la noche a 37 °C durante ~16 horas. Se recogieron las colonias ApR/KanR individuales con un palillo estéril y se usaron para inocular "por parches" placas nuevas con LB ApR/KanR así como un cultivo de ~1,0 ml de caldo LB Ap/ Kan. Se incubaron tanto las placas con parches como el cultivo en caldo durante la noche a 37 °C en, o bien un incubador convencional (placas) o bien un baño de agua con agitación. Se empleó un análisis de PCR basado en células completas para comprobar qué transformantes contenían el inserto de ADN. Aquí, se transfirió ~1,0 ml del cultivo en caldo LB Ap/Kan de toda la noche a un tubo de polipropileno de 1,5 ml y las células se recogieron mediante centrifugación en una microcentrífuga Beckmann (~3 min., temperatura ambiente, ~12,000 x g). Se resuspendió el sedimento celular en ~200 µl de agua estéril y se usó una alícuota de ~10 µl para programar una reacción de PCR en un volumen final de ~50 µl que contenía tanto cebadores de amplificación directos como inversos. Se aumentó la etapa inicial de desnaturalización a 95°C hasta 3 minutos para garantizar la rotura térmica de las células bacterianas y la liberación del ADN del plásmido. Se utilizó un termociclador ABI modelo 9700 y un perfil de amplificación térmica de tres pasos, 32 ciclos, es decir 95 °C, 45 s; 55-58 °C, 45 s, 72 °C, 1 min., para amplificar el fragmento BASB203 de las muestras de los transformantes lisados. Tras la amplificación térmica, se analizó una alícuota de ~20 µl de la reacción mediante electroforesis en gel de agarosa (0,8 % de agarosa en un tampón Tris-acetato-EDTA (TAE)). Se visualizaron los fragmentos de ADN mediante iluminación UV tras la electroforesis en gel y tinción con bromuro de etidio. Un patrón de tamaño molecular de ADN (escalera de 1 Kb, Life Technologies) se sometió a electroforesis en paralelo con las muestras de prueba y se usó para estimar el tamaño de los productos de PCR. Los transformantes que produjeron el producto de PCR de tamaño esperado se identificaron como cepas que contenían un constructo de expresión de proteínas. Entonces se analizaron las cepas que contenían el plásmido de expresión para la expresión inducible de la proteína recombinante.

**C: Análisis de expresión de los transformantes PCR-positivos.**

Se inoculó una alícuota del cultivo sembrado toda la noche (~1,0 ml) en un matraz Erlenmeyer de 125 ml que contenía ~25 ml de caldo LB Ap/Kan y se dejó crecer a 37 °C con agitación (~250 rpm) hasta que la turbidez del cultivo alcanzó una DO 600 de ~0,5, es decir la fase logarítmica media (normalmente en aproximadamente 1,5-2,0 horas). En este tiempo, aproximadamente la mitad del cultivo (~12,5 ml) se transfirió a un segundo matraz de 125 ml y se indujo la expresión de la proteína recombinante mediante la adición de IPTG (disolución madre 1,0 M preparada en agua estéril, Sigma) a una concentración final de 1,0 mM. La incubación de ambos cultivos inducidos con IPTG y no inducidos con IPTG continuó durante unas ~4 horas más a 37 °C con agitación. Se extrajeron muestras (~1,0 ml) de ambos cultivos inducido y no inducido tras el periodo de inducción y las células se recogieron por centrifugación en una microcentrífuga a temperatura ambiente durante ~3 minutos. Se suspendieron los sedimentos de células individuales en ~50 µl de agua estéril, después se mezclaron con un volumen equivalente de tampón de muestras para SDS-PAGE de Laemmli 2X que contenía 2-mercaptoetanol, y se colocaron en un baño de agua hirviendo durante ~3 min para desnaturalizar las proteínas. Se cargaron volúmenes equivalentes (~ 15 µl) de ambos lisados celulares, el inducido por IPTG bruto y el no inducido, en geles de poliacrilamida Tris/glicina al 12 % por duplicado (Minigeles de 1 mm de espesor, Novex). Las muestras de lisado inducido y no inducido se sometieron a electroforesis junto con marcadores de peso molecular (SeeBlue, Novex) en condiciones convencionales utilizando un tampón de desplazamiento convencional SDS/Tris/glicina (BioRad). Tras la electroforesis, un gel se tiñó con azul brillante de Commassie R250 (BioRad) y después se destiñó para ver la(s) proteína(s) inducible(s) por IPTG novedosa(s). El segundo gel se sometió a electrotransferencia en una membrana de PVDF (0,45 micrómetros de tamaño de poro, Novex) durante ~2 h a 4 °C usando un aparato de transferencia Mini-Protean II de BioRad y tampón de transferencia con metanol (20 %) de Towbin. Se llevaron a cabo el bloqueo de la membrana y las incubaciones con los anticuerpos según los procedimientos bien conocidos en la técnica. Se usó un anticuerpo monoclonal anti-RGS (His)<sub>3</sub>, seguido por un segundo anticuerpo de conejo conjugado con HRP (QiaGen), para confirmar la expresión e identidad de la proteína recombinante. Se logró la visualización del patrón reactivo del anticuerpo anti-His usando o bien un sustrato insoluble de ABT o bien usando el Hyperfilm con el sistema de quimioluminiscencia ECL de Amersham.

**Ejemplo 2: Producción de proteína recombinante**Cepa bacteriana

Se usó una cepa de expresión recombinante de *E. coli* M15(pREP4) que contenía un plásmido (pQE30) o BL21::DE3 que contenía un plásmido pET24d que codificaba para proteínas de estafilococos para producir masa celular para la purificación de la proteína recombinante.

Medios

El medio de fermentación usado para la producción de la proteína recombinante estaba constituido por caldo 2X YT (Difco) que contiene 100 µg/ml Ap y/o 30 µg/ml Km. Se añadió un antiespumante al medio para el fermentador a 0,25 ml/L (Antiespumante 204, Sigma). Se añadió al fermentador IPTG (Isopropil β-D-tiogalactopiranosido) (1 mM, final) para inducir la expresión de la proteína recombinante.

**Producción de proteínas recombinantes**En condiciones normales

Se añadió IPTG a una concentración final de 1 mM y el cultivo se dejó crecer durante 4 horas más. Después se centrifugó el cultivo a 6.000 rpm durante 10 minutos y se resuspendió el sedimento en tampón fosfato (K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 50 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> pH 7) incluyendo un cóctel de inhibidores de proteasas. Esta muestra se sometió a lisis por presión de French usando 1480,4 atm de presión (2 veces). Tras una centrifugación durante 30 minutos a 15.000 rpm, se reservó el sobrenadante para purificación adicional y se añadió NaCl 0,5 M. Entonces se cargó la muestra en una resina Ni-NTA (columna XK 16 de Pharmacia, resina Ni-NTA de Qiagen) acondicionado en K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 50 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> pH 7. Tras cargar la muestra, la columna se lavó con tampón A (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,2 M, pH 7, NaCl 0,3 M, glicerol al 10 %). Para eluir la proteína unida, se utilizó una etapa de gradiente en la que se añadieron al tampón A diferentes proporciones del tampón B (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,2 M pH 7, NaCl 0,3M, glicerol al 10 % e imidazol 200 mM). La proporción del tampón B se aumentó gradualmente desde el 10 % hasta el 100 %. Tras la purificación, se reunió, concentró y dializó la fracción eluida que contenía la proteína contra K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 0,002 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> pH 7, NaCl 0,15 M.

Este procedimiento se usó para purificar CifA, SdrG, IsdA, IsaB, HarA, Atl-glucosamina y toxina alfa.

En condiciones desnaturalizantes

Se añadió IPTG a una concentración final de 1 mM y el cultivo se dejó crecer durante 4 horas más. El cultivo se centrifugó entonces a 6000 rpm durante 10 minutos y el sedimento se resuspendió en tampón fosfato (K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 50 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> pH 7) incluyendo un cóctel de inhibidores de proteasas. Esta muestra se sometió a lisis por presión de French usando 1480,3 atm de presión (2 veces). Tras centrifugación durante 30 minutos a 15.000 rpm, se lavó el sedimento con tampón fosfato que incluía urea 1 M. Se centrifugó la muestra durante 30 min a 15.000 rpm y se

resuspendió el sedimento en urea 8 M, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,1 M, NaCl 0,5 M, Tris-HCl 0,01 M pH 8 y se mantuvo toda la noche a temperatura ambiente. Se centrifugó la muestra durante 20 minutos a 15.000 rpm y se recogió el sobrenadante para purificación adicional. Entonces se cargó la muestra en una resina de Ni-NTA (columna XK 16 de Pharmacia, resina Ni-NTA de Qiagen) acondicionada en urea 8 M, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,1 M, NaCl 0,5 M, Tris-HCl 0,01 M pH 8. Tras el paso del flujo, la columna se lavó sucesivamente con tampón A (urea 8 M, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,1 M, NaCl 0,5 M, Tris 0,01 M, pH 8,0), tampón C (urea 8 M, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,1 M, NaCl 0,5 M, Tris 0,01 M, pH 6,3), tampón D (urea 8 M, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,1 M, NaCl 0,5 M, Tris 0,01 M, pH 5,9) y tampón E (urea 8 M, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,1 M, NaCl 0,5 M, Tris 0,01 M, pH 4,5). Se eluyó la proteína recombinante de la columna durante los lavados con los tampones D y E. La proteína recombinante, desnaturalizada puede solubilizarse en una disolución desprovista de urea. Para este fin, se dializó con éxito la proteína desnaturalizada contenida en urea 8 M contra urea 4 M, Na<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,1 M, Tris-HCl 0,01 M, pH 7,1, urea 2 M, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,1 M, Tris-HCl 0,01 M, pH 7,1, arginina 0,5 M y KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/ K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 0,002 M pH 7,1, NaCl 0,15 M, arginina 0,5 M.

Este procedimiento se usó para purificar Ebh (fragmento H2), AaA, SdrC, FnbpA, Sbi, Atl-amidasa e IsaA.

Se analizaron las proteínas purificadas por SDS-PAGE. Los resultados para una proteína purificada bajo condiciones normales (toxina alfa) y una proteína purificada en condiciones desnaturalizantes (SdrC) se muestran en las figuras 3 y 4.

### **Ejemplo 3: Preparación de conjugados de polisacáridos capsulares de *S. aureus* usando CDAP**

#### **Química de activación y acoplamiento para PS8 natural usando CDAP:**

SA08-TT004

La activación y acoplamiento se llevaron a cabo a temperatura ambiente en agitación continua. Se disolvieron 10 mg del polisacárido natural para obtener una concentración final de PS de 2,5 mg/ml en NaCl 0,2 M. La disolución se ajustó entonces a pH 6,0±0,2 antes de la etapa de activación.

En el momento 0, se añadieron manualmente 0,50 µl de una disolución de CDAP (100 mg/ml de preparación reciente en acetonitrilo/API, 50/50) para alcanzar la razón CDAP/PS (0,5/1) apropiada.

Tras 1,5 minutos se elevó el pH hasta pH 9,00±0,05 mediante la adición de NaOH 0,5 M.

La adición de NaOH llevó aproximadamente 1 minuto y el pH se estabilizó a 9,00±0,05 hasta la adición del portador.

En el momento de 4,5 minutos, se añadieron 1,5 ml de TT (10 mg/ml en NaCl 0,2 M) para alcanzar la razón proteína/PS adecuada (1,5/1); el pH se ajustó inmediatamente para adaptarse a pH 9,00±0,05. La disolución se dejó durante una hora en regulación manual de pH.

Tras la etapa de acoplamiento, se añadieron 0,5 ml de glicina 2 M (razón Gly/PS (p/p): 7,5/1); se ajustó inmediatamente el pH a 9,00±0,05. La disolución se dejó durante 30 minutos a regulación de pH manual. Entonces el conjugado se aclaró usando un filtro Minisart de 5 µm e inyectando en Sephacryl S400HR (XK16/100). La velocidad de flujo se fijó en 30 ml/h, usando NaCl 150 mM.

Se analizaron las fracciones de elución mediante resorcinol y mediante µBCA. Las fracciones de interés se reunieron y se filtraron en Sterivex 0,22 µm.

El conjugado resultante tenía una razón final de TT/PS (p/p) de 1,05 como se comprueba mediante los ensayos de resorcinol y Lowry.

### **Ejemplo 4 Preparación de conjugados de polisacáridos capsulares de *S. aureus* usando CDAP en polisacáridos dimensionados**

#### **Química de activación y acoplamiento para PS8 dimensionado usando CDAP**

Se pesó el PS partiendo de la base de un contenido de humedad teórico del 10 %. Se disolvieron 2 g de PS húmedo, natural toda la noche en API a una concentración inicial de 10 mg/ml. Antes del dimensionado, se aclaró la solución de PS natural en un filtro de punto de corte de 5 µm. Se usó un aparato homogenizador EMULSIFLEX C-50, en el que la célula que se iba a homogeneizar se sustituyó por una cámara de interacción Microfluidics F20Y-0,75µm, para reducir el peso molecular y la viscosidad del polisacárido antes de la etapa de activación.

La reducción de tamaño se realizó a 680,5 atm durante los primeros 10 ciclos y después a 1020,7 atm durante los siguientes 60 ciclos. El progreso de la reducción de tamaño se siguió durante el proceso mediante la medida de la viscosidad. La fragmentación se detuvo tras 70 ciclos, cuando se alcanzó el objetivo de 2,74 ± 0,2 mPa/s.

La activación y el acoplamiento se llevaron a cabo a temperatura ambiente en agitación continua. Se diluyeron 50 mg de polisacárido 8 dimensionado para obtener una concentración final de PS de 5 mg/ml en NaCl 0,2 M.

En el momento 0, se añadieron manualmente 0,375 µl de una disolución de CDAP (100 mg/ml preparada recientemente en acetonitrilo/API, 50/50) para alcanzar la razón apropiada de CDAP/PS (0,75/1).

Tras 1 minuto, el pH se elevó a pH 9,00±0,05 mediante adición de NaOH 0,5 M.

En el momento de 2,5 minutos, se añadieron 10 ml de TT a 10 mg/ml en NaCl 0,2M para alcanzar la razón apropiada de Proteína/PS 2/1); se ajustó inmediatamente el pH para acoplarse a pH 9,00+/-0,05. La disolución se dejó durante 55 minutos a regulación manual de pH.

Tras la etapa de acoplamiento, se añadieron 2,5 ml de glicina 2M (razón Gly/PS (p/p): 7,5/1); se ajustó el pH inmediatamente a 9,00+/-0,05 mediante el regulador. La disolución se dejó durante 30 minutos a regulación manual de pH.

Después se aclaró el conjugado usando un filtro Minisart de 5 µm y se inyectó en Sephacryl S400HR (XK26/100). La velocidad de flujo se fijó en 60 ml/h.

Las fracciones de elución se analizaron mediante resorcinol y mediante dosis de proteínas. Las fracciones de interés se reunieron y filtraron en Millipack20 de 0,22 µm.

El conjugado resultante tiene una razón final de TT/PS de 1,94.

### Ejemplo 5 Preparación conjugados de polisacáridos capsulares de *S. aureus* usando EDAC

#### Química de activación y acoplamiento usando EDAC:

Conjugado de TT-polisacárido capsular tipo 8 de *S. aureus*:

#### 15 Derivatización de PS

La activación y el acoplamiento se llevaron a cabo a temperatura ambiente en agitación continua. Se diluyeron 30 mg de polisacárido natural para obtener una concentración final de polisacárido de 5 mg/ml en agua. Se ajustó la disolución a pH 4,5-5,0 con HCl 0,5 N y entonces se añadieron 66 µg de ADH (2,2 mg/mg de PS). Tras la disolución completa, se añadieron 60 mg de EDAC (2 mg/mg de PS). Tras 70 min se elevó el pH hasta pH 7,5 con NaOH 1 N para detener la reacción. Se eliminó el ADH libre mediante purificación en Sephacryl S100HR (XK 16/40). La velocidad de flujo se fijó en 60 ml/h usando NaCl 0,2 M como tampón de elución. Se realizó una reducción de tamaño mediante un tratamiento con ultrasonidos de 15 min que permite una filtración estéril en un filtro Millex (0,22 µm).

#### Acoplamiento

Se añadió toxoide tetánico a de 5 a 10 mg de polisacárido derivatizado en NaCl 0,2 M y se ajustó el pH a pH 5,0 o pH 6,0 mediante adición de HCl 0,5N. Se disolvió el EDAC en tampón Tris 0,1 M pH 7,5 y entonces se añadió durante un periodo de 10 min (1/5 vol cada 2 min). Según las condiciones usadas (véase la tabla 6), se detuvo la reacción tras entre 30 y 180 minutos mediante adición de Tris-HCl 1 M pH 7,5. Antes de la purificación en Sephacryl S400HR, se aclaró el conjugado usando un filtro Minisart de 5 µm. Alternativamente, el conjugado se aclaró mediante una etapa de tratamiento con ultrasonidos de 5 minutos. Entonces se inyectó el conjugado en Sephacryl S400HR (XK16/100). La velocidad de flujo se fijó en 30 ml/h usando NaCl 150 mM como tampón de elución. Se seleccionó el combinado de elución partiendo de la base de los perfiles de resorcinol y µBCA (que miden la dosis de polisacárido y proteína, respectivamente). Se filtró el conjugado en una membrana de esterilización de 0,22 µm (Millipack 20) a 10 ml/min.

35 Tabla 5

Conjugado	Tiempo de acoplamiento	[PS (AH)] (mg/ml)	[TT (AH)] (mg/ml)	[reactivo EDAC] (mg/mg PS)
SA08-TT011	40 min	3,58	6,45	0,5/1
SA08-TT015*	180 min	2	4,0	0,25/1
SA08-TT017	30 min	3,75	7,5	0,25/1
SA08-TT018	50 min	3,75	7,5	0,10/1

Tabla 5: \* acoplamiento realizado a pH 6,0

Los conjugados resultantes tienen las siguientes características mostradas en la Tabla 6:

Tabla 6

Conjugado	Razón En. TT/PS (p/p)	Razón F. TT/PS (p/p)	Rend. PS rec (%)	Rendimiento de Filtr. (%)
SA08-TT011	2/1	2,43/1	48	99
SA08-TT015	2/1	2,40/1	53	104
SA08-TT017	2/1	2,41/1	44	107
SA08-TT018	2/1	2,40/1	42	106

También se trató el polisacárido de tipo 8 de *S. aureus* mediante microfluidización antes de la derivatización con ADH.

Derivatización del PS

5 La activación y el acoplamiento se llevan a cabo a temperatura ambiente en agitación continua. Se diluyeron 200 mg de polisacárido dimensionado para obtener una concentración final de PS de 10 mg/ml en agua. Entonces se añadieron 440 mg de ADH (2,2 mg/mg de PS). Se ajustó la disolución a pH 4,7 con HCl 1N antes de la adición de 400 mg de EDAC (2 mg/mg de PS). Tras 60 min, se elevó el pH a pH 7,5 con NaOH 5M para detener la reacción. Se concentró la mezcla en Amicon Ultra (límite 10000 MWCO) antes de la purificación en Sephacryl S200HR (XK16/100), el conjugado se aclaró usando un filtro Minisart de 5 µm. La velocidad de flujo se fijó en 30 ml/h usando NaCl 0,150 M como tampón de elución.

Acoplamiento

15 Se añadieron 100 mg de TT a 50 mg de polisacárido derivatizado en NaCl 0,2 M. Se ajustó el pH a pH 5,0 ± 0,02 mediante adición de HCl 0,3N. Se disolvió el EDAC en tampón Tris 0,1M pH 7,5 y se añadió entonces durante un periodo de 10 min (1/10 vol cada minuto). Se detuvo la reacción según las condiciones usadas (véase la tabla 8), tras entre 30 y 180 minutos mediante adición de Tris-HCl 1 M pH 7,5. Antes de la purificación en Sephacryl S400HR, el conjugado se aclaró usando un filtro Minisart de 5 µm. El conjugado se inyectó entonces en Sephacryl S400HR (XK50/100). La velocidad de flujo se fijó en 60 ml/h usando NaCl 150 mM como tampón de elución. El combinado de elución se seleccionó partiendo de la base de los perfiles de resorcinol y µBCA (que miden la dosis de polisacárido y proteína respectivamente). Después, se filtró el conjugado en una membrana de esterilización de 0,22 µm (Millipack 20) a 10 ml/min.

Tabla 7

Conjugado	Tiempo de acoplamiento	[PS-AH] (mg/ml)	[TT] (mg/ml)	[EDAC] (mg/mg PS)
SA08-TT045	65 min	3,83	7,66	0,1
SA08-TT046	45 min	3,75	7,5	0,2
SA08-TT047	30 min	5,0	15,0	0,2
SA08-TT048	120 min	5,0	10,0	0,05
SA08-TT049*	50 min	5,0	10,0	0,1

\* EDAC añadido de "una vez"

Tabla 8

Conjugado	Razón En. TT/PS (p/p)	Razón F. TT/PS r (p/p)	Rend. PS rec (%)	Rendimiento de la filtración (%)
SA08-TT045	2/1	2,20/1	57	101
SA08-TT046	2/1	2,80/1		
SA08-TT047	3/1	No purificado en gel	-	-
SA08-TT048	2/1	3,35	30	101
SA08-TT049	2/1	3,5	24	106

25 **Ejemplo 6: Preparación de conjugados de polisacárido capsular de *S. aureus* usando EDAC en polisacárido 8 O-desacetilado de *S. aureus***

O-desacetilación

30 Se añadió NaOH 0,1N a 16 ml de PS dimensionado (10 mg/ml) para conseguir una concentración final de PS de 9 mg/ml y una concentración final de NaOH de 0,1N. Tras un tratamiento de 1 o 2 h a 37 °C, el PS presentó un nivel de O-acetilación de un 35 y un 12 % (dosis de Hestrin), respectivamente, en comparación con el PS sin tratar. Se añadió NaOH 0,1N a 19 ml de PS dimensionado (10 mg/ml) para conseguir una concentración final de 9,5 mg/ml y una concentración final de NaOH de 0,05N. Tras un tratamiento de 1 o 2 h a 37 °C, el PS presentó un nivel de O-acetilación de un 78 y un 58 % (dosis de Hestrin), respectivamente, en comparación con el PS sin tratar.

La etapa de derivatización se realizó como se ha mostrado anteriormente para un PS sin tratar.

35

Tabla 9

Conjugado	Nivel de O-acetilación %	ADH/PS p/p* %
SA08-TT056	35	9,3
SA08-TT057	12	13,1
SA08-TT058	78	5,3
SA08-TT059	58	8,2
* ensayo TBNS		

5 La eliminación de los grupos O-acetilo dio como resultado un aumento de la disponibilidad de grupos carboxílicos reactivos. En efecto, el nivel de derivatización de un PS que sólo tiene el 12 % de grupos O-acetilo fue  $\pm$  2,5 veces superior al que presentaba un 78 % de grupos O-acetilo.

El acoplamiento se realizó tal como se ha mostrado previamente para un PS sin tratar.

Tabla 10

Conjugado	Nivel de O-acetilo %	Tiempo de acoplamiento	[PS-AH] (mg/ml)	[TT] (mg/ml)	[EDAC] (mg/mg PS)
SA08-TT056	35	45 min	2,87	5,74	0,5
SA08-TT057	12	30 min	2,62	5,24	0,5
SA08-TT058	78	50 min	3,16	6,32	0,5
SA08-TT059	58	40 min	2,53	5	0,5

Tabla 11

Conjugado	Razón En. TT/PS (p/p)	Razón F. TT/PS (p/p)	Rend. PS rec (%)	Rendimiento de la filtración (%)
SA08-TT056	2/1	1,70/1	51,3	100
SA08-TT057	2/1	1,78/1	63,0	105,4
SA08-TT058	2/1	2,08/1	46,3	99,6
SA08-TT059	2/1	1,86/1	50,8	99,2

10

### Ejemplo 7: Conjugación de dPNAG

#### Activación y acoplamiento de dPNAG:

##### Conjugados de dPNAG-TT

Los siguientes conjugados se produjeron usando los enfoques descritos más adelante en el presente documento:

15 dPNAG-TT010: TT-LC-SPDP tratado con dPNAG-S-GMBS + DTT

dPNAG-TT011: TT-LC-SPDP tratado con dPNAG-S-GMBS + DTT

dPNAG-TT012: TT-SPDP tratado con dPNAG-S-GMBS + DTT

dPNAG-TT014: TT-SPDP tratado con dPNAG-SPDP + DTT

dPNAG-TT017: TT-LC-SPDP + dPNAG-SPDP tratado con DTT

20 dPNAG-TT019: TT-SPDP tratado con dPNAG-S-GMBS + DTT

dPNAG-TT020: TT-SPDP tratado con dPNAG-S-GMBS + DTT

##### dPNAG

25 Se disolvió 1 g de PNAG en HCl 5 N a una concentración de 20 mg/ml y se incubó durante 1 hora. Después se neutralizó con NaOH 5 N. La disolución se aclaró en una membrana de 5  $\mu$ m y se purificó en Sephacryl S400HR. Las fracciones de interés, que corresponden al "tamaño molecular medio" (véase Infection and Immunity, 70: 4433-4440 (2002)), se reunieron y se concentraron antes del tratamiento de N-desacetilación.

La disolución se ajustó a NaOH 1M y se dejó 24 horas a 37 °C. Tras la neutralización, el producto se sometió a diálisis y concentración.

Activación de dPNAG

5 Se añadió S-GMBS (N-(γ-maleimidobutirilo) sulfosuccinimida, Pierce) a la dPNAG en NaCl 0,2 M (razón S-GMBS/PS (p/p):1/1) y se incubó durante 2 h a temperatura ambiente a pH 7,0 (regulación del pH usando NaOH 1M). El exceso de GMBS y de los subproductos se eliminó por purificación en Toyopearl HW-40F usando PBS, EDTA 10 mM, NaCl 50 mM pH 7,2 como tampón de elución con una velocidad de flujo fijada en 60 ml/h. El combinado de elución se seleccionó en función de la densidad óptica (UV = 206 nm) y después se concentró en tubos Vivaspin 3000 MWCO o Amicon Ultra 10000 MWCO.

10 Acoplamiento

15 Se mezclaron y agitaron la dPNAG activada por GMBS y el TT-SPDP reducido por DTT a temperatura ambiente. Según las condiciones usadas, la reacción se extinguió tras 20-120 min mediante la adición de cisteína (4 mg/ml en tampón fosfato sódico pH 8,0) durante 30 minutos. El conjugado se aclaró en un filtro de 5 µm y se inyectó en resina Sephacryl S300HR (XK16/100) para la purificación. Se realizó la elución en NaCl 200 mM con una velocidad de flujo fijada en 30 ml/h. Las fracciones de elución se analizaron mediante hexosamina y mediante dosis de proteína. Las fracciones de interés se combinaron y se filtraron en Sterivex de 0,22 µm. Se sometió a prueba el conjugado final para determinar la composición de polisacárido (dosis de hexosamina) y proteína (dosis de Lowry).

Tabla 12

Conjugado	Nivel de N-acetilación %	[dPNAG] mg/ml	[TT] mg/ml	Escala de PS (mg)	Tiempo de acoplamiento (min)
dPNAG-TT 010	10*	15	15	30	120
dPNAG-TT 011	10*	12	24	20	120
dPNAG-TT 012	10*	17,5	35	22	80
dPNAG-TT 019	34	5	10	10	20
dPNAG-TT 020	34	2	2	10	20

\*No realizado en el lote usado en la conjugación pero estimado en un lote previo mediante NMR usando el mismo procedimiento de N-acetilación.

20

Tabla 13

Conjugado	Razón En. TT/PS (p/p)	Razón F.TT/PS (p/p)	Rendimiento de PS rec (%)	Rendimiento de filtración (%)
dPNAG-TT010	1/1	1,86/1	43	99
dPNAG-TT011	2/1	2,86/1	56	99
dPNAG-TT012	2/1	2,29/1	61	108
dPNAG-TT019	2/1	1,45/1	81	97
dPNAG-TT020	1/1	0,89/1	82	109

dPNAG-SPDP:

25 Se añadió un exceso molar de cinco veces de SPDP (propionato de N-succinimidil-3-(2-piridilditio), PM: 312,4, Pierce) disuelto en DMSO (dimetilsulfóxido, Merck) a 100 mg de dPNAG a 5mg/ml en fosfato sódico 100 mM, pH 7,2) y se incubó 1 h a temperatura ambiente. Antes de la purificación en Sephacryl S100HR (XK16/40) se concentró la mezcla de reacción hasta ± 6 ml en Amicon Ultra 10000 MWCO (centrifugación a 3.000 rpm durante 28 min). La elución se realizó en tampón fosfato pH 7,4 con una velocidad de flujo fijada en 60 ml/h. Las fracciones de interés (leídas a 206 nm) se reunieron y se concentraron hasta 1,1 ml en Amicon Ultra 10000 MWCO (centrifugación a 3.000 rpm durante 30 min).

30 TT-SPDP:

35 Se añadió un exceso molar de 15 veces de SPDP (Pierce) disuelto en DMSO (dimetilsulfóxido, Merck) a 1 g de TT (50 mg/ml) en fosfato sódico 100 mM, pH 7,2 y se incubó 80 min a temperatura ambiente. Después se inyectó el producto en Sephacryl S100HR (XK16/40) y se eluyó en acetato sódico 100 mM pH 5,6, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM con un velocidad de flujo fijada en 60 ml/h. El combinado de elución se seleccionó en función de la densidad (UV = 280nm) y después se concentró hasta 19,6 ml en Amicon Ultra 10000 MWCO (centrifugación a 3000 rpm durante 75 min).



El TT-LC-SPDP se produjo como el TT-SPDP pero usando LC-SPDP (6-[3-(2-piridilditio)-propionamido]hexanoato de succinimidilo, Pierce) y un tiempo de incubación de 60 min.

#### TT-SH o TT-LC-SH

5 Se añadió DTT a TT-SPDP o TT-LC-SPDP en una razón de DTT/TT (mg/mg) de 0,7/1. Tras 2 h a temperatura ambiente, se siguió la liberación de piridina-2-tiona mediante su absorbancia característica a 343 nm. Se purificó la proteína tiolada del exceso de DTT mediante filtración en gel (PD-10, Amersham). Tras la concentración en Amicon Ultra 10000 MWCO, se estimó el contenido de proteína mediante dosis de Lowry.

#### dPNAG-SPDP + TT-SH o TT-LC-SH (dPNAG-TT014 y 016)

10 Se llevó a cabo el acoplamiento a temperatura ambiente en agitación continua y con una razón inicial de TT/PS (p/p) de 2/1.

Se mezclaron dPNAG y TT-SH con el fin de obtener una concentración final de PS una concentración final de PS de 20 mg/ml y una concentración final de proteína de 40 mg/ml. Tras 30 min, los grupos sulfhidrilo que no habían reaccionado se extinguieron mediante la adición de 2-yodoacetamida (Merck).

15 Se mezclaron dPNAG y TT-LC-SH con el fin de obtener una concentración final de PS de 10 mg/ml y una concentración final de proteína de 20 mg/ml. Tras 75 min, los grupos sulfhidrilo que no habían reaccionado se extinguieron mediante la adición de 2-yodoacetamida (Merck).

Después se aclaró el conjugado usando un filtro Minisart de 5 µm y se inyectó en Sephacryl S300HR (XK16/100). La elución se realizó en NaCl 200 mM con una velocidad de flujo fijada en 30 ml/h.

20 Las fracciones de elución se analizaron mediante hexosamina y mediante dosis de proteína. Las fracciones de interés se reunieron y se filtraron en un Sterivex de 0,22 µm.

Los conjugados resultantes tienen una razón final de TT/PS (p/p) de 2,18 (TT-SH) y 2,24 (TT-LC-SH).

#### Tiolación de dPNAG

25 Se añadieron 11,6 mg de DTT (1,4-ditiotreitol, Boehringer Mannheim, PM: 154,24) a 16,5 mg de dPNAG-SPDP. Tras 2 h a temperatura ambiente, la liberación de piridina-2-tiona se siguió mediante su absorbancia característica a 343 nm. Se purificó el PS tiolado del exceso de DTT mediante filtración en gel (Toyopearl HW40F) y después se concentró hasta 860 µl en Amicon Ultra 10000 MWCO.

#### dPNAG-SH + TT-SPDP (dPNAG-TT017)

Se llevó a cabo el acoplamiento a temperatura ambiente en agitación continua y con una razón inicial de TT/PS (p/p) de 1,7/1.

30 Se mezclaron dPNAG-SH y TT-SPDP con el fin de obtener una concentración final de PS de 7,73 mg/ml y una concentración final de proteína de 13,3 mg/ml. Tras 90 min, los grupos sulfhidrilo que no habían reaccionado se extinguieron mediante adición de 2-yodoacetamida (Merck).

Después se aclaró el conjugado usando un filtro Minisart de 5 µm y se inyectó en Sephacryl S300HR (XK16/100). La elución se realizó en NaCl 200 mM con una velocidad de flujo fijada en 30 ml/h.

35 Las fracciones de elución se analizan mediante hexosamina y mediante dosis de proteína. Las fracciones de interés se reunieron y se filtraron en un Sterivex de 0,22 µm.

El conjugado resultante tiene una razón final de TT/PS (p/p) de 2,74.

### **Ejemplo 8: Formulación**

#### **Composiciones adyuvantes**

40 Se inocularon los conjugados con y sin adición de adyuvante A, que tiene la siguiente composición:

#### **Composición del Adyuvante A**

##### **Cualitativa-Cuantitativa (por dosis de 0,5 ml)**

Liposomas:

45 - DOPC, 1 mg  
- colesterol, 0,25 mg

3DMPL, 50 µg

QS21, 50 µg

Tampón KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 3,124 mg

Tampón Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0,290 mg

NaCl, 2,922 mg  
 (100 mM)  
 API c.s.p., 0,5 ml de disolvente  
 pH 6,1  
 5 1. Concentración total de PO<sub>4</sub> = 50 mM

### Ejemplo 9

#### Experimentos con animales.

Se obtienen ratones CD-1 hembra, de 8 a 10 semanas de edad, de los Laboratorios Charles River, Kingston, Mass. Para los estudios de letalidad, se expusieron por vía intraperitoneal (i.p.) cinco grupos de 9 a 11 ratones CD-1 con diluciones seriadas de *S. aureus* en placas CSA. Los tamaños de los inóculos oscilaron desde ~10<sup>10</sup> a 10<sup>8</sup> UFC/ratón. Se evaluó la mortalidad diariamente durante 40 días. Se estimaron las dosis letales del 50 % (DL<sub>50</sub>) usando un modelo de probabilidad de la relación dosis-respuesta. La hipótesis nula de las DL<sub>50</sub> comunes se sometió a prueba mediante la prueba del cociente de probabilidades. La bacteriemia subletal se inició mediante la exposición de grupos de 8 a 20 ratones por vía intravenosa (i.v.) ~ 2 x 10<sup>6</sup> UFC/ratón o por vía i.p. con ~ 2 x 10<sup>7</sup> UFC/ratón. Tras la inoculación se extrajo sangre de la cola a grupos separados de animales en tiempos especificados y se estimaron los niveles de bacteriemia mediante recuento de placa cuantitativa llevado a cabo por duplicado en placas con agar de soja con tripsina con un 5 % de sangre de oveja (Becton Dickinson Microbiology Systems). Se determinó la significación estadística con la modificación de Welch de la prueba de la t de Student para datos no apareados.

### Ejemplo 10

#### Inmunogenicidad de los conjugados PS8-TT y dPNAG-TT de *S. aureus*

Se inocularon por vía subcutánea grupos de 30 ratones con un conjugado PS8-TT de *S. aureus* a una dosis de sacárido de 3 µg, o bien sin adyuvante o combinado con adyuvante A, los días 0, 14, 28 y 42. En el día 0, los ratones recibieron una primera dosis de sacárido que incluyó entre 0,001 y 0,013 µg. Las tres inmunizaciones adicionales se realizaron con una dosis de 0,3 µg en solución salina. En el día 55 se recogió el suero de los ratones y cada muestra de suero se sometió a la prueba de ELISA para evaluar la respuesta inmunitaria frente a PS8. Se usaron grupos de 10 ratones en los grupos control y se inocularon éstos con o bien solución salina o bien con solución salina que contenía el adyuvante A.

El PS8 purificado se recubrió a 2 µg/ml en solución salina tamponada con fosfato (PBS) en placas de microtítulo de unión elevada (Nunc Maxisorp) toda la noche a 4 °C. Las placas se bloquearon con PBS-BSA al 1 % durante 30 min a temperatura ambiente con agitación. Los antisueros de los ratones se diluyeron 1/100 previamente, después se obtuvieron diluciones adicionales por duplicado en microplacas que se incubaron a 37 °C durante 1 hora. Tras el lavado, se detectó el anticuerpo murino enlazado usando una IgG (H+L) de cabra anti-ratón affiniPure conjugada con peroxidasa de Jackson ImmunoLaboratories Inc. (ref: 115-035-003) diluido 1:5000 en PBS-tween al 0,05 %. Los anticuerpos de detección se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente con agitación. Se desarrolló el color usando 4 mg de OPD (Sigma) + 5 µl de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> por 10 ml de tampón citrato 0,1 M pH 4,5 durante 15 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con 50 µl de HCl, y se leyó la densidad óptica a 490 nm en relación a 650 nm.

Los resultados se expresaron en títulos de punto medio y se calculó la GMT para las 30 muestras (10 para controles). Los resultados se muestran en la siguiente tabla 14.

Tabla 14

Conjugado	Título anti-PS8 (GMT) No adsorbido	Título anti-PS8 (GMT) Adyuvante A
SA08-TT011	4714	2109
SA08-TT015	2806	5631
SA08-TT017	3770	4396
SA08-TT018	5349	4748
Control	50	50

Se inocularon subcutáneamente grupos de 30 ratones con conjugados de dPNAG-TT de *S. aureus* (que contenían dPNAG que está N-acetilado entre un 10 % y un 30 %) a una dosis de sacárido de 0,3 µg en NaCl 200 mM, o bien sin adyuvante o bien combinado con adyuvante A. Los ratones recibieron tres inoculaciones en los días 0, 14 y 28. En el día 41 o 42 se recogió el suero de los ratones y cada muestra de suero se sometió a la prueba de ELISA para evaluar la respuesta inmunitaria frente a PNAG. Se usaron grupos de 10 ratones en los grupos control y se inocularon éstos con solución salina o con adyuvante solo.

**ELISA anti-PNAG**

Se recubrieron placas de microtítulo de unión elevada (Nunc Maxisorp) con PNAG purificada (2,5 µg/ml) mezclada con HSA metilada (2,5 µg/ml) diluida en solución salina tamponada con fosfato (PBS) toda la noche a 4 °C.

5 Se bloquearon las placas con PBS-BSA al 1 %, 30 min a t. a. con agitación. Los antisueros de los ratones se diluyeron 1/100 previamente, después se obtuvieron diluciones adicionales por duplicado en microplacas y se incubaron a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora. Tras el lavado, se detectó el anticuerpo murino enlazado usando una IgG (H+L) de cabra anti-ratón affiniPure conjugada con peroxidasa de Jackson ImmunoLaboratories Inc. (ref: 115-035-003) diluido 1:5000 en PBS-tween al 0,05 %. Los anticuerpos de detección se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente con agitación. Se desarrolló el color usando 4 mg de OPD (Sigma) + 5 µl de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> por 10 ml de tampón citrato 0,1 M pH 4,5 durante 15 minutos en oscuridad a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con 50 µl de HCl, y se leyó la densidad óptica a 490 nm en relación a 650 nm.

Se calculó la GMT en los títulos de punto medio de las 30 muestras (10 para los controles).

Tabla 15

Conjugado	GMT anti-PNAG No adsorbido	GMT anti-PNAG Adyuvante A
dPNAG-TT010	1371	28465
dPNAG-TT011	1133	40899
dPNAG-TT019	425	13429
dPNAG-TT020	656	10080
dPNAG-TT014	342	9806
dPNAG-TT017	203	8094
dPNAG-TT012	398	40509
dPNAG-TT016	719	7937
Control	50	50

15 **Ejemplo 11: Inmunogenicidad de los conjugados PS\*-TT obtenidos mediante el procedimiento CDAP**

Resultados

Tabla 16

Conjugado	GMT anti-PS8 tras tres inoculaciones en ratones	GMT anti-PS8 tras dos inoculaciones en ratones
SAPS8-TT-04 Specol	207068	41326
SAPS8-TT-04 Adyuvante A	47405	15577
SAPS8-TT-04 AIPO4	7380	4510
Specol	50	
Adyuvante A	50	
AIPO4	50	

**Ejemplo 12**

20 **Ensayo de opsonofagocitosis.**

La muerte opsonofagocitósica de *S aureus in vitro* mediante leucocitos polimorfonucleares humanos (PMN) se llevó a cabo tal como se describe en Xu y col, 1992 Infect. Immun. 60; 1358. Los PMN humanos se preparan a partir de sangre heparinizada mediante sedimentación en dextrano T-250 al 3 %. La mezcla de reacción (1 ml) contiene ~ 10<sup>6</sup> PMN en medio RPMI 1640 complementado con suero bovino fetal inactivado por calor al 10 %, ~ 10<sup>8</sup> UFC de *S. aureus*, y 0,1 ml del suero de prueba o la preparación de IgG. Se usaron conejos hiperinmunizados como control positivo y se usó 0,1 ml de suero de conejo no inmunizado como fuente completa de muestras de IgG. La mezcla de reacción se incubó a 37°C y las muestras bacterianas se transfirieron en agua a 0, 60, y 120 min y seguidamente se diluyeron, se extendieron en placas de agar de soja con tripsina y se incubaron a 37°C para el recuento bacteriano tras la incubación durante toda la noche.

30

**Ejemplo 13****Inmunogenicidad de proteínas de estafilococos en ratones y conejos**

Los animales se inmunizaron con proteínas de estafilococos purificadas para generar sueros híper-inmunes. Los ratones se inmunizaron tres veces (días 0, 14 y 28) con 10 µg de cada proteína adyuvantada en Specol. Los conejos se inmunizaron tres veces (días 0, 21 y 42) con 20 µg de cada proteína adyuvantada en Specol. Los sueros inmunes se recogieron y se evaluaron en ELISA anti-proteínas y anti-células enteras muertas.

**ELISA anti-proteínas:**

La proteína purificada se recubrió a 1 µg/ml en solución salina tamponada con fosfato (PBS) en placas de microtítulo de unión elevada (Nunc Maxisorp) toda la noche a 4 °C. Las placas se bloquearon con PBS-BSA al 1 % durante 30 min a temperatura ambiente con agitación. Las muestras de ensayo se diluyeron después 1/1000 y se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora con agitación. Tras el lavado, se detectó el anticuerpo murino enlazado o de conejo usando una IgG (H+L) de cabra anti-ratón affiniPure conjugada con peroxidasa de Jackson ImmunoLaboratories Inc. (ref: 115-035-003) o una IgG (H+L) de cabra anti-conejo affiniPure (ref: 11-035-003) diluido 1:5000 en PBS-tween al 0,05 %. Los anticuerpos de detección se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente con agitación. Se desarrolló el color usando 4 mg de OPD (Sigma) + 5 µl de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> por 10 ml de tampón citrato 0,1 M pH 4,5 durante 15 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con 50 µl de HCl, y se leyó la densidad óptica a 490 nm en relación a 650 nm. La D.O. para una dilución 1/1000 de Post III se comparó con la D.O. obtenida con la misma dilución de sueros pre-inmunes.

Los resultados generados con sueros de ratón y de conejo se presentan en la Figura 5. Se observó una buena seroconversión contra cada antígeno. La evaluación de los sueros dirigidos contra SBI se deterioró debido a la actividad de unión a Ig de esta proteína.

**ELISA anti-células enteras muertas:**

Las células muertas enteras (inactivadas con calor o formaldehído) de *S. aureus* tipo 5 y 8 o de *S. epidermidis* cepa Hay se recubrieron a 20 µg/ml en solución salina tamponada con fosfato (PBS) en placas de microtítulo de unión elevada (Nunc Maxisorp) toda la noche a 4 °C con evaporación. Las placas se bloquearon con PBS-BSA al 1 % durante 30 min a temperatura ambiente con agitación. La Proteína A se neutralizó mediante la adición de 10 µg/ml de pollo anti-proteína A Affinity Purified (ICL ref: CPA-65A-2) diluido en PBS-tween al 0,05 % seguido de incubación durante 1 hora a temperatura ambiente. Las muestras de ensayo se diluyeron después dos veces en la microplaca en PBS al 0,05 % a partir de una dilución de partida a 1/10 y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente con agitación. Tras el lavado, se detectó el anticuerpo murino enlazado o de conejo usando una IgG (H+L) de cabra anti-ratón affiniPure conjugada con peroxidasa de Jackson ImmunoLaboratories Inc. (ref: 115-035-003) o una IgG (H+L) de cabra anti-conejo affiniPure (ref: 11-035-003) diluido 1:5000 en PBS-tween al 0,05 %. Estos anticuerpos de detección se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente con agitación. Se desarrolló el color usando 4 mg de OPD (Sigma) + 5 µl de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> por 10 ml de tampón citrato 0,1 M pH 4,5 durante 15 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con 50 µl de HCl, y se leyó la densidad óptica a 490 nm en relación a 650 nm.

Nótese que los niveles de expresión de las proteínas en los estafilococos variarán dependiendo de las condiciones de cultivo. Por lo tanto un resultado negativo puede reflejar la elección de las condiciones de cultivo incorrectas en lugar de una carencia de inmunogenicidad.

Los resultados usando sueros de ratón se muestran en la Tabla 17 y algunos de los gráficos se muestran en la figura 6. Se observa un reconocimiento débil de la cepa 5 de *S. aureus* con sueros dirigidos contra SdrC, FnbpA, Ebh, Sbi e IsaA. El reconocimiento de la cepa 8 de *S. aureus* solo se observa con el suero dirigido contra Sbi. El reconocimiento débil *S. epidermidis* Hay se observa con los sueros dirigidos contra amidasa Atl, MRPII, IsdA, IsaA, Ebh, Aaa y Sbi.

Una selección de resultados generados usando sueros de conejo se muestran en la figura 7 y se resumen en la Tabla 18. Se observó un reconocimiento muy bueno de las tres cepas con IsaA e IsdB. Se observó un reconocimiento débil de las tres cepas con HarA aunque los animales solamente recibieron una inyección en lugar de las tres inyecciones usadas para las otras proteínas.

**Tabla 17**

Nombre de la proteína	Reacciona en Sa5	Reacciona en SA8	Reacciona en SE Hay
IsaA	(+)	(+)	(+)
ClfA	-	(+)	(+)
Amidasa Atl	-	-	++
SdrG	-	-	-

(continuación)

Nombre de la proteína	Reacciona en Sa5	Reacciona en SA8	Reacciona en SE Hay
Glucosamidasa	-	-	-
IsdA	-	-	++
Toxina alfa	-	-	-
SrdC	++	(+)	-
Ebh	+	-	+
AaA	-	-	++
MRPII	-	-	++
Sbi	++	++	+++
FnbpA	+	+	(+)

Tabla 18

Nombre de la proteína	Reacciona en Sa5	Reacciona en SA8	Reacciona en SE Hay
IsaA	+++	+++	+++
ClfA	+	++	++
Amidasa Atl	-	++	+
IsdB	+++	+++	+++
SdrG	+	+	+
Glucosamidasa	-	-	-
HarA (1 inyecc.)	+	+	+
IsdA	-	-	-
Toxina alfa	-	-	+
SrdC	-	-	-
Ebh	-	+	-
AaA	-	-	-
MRPII	-	-	++
Sbi	-	+++	-
FnbpA	-	++	++

5 **Ejemplo 14**

**Efectividad de combinaciones de proteínas de estafilococos en un modelo de colonización nasal.**

Se inocularon quince grupos de tres ratas de algodón con combinaciones de ocho antígenos de estafilococos y cinco ratas de algodón que actuaron como controles se trataron sin antígeno. Estos dieciséis grupos son como sigue:

- Grupo 1 - Atl-glucosamina, Atl-amidasa, AAA, toxina alfa, SdrC, SdrG, Ebh, Sbi
- 10 Grupo 2 - Atl-glucosamina, Atl-amidasa, IsdA, IsdB, ClfA, SdrC, Ebh, FnbpA
- Grupo 3 - Atl-glucosamina, Atl-amidasa, HarA, IsdA, MRPII, IsdB, AAA, toxina alfa
- Grupo 4 - Atl-glucosamina, HarA, IsdA, AAA, ClfA, IsaA, Ebh, Sbi
- Grupo 5 - HarA, MRPII, AAA, toxina alfa, ClfA, SdrC, Ebh, FnbpA
- Grupo 6 - IsdA, IsdB, AAA, toxina alfa, ClfA, SdrG, Sbi, FnbpA
- 15 Grupo 7 - Atl-aminidasa, IsdA, MRPII, AAA, IsaA, SdrG, Ebh, FnbpA
- Grupo 8 - Control
- Grupo 9 - Atl-glucosamina, IsdA, MRPII, toxina alfa, IsaA, SdrC, Sbi, FnbpA

Grupo 10 - Atl-glucosamina, MRPII, IsdB, AAA, ClfA, IsaA, SdrC, SdrG

Grupo 11- Atl-amidasa, MRPII, IsdB, toxina alfa, ClfA, IsaA, Ebh, Sbi

Grupo 12 - Atl-glucosamina, HarA, IsdB, toxina alfa, IsaA, SdrG, Ebh, FnbpA

Grupo 13 - Atl-amidasa, HarA, IsdB, AAA, IsaA, SdrC, Sbi, FnbpA

5 Grupo 14 - Atl-glucosamina, Atl-amidasa, HarA, MRPII, ClfA, SdrG, Sbi, FnbpA

Grupo 15 - Atl-amidasa, HarA, IsdA, toxina alfa, ClfA, IsaA, SdfC, SdrG

Grupo 16 - HarA, IsdA, MRPII, IsdB, SdrC, SdrG, Ebh, Sbi

10 Cada mezcla de antígenos contenía 3 µg de cada antígeno mezclados con un adyuvante hecho de liposomas que contienen MPL y QS21. Las ratas de algodón se inocularon tres veces los días 1, 14 y 28 del experimento. Dos semanas después de la inoculación, la efectividad de las inmunizaciones se evaluó usando un ensayo de colonización nasal como se describe en Kokai-Kun y col (2003) Antimicrob.Agents.Chemother. 47; 1589-1597.

15 El análisis de regresión lineal múltiple clásico se llevó a cabo en los datos usando el software "Design Expert 6". La presencia de un antígeno se codificó como +1 y la ausencia de un antígeno por -1. Usando la ecuación del modelo fue posible determinar qué antígenos eran los antígenos clave que producían una gran disminución en el número de colonias por nariz.

Resultados

20 Los resultados del ensayo de colonización nasal se muestran en la Tabla 19. El grupo control tenía una media log UFC/nariz de 3,51335 y se pudo ver una disminución en la colonización nasal para todos los grupos de ratas de algodón inoculadas con proteínas de estafilococos. Los grupos 4, 9 y 13 mostraron la mayor disminución en la colonización nasal con una disminución de más de 2 logs en UFC/nariz. Los grupos 12 y 16 también dieron buenos resultados, mostrando una disminución de aproximadamente 2 logs en UFC/nariz.

**Tabla 19**

Grupo	Log UFC/nariz medio observado	Log UFC/nariz predicho
1	1,77527	2,03560
2	2,90435	2,52684
3	1,96556	2,23033
4	1,27748	1,21872
5	1,67304	1,93128
6	2,79745	2,98193
7	2,21481	2,30705
8	3,51355	3,47317
9	1,22480	1,44080
10	2,03085	1,93204
11	2,02522	1,81581
12	1,53402	1,70996
13	1,36063	1,49100
14	2,31201	1,73909
15	2,22979	1,98223
16	1,58109	1,44004

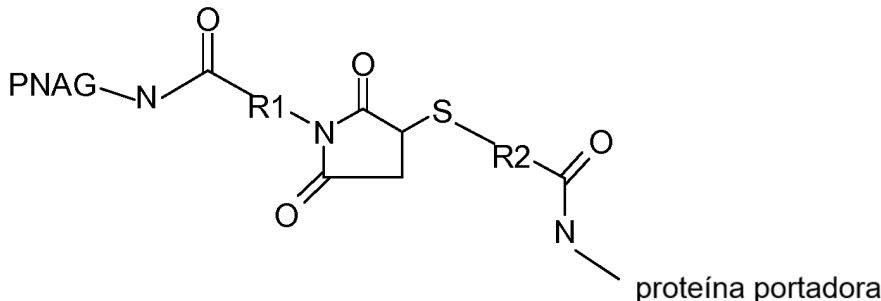
25 La contribución de antígenos específicos dentro de la mezcla de antígenos se calculó usando un análisis de regresión múltiple de los datos de colonización nasal. El modelo final contiene los siete mejores antígenos. Los resultados para estos antígenos se muestran en la Tabla 20. Dentro del contexto de la mezcla de proteínas, la inclusión de HarA dio la mejor disminución de la colonización nasal, seguido de IsaA, Sbi, SdrC, autolisina-glucosamina, MRPII y Ebh.

Tabla 20 Efectos en la diferencia de log UFC/nariz y relación de UFC/nariz para los siete mejores antígenos en el modelo y los p-valores correspondientes.

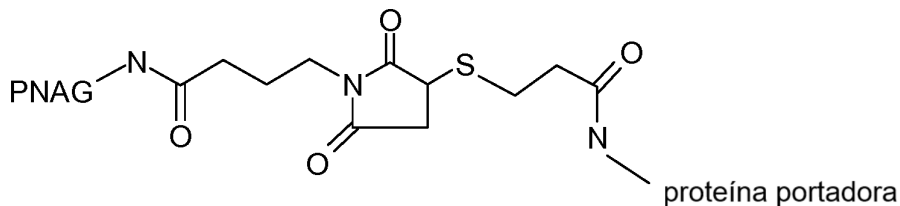
antígeno	prob >F	Efecto estimado	Relación de reducción	Efecto acumulativo	Relación acumulativa
HarA	0,033	-0,596	3,9	-0,596	3,9
IsaA	0,046	-0,558	3,6	-1,154	14,3
Sbi	0,077	-0,491	3,1	-1,645	44,2
SdrC	0,22	-0,337	2,2	-1,982	96,0
Atl-glucos	0,238	-0,324	2,1	-2,306	202,2
MRPII	0,239	-0,323	2,1	-2,629	425,3
Ebh	0,297	-0,286	1,9	-2,914	821,0

REIVINDICACIONES

1. Una composición inmunogénica que comprende PNAG de estafilococos que está N-acetilada en menos del 40 % en la que la PNAG está conjugada con una proteína portadora mediante un enlazador unido a un grupo amina en la PNAG para formar un conjugado de PNAG en la que el conjugado de PNAG tiene la estructura



- 5 en la que R1 es alquilo C1-C6 y R2 es alquilo C2-C6.
2. La composición inmunogénica de la reivindicación 1, que comprende un polisacárido u oligosacárido capsular de Tipo 8 de *S. aureus*.
- 10 3. La composición inmunogénica de la reivindicación 1 o 2, que comprende un polisacárido u oligosacárido capsular de Tipo 5 de *S. aureus*.
4. La composición inmunogénica de la reivindicación 1, 2 o 3, en la que el enlazador está unido a un grupo amina en la proteína portadora.
5. La composición inmunogénica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el enlazador tiene entre 0,1 y 2,0 nm de longitud.
- 15 6. La composición inmunogénica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que el enlazador contiene un átomo de azufre.
7. La composición inmunogénica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el enlazador contiene un grupo maleimida.
8. La composición inmunogénica de la reivindicación 6, en la que el enlazador contiene un enlace disulfuro.
- 20 9. La composición inmunogénica de la reivindicación 7, en la que el grupo maleimida está enlazado a un átomo de azufre.
10. La composición inmunogénica de la reivindicación 1, en la que el conjugado de PNAG tiene la estructura



- 25 11. La composición inmunogénica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en la que la proteína portadora comprende una proteína de estafilococos o fragmento de la misma seleccionada del grupo que consiste en el receptor de laminina, la proteína de unión a saliva/MntC/SitC, EbhA, EbhB, proteína de unión a elastina (EbpS), EFB (FIB), SBI, Proteína A, autolisina, ClfA, SdrC, SdrD, SdrE, SdrG, SdrH, lipasa GehD, SasA, SasB, SasC, SasD, SasF, SasK, FnbA, FnbB, Cna, ClfB, FbpA, Npasa, IsaA/PisA, SsaA, EPB, SSP-1, SSP-2, HBP, proteína de unión a vitronectina, proteína de unión a fibrinógeno, coagulasa, Fig, MAP, transportador inmunodominante ABC, IsdA, IsdB, IsdC, transportador de Mg<sup>2+</sup>, transportador ABC Ni y SitC, toxina alfa (Hla), mutante H35R de toxina alfa y proteína activadora de ARN III (RAP).
- 30 12. La composición inmunogénica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en la que la proteína portadora se selecciona del grupo que consiste en toxoide tetánico, toxoide diftérico, CRM197, proteína D de *Haemophilus influenzae*, exoproteína A de *Pseudomonas aeruginosa*, neumolisina de neumococos y toxoide alfa.
- 35 13. Una vacuna que comprende la composición inmunogénica de las reivindicaciones 1-12 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.



14. Un procedimiento de fabricación de una vacuna que comprende las etapas de mezclar antígenos para obtener la composición inmunogénica de las reivindicaciones 1-12 y añadir un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15. Un uso de la composición inmunogénica de las reivindicaciones 1-12 en la fabricación de una vacuna para el tratamiento o la prevención de la infección por estafilococos.

Figura 1

**SEQ ID NO:1 Secuencia polipeptídica**

MLQVTDVSLRFGDRKLFEDVNIKFTBEGNCYGLIGANGAGKSTFLKILSGELDSQTGHVSLGKNERLAVLKQDHYAYEDER  
 VLDVVIKGBHERLYEVMKEKDEIYMKPDFSDEDGIRAAELEGFEFAEMNGWNAEADAANLLSGLGIDPTLHDKKMAELENNO  
 KIKVLLAQSLFGEPPVLLLEDEPTNGLDIPAIISWLEDFLINFDNTVIIVSHDRHFLNNVCTHIADLDFGKIKVYVGNDFW  
 YQSSQLAQKMAQEONKKKEBKMKELQDFIARFSANASKSKQATSRRKKQLEKIELDDIQSSRRYPFVKFTPEREIGNDLL  
 IVQNLKSIDGEKVLNVSFTMNPNDKAILIGDSEIAKTLLKILAGEMEPDEGSFKWGVTTSLSYFPKDNSEFFEGVNM  
 NLVDWLRQYAPEDEQTEFLRGLRMLFSGEEVKKKASVLSGGEKVRCLMSKMMLSSANVLLLEDEPTNHLDESITAVN  
 DGLKSPKGSIIFTSYDFEFINTIANRVIDLNKQGGVSKPIPYBEYLQBIGVLK

**SEQ ID NO:2 Secuencia polipeptídica**

MLQVTDVSLRFGDRKLFEDVNIKFTBEGNCYGLIGANGAGKSTFLKILSGEIDSQTGHVSLGKDERLAVLKQDHFAYEDER  
 VLDVVIKGBHERLYQVMKEKDEIYMKPDFSDEDGIRAAELEGFEFAEMNGWNAEADAANLLSGLGIEPDLHDKNMSELENNO  
 KVKVLLAQSLFGDPVLLLEDEPTNGLDIPAIISWLEDFLINFENTVIIVSHDRHFLNNVCTHIADLDFGKIKLYVGNDFW  
 YQSSQLAQKMAQEONKKKEBKMKELQDFIARFSANASKSKQATSRRKKQLEKIELDDIQSSRRYPYVVKFTPEREIGNDLL  
 TVENLSKSIDGEKVLNVSFTMNPNDKAILVGDSEIAKTLLKILAGEMEPDEGTFKWGVTTSLSYFPKDNSEFFDGVDM  
 NLVEWLRQYAPEDEQTEFLRGLRMLFSGEEVKKKASVLSGGEKVRCLMSKMMLSSANVLLLEDEPTNHLDESITAVN  
 DGLKSPKGSIIFTSYDFEFINTIANRVIDLNQAGALSKEVPYBEYLQBIGVLQNN

**SEQ ID NO:3 Secuencia polipeptídica**

MPIITDVYAREVLDSRGNPTVEVEVLTEGAFGRALVPSGASTGEHEAVELRDGDKSRYLGKGVTKAVENVNEIIAPEII  
 EGFESVLDQVSIKMMIALDGTNKGKLGANAILGVSIAVARAAADLLGQPLYKYLGGFNGKQLPVPMMNIVNGGSHSDA  
 PIAFQEFMILPVGATTFKESLRWGTEIFHNLSILSKRGLTAVGDEGGFAPKPEGTEDEVETIIQAI EAAGYKPGEEV  
 LGFDCASSEFYENGVDYKFEGEHGAKRTAAEQVDYLEQLVDKYP I I T I EDGMDENDWDGWKQLTERIGDRVQLVGDDL  
 FVTNTEILAKGIENGIGNSILIKVNQIGTLTETFDAIEMAQKAGYTAVVSHRSGETEDTTIADI AVATNAGQIKTGSLSR  
 TDRIAKYNQLLRIEDEL FET  
 AKYDGIKSFYNLDK

**SEQ ID NO:4 Secuencia polipeptídica**

MPIITDVYAREVLDSRGNPTVEVEVLTEGAFGRALVPSGASTGEHEAVELRDGDKSRYLGKGVTKAVENVNEMIAPEIV  
 EGFESVLDQVSIKMMIQLDGTNKGKLGANAILGVSIAVARAAADLLGQPLYKYLGGFNGKQLPVPMMNIVNGGSHSDA  
 PIAFQEFMILPVGAEFKESLRWGAEIFHNLSILSERGLTAVGDEGGFAPRFEGETEDEVETIIKAI EKAGYKPGEDVF  
 LGFDCASSEFYENGVDYKFEGEHGAKRSAAEQVDYLEELIGKYP I I T I EDGMDENDWEGWKQLTDRIGDKVQLVGDDL  
 FVTNTEILSKGIEQIGNSILIKVNQIGTLTETFDAIEMAQKAGYTAVVSHRSGETEDTTIADI AVATNAGQIKTGSLSR  
 TDRIAKYNQLLRIEDELYETAKFEGIKSFYNLDK

**SEQ ID NO:5 Secuencia polipeptídica**

MKKIVTATIATAGLATIAFAGHDAQAAEQNNNGYNSNDAQSYSYTYTIDAQGNHYHTWTGNWNPSQLTQNNNTYNNYNT  
 YSYNNASYNNTYNSYQYNNYTNNSQTATNNYTTGGSGASYSTSNVHVTTTAAAPSSNGRSISNGYASGNLYTSGQCT  
 YVVFDRVGGKIGSTWGNASWANAAAASSGYTVNNTPKVGAIMQTTQGYGHVAYVEGVNSNGSVRVSEMNYPGHGAGVVT  
 RTISANQAGSYNFIH

**SEQ ID NO:6 Secuencia polipeptídica**

MKKIATATIATAGFATIAIASGNQAHASEQDNYGYNPNPDSYSYTYTIDAQGNHYHTWKGNWHPSQLNQDNGYSSYYY  
 NGYNNYNNYNGYSYNNYSRYNNYSNNQSYNNYNNYSYNTNSYRTGGLGASYSTSSNNVQVTTTMAPSSNGRSISSGYT  
 SGRNLYTSGQCTYVVFDRVGGKIGSTWGNASWANAAAARAGYTVNNTPKAGAIMQTTQGAYGHVAYVESVNSNGSVRVSE  
 MNYGYGPGVVTSTRTISASQAAGYNFIH

**SEQ ID NO:7 Secuencia polipeptídica**

MKKIATATIATAGLATIAFAHHAQAAEQNNNGYNNPNPDSYSYTYTIDAEGNYHTWKGNWSPDRVNTSYNNYNNYNNY  
 YGYNNYSYNNYSYNNYNNYQSNNTQSRTTQPTGGLGASYSTSSSNVHVTTTAPSSNGVLSNARSAGNLYTSGQ  
 CTYVVFDRVGGKIGSTWGNANWANAAAARSGYTVNNSPAKGA I LQTSQGAYGHVAYVEGVNSNGSIRVSEMNYPGHGAGV

TSRTISASQAASYNYIH

**SEQ ID NO:8 Secuencia polipeptidica**

MKKLVPLLLALLLVAACGTGGKQSSDKSNGKLVVTTNSILYDMAKNVGGDNVDIHSIVPVGQDPHEYEKPKDKIKKLT  
DADVILYNGLNLETGNGWFEKALEQAGKSLKDKKVIKAVSKDVKPIYLNAGEEGNKDKQDPHAWLSLNDGIKYVKTIQQTFI  
DNDKKHKADYEKQGNKYIAQLEKLNDSKDKFNIPKEQRAMITSEGAPKYFSKQYGITPGYIWEINTEKQGTPEQMRQA  
IEFVKKHKLKHLVETSVDKKAMESLSEETKKDIFGEVYTD SIGKEGKTKGDSYKMMKSN IETVHGSMK

**SEQ ID NO:9 Secuencia polipeptidica**

MKKILALAI AFLII LAACGNHNSHEHHSHEGKLVVTTNSILYDMVCRVGGNKVDVHSIVPVGQDPHEYEKPKDKIKALT  
DADVVFYNGLNLETGNGWFEKALDQAGKSTKDKNVI AASN NVKPIYLNAGEEGNKDKQDPHAWLSLENGIKYVKTIQKSL  
EHHDKDKSTYKQGNAYISKLEELNKDSKNKFDDIPKNQRAMMTSEGAPKYFAQQFDVKPGYIWEINTEKQGT PGQMKQA  
IKFVKDNHLKHLVETSVDKKAMQSLSEETKKDIYGEVYTD SIGKEGKTKGDSYKMMKSN IDTIHGSMK

**SEQ ID NO:10 Secuencia polipeptidica**

MKKTIMASSLAVALGVTGYAAGTGHQAHAEEVNVDAQHLVLDLAHNHQDQLNAAPIKDGAYDIHFVKDGFQYNFTSNGTTW  
SWSYEAANGQTAGFSNVAGADYTTSYNQGSVDQSVSYNAQSSNSNVEAVSAPTYHNYSTSTSSSVRLSNGNTAGATGSS  
AAQIMAQRGTGVSASTWAAIIARESNGQVNAYNPSGASGLFQTMPGWGPTNTVDQQINA AVKAYKAQGLGAWGF

**SEQ ID NO:11 Secuencia polipeptidica**

MKKTVIAS TLAVSLGIAGYGLSGHEAHASETTNVDKAHLVLDLAQHNPEELNAKPVQAGAYDIHFVDNGYQYNFTSNGSEW  
SWSYAVAGSDADYTESSSNQEVSA NTQSSNTNVQAVSAPTSSESRSYSTSTTSYSAPSHNYSSHSSSVRLSNGNTAGSVG  
SYAAAQMAARTGVSASTWEHIIARESNGQLHARNASGAAGL FQTMPGWGSGTGSVNDQINAAYKAYKAQGLSAWGM

**SEQ ID NO:12 Secuencia polipeptidica**

MNYRDKIQKFSIRKYTVGTFSTVIATLVFLGFNTSQAHAAETNQPASVVKQKQSSNNEQ TENRESQVQNSQNSQNSQSL  
ATHENEQPNNSQANLVNQKVAQSSTTND EQPASQNVNTKKDSATAATTQPDKEESKHKQNESQSANKNGNDNRAAHVENH  
EANVVTASDSSDNGNVQHDRNELQAFDANYHDYRFDRENADSGTFNYVKGIFDKINTLLGSNDP INNKDLQLAYKELE  
QAVAILRTMPQRQQT SRRSNRIQTRSVESRAAEPRSVSDYQANASSYVENANDGSGYPVGTYINASSK GAPYNLPPTPW  
NTLKASDSKEIALMTAKQTGDGYQWVIKFNKGHAPHQNMIFWFALPADQVPVGRD FVTVNSDGTNVQWSHGAGAGANKP  
LQOMWEYGVNDPDRSHDFKIRNRSGQVIYSWPTVHVYSLEDLSRASDYFSEAGATPATKAFGRQNF EYINGQKPAESPGV  
PKVYTFIQGDASYTISFKTQGPVNKLYYAAGGRALEYNQLFMYSQLYVESTQDHQQRNLNLRQVVRNRYRIGTTKRVE  
VSQGNVQTKKVL ESTNLNIDDFVDDPLSYVKTPSNKVLGFYPTNANTNAFRPGGVQELNEYQLS QLPDQKLEAARTRN  
PIRLMIGFDYPDGYGNSETLVVNLTVLPEIQHNKIFFKNDQTQNI AEKPFKQAGHPVFVYVYAGNQGNASVNLGGSVTS  
IQPLRINLTSNENFTDKDWQITGIPRTLHIENSTNRNARERNIELVGNLLPGDYFGTIRFGRKEQLFEIRVKPHTPTI  
TTTAEQLRGTALQKVPVNI SGIPLDPSALVYL VAPTNQT TNGGSEADQIPSGYTI LATGTPDGVHNTITIRPQDYVVFIP  
PVGKQIRAVVYVYKVVASNMNSAVTILPDDI PPTINN PVGINAKYYRGDEVNFTMGVSDRHS GIKNTTITTLPSGWTSNL  
TKSDNKNGSLAITGRVSMNQAFNSDITFKVSATDNVNTTND S QSKHVS IHVGKISEDAHP IVLGNT EKVVVVNPTAVSN  
DEKQSIITAFMKNQNI RGYLASTDPVTVDNNGNVTLHYRDSSTTL DATNVMTYEPVVKSEYQTANA AKTATVTIAKGO  
SFNIGDIKQYFTLSNGQAI PNGTFTNITS DRTIPTAQEV SQMNAGTQLYHIVASNAYHKDTEDFYISLKI VDVKQPEGDQ  
RVYRTSTYDLTTDEISKVKQAF INANRDVITLAEGDISVTNTPNGANVSTITVNI NKGR LTKSPASNLANMNF LRWVNP  
QDYTVWTNAKIANRPTDGGLSWSDDHKSLIYRYD ATLGTQITND I L TMLKATTTVPGLRNNITGNEKAQAEAGRPNY  
RTTGYSQSNATTDGQRQFTLNGQVIQILDI INPSNGYGGQPV TNSNTRANHSNSTVVNVN EPAANGAGAF TIDHVKSNS  
THNASDAVYKAQLYLTPYGPQYVEHLNONTGNTDAINIYFVPSDLVNPTISVGNYNH QVFSGETFTNTITANDNFGV  
QSVTVPNTSQITGTVDNNHQHVSATAPNVTSATS KTI NLLATDTS GNTATTSFNVTVKPLRDKYRVGTSSTAANPVR IAN  
ISNNATVSQADQTTI INSLTFTSNAPNRNYATASANEITSKTVSNVSR TGMNANVTVTVTHQDGTSTVTVPVKHVIPEI  
VAHSHYTVQODFPAGNGSSAADYFKLSNGSAIPDATITWVSGOAPNKDNTRIGEDITVTAHILIDGETTPIKTATYKV  
VRTVPKHFVETARGVLYPGVSDMYDAKQYVVKPVNNSWSTNAQHMFQPVGTYGPNKDVVGIS TRILIRVTYDNRQTEDLTI  
LSKVKPDPPIR IDANSVTYKAGL TNQEI KVN NVLNNSV KLFKADNTPLNVTNI THSGSFSSVTVSDALPNGGI KAKSSI  
SMNNVYTYTQDEHQVVTVTRNESVDSNDSASVTVTPQLQATTEGAVFIKGGDGFDFGHVERFIQNPPHGATVAWHDSPD  
TWKNTVGNTHKTA VVTLPSGQGTRNVEVPVKVYPVANAKAPSRDVKGQNLTHGTNAIDYITFPDNTNTNGITA AWANRQQ  
PNNQAGVQHLNVDVTPGISA AKRVPVTVNVYQFEPQOTYTTTTVGGTLASGTQASGYAHMQNASGLPTDGFYKWRD  
TTGTNDANNAAMNKPNTAQVNAKYDVIYNGHTFATSLPAKFVVKDVQPAKPTVTETAAGAITIAPGANQTVNTHAGNV  
TYADKLVIKRNGNVVTTFTRRNTSPWVKEASADNVGTIGVGTNNGITVAAGTFNPADTIQV VATQGSGETISDEQRSDDF  
TVVAPQPNQATTKI WQNGHIDI TPNNPSGHLINPTQAMD IAYTEKVGNGAEH SKTINNVVRGQNNQWTIANKPDYVTLDAQ  
TGKVTFNANTI KPNSSITITPKAGTGHVS SNNPSTLTAPA AHTVNTTEIVKDYGSNVTA AEINNAVQVANKRTATIKNCT  
AMPTNLAGGSTTTI PVTVTYNDGSTEEVQESI FTKADKRELI TAKNHLDDPVSTEGKKPGTITQYNNAMHNAQQQINTAK  
TEAQQVINNERATPQQVSDALTKVRAAQTKIDQAKALLONKEDNSQLVTSKNNLQSSVNVQVPS TAGMTQQS IDNYNAKKR  
EAETEITAAQRVIDNGDATAQQI SDEKHRVDNAL TALNQA KHLDTADTHALEQAVQQLNRTGTTTGKKPASITAYNNSIR

ALQSDLTSAKNSANA I IQKPI RTVQEVQSALTNVNRVNERLTQA INQLVPLADNSALRTAKTKLDEE INKSVTTDGMTQS  
 SIQAYENAKRAGQTETTNAQNV INNGDATDQQ IAAEKT KVEEKYNSLKQAIAGLTPDLAPLQTAQTQLONDIDQPTSTTG  
 MTSASVAAPNDKLSAARTKIQE IDRVLASHPDVATIRQNVTAANAAKTALDQARNGLTVDKAPLENAKNQLQHSIDTQTS  
 TTGMTQDS INAYNAKLTAARNKVVQ INQVLAGSPTVDQINTNTSAANQAKSDLDHARQALT PDKAPLQNAKTQLEQS INQ  
 PTDTTGMTTASLNAYNQKLQAARQKLT E INQVNLGNPTVQNI INDKVAEANQAKDQLNTRARQGLTLDRQPALTTLHGASNL  
 NQAQQNFTQQ INAAQNHALETIKSNI TALNTAMTKLKDSVADNNTIKSGQNYTDATPANKQAYDNAVNAAKGVIGETT  
 NPTMDVNTVNQKAASVKSTKDALDGOQNLQRAKTEATNAITHASDLNQAQKNALTQQVNSAQNVQAVNDIKQTTQSLNTA  
 MTGLKRGVANHNQVVQSDNYVNADTNKKNDYNNAYNHANDI INGNAQHPVITPSDVNNALSNVTSKEHALNGEAKLNAAK  
 QEANTALGHLNLLNNVQRQNLQSQINGAHQIDA VNTIKQ NATNLNSAMGNLRQAVADKQVVRTEYADADTAKQNAYS  
 AVSSAETI INQTANPTMSVDDVNRATS AVTTNKNALNGDEKLVQSKTDAARAIDALPHLNAQKADVSKINAASNIAGV  
 NTVKQQTDLNTAMGNLQGA INDEQTTLNSQNYQDATPSKKTAYTNAVQAAKDI LNKSNGQNKTKDQVTEAMNQVNSAKN  
 NLDGTRLLDQAKQTAKQQLNMTLHTTAQKTNLTNQ INSGTTVAGVHTVQSNANTLDQAMNTRQSI ANNDATKASEDYV  
 DANNDKQTAYNNAVAAAETI INANSNPEMNPSTITQKAEQVNSSKTALNGDENLATAKQNAKTYLNTLTSITDAQKNLI  
 SQISSATRVSGVDTVKQNAQHLDQAMANLQNG INNESQVKSSEKYRDADTNKQOEYDNAITAAKAILNKSTGPNTAQNAV  
 EAALQRVNTAKDALNGDAKLI AAQNAAKQHLGLTHITTAQRNDLTNQIS

**SEQ ID NO:13 Secuencia polipeptidica**

MGNLQTA INDKSGTLASQNFDADEQKRNAVYQAI SAAETILNKQTGPNTAKTAVEQALNNVNSAKHALNGTQNLNNAKQ  
 AAITA INGSALNQLKQKDALKAQANGAQRVSNANDVQRNATELNTAMGQLQHAIADKTNTLASSKYVNAADSTKQNAYTTK  
 VTNAEHI I SGTPTVVTT PSEVTAAANQVNSAKQELNGDERLRVAKQNAANTA IDALTQLNT PQKAKLKEQVGVQANRLEBQV  
 SVQTNQQLSNNAMKGLRDS IANETTVKASQNYTDASPNQSTYNSAVSNAKGI INQTNPTMDTSAITQATTQVNNAKNG  
 LNGAENLRNAQNTAKQNLNTLSHLTNNQKSAISSQIDRAGHVSEVTAAKNAATELNAQMGNLQAIHDQNTVQGVNPTD  
 ADKAKRDAYTNAVSR AETILNKTOGANTS KQDVEAAIQNVTS AKNALNGDQNVNTAKNAAKNALNNTS INNAQKRDLT  
 KIDQATTVAGVEAVSNTGTQLNTAMANLQNG INDKANTLASENYHDADSDKKTAYTQAVTNAENILNKNSGSNLDKAAVE  
 NALSQVNTAKGALNGNHNLEQA KSNANTTINGLQHLTTAQDKLQKQVQQAQNVAGVDTVKSSANTLNGAMGLTRNSIQD  
 NTATKNGQNYLDATERNKTYNNAVDSANGVINATSNPNMDANA INQIATQVSTSKNALDGTNLTQAKQATNAIDGAT  
 NLNKAQKDALKAQVTS AQRVANVTSIQQTANELNTAMGQLQHGIDDENATKQTKYRDAEQSKKTAYDQAVAAAKAILNK  
 QTGSNSDKAAVDRALQVVTSTKDALNGDAKLAEAKAAARQNLGTLNHI TNAQRTALEGQINQATTVDGVNTVKTNANTLD  
 GAMNSLQGA INDKDATLRNQNYLDADESKRNAYTQAVTAAEGLNKQTTGGNTSKADVDNALNAVTRAKAALNGAENLRNA  
 KTSATNTINGLPNLTQLQKDNLKHQVEQAQNVVGVNGVKDKGNTLNTAMGALRTSI QNDNTTKTSQNYLDASDSNKNNYN  
 TAVNNANGVINATSNPNMDANA INDMANQVNTT KAALNGAQNLAQAKTNATNT INNAQDLNQLKQKDALKTQVNNQRVSD  
 ANNVQHTATELNGAMTALKAAIADKERTKASGNYVADQEKQAYDSKVTAENI INGTPNATLTVNDVNSAASQVNAAK  
 TALNGDNNLRVAKEHANNTIDGLAQLNNVQKAKLKEQVQSATTLDGQVQTVKNSSQTLNTAMKGLRDS IANEATI KAGQNY  
 TDASPNNRNEYDSAVTAAKAI INQTSNPTMEPNTITQATSQVTTKEHALNGAQNLAQAKTTAKNNLNNLTS INNAQKDAL  
 TRNIDGATTVAGVNETAKATELNNAMHSLQNG INDETQTKQKYLDABPSKKSAYDQAVNAAKAILTKASGQNVDKAA  
 VEQALQVNSTKTALNGDALKNEAKAAAKQLGLTLTHINNAQRNALDNEITQATNVEGVNTVKAQQLDGMGQLETSI  
 RDKDFTLQSQNYQDADDAKRTAYSQAVNAATILNKTAGGNTPKADVERAMQAVTQANTALNGIQNLERAKQAANTAITN  
 ASDLNTKQKEALKAQVTSAGRVSAAANGVEHTATELNTAMTALKRAIADKADTKASGNYVNADANKQAYDEKVTAAEHIV  
 SGTPTPTLTPSDVTNAATQVNTAKTQLNGNHNLEVAQONANTAIDGLTSLNGPQKAKLKEQVQATTLPNVQTVRDNQAT  
 LNTAMKGLRDS IANEATI KAGQNYTDASQNKQNDYNNAVTAAKAIIGQTTSPSMIAQEINQAKDQVTAKQALNGQENLR  
 TAQTNAKQHLNGLSDLTNAQKDAKRQIEGATHVNEVTQAQNNADALNTAMTNLKNGIQDQNTIKQGVNFTDDEAKRNA  
 YTNAVTAQAEQILNKAQGPNTAKDGVETALQNVQRAKNELNQNVANAKTTAKNALNNTS INNAQKAALKSQIEGATTV  
 AGVNVSTMASSELNTAMSNLQRGINDEAATKAAQKYTEADRDQKQAYNDAVTAAKTLDDKTAGSNDNKVAVEQALQVNT  
 AKTALNGDARLNEAKNTAKQQLATMSHLTNAQKANLTEQIERGTTVAGVQGIQANAGTLNQAMNQLRQSIASKDATKSSE  
 DYQDANADLQNAYNDAVNTNAEGII SATNNPEMNPDTINQKASQVNSAKSALNGDEKLAAVKQTAQSDIGRLTDLNNAQRT  
 AANAQVQAPNLAAVTAAKNKATSLNTAMGNLKHALAEKDNTKRSVNYTDADQPKQQA YDTAVTQAEAITNANGSNANET  
 QVQAALNQLNQAKNDLNGDNKVAQAKETAKRALASYSNLNAQSTAA TSQIDNATTVADVTAAQNTANELNTAMGQLQNG  
 INDQNTVQQVNFDDADQGGKDAYTNAVTAQGI LDKANGQNMTKAQVEAALNQVTTAKNALNGDANVRQAKSDAKANLG  
 TLTHLNAQKQDLTSQIEGATTVNGVNSVKTAKQDLGAMQRLESAIANKQTKASENYIDADPTKKTAFDNTAQAESY  
 LNKDHGTNKDKQAVEQAIQSVTSTENALNGDANLQCAKTEATQAI DNLTQLNTPOKTALKQVNVAAQRVSGVTDLKNASAT  
 SLNNAMDQLKQAI GDHDTIVAGGNYTNASPDKQGAYTDA YNAAKNIVNGSPNVITNAADVTAAQTVRNVNAETSLNGDNTL  
 ATAKQKDALRQMTHLSDAQKQSI TGGIDSATQVTGVQSVKDNATNLNDNAMNQLRNS IANKDEVKASQPYVDADTDKQ  
 AYNTAVTSAENI INATSQPTLDP SAVTQAANQVNTNKALNGAQNLANKKQETTANINRLSHLNNQKQDLNTQVNTAPN  
 ISTVNQVKTABQLDQAMERLINGIQDKDQVKQSVNFTDADPEKQTA YNNAVTAAENI INQANGTNANQSQVEAALSTVT  
 TTKQALNGDRKVTDAKNNAQTLS TLDNLNNAQKGAVTGNINQAHTVAEVTQAIQTAQELNTAMGNLKNLNDKDTTLGS  
 QNFADADPEKNAYNEAVRNAENI LNKSTGTNVPKDQVEAAMNQVNTT KAALNGTQNLKAKQGHANTAIDGLSHLTNAQK  
 EALKQLVQOSTTVAEAQNEQKANNVDAAMD KLRQSIADNATTKQNYQNTDASPNKKDAYNNAVTTAQQIIDQTTNPSLD  
 PTVINQAAGQVSTSKNALNGNENLEAAKQATQSLGSLDNLNNAQKQAVTNQINGAHTVDEANQIKQNAQNLTAMGNL  
 QAIADKDATKAVNFTDADQAKQAYNTAVTNAENIISKANGNATQTEVBOAIQVNAAKQALNGNANVQAHAKDEATAL  
 INNSDLNQAQKDALKQVQVQNTAVAGVNVKQTAQELNNAQTQLKQSIADKEQTKADGNFNADSDKQNAVQAVAKAE  
 ALISGTPDVVVT PSEITAA LNKVTAQKNDLNGNTNLATAKQNVQHAIDQLPNLNAQQRDEYSKQITQATLVPNVNAIQQA

ATTLNDAMTQLKQGIANKAQIKGSENYHDADTDKQTA YDNAVTKABELLKQTTNPTMDPNTIQQALTKVNDTNQALNGNQ  
 KLADAKQDAKTTGLTDLHNDLDAQKQALTTQVEQAPDIATVNNVVKQNAQNLNNAMTNLNNALQDKTETLNS INFDTADQAK  
 KDDYTNVAVSHAEGLSKANGSNASQTEVEQAMQVRVNEAKQALNGNDNVQRAKDAKQVITNANDLNQAQKDALKQVQVDA  
 QTVANVNTIKQTAQDLNQAQMTQLKQGIADKQTKANGNFVNADTDKQNA YNNAVAHAHQIISGTPNANVD PQQVQAALQ  
 VNQAAGDLNGNHNLQVAKDNANTAIDQLPNLNQPKTALKDQVSHAELVTGVNAIKQNADALNNAMGTLKQQIQANSQVP  
 QSVDFQADQDKQAYNNAANQAQQIANGTPTPVLPADPTVTKAVTTMNAKDALNGDEKLAQAKQDALANLDTLRDLNQP  
 QRDALRNQINQAQALATVEQTKQNAQNVNTAMGNLQKQIANKDVTKASENYHDADVDKQTA YTNVAVSQAEGIINQTTNPT  
 LNPDDITRALTQVTDKNSLNGEAKLATEKQNAKDAVSGMTHLNDLDAQKQALKQIDQSPEIATVNVQVKQTATSLDQAMDQ  
 LSQAINDKQDILADGNLYNADPKQNAKQAVAKAEALLNKQSGTNEVQAQVESITNEVNAKQALNGNDNLANAKQQA  
 QQLANLTHLNDLDAQKQSFESQITQAPLVTDVTTINQKAQTLDHAMELLRNSVADNQTTLASEDYHDATAQRQNDYNKAVTA  
 ANNIINQTTSPMTNPDVNGATTQVNNTKVALDGDENLAAKQQAANNRLDQLDLHNNAAKQQLQSQITQSSDIAAVNGHK  
 QTABSLNTAMGNLINAIDHQAVEQRGNFINADTDKQTA YTNVAVNEAAAMINKQGTQNAQTEVEQAITKVQTTLQALNG  
 DHNLQVAKTNAQTAIDVLTSLNDPQKTKALDQVTAATLVTAHVQIEQNANTLNQAMHGLRQSIQDNAATKANSKYINEDQ  
 PEQQNYDQAVQAANNINEQTATLDNNAINQVAATVNTTKAALHGDVVKLQNDKDHAKQTVSOLLAHLNNAQKHMEDTIDS  
 ETTRTAVKQDLTEVQALDQMDALQSIADKDATRASAYVNAEPNKKQAYDEAVQNAESI IAGLNNPTINKGNVSSATQ  
 AVISSKNALDGVRLAQDKQTAGNSLNHLQDLTPAQQLALENINNATTCDKVAEIIAQQAALNEAMKALKESI KDQPQT  
 EASSKFINEQAKDAYTQAVQHAQDLINKTTDPTLAKSIIDQATQAVTDAKNNLHGDQKLAQDKQRATETLNNLSNLNT  
 PQRQALENQINNAATRGEVAQKLEAQAALNQAMEALRNSIQDQQQTESGSKF INEDKPKQKDAYQAAVQNAKDLINQGTGNP  
 TLDKAQVEQLTHAFKQAKDNLHGDQKLADDKQHAVTDLNQLNGLNPNPQRQALESQINNAATRGEVAQKLAQKALDQAMQ  
 ALRNSIQDQQQTEAGSKF INEDKPKQKDAYQAAVQNAKDLINQGTGNPTLDSKQVEQLTQAVTTAKDNLHGDQKLARDQQA  
 VTTVNALPNLNAHQQTTLDAINAAPTRTEVAQHVQATLDELHAMETLKNKVDQVNTDKAQPNYTEASTDKKEAVDQALQ  
 AAQSIIDPTNGSNANKDAVEQALTKLQEKVNELNERNVABEAKTQAKQITDQLTHLNADQIATAKQNIQATKLPQIAEL  
 VDQATQLNQSMQLQQA VNEHANVEQTIIDYTQADSDKQKAYKQAIADAENVLQKNANKQVQDQALQNI LNAKQALNGDER  
 VALAKTNGKHDIDQLNALNNAQQDGFKGRIDQSNLDLQIQQIVDEAKALNRAMDQLSQEI TGNEGRTKGSNTYVNAADTQV  
 KQVYDEAVDKAKQALDKSSGNLTAEQVIKLNDAVTAAKKALNGEERLNNRKAELQRLDQLTHLNNAAQRLAIQQINNA  
 ETLNKASRAINRATKLDNAMGAVQYIDEQHLGVISSSTNYINADDNLKANYDNA IANAHELDKVGQNAIAKABAEQLKQ  
 NIIDAQNALNGDQNLANAKDKANAFVNSLNGLNQQQDLAHKAIINNADTVSDVTDIVNNQIDLNDAMETLKHLDVNEIPN  
 AEQTVNYQNADNNAKTNFDDAKRLANTLLNSDNTNVNDINGAIQAVNDAIHNLNGDQRLQDAKDKAIQSINQALANKLKE  
 IEASNATDQDKLIAKNKABELANSIINNINKATSNQAVSQVQTAGNHAEVQHANEIPKAKIDANKDVKQVQALIDEID  
 RNPNTLTKKQALKDRINQILQQGHNDINNALTKEEIEQAKAQLAALQDIKDLVKAKEDAKQDVKQVQALIDEIDQNP  
 NLTDKKQALKDRINQILQQGHNGINNAMTKEEIEQAKAQLAALKEIKDLVKAKENAKQDVKQVQALIDEIDQNPNT  
 DKEKQALKDRINQILQQGHNDINNAMTKEEIEQAKAQLAALQDIKDLVKAKEDAKNAIKALANAKRDQINSNPDLTPEQ  
 KAKALKEIDEAEKRALQVNAQTIIDQLNRGLNLGLDDIRNTHVVEVDEQPAVNEIFEATPEQILVNGELIVHRDDITE  
 QDILAHINLIDQLSAEVIDTTPSTATISDSLTAKVEVTLDDGSKVIVNVVVKVEKELSVVKQQAIESIENAAQQKIDEIN  
 NSVTLTLEQKEAAIAEVNKLKQQAIDHVNNAFVHVEEIQQQEQAYIEQFNPEQFTIEQAKSNAIKSIEDAIEQHMIDEI  
 KARTDLTDKQEAIAKLNQLKEQAIQAIQRAQSISEITEQLEQFKAQMAANPTAKELAKRQEAISR IKDPSNEKINS  
 IRNSEIGTAEKQAAAMNINEIVLETIRDINNAHTLQQVEAALNNGIARISAVQIVISDRAKQSSSTGNESENHSLTIGY  
 TANHPPNSSTIGHKKLDEDDIDPLHMRHFSNNPFGVINKAIGVVGISGLLASFWFFIAKRRRKEDEEBLEIRDNKND  
 SIKETLDDTKHLPLLFAKRRRKEDEEDVTVVEKDSLNGESLTKVHTPFFLPKRRRKEDEEDVTVNTENTDEKVLKDNE  
 HSPLLFAKRRKDEEDVETTTIESKDEEDVPLLLAKKKNQKDNQSKDKKSASKNTSKKVAAKKKKKSKKNNK

**SEQ ID NO:14 Secuencia polipeptidica**

MNNRDKLQKFSIRKYAIGTFSTVIATLVFMGINTNHASADELNQNKLIKQLNQTDDEDSNTHSQEIEENKQNSGQTES  
 LRSSTSQNANARLSDQFKDTNETSQQLPTNVSDSINQSHSEANMNEPLKVDNSTMQAHSKIVSDSDGNASENKHKKL  
 TENVLAESRASKNKDKENLQEKDKSQVHPPLDKNALQAFPDASVHNYRMI DRDRADATEYQVKVSTFDYVNDLLGNQ  
 NIPSEQLVSAYQQLKALELARTLPQSTTEKRRRSTRSVVENRSSRSDYLDARTEYYVSKDDDDSGFPPTGFFHASNR  
 RWPYNLPRSRNILRASDVQGNAYITTKRLKDGQYQWDLFNSNHKGHEMYWYFGLPSDQTPGPTFTIINRDGSSSTG  
 GVGFGSAPLPQFWRSGA INSSVANDFKHGSATNYAFYDGVNNSFDFARGGELYFDREGATQNKYGDENFALLNSEK  
 PDQIRGLDTIYSFKGSGDVSYRISFKTQGAPTARLYAAGARSGEYKQATNYNQLYVEPYKQNRNVQSNVQVKNRTLHL  
 KRTIRQFDPTLQRTTDPVILDSDGSGSIDSVDPLSVYKNTGTVLGIYPSYLPYNQERWQGANAMNAYQIEELFSQENL  
 QNAARSGRPIQFLVGFVDESDHNPETLLPVNLYVVKPELKHTEIELYHDNEKQDRKEFSVSK

**SEQ ID NO:15 Secuencia polipeptidica**

MSGTLHNTVGGGILPYQQEIRIKLTSNEPIKIDSEWITGYPTLTLQNAVGRTNNAATEKNLALVGHIDPGNYFITVKFGD  
 KVEQFEIRSKPTPRRIITTANELRGNPNHKPEIRVTDIPNDTTAKIKLVMGGTDGDHDPENPYTVPENYTVVAEAYHDN  
 DPSKNGVLTFRSSDYLDKPLSGELKAIYVYNYVQSNFSSKSVFSSDTPPTINEPAGLVHKYRGRDHVEITLPTVTDNT  
 GSGSLRDVNVNLPQGWTKTFTINPNMTEGTLKLIGNIPSNEAYNTTYHFNITATDNGNTTNPACTFILNVGKLADLN  
 PVGLSRDQLVTDPSLNSRSEEVKRISEANANIRSYLLQNNPILAGVNGDVTFYRDGSDVIDAENVITYEPERK  
 SIPSSENGNTNKEAVITIAARGQNYTIGPNLRKYFSLNGSDDLNRDPTSI SAIGSLPSSSEISRLNVGNVNYRVNAKNAY  
 HKTQQLNLKLIKIVEVNAPTGNRRVYRVSTYNTLNDENKIKQAFKAANGLNLDNDITVSNFDRNVSSVTVTIRKG



DLIKEFSSNLNMNFLRWVNIIRDDYTIISWTSSKIQGRNTDGGLEWS PDHKS LIYKYDATLGRQINTNDVLTLLQATAKNS  
 NLRSNINSNEKQLAERGSNGYSKSIIRDDGEEKSYLLNSNPIQVLDLVEPDNGYGGRRQVSHSNVIYNEKNSSIVNGQVPEA  
 NGASAFNIDKVVKANAAANGIMGVIYKAQLYLAPYSPKGYIEKLGQNLSENTNNVINVYFVPSDKVNPSITVGNVDHHTVY  
 SGETFKNTINVNDNYGLNTVASTSDSAITMTRNNNELVGQAPNVTNS INKIVKVKATDKSGNESIVSFTVNIKPLNEKYR  
 ITTSSSNQTPVRIISNIQNNANLSIEDQNRVKSSLSMTKILGTRNYVNESNNDVRSQVVS KVNRS GNNATVNVTTTFS DGT  
 TNTITVPVKHVLLLEVPTTRTTRVGRQQPPTGKGTSPNDFFLSRGTGGPVDARIVVWVNNQGPDINSNQIGRDLTLHAEIFFD  
 GETTPIRKDTTYKLSQSI PKQIYETT INGRFNSSGDAYPGNFVQAVNQYWPEHMDFRWAQSSGT PSSRNAGSPTKTVTVV  
 YQNGQTEVNVVLPFKVKPNKPVIDSNSVISKGQLNGQQILVRNVPQNAQVTLYQSNGTVI PNTNTTIDSNGIATVTIQGTL  
 PTGNITAKTSMTNNVYTKQNSSGIASNTTEDISVPSSENSDQVNVYTAGMQAKNDGIKIKGTYNFNFDFNSFISNIPAH  
 TLTWNEEPNSWKNNIGTTTTKTVTVTLPNHQGTRTVDIPITIIYPTVTAKNPVRDQKGRNLTNGTDVYNYIIFENNRLGGT  
 ASWKDNRQPKNIAGVQNLIALVNYPGISTPLEVPVKVWVYVNFDFTPYIKIQVGDTPPKGTWAGYYKHLNENGEGLPIDG  
 WKFYWNQSTGTTSDQWQSLAYTRTPFVKGTGYDVVNPNSNWGVWQTSQSAKFI VTNAKPNQPTITQSKTGDVTVTPGAVR  
 NILISGTYNDYIQASADKIVINKNKNLTTFFVKNNDGRWTVETGSPDINGIGPTNNGTAISLSRLAVRPGDSIEAIAEGS  
 GETISTSATSEIYIVKAPQPEQVATHYDNGTDFDILPDNSRNSLNPTERVEINYTEKLNGETQKSFTITKNNNGKWTIN  
 NKNPNYVEFNQDNGKVVFSANTIKPNSQITITPKAGQGTENTENTPTV IQAPAQHTLTINEIVKQGGQNVNDDINNAVQVP  
 NKNRVAIKQGNALPTNLAGGSTSHIPVVIYSDGSSEEAETETVRTKVNKTELINARRRLEDEISKENKTSSIRNFDQAM  
 NRAQSQINTAKSDADQVIGTEFATPQQVNSALS KVVQAAQNKINEAKALLQNKADNSQLVRAKEQLQSSI QPAASTDGMTQ  
 DSTRYNNKRQAAEQAIQHANSVINNGDATSQQINDAKNTVEQAQRDYVEAKSNLRADKSQLQSAQYDTLNRDVLTDNKKP  
 ASVRRYNEAISNIRKELDTAKADASSTLRNTNPSVEQVRDALNKINTVQPKVNQAIALLQPKENNELVQAKKRLQDAVN  
 DIPQTQGMTOQTINNYNDKQREBAERALTSAQRVIDNGDATTQEITSEKSKVEQAMQALTNAKSNLRADKQELQTAYNKLI  
 ENVSTNGKPPASIRQYETAKARIQNQINDAKNEABRILGNDNPQVSQVTAALNKIKAIQPKLTEAINMLQNKENNTLVN  
 AKNRLENAVNDTDPHTGMTQETINNYNAKKREAQNEIQKANMI INNGDATAQDISSEKSKVEQVLQALQNAKNDLRADKR  
 ELQTAYNKLIQNVNTNGKPPSSIQNYKSARRNIENQYNTAKNEAHNVLENTNPTVNAVEDALRKINAIQPEVTKAINILO  
 DKEDNSLVRAKEKLDQAINSQPSLNGMTQESINNYTTKRREAQNIASSADTI INNGDASIEBQITENKIRVBEATNALNE  
 AKQHLTADTTSLKLEVRKLSRRGDTNNKKPSSVSAYNNTIHSLQSEITQTENRANTI INKIRSVVEVNNALHEVNLQNLQ  
 RLTDITINLLQPLANKESLKEARNRLESKINETVQTDGMTQSSVENYKQAKIKAQNESSIAQTL INNGDASDQEVSTEIEK  
 LNQKLELSTNSINHLLTVNKEPLETAKNQLQANIDQKPDSTDGMTQSSVQSYERKLEAKDKINS INNVLANNPDVNAIRTN  
 KVETEQUINNELTQAKQGLTVDKQPLINAKTALQSSLDNQPSSTTGMTTEATIQNYNAKRQKAEQVIQANANKI IENAPQSVQQ  
 VSDEKSKVEQALSELNNAKSALRADKQELQQAYNQLIQPTDLNNKKPASITAYNQRYQQPSNELNSTKTNTDRILKBQNP  
 SVADVNNALNKVREVQQKLNNEARALLQNKEDNSALVRAKEQLQQAQVDPVSTEGMTQQTDDYNSKQQAQQEISKAQQV  
 IDNGDATTOQISNAKTNVERALEALNNAKTGLRADKBELOQAYNQLTQNTIDTSGKTPASIRKYNEAKSRIQTOIDSAKNE  
 ANSILTDNDNPQVSQVTAALNKIKAVQPELDKAIAMLKNKENNNALVQAKQQLQIVNEVDPTQGMTTDANNYKSKKREA  
 EDEIQKAQOI INNGDATEQOITNETNRVNQAINAINKAKNDLRADKSQLENAYNQLIQNVDTNGKTPASIQYQAAARQAI  
 ETQYNNAKSEAHQILENSNPSVNEVAQALQKVEAVQLKVNDIAIHILQNKENNSALVTAKNQLQSSVNDQPLTTGMTQDSI  
 NNYEAKRNEAQSARNAEAVINNGDATAKQISDEKSKVEQALAHNLDAKQQLTADTTELOQAVQQLNRRGDTNNKKPRS  
 I NAYNKAIQSLETOITSADKNANAVIQKPIRTVQEVNNALQVNVQLNQQLTEAINQLQPLSNNDALKAARLNLENKINQTV  
 QTDGMTQSSIEAYQNAKRVAQNESNTALALINNGDADEQQITTETRVNVQQTNTLTQALINGLTVNKEPLETAKTALQNNI  
 DQVPSTDGMTQSSVANYNQKLQIAKNEINTINNVLANNPDVNAIKTNKABAERISNDLTQAKNNLQVDTQPLEKIKRQLQ  
 DEIDQGTNTDGMTQDSDVNDYNDLSAAIEIEKGVNKLKRNPTVEQVKESVANAAQVVIQDLQARTSLVPDKTQLQEAKN  
 RLENSINQTDTDGMTQDSSLNNDKLAQARQNLBKISKVLGGQPTVAEIRQNTDEANAHKQALDARSQTLNRBPI IN  
 HINNESHLNNAQKDNFKAQVNSAPNHNTLETINKADTLNQSMTLSESIADYENQKQYENYLDASNNKRQDYDNANVAA  
 KGILNQTSPTMSADVIDQKAEDVKRTKTALDGNQRLEVAKQALNHLNLTLDLNDLDAQRQTLTDTINHSPNINSVNQAKE  
 KANTVNTAMTQLKQTIANYDDELHDGNYINADKDKKDAYNNAVNNAKQLINQSDANQAQLDPAEINKVTQRVNTTKNDLN  
 GNDKLAEAKRDANTTIDGLTYLNEAQRNKAKENVGKASTKTNITSQLQDYNQLNIAMQALRNSVNDVNNVKANSNYINED  
 NGPKAYNQAVTHAQLTINAQSNPEMSRDVVNQKTQAVNTAHQNLHGQQKLEQAQSSANTEIGNLPLNTNTQKAKEKELV  
 NSKQTRTEVQEQLNQAKSLDSSMGTLSLVAKQPTVQKTSVYINEDQPEQSAYNDSITMGQTIINKTADPVLDKTLVDNA  
 ISNISTKENALHGEQKLTAKTEAINALNTLADLNTPOKEAIKTAINTAHTRTDVTABQSKANQINSAMHTLRQNI SDNE  
 SVTNESNYINAEPEKQHAPTEALNNAKEIVNEQQATLDANSINQKAQAILTTKNALDGBEQLRRAKENADQEIINTLNQLT  
 DAQRNSEKGLVNSQTRTEVASQLAKAKELNKVMEQLNHLINGKNQMINSSKFINEDANQQQAYSNAIASAEALKNKSN  
 PELDKVTIEQAINNINSAINNLNGEAKLTKAKEDAVASINNLGSLTNEQKTENQAVNGAQRDQVANKLRDABALDQSM  
 QTLRDLVNNQNAIHSTSNYPNEDSTQKNYDNAIDNGSTYITGQHPPELNKSTIDQTI SRINTAKNDLHGVEKLRQDKGT  
 ANQEIGQLGYLNDPQKSGEESLVNGSNTRSEVEEHLNEAKSLNNAMQLRDKVAEKTNVKQSSDYINDSTEHQRGYDQAL  
 QEAENIINEIGNPTLNKSEIEQKQLQQLTDAQNALQGSHLLBEAKNNAITGINKLTALNDAQRQKAIENVQAQOTIPAVNQ  
 QLTLDREINTAMQALRDKVGGQNNVHQSSNYFNEDEQPKHNYDNSVQAGQTIIDKLDQPI MNKNEIEQA INQINTTQAL  
 SGENKLHTDQESTNRQIEGLSSLNTAQINAEKDLVNQAQKTRTDVAQKLAAAKEINSAMSNLRDGIQNKEDIKRSSAYINA  
 DPTKVTAYDQALQNAENIINATPNVELNKATIEBQALSRVQQAQQLDGVQQLANAKQQAQTVNGLNSLDGQKRELNLL  
 INSANTRTKVQEEELNKATELNHAMEALRNSVQNVQVQKSSNYVNEDEQPEQHNYDNAVNEAQATINNNAPVLDKLAIER  
 LTQTVNTTKDALHGAQKLTQDQQAETGIRGLTSLNEPQKNAEVAKVTAATTRDEVNRIRQEATTLDTAMLGLRKS IKDK  
 NDTKNSSKYINEDHDQQQAYDNAVNNAQQVIDETQATLSSTINQLANAVTQAKSNLHGDTKLOHDKDSAKQTAQLQNL  
 NSAQKHMEDSLIDNESTRTQVQHDLTEAQALDGLMGALKESI KDYTNIVSNGNYINAEPSKKQAYDAAVQNAQNI INGTN  
 QPTINKGNVTTATQTVKNTKDALDGDHRLLEEAKNNANQTI RNLNLSLNAQKDAEKNLVNSASTLEQVQQNLQTAQQLDNA

MGELRQS IAKKDQVKADSKYLNEDPQIKQNYDDAVQRVETI INETQNPPELLKANIDQATQSVQNAEQALHGAELNODKQ  
 TSSTELDGLTDLTDAQREKLREQINTSNSRDDIKQKIEQAKALNDAMKCLKBQVAQKDGVHANSDYTNEDSAQKDAYNNA  
 LKQAEI INNSSNPNLNAQDITNALNNI KQAQDNLHGAQKQLQDKNNTNQAIIGNLNHLNQPQKDALIQAINGATSRDQVA  
 EKLKBAEALDEAMKQLEDQVNVQDDQISNSSPFINEDSDKQKTYNDKIQAQKEI INQTSNPTLDKQKIADTLQNIKDAVNN  
 LHGDQKLAQSKQDANNQLNHLDDLTEEQKNHFKPLINNADTRDEVNKQLEIAKQLNGDMSTLHKVINDKDQIQHLSNYIN  
 ADNDKKQNYDNAIKEAEDLIHNPDTLDHKAQDLNLIKIDQAHNELNGESRFKQALDNALNDIDSLNSLNVPPQRQTVKDN  
 INHVTTLESQAELQAKELNDAMKMRDSIMNQEQRKNSNYTNEDLAQQNAYNHAVDKINNIIGEDNATMDPQIKQA  
 TQDINTAINGLNGDQKLQDAKTDKQQTINFTGLTEPQKQALENI INQOTSRANVAKQLSHAKFLNGKMEELKVAVAKAS  
 LVRQNSNYINEDVSEKEAYEQAIKAGQEI INSENNPTISSDINRTIQEINDAEQNLHGDNKLRAQEI AKNEIQNLQDGL  
 NSAQITKLIQDIGRTTKPAVTQKLEEAKAINQAMQQLKQSIADKDATLNSSNYLNEDSEKKLAYDNAVSAEQQLINQLN  
 DPTMDISNIQAITQKVIQAKDSLHGANKLAQNQADSNI INQSTNLNDKQKQALNDLINHAQTQKQVAEIIAQANKLNNE  
 MGTLLKTLVEEQSNVHQSKYINEDPQVQNIYNDSIQKGREILNGTTDDVLNKKIADAIQNIHLTKNDLHGDQKQKAAQ  
 DATNELNYLTNLNSQRQSEHDEINSAPSRTEVSNDLNHAKALNEAMRQLENEVALENSVKKLSDFINEDEAAQNEYSNA  
 LQKAKDI INGVPSSTLDKATIEDALLELQNARESLHGEQKLEAKNQAVAEIDNLQALNPGQVLAEKTLVNOASTKPEVQ  
 EALQKAKELNEAMKLDKTEINKKEQIKADSRVYNDSGLQANYSALNYSQSI IATTQPELNKDVINRATQTIKTAENN  
 LNGQSKLAEAKSDGNQSI EHLQGLTQSQKDKQHDLINQAQTKQVDDIVNNSKQLDNSMNQQLQIVNNDMTVKQNSDFIN  
 EDSSQDAYNHAIQAAKDLITAHPTIMDKNQIDQAIENIKQALNDLHGSNKLSKEDKKEASEQLQNLNSLTNGQKDTILNH  
 IFSAPTRSQVGEKIASAKQLNNTMKALRDSIADNNEILQSSKYFNEDSEQQNAYNQAVNKAKNI INQDPTPVMANDEIQS  
 VLNEVQTKDNLHGDQKLANDKTDQAATLNALNYLQAQRGNLETQVQNSNSRPEVQKVVQLANQLNDAMKLLDDALTGN  
 DAIKQTSNYINEDTSQQVNFDEYTRGKNI VAEQTNPNMSPTNINTIADKITEAKNDLHGVQKQKQAAQQSINTINQMTG  
 LNQAQKQQLNQEIQQTQTRSEVHVQINKAQAALNDSMNTLRQSIITDEHEVKQTSNYINETVGNQATAYNNAVDRVKQI INQ  
 TNPMPLEVERATSNVKSIDALHGERELNDNKNKSTFAVNHLDNLNQAQKEALTHEIQATIVSQVNNIYNKAKALNN  
 DMKKLKDIVAQQDNVRQSNNYINEDSTPQNMNDTINHAQSIIDQVANPTMSHDEIENAINNIKHAINALDGEHKLQQA  
 ENANLLINSLNDLNAQRDAINRLVNEAQTRKVAEQLSQAALNDAMKHLRNSIQNQSSVRQESKYINASDAKKEQYNH  
 AVREVENI INEQHPTLDKBI IKQLTDGVNQANNDLNGVELLDADKQNAHQSIPTLMHLNQAQNALNEKINNNAVTRTEVA  
 AIIQQAQLLDHAMENLEESIKDKEQVKQSSNYINEDSDVQETYNADVDHVTEILNQTVNPTLSIEDIEHAINEVNOAKKQ  
 LRGKQKLYQITIDLADKELSKLDDLTSSQSSSISNQIYAKTRTEVAQAI EKAKSLNHAMKALNKVYKNADKVLDSRRFIN  
 EDQPEKKAYQQAINHVDSI IHRQTNPEMDPTVINSITHELETAQNNLHGDQKLAHAQQDAANVINGLIHLNVAQREVMIN  
 TINTNATREKVAKLNDAQALDKAMETLQOVVAHKNNILNDSKYLNEDESKYQQQYDRVIAEAQLLNQPTNPTLEPYKVD  
 IVKDNVLANEKILFGAEKLSYDKSNANDEIKHMNYLNNAQKQSIKDMI SHAALRTEVKQLLQQAII LDEAMKSLKEDKTQV  
 VITDITLTPNYTEASEDKKEKVDQTVSHAQAIIDKINGSNVSLDQVRQALEQLTQASENLGDQORVBEAKVHANQTIDQLT  
 HLNSLQOQTAKESVKNAATKLEEIATVSNNAQALNKVMGKLEQFINHADSVENSNDNYRQADDDKI IAYDEALEHGQDIQKT  
 NATQNETKQALQQLIYAETSLNGFERLNHARPRALYIKSLEKINNAQKSALEDKVTQSHDLELEHIVNEGTLNDIMG  
 ELANAVNNYAPTASINYINADNLRKDNFTQAINNARDALNKTQGGNLDFNADITPFKDDIFKTKDALNGIERLTAASK  
 AEKLIDSLKFINKAQFTHANDEIMNTNSIAQLSRIVNQAFDLNDAMKSLRDELNNQAFPVQASSNYINSEDLKQFDDHA  
 LSNARKVLAKENGKNLDEKQIQGLKQVI EDTKDALNGIQRLSKAKAKAIQYVQSLYINDAQRHIAENNINHSDDLSSLA  
 NTLKASDLNDAMKDLRDTIESNSTSVPNVNYINADKNLQIEFDEALQASATSSKTSENPATIEEVGLSQAIDYTKN  
 ALNGEQRLATEKSKDLKLIKGLKDLNKAQLEDVNTKVN SANTLTELSQLTQSTLELNDKMKLLRDKLKTLPVNVKASLNY  
 RNADYNLKRQFNKALKEAKGVLNKNSGTNVNINDIQHLLTQIDNAKQDLNGERRLKEHQKSEVFI IKELDLNNAQKAA  
 IINQIRASKDIKI INQIVDNAIELNDAMQGLKEHVAQLTATTKDNI EYLNADHDKLYDYAINLANNVLDKENGTKDA  
 NIIIGMIQNMDDARALLNGIERLKAQTKAHNDIKDTLKRQLDEIEHANATSNSKAQAKQMVNEEARKALSINDATSND  
 LVNQAKDEGQSAIEHHADELPAKALDANQMIQKVEDINHLISQNPMLSNEEKNLISQINKLVNGIKNEIQQAINKQ  
 IENATTKLDEVIETTKKLI IAKAEAKQMIKELSKQRDAINNNTDLTPSQKAAHALADIDKTEKDALQHIENSNSIDDINN  
 NKEHAFNTLAHII IWDTDQQLVPELPELSLQNALVTSEVVVHRDETI SLESIIGAMTLTDELKVINI VSLPNTDKVADHL  
 TAKVKVILADGSYVTVNVPVKVVEKELQIAKKDAIKTIDVLVKQKIKDIDSNNELTSTQREDAKAEIERLKKQAIDKVN  
 SKSIKDIETVKRDTDFEIDQFDPKRPFLNKAKKDIITDVNTQIQNGFKEIETIKGLTSNEKTQFDKQLTALQKPEKVE  
 HAHNLVELNQLQEFNNRYKHILNQAHLGEEKHIAEHKLGYYVVNKTQQILNNSASYPKQWALDRIKQIQLETMNSIR  
 GAHTVQDVHKALLQGIEQILKVNVSIIINQSFNDSLHFNLYLHSPDARLREKDVANHIVQTETFEVKLGTGVEPGKINK  
 ETQQPKLHKNDNDSLFKHLVDNFGKTVGVI TLTGLLSSFWLVLAARRKKEEEEKQSIKNHKKDIRLSDTDKIDPIVITKR  
 KIDKBEQIQNDKHSIPVAKHKKSKKQQLSEEDIHSIPVVKRQNSDNKDTKQKKTSSKKKTPTSTKVVTKKRSK

**SEQ ID NO:16 Secuencia polipeptidica**

MRDKGVPVNRVDFLSNKLNKYSIRKPTVGTASILIGSLMYLGTQQEAEAAENNIENPTTLKDNVQSKEVKIEEVTNKDT  
 APQGVAKSEVTSNKDTIEHEASVKAEDISKKEDTPKEVANVAEVQPKSSVTHNAEAPKVRKARSVDEGSFDITRDSKNV  
 VESTPITIQGKEHFEYGSVDIQKNPTDLGVSEVTRFNVGNESNGLIGALQLKNKIDFSKDFNFKVRVANNHQSNTTGAD  
 GWGFLPSKGNAAEYLTNGGILGDKGLVNSGGFKIDTGYIYTSSMDKTEKQAGQYRGGYAFVKNDSGNSQMVGENIDKS  
 KTNFLNYADNSTNTSDGKPHGQRLNDVILTYVASTGKMRAEYAGKTWETSITDLGLSKNQAYNPLITSSQRWGLNQGINA  
 NGWMRTDLKGEFTPTPEAKTITILEKKVEEIPFKKERKFNPDLPAGTEKVTREGQKGEKITTPTLKNPLTGEIISKG  
 ESKEEITKDPINELTEYGPETIAPGHRDEFDPKLPTEKEEVPKPGIKNPETGDVVRPPVDSVTKYGPVKGDSIVEKEE  
 IPFEKERKFNPDLPAGTEKVTREGQKGEKITTPTLKNPLTGEIISKGESKEEITKDPINELTEYGPETIAPGHRDEFDP  
 KLPTGEKEEVPKPGIKNPETGDVVRPPVDSVTKYGPVKGDSIVEKEEIPFKKERKFNPDLPAGTEKVTREGQKGEKITT











YAYIRFPVSNGTREVKIVSSIEYGENIHEDYDYTLMVFAQPI TNNPDDYVDEETYNLQKL  
LAPYHKAKTLERQVYELEKLEKLEPEKYKA EYKKKLDQTRVELADQVKS AVTEFENVPTPT  
NDQLTDLQEAHFVVFSEENSESVMDFVEHPFYTATLNGQKYVVMKTKDDSYWKDLIVE  
GKRVTTVSKDPKNSR TLIPYIPDKAVYNAIVKVVVANIGYEGQYHVRIINQDINTKDD  
DTSQNTSEPLNVQTGQEGKVADTDVAENSSTATNPKDASDKADVIEPESDVVKDADNNI  
DKDVQHDVDHLSMSDNNHFDKYDLKEMDTQIAKDTDRNVDKDADNSVGMSSNVDTDKDS  
NKNKDKVIQLNHIADKNNHTGKAAKLDVVKQNYNNTDKVTDKKTTEHLPSDIHKTVDKTV  
KTKEKAGTPSKENKLSQSKMLPKTGETTSSQSWWGLYALLGMLALFIPKFRKESK

**SEQ ID NO:70 Secuencia polipeptidica**

MAETTQDQTTNKNVLD SNKVKATTEQAKAEVKNPTQNI SGTQVYQDPAIVQPKTANNKTG  
NAQVSQKVDTAQVNGDTRANQSATTNNTQPVAKSTSTTAPKTNTNVTNAGYSLVDEDDN  
SENQINPELIKSAAKPAALETQYKTAAPKAATTSAPKAKTEATPKVTTFSASAQPRSVAA  
TPKTS LPKYKPVQVNSSINDYICKNNLKAPKIEEDYTSYFPKYAYRNGVGRPEGIVVHDTA  
NDRSTINGEISYMKNNYQNAFVHAFVDGDR I IETAPTDYLSWGVGAVGNPRFINVEIVHT  
HDYASFARSMNNYADYAATQLQYYGLKPD SAEYDGNGTWVTHYAVSKYLGGDHADPHGY  
LRSHNYSYDQLYDLINEKYL I KMGKVAPWGTQSTTPTTPSKPTTPSKPSTGKLTVAANN  
GVAQIKPTNSGLYTTVYDKTGKATNEVQKTFAVSKTATLGNQKPYLVQDYN SGNKFQVWK  
EGDVVYNTAKSPVNVNQSYSIKPGTKLYTVPWGTSKQVAGSVSGSGNQTFKASKQQQIDK  
SIYLYG SVNGKSGWVSKAYLVDTAKPTPTTPPKPSTPTTNNKLTVSSLNGVAQINAKNNG  
LFTTVYDKTGKPTKEVQKTFAVTKEASLGGNKFYLVKDYN SPTLIGWVKQGDVIYNNAKS  
PVNVMTYTVKPGTKLYSVPWGTYKQEAGAVSGTGNQTFKATKQQQIDKSIYLFGTVNGK  
SGWVSKAYLAVPAAPKKAQAQPKTAVK

**SEQ ID NO: 71 Secuencia polipeptidica**

MAYTVTKPQTQTQTVSKIAQVKPNNTGIRASVYEKTAKNGAKYADRTFYVTKERAHGNETY  
VLLNNTSHNIP LGWFNVKDLNVQNLGKEVKTTQKYTVNKSNNGLSMVPWGTKNQVILTGN  
NIAQGT FNATKQVS VGKDVYLYGTINNRTGWVNAKDLTAPTAVKPTTSAAKDYNITYVIK  
NGNGY YVTPNSDTAKYSLKAFNEQPF AVVKEQVINGQ TWYYGKLSNGKLA WIKSTDLAK  
ELIKYNQTM TLNQVAQIQAGLQYKPVQVRVPGKWTDAKPN DVKHAMDTKRLLAQDPAKY  
QPLRLDQPMNISIDKINQFLKKGKGVLENQGA AFNKAQMYGINEVYLI SHALLETGNGTS  
QLAKGADVNNKVV TNSNTKYHNVFGIAAYDNDPLREGI KYAKQAGWDTVSKAIVGGAKF  
IGNSYVKAGQNTLYKMRWNP AHPGTHQYATDVDWANINAKI I KGYDDKI GEVGKYFDIPQ  
YK

**SEQ ID NO:72 Secuencia polipeptidica**

DRVLASHPDVATIRQNVTAANA AKSALDQARNGLTVDKAPLENAKNQLQHSIDTQTSTTG  
MTQDSINAYNAKLTAA RNKIQQINQVLAGSPTVEQINTNTSTANQA KSDLHDHARQALTPD  
KAPLQTAKTQLEQSINQPTDTTGMTTASLNAYNQKLQAARQKLTEINQVLNGNPTVQININ  
DKVTEANQAKDQLN TARQGLTLDRQPALTTLHGASNLNQAQQNNFTQQINAAQNHAAL ET  
IKSNITALNTAMTKL KDSVADNNTIKSDQNYTDATPANKQAYDNAVNAAKGVIGETTNP  
MDVNTVNVQKAASVSKSTKDALDGGQNLQRAKTEATNAITHASDLNQAQKNAL TQQVNSAQN  
VQAVNDIKQTTQSLNTAMTGLKRGVANHNQVVQSDNYVNADTNKKN DYNNAYNHANDI IN  
GNAQHPVITPSDVNNALSNVTSKEHALNGEAKLNAAKQEANTALGHLNNLNNAQRQNLQS  
QINGAHQIDAVNTIKQ NATNLNSAMGNLRQAVADKDQVKRTEDYADADTAKQNA YNSAVS  
SAETIINQTTNPTMSVDDVNRATSAVTSNKNALNGYEKLAQSKTDAARAIDALPHLNNAQ  
KADVKS KINAASNIAGVNTVKQGGTDLNTAMGNLQGA INDEQTTLNSQNYQDATPSK KTA  
YTNAVQA AKDILNKSNQNKTKDQVTEAMNQVNSAKNNLDGTRLLD

**SEQ ID NO: 73 Secuencia polipeptidica**

ASTQHTVQSGESLWSIAQKYNTSVESIKQNNQLDNNLVFPGQVISVGGSDAQNTSNTSPQ  
AGSASSHTVQAGESLNI IASRYGVSV DQLMAANNLRGYLIMPNQTLQIPNGGSGGTTPTA  
TTGSNGNASSFNHQNL YTAGQCTWYVFDRAQAGSPISTYWSDAKYWAGNAANDGYQVNN  
TPSVGSIMQSTPGPYGHVAYVERVNGDGSILISEMNYTYGPYNNMYRTI PASEVSSYAPI  
H





MAKYRGKPPQLYVKLSCSTMATSIIILTNILPYDAQ  
KAQLNEAKTASQIDEI IKRANELDSKDNKSSHEMNGQSDIDSKLDQLLKDLEVSSNVDRGQQSGEDDLNAMKNDMSQT  
ATTKHGEKDDKNDKDEAMVNAKLEDLDHLNQQIHKSKDASKDTSSEDPVAVSTTDNNHEVAKTPNNDGSGHVVLNKFLSNEENQ  
SHSNRLTDKLGSDKINHAMIEKLAKSNASTQHYTYHKLNTLQSLDQRIANTQLPKNQKSDLMSVNVKTKERIKSQRNI I  
LEELARTDDKKYATQSILESI FNKDEAVKILKDIRVDGKTDQIADQITRHDQLSLTTSDDLTSLEIDQSQDKSLLSIQ  
ILQTKLGKAEADKLAQDWTNKGLSNRQIVDQLKKHFASTGDTSSDDILKAILNNAKDKKQAIETILATRIERQKAKLLAD  
LITKIETDQNKIPNLVKSALNGKADDLLNLQKRLNQTKKDIDYILS PIVNRPSLLDRLNKNGKTTDLNKLANLMNQGS DL  
LDSI PDIPPKPEKTLTLGKGNGLLSGLLNADGNVSLPKAGETIKEHWLPISVIVGAMGVLMIWLSRRNKLKKA

**SEQ ID NO: 93 Secuencia polipeptidica**

MKKLATVGS LI V T S T L V F S S M P F Q N A H A D T T S M N V S N K Q S Q N V Q N H R P Y G G V V P Q G M  
T Q A Q Y T E L E K A L P Q L S A G S N M Q D Y N M K L Y D A T Q N I A D K Y N V I I T T N V G V F K P H A V R D  
M N G H A L P L T K D G N F Y Q T N V D A N G V N H G G S E M V Q N K T G H M S Q Q G H M N Q N T H M N Q P H M  
Q Q G H M Q S S N H Q M M S P K A N M H S S N H Q M N Q S N K K V L P A A G E S M T S S I L T A S I A A L L L V S  
G L F L A F R R R S T N K



**Figura 2**

**SEQ ID NO:34 Secuencia polinucleotídica**

ATGTTACAAGTAACGTGATGTGAGTTTACGTTTTGGAGATCGTAAACTATTTGAAGATGTAAATATTAATTTACAGAAGG  
 TAATTGTTATGGATTAATTGGTGCGAATGGTGCAGGTAAATCAACATTCCTAAAAATATATCTGGTGAATTAGATTCTC  
 AAACAGGACATGTTTCATTAGGTAAAAATGAACGTCTAGCTGTTTTAAAAACAGGACCACTATGCTTATGAAGATGAACGC  
 GTGCTTGATGTTGTAATTAAGGTCACGAACGTCTTTATGAGGTTATGAAAGAAAAAGATGAAATCTATATGAAGCCAGA  
 TTTTCAGTGATGAAGATGGTATCCGTGCTGCTGAACCTGAAGGTGAATTTGCAGAAAATGAATGGTTGGAATGCTGAAGCTG  
 ATGCTGCTAACCTTTTATCTGGTTTTAGGTATCGATCCAACCTTTACACGATAAAAAATGGCTGAATTAGAAAAACACCAA  
 AAAATTAAGTATTATTAGCGCAAAGTTTATTCGGTGAACACAGACGTACTATTACTGGATGAGCCCTACTAACGGTCTCGA  
 TATCCAGCAATCAGTTGGTTAGAAGATTTCTTAATTAACCTTGGATAAATACTGTTATCGTAGTATCGCATGACCGTCATT  
 TCTTAAATAATGTATGTAATCATATCGCTGATTTAGACTTCGGTAAAAATTAAGTTTATGTTGGTAACTATGATTTTGG  
 TATCAATCTAGTCAGTTAGCTCAAAAGATGGCTCAAGAACAAAAACAAGAAAAAAGAAAAAATGAAAGAGTTACAGGA  
 CTTTATGACAGTTTCTCAGCTAACGCTTCTAAATCTAAACAAGCAACAAGTCGTAAAAACAACCTTGAGAAAAATGAAT  
 TAGATGATATTCAACCATCATCAAGAAGATATCCTTTCGTTAAATTCACGCCTGAGCGTGAGATTGGTAACGACTTATTA  
 ATCGTTCAAAATCTTCTAAAACAATTGACGGCGAAAAAGTATTAGATAATGTATCATTCACAATGAATCCAAATGATAA  
 AGCGATTTAATTGGAGATAGTGAATTGCAAAAAACAACATTACTTAAATATTAGCTGGCGAAATGGAACACAGACGAAG  
 GTTCAATTTAAATGGGGTGTACTACATCATTAAAGTTACTTCCCTAAAGATAACTCAGAGTTCTTTGAGGGTGTAAATATG  
 AATCTCGTTGATTGGTTAAGACAATATGCTCCTGAAGATGAACAAACAGAAACATTTTACGTGGTTTCTTAGGTCGTAT  
 GTTATTTAGTGGTGAAGAAGTTAAGAAAAAGCTAGTGTGCTTTTCAGGTGGAGAAAAAGTACGTTGTATGCTAAGTAAAA  
 TGATGTTATCAAGTGCGAATGTACTTTTACTTGACGAACCTACTAACCACTTAGACTTAGAAAGTATTACTGCTGTCAAT  
 GATGGTCTTAAATCATTAAAGGTTCTATCATCTTACTTCTTATGACTTCGAATTTATCAACACGATTGCAACCGGTG  
 TATCGATTTAAATAAACCAAGGCGGCTTTCAAAGAAATTCATATGAAGAATACTTGCAAGAAATCGGCGTTTTAAAT  
 AA

**SEQ ID NO:35 Secuencia polinucleotídica**

ATGTTACAAGTAACGTGATGTAAGTTTACGTTTTGGTGATCGTAAACTATTTGAAGATGTAAATATAAAATTTACAGAGGG  
 TAATTGTTATGGATTAATTGGTGCAAATGGTGCAGGAAATCTACATTCCTGAAGATTTATCAGGCGAAATGATTTCAC  
 AGACTGGTCATGTATCTCTAGGTAAAGATGAGCGTTTGGCTGTGTTAAAAACAAGATCATTTTGCTTATGAAGATGAACGT  
 GTTTTAGATGTTGTGATTAAGGACATGAACGTTTGTATCAAGTGATGAAAGAGAAAGATGAAATTTATATGAAACCTGA  
 TTTTCAGCGATGAGGACGGTATTCCGCGCTGCAGAACCTGAAGGAGAAATTTGCAGAAAATGAACGGTTGGAATGCTGAAGCTG  
 ATGCTGCTAACCTTATTATCAGGATTAGGCATAGAACCTGACTTACATGATAAAAAATATGTCTGAACCTGAAAAATATCAA  
 AAAGTTAAGGTATTGTTAGCTCAAAGTTTATTTGGTGATCCTGACGTTCTTTTACTAGATGAGCCCTACCAATGGTTTAGA  
 TATACCAGCAATAAGTTGGTTAGAAGACTTTTTAATTAATTTGAAAAACTGTCAATGTCGTTTCGCATGACCGTCACT  
 TCTTAAATAATGTTTGTACTCATATTGCTGATTTAGACTTTGGCAAAATTAACCTTATGTTGGTAACTATGATTTTGG  
 TATCAATCAAGTCAATTAGCACAAAAAATGGCACAAAGAACAAAAAAGAAAAAAGAAAAAATGAAAGAGTTACAGGA  
 TTTTCATCGCACGCTTCTCAGCAAAATGCTTCTAAATCTAAACAAGCAACAAGTCGTAAAGAAACAAATTAGAAAAAATGAAT  
 TAGATGATATCCAGCCATCATCTCGTAGATACCCTTACGTGAAATTTACTCCTGAACGTGAAATGGAAATGATTTACTT  
 ACAGTAGAAAAATCTTCTAAAACAATTGACGGCGAAAAAGTACTAGACAATGTTTCAATCCTATGAATCCTAATGATAA  
 AGCTATTTTAGTTGGTGATAGCGAAATGTCTAAAACAACATTGTTAAAAATTTAGCTGGAGAAATGGAACACAGATGAAG  
 GTACATTTAAATGGGGTGTAAACGACATCTTTAAGTTACTTCCCTAAAGATAACTCGAGTTCTTTGATGGTGTGATATG  
 AATTTAGTTGAATGGTTACGTCAATACGCTCCAGAAGATGAACAACTGAAACATTTTACGTGGTTTCTTAGGTCGCAT  
 GTTATTTAGTGGTGAGGAAGTTAAGAAAAAGCAAGCGTCTTTTCAGGTGGAGAAAAAGTACGTTGCATGTTAAGTAAAA  
 TGATGTTATCAAGTGCTAACGTACTTTTACTTGATGAGCCAACAACCAATTTAGATTTGAAAGTATCACTGCTGTAAT  
 GACGGATTAATCAATTTAAAGGTTCTATCATCTTCACTTCTTATGATTTTGAATTTATTAATACAATCGAAATCGAGT  
 GATTGACTTGAATCAAGCTGGTGCCTTTCTAAAGAAAGTACCTTATGAGGAATACTTACAAGAAATGGTGTATTACAAA  
 ATAATTAA

**SEQ ID NO:36 Secuencia polinucleotídica**

ATGCCAATTATTACAGATGTTTACGCTCGCGAAGTCTTAGACTCTCGTGGTAACCAACTGTTGAAGTAGAAGTATTAAC  
 TGAAAGTGGCGCATTTGGTTCGTGCATTAGTACCATCAGGTGCTTCAACTGGTGAACACGAAGCTGTTGAATTACGTGATG  
 GAGACAAATCACGTTATTTAGGTAAAGGTGTTACTAAAGCAGTTGAAAACGTTAATGAAATCATCGCACCCAGAAATTTATT  
 GAAGTGAATTTTTCAGTATTAGATCAAGTATCTATTGATAAAAATGATGATCGCATTAGACGGTACTCCAAACAAAGGTAA  
 ATTAGGTGCAAAATGCTATTTTAGGTGTATCTATCGCAGTAGCACGTGCAGCAGCTGACTTATTAGGTCAACCCTTTACA  
 AATATTTAGGTGGATTTAATGGTAAGCAGTTACCAGTACCAATGATGAACATCGTTAATGGTGGTTCTCACTCAGATGCT  
 CCAATTCGATTTCCAAAGAAATCATGATTTTACCTGTAGGTGCTACAACGTTCAAAGAATCATTACGTTGGGGTCACTGAAAT  
 TTTCCACAACCTTAAATCAATTTTAAAGCAACCGTGGTTAGAAACTGCAGTAGGTGACGAAGGTGGTTTCGCTCTTAAAT  
 TTGAAGGTACTGAAGATGCTGTTGAAACAATTTATCCAAGCAATCGAAGCAGCTGGTTACAAACAGGTGAAGAAGTATTC



TTAGGATTTGACTGTGCATCATCAGAATTCATGAAAATGGTGTATATGACTACAGTAAGTTTGAAGGCGAACACGGTGC  
 AAAACGTACAGCTGCAGAACAAGTTGACTACTTAGAACAAATTAGTAGACAAATATCCTATCATTACAATTGAAGACGGTA  
 TGGACGAAAACGACTGGGATGGTTGGAAACAACCTACAGAACGTATCGGTGACCGTGTACAATTAGTAGGTGACGATTTA  
 TTCGTAACAAACACTGAAATTTTAGCAAAAAGGTATTGAAAACCGGAATTGGTAACTCAATCTTAATTAAGTTAACCAAAT  
 CGGTACATTAACCTGAAACATTTGATGCAATCGAAATGGCTCAAAAAGCTGGTTACACAGCAGTAGTTTCTCACCGTTCAG  
 GTGAAACAGAAGATACAACAATTGCTGATATTGCTGTTGCTACAAAACGCTGGTCAAATTAAAAACGGTTCATTATCACGT  
 ACTGACCGTATTGCTAAAATACAATCAATTATTACGTATCGAAGATGAATTATTTGAAACTGCTAAAATATGACGGTATCAA  
 ATCATTCTATAACTTAGATAAATAA

**SEQ ID NO:37 Secuencia polinucleotídica**

ATGCCAATTATTACAGATGTTTACGCTCGCGAAGTCTTAGACTCACGTGGTAACCCAACAGTTGAAGTTGAAGTATTAAC  
 TGAAAGCGGTGCTTTCCGACGTGCATTAGTACCTTCTGGTGTCTTACTGGTGAACATGAAGCAGTTGAATTACGTGATG  
 GAGATAAATCAGTTATTTAGGTAAAGGTGTGACTAAAGCGGTAGAAAATGTTAACGAAATGATCGCACAGAAATCGTT  
 GAAGGTGAATTTTCAGTTTTAGATCAAGTATCTATTGATAAAAATGATGATTCAATTAGACGGTACACACAACAAGGTAA  
 ATTAGGTGCAAAATGCCATTTTAGGTGTTTCTATTGCCGTAGCTCGTGCAGCTGCTGACTTATTAGGTCAACCATTATATA  
 AATATTTAGGTGGATTTAATGGTAAACAATTGCCAGTACCTATGATGAATATTGTTAATGGTGGTTCTCACTCAGATGCA  
 CCAATTGCTTTCCAAAGATTCATGATTTTACCTGTAGGTGCTGAGTCATTCAAAGAATCATTACGTTGGGGTGCAGAAAT  
 CTTCCATAACCTTAAATCAATCTTAAGTGAACGTGGTTTTAGAAACTGCAGTAGGTGATGAAGGTGGTTTTCGCTCCTAGAT  
 TTGAAGGCACGTGAAGACGCTGTAGAACTATTTAAAGCTATCGAAAAGCAGGATACAAACCAGGTGAAGATGTATTC  
 TTAGGATTTGACTGTGCTTCTTCTGAATTCATGAAAATGGTGTATTATGATTACACTAAATTCGAAGGTGAACACGGTGC  
 TAAACGTAGTGCAGCAGAGCAAGTTGACTACTTAGAAGAATTAATTGGTAAATATCCAATCATTACTATTGAAGATGGTA  
 TGGATGAAAACGATTTGGGAAGGTGGAAACAATTAAGTATCGTATCGGTGATAAAGTTCAATTAGTTGGTGTATGATTTA  
 TTCGTAACCTAACACTGAAATTTTATCTAAAGGTATCGAACAAAGTATTGGTAACTCAATCTTAATCAAAGTAAACCAAAT  
 CGGTACATTAACCTGAAAACATTCGATGCTATTGAAATGGTCTCAAAAAGCTGGATATACTGCGGTTGTATCTCACCGTTCTG  
 GTGAAACTGAAGATACTACAATTGCTGATATCGCAGTTGCTACAAAATGCAGGCCAAAATTAAAAACAGGTTTATTATCTAGA  
 ACTGACCGTATTGCTAAAATACAATCAATTATTACGTATTGAAGATGAATTATACGAAAACAGCTAAATTTGAAGGAATTA  
 ATCTTTCTACAATTTAGATAAATAA

**SEQ ID NO:38 Secuencia polinucleotídica**

ATGAAAAAATCGTTACAGCTACAATCGCTACAGCAGGACTTGCCACTATCGCATTGTCAGGACATGATGCACAAGCCGC  
 AGAACAAAATAACAATGGATATAATTCTAATGACGCTCAATCATAACAGCTATACGTATACAATTGATGCACAAGGTAAAT  
 ATCATTACACTTGGACAGGAAATTTGGAATCCAAGTCAATTAACGCAAAAACAACACATACTACTACAACAACACTACAATACT  
 TATAGTTATAACAATGCATCTTACAATAACTATAAATCATTATCATATAACAATAACTATAACAACAATAGCCAAAAC  
 AGCAACAATAACTATTATACTGGTGGTTTCAAGTGAAGTTATAGCACACAAGTAATAATGTTCACTGACTACAACCTG  
 CAGCGCCATCTTCAAATGGTCTGTTCAATTTCTAATGGTTATGCAACAGGAAGTAACTTATATACTTACAGGACATGTA  
 TATTATGATTTGATCGTGTGGTGGGAAAATTTGGTTCAACATGGGGTAAACGCAAGTAATTGGGCTAACGCAGCTGCATC  
 ATCTGGCTATACAGTGAACAATACACAAAAGTTGGTGTATCATGCAACAACAAGGCTATTACGGTTCATGTTGCTT  
 ACGTTGAAGGCTTAAACAGCAACGGTCTGTTGCTGTTTTCAGAAATGAACTATGGACATGGTGTGGTGTGGTTACGTCT  
 CGTACAATTTTACGCAAAACCAAGCAGGTTTATATAATTTTATTTCATTA

**SEQ ID NO:39 Secuencia polinucleotídica**

ATGAAGAAAATCGCTACAGCTACTATCGCAACTGCAGGATTCGTACAATCGCAATTGCATCAGGAAATCAAGCTCATGC  
 TTCTGAGCAAGATAACTACGGTTATAATCCAACGACCCAAACATCATATAGCTATACTTACACTATTGATGCACAAGGTA  
 ACTACCATTACACATGGAAAGGTAAGTGGCATCCAAGTCAATTAACCAAGATAATGGCTACTACAGCTATTACTACTAC  
 AATGGCTACAATAACTACAACAATTACAACAATGGTTATAGCTACAATAATTACAGCCGTTACAACAACACTACTCAATAA  
 TAATCAATCATATAACTACAATAACTATAATAGTTACAACACAACAGCTACCGTACTGGTGGTTTTAGGTGCAAGCTACA  
 GCACTTCAAGCAACAATGTTCAAGTAACTACAACATATGGCTCCATCATCAATGGCCGTTCAATCTCAAGTGGTTACT  
 TCAGGACGTAACCTTATACACTTCTGGTCAATGTACATACTACGTATTTGATCGTGTAGGTGGTAAAATCGGTTCAACTTG  
 GGGCAATGCAAGTAACTGGGCTAACGCAGCTGCAAGAGCTGGTTACACAGTGAACAATACACAAAAGCTGGTGCATTA  
 TGCAACAACCTCAAGGTGCATACGGTCAAGTGCATACGTTGAAAGTGTAAACAGCAATGGTTCAAGTAAAGTTTCAGAA  
 ATGAACTATGGTTATGGCCAGGTGTTGTAACCTCACGTACAATCTCAGCTAGCCAAGCTGCTGGTTATAACTTCATTCA  
 CTA

**SEQ ID NO:40 Secuencia polinucleotídica**

ATGAAAAAATCGCTACAGCTACAATGCAACTGCAGGAATCGCTACTTTTCGCAATTTGCACACCATGACGCACAAGCAGC  
 AGAACAAAATAATGATGGGTACAATCCAACGACCCCTTATTCATATAGCTACACTTACACAATCGATGCTGAAGGTAAC  
 ACCACTACACTTGGAAAGGTAAGTGGAGTCCAGATCGTGTAAATACTTTCATATAACTATAATAATATAATAACTACAAC  
 TACTATGGTTACAATAACTATAGCAACTACAATAACTACAGTAAATACAACAATTAACAACAATCAATCAAAACAACAC  
 GCAATCACAAAGAACAACCTCAACCGACTGGTGGTTTTAGGGCAGGCTATTCAACATCAAGTAGTAATGTTACGTTACAA

CAACTTCTGCGCCATCATCAAACGGTGTATCTTTATCAAACGCTCGCTCAGCATCTGGTAACTTATACACTTCAGGTCAA  
TGTACATATTATGTATTTGACAGAGTAGGTGGCAAATCGGTTCAACGTGGGGTAACGCAAACAACCTGGGCAAACGCTGC  
AGCACGTTCTGGTTACACAGTAAACAATTCGCTGCTAAAGGTGCAATCTTACAAACGTCACAAGGTGCATACGGACACG  
TAGCATACGTTGAAGGTGTAACAGCAATGGTTCAATCAGAGTTTCAGAAAATGAACTACGGTCACGGTGCAGGTGTTGTC  
ACTTCACGTACAATCTCTGCGAGCCAAGCTGCTTCATATAACTATAATTCACATA

**SEQ ID NO:41 Secuencia polinucleotídica**

ATGAAAAAATTAGTACCTTTATTATTAGCCTTATTACTTCTAGTTGCTGCATGTGGTACTGGTGGTAAACAAAGCAGTGA  
TAAGTCAAATGGCAAATTAAGAGTAGTAACGACGAATTCATTTTATATGATATGGCTAAAAATGTTGGTGGAGACAACG  
TCGATATTTCATAGTATTGTACCTGTTGGTCAAGATCCTCATGAATATGAAGTTAAACCTAAAGATATTAAGGTTAACT  
GACGCTGACGTTATTTTATACAACGGATTAATTTAGAGACTGGTAAACGGTTGGTTTGAAAAAGCCTTAGAACAGGCTGG  
TAAATCATTAAAAAGATAAAAAAGTTATCGCAGTATCAAAAAGATGTTAAACCTATCTATTTAAACGGTGAAGAAGGCAACA  
AAGATAAAACAAGATCCACACGCATGGTTAAGTTTAGATAAATGGTATTAATAACGTA AAAACAATTC AACCAAACATTTATC  
GATAACGACAAAAACATAAAGCAGATTATGAAAAGCAAGGTAACAAATACATTGCTCAATTTGAAAAATTAATAATGA  
CAGTAAAGACAAATTTAATGACATTC AAAAGAAACAACGTGCCATGATTACAAGTGAAGGTGCCTTCAAGTACTTCTCAA  
AACATACGGTATTACACCAGGTTATATTTGGGAAATTAACACTGAAAAACAAGGTACACCTGAACAAATGAGACAAGCT  
ATTGAGTTTGTAAAAAGCACAAATTA AAACACTTATTAGTAGAAACAAGTGTGATAAGAAAACAATGGAAAGTTTATC  
TGAAGAAAACGAAGAAAGATATCTTTGGTGAAGTGTACACAGATTC AATCGGTAAGAAGGCACTAAAGGTGACTCTTACT  
ACAAAATGATGAAATCAAATATTGAAACTGTACACGGAAGCATGAAATAA

**SEQ ID NO:42 Secuencia polinucleotídica**

GTGAAAAAATTCTCGCTTTAGCAATAGCATTTTAAATTATCCTTGC CGCATGTGGGAATCACAGTAACCATGAACATCA  
CTCACATGAAGGAAAATTAAGAGTTGTAAC TACAAACTCTATTCTCTATGACATGGTTAAACGTGTCGGTGGAAATAAGG  
TCGATGTTTCATAGCATCGTTCCAGTAGGACAAGACCCACATGAATATGAGGTTAAACCTAAAGATATTAAGCATTAAACA  
GATGCTGACGTTGTATTTTATAACGGTTTAAACCTAGAAACTGGAAATGGTTGGTTTGAAAAAGCACTTGACCAAGCAGG  
AAAATCAACAAAAGATAAAAAATGTGATAGCAGCATCAAATAATGTTAAACCAATATACTTAAATGGTGAGGAAGGTAACA  
AAAACAACAAGATCCACATGCATGGTTAAGTTTAGAGAATGGAATTAATAACGTA AAAACAATTC AACAAAATCACTAGAA  
CATCATGATAAAAAAGATAAGTCTACATATGAAAAACAAGGGAATGCATATATATCAAAAATAGAAGAACTTAATAAAGA  
TAGTAAAAATAAATTTGATGACATACCCAAAAATCAACGTGCCATGATGACAAAGTGAAGGTGCATTTAAATATTTGCTC  
AACAAATTCGATGTTAAACCAGGTTATATTTGGGAGATAAAACACAGAAAAACAAGGTACACCTGGTCAAATGAAACAAGCC  
ATTAATTTGTTAAAGATAATCATTAAAAACATTTATTAGTCGAAACAAGCGTAGATAAAAAAGCTATGCAAAGTTTATC  
AGAAGAAACTAAGAAAGATATTTATGGTGAAGTATTTACCGACTCTATAGGTAAGGAAGGTACTAAAGGTGACTCATACT  
ATAAAATGATGAAATCTAATATTGATACAATACATGGTAGTATGAAATAA

**SEQ ID NO:43 Secuencia polinucleotídica**

ATGAAAAAGACAATTA TGGCATCATCATTAGCAGTGGCATTAGGTGTAACAGGTTACGCAGCAGGTACAGGACATCAAGC  
ACACGCTGCTGAAGTAAACGTTGATCAAGCACACTTAGTTGACTTAGCGCATAATCACCAAGATCAATTAATGCAGCTC  
CAATCAAAGATGGTGATATGACATCCACTTTGTAAGAATGGTTTCAAATAAATTTACTTCAAATGGTACTACATGG  
TCATGGAGCTATGAAGCAGCTAATGGTCAAACCTGCTGGTTTCTCAAACGTTGCAGGTGCAGACTACACTACTTCATACAA  
CCAAGGTTTCAGATGTACAATCAGTAAGCTACAATGCACAATCAAGTAACTCAAACGTTGAAGCTGTTTCAGCTCCAACCT  
ACCATAACTACAGCACTTCAACTACTTCAAGTTCAGTGAATTAAGCAATGGTAATCTGCAGGTGCTACTGGTTCTATCA  
GCAGCTCAAATCATGGCTCAACGTACTGGTGTTCAGCTTCTACATGGGCTGCAATCATCGCTCGTGAATCAAATGGTCA  
AGTAAATGCTTACAACCCATCAGGTGCTTCAGGTTTATTCCAAACCTATGCCAGGTGGGGTCCGACAAAACACTGTTGACC  
AACAAATCAACGCAGCTGTTAAAGCATACAAAGCACAAAGGTTTAGGTGCTTGGGGATTCTAA

**SEQ ID NO:44 Secuencia polinucleotídica**

ATGAAAAAAGCAGTTATCGCTTCTACATTAGCAGTATCTTTAGGAATTGCAGGTTACGGTTTATCAGGACATGAAGCACA  
CGCTTCAGAAACTACAAAAGTTGATAAAGCACACTTAGTAGATTTAGCACAACATAATCCTGAAGAATTAATGCTAAAC  
CAGTTCAAGCTGGTGCTTACGATATTCATTTCTGATAGCAATGGATACCAATACAACCTCACTTCAAATGGTTCTGAATGG  
TCATGGAGCTACGCTGTAGCTGGTTTCAGATGCTGATTACACAGAATCATCATCAAACCAAGAAGTAAGTGC AAATACACA  
ATCTAGTAACACAAATGTACAAGCTGTTTCAGCTCCAACCTCTTCAGAAAGTCGTAGCTACAGCACATCAACTACTTCAT  
ACTCAGCACCAAGCCATAACTACAGCTCTCACAGTAGTTCAAGTAAATATCAAATGGTAAACTGCTGGTTCTGTAGGT  
TCATATGCTGCTGCTCAAATGGCTGCACGTA CTGGTGTATCTGCTTCAACATGGGAACACATCATTGCTAGAGAATCAAA  
TGGTCAATTACATGCACGTAATGCTTCAGGTGCTGCTGGATTATTCAAAACCTATGCCAGGTTGGGGTTCAACTGGTTTCAG  
TAAATGATCAAATCAATGCCGCTTATAAAGCATATAAAGCACAAAGGTTTATCTGCTTGGGGTATGTAA

**SEQ ID NO:45 Secuencia polinucleotídica**

GTGAATTATCGTGATAAAATTC AAAAGTTTAGTATTCGTAAATATACAGTTGGTACATTTTCAACTGTCAATGCGACATT  
GGTATTTT TAGGATTC AATACATCACAAGCACATGCTGCTGAAACAAATCAACCAGCAAGCGTGGTTAAACAGAAACAAC

AAAGTAATAATGAACAGACTGAGAATCGAGAATCTCAAGTACAAAATTCCTCAAAATTCACAAAATAGTCAATCATTATCC  
GCTACTCATGAAAATGAGCAACCAAATAATAGTCAAGCTAATTTAGTAAATCAAAAAGTAGCGCAATCATCTACTACTAA  
TGATGAACAACCCAGCATCTCAAAATGTAAATACAAAGAAAGATTTCGGCAACCGCTGCGACAACACCAACCAGATAAAGAAG  
AAAGTAAGCATAAAACAAAACGAAAGTCAATCTGCTAATAAAAATGGAAACGACAATAGAGCGGCTCATGTAGAAAATCAT  
GAAGCAAATGTAGTAACAGCTTCAGATTCATCTGATAATGGTAACGTACAACATGACCCGAAATGAATTAACAAGCATTTTT  
TGATGCAAAATCATGATTATCGCTTTATTGACCGTGAANAATGCAGATTCCTGGCACATTTAACTATGTAAAAGGCATTT  
TTGACAAGATTAATACTTTATTAGGCAGTAATGATCCAATTAACAATAAAGACTTGCAACTTGCATACAAAGAATTGGAA  
CAAGCTGTTGCTTTAATTCGTACAATGCCTCAACGTCAACAACTAGCCGTCGATCAAAACAGAAATTCAAAACGCTTCTGT  
TGAGTCTAGAGCTGCAGAGCCTAGATCAGTATCAGACTATCAAAAATGCAAAATTCATCATATTTATGTTGAAAATGCTAATG  
ATGGTTCAGGATATCCTGTAGGTACATATATCAATGCTTCTAGTAAAGGGGCGCCATATAATTTACCAACTACACCATGG  
AATACATTGAAGGCCTCTGACTCAAAGGAAATTTGCTCTTATGACAGCGAAAACAACTGGAGATGGCTACCAATGGGTTAT  
TAAGTTTAAATAAAGGACATGCTCCACATCAAAAATGATTTTTCTGGTTTGCATTAACAGCAGACCAAGTGCAGTAGGAA  
GAACTGACTTTGTAAACAGTTAATTCAGATGGAACAAATGTACAATGGAGTCATGGAGCAGGAGCAGGTGCAAAATAACCA  
CTTCAACAAATGTGGGAATATGGAGTAAATGATCCTGATCGTTCACATGACTTTAAAATAAGAAAATAGAAGTGGCCAAGT  
AATATATAGCTGGCCAACCTGTCATGTTTATTTCTTTAGAAGATTTATCTAGAGCGAGTGATTATTTTAGTGAAGCTGGAG  
CGACACCTGCTACTAAAGCATTTGGTAGACAAAATTTGAATATATTAATGGTCAAAAACCTGCTGAATCACCGGTTGTT  
CCTAAAGTTTATACTTTTCATCGGTCAAGGTGATGCAAGTTATACAATTTTCATTTAAAACACAAGGTCCAACCTGTTAATAA  
ATTGTATTATGCAGCAGGTGGGCGTGCTTTAGAGTACAATCAATTAATTTATGTACAGTCAACTATACGTGCAATCAACGC  
AAGACCATCAACAACGCTCTTAATGGTTTAAAGACAAGTGGTTAATCGTACATATCGCATAGGTACAACATAACGTGTAGAA  
GTGAGTCAAGGAAATGTACAAACGAAAAGGTTATTAGAAAAGTACAAACCTAAATATAGATGATTTTGTGTGATGATCCTTT  
AAGTTATGTTAAGACGCGGAGTAATAAAGTGTAGGTTTTTACCACCTAATGCAAATACTAACGCTTTTAGACCGGGGG  
GCGTTCAAGAAATTAATGAATATCAATTAAGTCAATTAATTTACTGATCAAAAATTAACAAGCAGCAAGAAGTACGAAAC  
CCAATAAGATTAATGATGGTTTCGACTATCCTGATGGTATGGTAAATAGTGAACCTTTAGTTCCTGTTAACTTAACGGT  
ATTACCTGAAATCCAACATAATATAAATTTCTTTAAAATGACGATCACTAAAATATTGCTGAAAACCAATTTTCAAAAAC  
AAGCTGGGCATCCAGTTTTCTATGTATATGCAGGTAACCAAGGAAATGCTTCCGTGAATTTAGGTGGTAGCGTAACATCT  
ATTCAACCATTACGTATTAATTTAACAAGTAATGAGAATTTTACAGATAAAGATTGGCAAATTAACAGGTATTCGCGGTAC  
ATTACACATTGAAAACCTCGACAAATAGAATAAATGCTAGAGAACGTAACATTGAACTTGTGGTAAATTTATTACCAG  
GGGATTACTTTGGTACGATACGTTTTTGGACGTAAGAACAATTAATTTGAAATTCGTGTTAAACCCATACACCAACAATT  
ACAACGACAGCTGAGCAATTAAGAGGTACAGCATTACAAAAGTGCCTGTTAATATTTCCGGAAATACCGTTGGATCCATC  
GGCATTGGTTTTATTAGTTGCACCAACAAATCAAACCTACGAATGGTGGTAGTGAGGCAGATCAATAACCATCTGGTTATA  
CGACTTTGCGACTGGTACACCTGATGGGGTGCATAATAACAATTTACTATACGACCGCAAGATTATGTTGATTATACACCA  
CCTGTAGGTAACAAATTAGAGCAGTAGTTTTATAATAAAGTAGTTGCATCTAATATGAGTAATGCTGTTACTATTTTT  
GCCAGATGACATTCACCAACAATCAATAATCCTGTTTGAATAAATGCCAAATACTATCGAGGCGCAGGAGTCAACTTTTA  
CAATGGGAGTCTCTGATAGACATTTCTGGTATAAAAAATACAACCTATTACTACTTTGCCAAGTGGTTGGACATCAAATTTA  
ACTAAATCCGACAACAAAACCGGCTCATTAGCTATTACAGGTAGAGTCTCTATGAATCAGGCATTTAACAGTGTATTTAC  
ATTTAAAGTATCAGCGACAGACAATGTCAATAATACGACAAATGATAGTCAATCTAAACATGTGTCAATTCATGTAGGTA  
AAATTAGTGAAGATGCTCATCCGATTGTATTAGGAAATACTGAGAAAGTTGTAGTAGTCAATCCGACTGCTGTATCTAAT  
GATGAAAAGCAAAGCATAATTAAGTGCCTTTATGAATAAAAACCAAATATAAGAGGATATTTAGCATCAACTGATCCAGT  
AAGTGTGATAATAATGGTAACGTACATTACATTACCGTGTGGCTCATCAACAACGCTTGATGCTACAAATGTGATGA  
CATACGAACCAAGTTGTGAAATCTGAATATCAAACCTGCCAATGCTGCTAAAACAGCAACCGTAAACGATGCTAAAGGACAA  
TCATTTAATATTGGTATATTAACAATAATTTTACTTTAAGTAATGGCAAGCTATTCCAAATGGCACATTTACAAATAT  
TACATCTGATAGAATAATCCAACTGCACAAGAAGTTAGTCAAAATGAATGCAGGTACGCAATTAATCATATAGTTGCTT  
CAAATGCATATCATAAAGACACTGAAGATTTCTATATTAGTTTTAAAAATCGTTGATGTGAAACAACCTGAAGGCGATCAA  
CGTGTCTATCGTACGTCAACATATGATTTAACCCTGATGAAATCTCAAAAAGTAAAACAAGCTTTTATTAATGCAAAATAG  
AGATGTAATTACGCTTGCCGAAGGTGATATTTTCAAGTTACAAATACACCTAATGGTGTCAATGTAAGTACTATTACAGTAA  
ATATTAATAAAGGTGATTAACGAAATCATTCCGCTTAACCTAGCTAATATGAATTTCTTGCCTGGGTTAATTTCCCA  
CAAGATTATACAGTGACATGGACGAATGCAAAAATGCAAAACAGACCAACAGATGGTGGTTTATCATGGTCCGATGACCA  
TAAATCTTTAATTTATCGTTATGATGCTACATTAGGCACAACAATTAACAATAATGATATTTTAAACGATGCTAAAAGCGA  
CTACTACAGTGCCTGGATTGCGTAATAATATTACTGGTAATGAAAAAGCACAAGCAGAAGCAGGTGGAAGACCAAATAT  
AGAACAACCTGGTTATTACAATCAAATGCGACAACCTGATGGTCAACGTCAATTTACGTTGAATGGTCAAGTGATTCAAAT  
ATTAGACATCATCAACCCCTTCAAACGGTTATGGTGGGCAACCTGTTACAAAATCAAATACTCGTGCAAAACCATAGTAACT  
CAACTGTTGTTAACGTAACGAACCGGCAGCTAATGGTGTGGCGCATTTACAATGGACCAGCTTGTAAAAAGTAATTTCT  
ACACATAATGCAAGTGATGCAGTTTATAAAGCGCAGTTATACTTAAACGCCATATGGTCCAAAACAAATATGTTGAACATTT  
AAATCAAAATACAGGAAATACTACTGACGCTATTAACATTTATTTTGTACCAAGTGAATTTAGTGAATCCAACAATTTTCA  
TAGGTAATTACACTAATCATCAAGTGTCTCAGGTGAAAACCTTTACAAATACGATTACAGCGAATGATAACTTTGGTGTG  
CAATCGGTAACCTGACCAAAATACATCACAATTTACAGGTACTGTTGATAATAACCATCAACATGTTTCTGCAACGGCAC  
AAATGTGACATCAGCAACTAGTAAGACAATCAATTTATTAGCAACTGATACAAGTGGTAATACAGTCAAACTCAACTCATTCA  
ATGTAACAGTGAAACCTTTGCGTGATAAATATCGAGTTGGTACTTCATCAACGGCTGCTAATCCTGTTAGAATTGCCAAT  
ATTTGCAATAATGCGACAGTATCAAGCTGATCAACGACAATTAATTAATTCGTTAACGTTTACAAGTAATGCACCAAAA  
TAGAACTATGCAACAGCAAGCGCAAATGAAATCACTAGTAAAACAGTTAGTAATGTGAGTCTGACTGGAATAATGCCA  
ATGTCACAGTAACTGTTACTCATCAAGATGGAACAACATCAACAGTGAATGACCTGTAAGCATGTCATTCAGAAATC

GTTGCACATTTCGATTACACTGTACAAGGCCAAGACTTCCAGCAGGTAATGGTTCTAGTGCAGCAGATTACTTTAAGTT  
 ATCTAATGGTAGTGCCATTCCAGATGCAACGATTACATGGGTAAGTGGACAAAGCGCCAAATAAAGATAATACACGTATTG  
 GTGAAGATATAACAGTAACGACATATCTTAATTGATGGCGAAACAACGCCGATTACGAAAACGCAACATATAAAGTA  
 GTAAGAAGTGTACCGAAACATGCTTTGAAACAGCCAGAGGTGTTTTATACCCAGGTGTTTCAGATATGTATGATGCGAA  
 ACAATATGTTAAGCCAGTAAATAATTCTTGGTCGACAAAATGCGCAACATATGAATTTTTCAATTTGTTGGAAACATATGGTC  
 CTAACAAAGATGTTGTAGGTATATCAACGCGCTTATTAGAGTGACTTATGATAATAGACAAAACGAAAGATTAACTATT  
 TTATCTAAAGTTAAACCTGACCCCAAGAATTGACGCAAACTCTGTGACATATAAAGCAGGCTTACAAAACCAAGAAAT  
 TAAAGTTAATAACGTATTAATAACTCGTCAGTAAAATTTTAAAGCAGATAATACACCATTAAATGTCAAAAATTTA  
 CTCATGGTAGTGGTTTTAGTTCCGGTTGTGACAGTAAGTGACGCGTTACCAAATGGCGGAATTAAGCAAAAATCTTCAATT  
 TCAATGAACAATGTGACGTATACGACGCAAGACGAAACATGGTCAAGTTGTTACAGTAACAAGAAATGAATCTGTTGATTC  
 AAATGATAGTGCTTCTGTTACAGTAACACCACAATTACAAGCAACTACTGAAAGCGCTGTATTTATTAAGGTGGCGACG  
 GTTTTGATTTCCGGTCATGTAGAACGATTTATTCAAATCCGCCACATGGGGCAACGGTGCATGGCATGATAGTCCAGAT  
 ACATGGAAGAATACAGTCGGCAACACACATAAACTGCGGTTGTAACATTACCTAGTGGTCAAGGTACGCGTAATGTTGA  
 AGTTCAGTCAAAGTTTATCCAGTTGCTAATGCTAAGGCGCCATCACGTGATGTGAAAGGTCAAATTTGACACATGGTA  
 CAAACGCTATTGATTACATTACATTTGATCCAAATACTAATACGAATGGTATTACAGCAGCATGGGCAAAATAGACAACAA  
 CCAAATAACAGCAAGCAGGCGTTCAACATTTAAATGTCGATGTACATATCCAGGTATTTCCAGCTGCTAAAACGAGTTCC  
 TGTAAGTGTGAACGTATATCAATTTGAATCCCTCAAACACTTATACAAACAACAGTTGGTGGCACTTTAGCAAGTGGTA  
 CGCAAGCATCAGGATATGCACATATGCAAAACGCTTCCAGTTTACCAACAGATGGATTTACGTATAAATGGAATCGTGAT  
 ACTACGGGTACAAAACGATGCAAACTGGGCGCAATGAATAAACCAAACTACTGCACAAGTCGTTAAAGCAAAATATGATGT  
 CATCTATAATGGACATACATTTGCAACATCTTTACCAGCGAAAATTTGTAGTAAAAGATGTTCAACCAGCGAAAACCACTG  
 TCACTGAAAACAGCGGCGAGGAGCGATTACAATTGCACCTGGTGCGAACCAAACAGTCAATACTCATGCTGGTAATGTTACG  
 ACATATGCTGACAAAATAGTTATTAACGTAATGGAAATGTTGTAACGACATTTACACGTCGTAATAACGAGCCCATG  
 GGTGAAAGAAGCATCAGCAGATAATGTAACAGGTATTGTTGGAACATAAATGGTATTACTGTGCGCAGCAGGTACTTTCA  
 ATCCTGCTGATACAATTTCAAGTTGTTGCAACACAGGTATGGCGAAACAATCAGTGACGAGCAACGATGATGATTTT  
 ACAGTTGTCGCACCACAACCGAACCAAGCACTACGAAAATTTGGCAAAATGGTCAATTTGATATCACGCCTAATAATCC  
 ATCAGGACATTTAATTAATCCAACACAAGCAATGGATATTGCTTACACTGAAAAAGTGGGTAATGGTGCAGAACATAGTA  
 AGACAATTAATGTTGTTGCTGGTCAAATAATCAATGGACAATTGCGAATAAGCCTGACTATGTAACGTTAGATGCACAA  
 ACTGGTAAAGTGACGTTCAATGCCAATACTATAAAAACCAATTCATCAATCACAATTACTCCGAAAGCAGGTACAGGTCA  
 CTCAGTAAGTAGTAATCCAAGTACATTAACGACCGGCGAGCTCATACTGTCAACACAACGAAATTTGTGAAAGATTATG  
 GTTCAAATGTAACAGCAGCTGAAATTAACAATGCAGTTCAAGTTGCTAATAAACGTAAGTACTGCAACGATTAAAAATGGCACA  
 GCAATGCCTACTAATTTAGCTGGTGGTAGCACAACGCGATTCCCTGTGACAGTAACTTACAATGATGGTAGTACTGAAGA  
 AGTACAAGAGTCCATTTTCAAAAAGCGGATAAACGTTAGTTAATCACAGCTAAAAATCATTAGATGATCCAGTAAGCA  
 CTGAAGGTAAAAAGCCAGGTACAATTACGCAGTACAATAATGCAATGCATAATGCGCAACAACAATCAATACCCGCGAAA  
 ACAGAAGCACAACAAGTGATTAATAATGAGCGTGCAACACCACAACAAGTTTCTGACGCACTAACTAAAGTTCTGTGACG  
 ACAAACTAAGATTGATCAAGCTAAAGCATTACTTCAAAAATAAGAAGATAATAGCCAATTAGTAACGTTCAAAAATAACT  
 TACAAAGTTCTGTGAACCAAGTACCATCAACTGCTGGTATGACGCAACAAAGTATTGATAACTATAATGCGAAGAAGCGT  
 GAAGCAGAAACTGAAATAACTGCAAGCTCAACGTTATTGACAATGGCGATGCAACTGCACAACAATTTCCAGATGAAAA  
 ACATCGTGTGATAACGCATTAACAGCATTAAACCAAGCGAAAACATGATTTAACTGCAGATACACATGCCTTAGAGCAAG  
 CAGTGCAACAATTTGAATCGCACAGGTACAACGACTGGTAAGAAGCCGGCAAGTATTACTGCTTACAATAATTCGATTCGT  
 GCCTTCAAAGTGACTTAACAAGTGTCAAAAATAGCGCTAATGCTATCATTGAGAAGCCAATAAGAACAGTGCAGAGGT  
 ACAATCTGCGTTAACAAATGTAATCGTGTCAATGAGCGATTAAACGCAAGCAATTAATCAATTAGTACCTTTAGCTGATA  
 ATAGTGTCTTAAGAAGTGTAAAGACGAAACTTGAAGAAAATCAATAAATCAGTAACACTGATGGTATGACACAATCA  
 TCAATCCAAGCATATGAAAATGCTAAAACGTCAGGTCAAAACAGAAACAACAATGCACAAAATGTTATTAACAATGGTGA  
 CGCGACAGACCAACAATTTCCGCGAGAAAAACAAAAGTAGAAGAAAAATATAATAGCTTAAAACAAGCAATTTGCTGGAT  
 TAACACCAGACTTTGGCACCATTACAACTGCAAAAACCTCAGTTGCAAAAATGATATTGATCAGCCAACGAGTACGACTGGT  
 ATGACAAGCGCATCTGTTGCTGCATTTAATGACAAACTTTCCAGCAGCTAGAACTAAAATTCAGAAAATTTGATCGCGTACT  
 AGCATCTCATCCAGATGTAGCAACGATTCGTCAAAAACGTCAGCAGCGAATGCTGCTAAAACAGCACTTGATCAAGCGC  
 GCAATGGCTTAAACAGTCGATAAAGCACCTTTAGAAAATGCGAAAAATCAACTACAACATAGTATTGATACGCAAAACAAGT  
 ACAACTGGTATGACACAAGACTCTATAAATGCATACAATGCGAAGTTAACAGCTGCACGTAATAAGGTTCAACAAAATCAA  
 TCAAGTATTAGCAGGTTACCTACTGTAGATCAAAATTAATACAATACGTTCTGCAGCAATCAAGCGAAAATCTGATTTAG  
 ATCATGCACGTCAAGCGTTAACACCAGATAAAGCGCCGCTTCAAAAATGCGAAAACGCAATTAGAACAAGCATTAAATCAA  
 CCAACAGATAACAACAGGTATGACAACCGCTTCTGTTAAATGCATACAACCAAAAATTAACAAGCAGCAGTCAAAGTTAAC  
 TGAATTAATCAAGTGTGAAATGGCAACCCACTGTTCAAAAATATCAATGATAAAGTGGCAGAGCGAAAACCAAGCTAAGG  
 ATCAATTAATACAGCAGCTCAAGGTTTAAACATTAGATAGACAGCCAGCGTTAAACAACATTACATGGTGCATCTAACTTA  
 AACCAAGCACAACAAAATAATTTACGCAACAAATTAATGCTGCTCAAAAATCATGCTGCGCTTGAACAATTAAGTCTAA  
 CATTACGGCTTTAAACTACTGCGATGACGAAATTAAGAGCAGTGTGCGGATAATAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATA  
 ACATGACGCAACACAGCTAATAAAACAAGCCTATGATAATGCAAGTTAATGCGGCTAAAAGGTTGATTTGGAGAAAACGACT  
 AATCCAACGATGGATGTTAACACAGTGAAACCAAAAAGCAGCATCTGTTAAATCGACGAAAGATGCTTTAGATGGTCAACA  
 AAACCTTACAACGTCGAAAACGAAAGCAACAATGCGATTACGCATGCAAGTGAATTAACCAAGCACAACAAGAATGCAT  
 TAACACAACAAGTGAATAGTGCACAAAACGTCGAAGCAGTAAATGATAATTAACAACAAGCTCAAAGCTTAAATACTGCT  
 ATGACAGGTTTAAACGTTGGCTGCTAATCATAACCAAGTCTGACAAAAGTGAATTAATGTCACAGCAGATACATAATA



GAAAAATGATTACAACAATGCATACAACCATGCGAATGACATTATTAATGGTAATGCACAACATCCAGTTATAACACCAA  
 GTGATGTTAACAAATGCTTTATCAAATGTCAAGTAAAGAACATGCATGAAATGGTGAAGCTAAGTTAAATGCTGCGAAA  
 CAAGAAGCGAATCTGCATTAGGTCATTTAAACAATTTAAATAATGTACAACGTCAAAACTTACAATCGCAAATTAATGG  
 TGCGCATCAAATTTGATGCAGTTAATACAATTAAGCAAAATGCAACAACTTGAATAGTGAATGGGTAACCTTAAGACAAG  
 CTGTTGCAGATAAAGATCAAGTGAACGTACAGAAGATTATGCGGATGCAGATACAGCTAAACAAAATGCATATAACAGT  
 GCAGTTTCAAGTGCTGAAACAATTATTAATCAAACAGCTAATCCGACAAATGTCTGTTGATGATGTTAATCGTGCAACTC  
 ACCTGTTACTACTAATAAAAAATGCATTAATGGTGAATGAAAAATTAGTACAATCTAAAAACAGATGCTGCAAGCAATTTG  
 ATGCATTACCACATTTAAATAATGCACAAAAAGCAGATGTTAAATCTAAAAATTAATGCTGCATCAAATATGCTGGTGTA  
 AATACCGTTAAACAACAAGGTACAGATTTAAATACAGCGATGGGTAACCTTGCAGGGTGAATCAATGATGAACAAACGAC  
 GCTTAATAGTCAAATTTATCAAGATGCGACACCTAGTAAGAAAACAGCATACACAAATGCGGTGCAAGCTGCGAAAAGATA  
 TTTTAAATAAATCAAATGGTCAAAATAAAACGAAAAGATCAAGTTACTGAAGCGATGAATCAAGTGAATTCGGCTAAAAAT  
 AACTTAGATGGTACGCGTTTATAGATCAAGCGAAGCAAAACAGCGAAAACAGCAGTTAAATAATATGACGCATTTAAACA  
 TGCACAAAAACGAATTTAAACAATCAAATTAATAGTGGTACTACTGTGCTGGTGTTCATACGGTTCATCAAATGCCA  
 ACACATTAGTCAAGCGAATGAATACGTTAAGACAAAGTATTGCTTAAACAATGATGCGACTAAAGCAAGTGAAGTACGTA  
 GATGCTAATAATGATAAGCAAAACAGCATATAACAACGCGGTAGCTGCTGCTGAAACGATTATTAATGCGAATAGTAATCC  
 AGAAATGAATCCAAGTACGATTACACAAAAAGCAGAGCAAGTGAATAGTTCTAAAACGGCACTTAACGGTATGAAAAC  
 TAGCTACGGCAAAACAAAATGCGAAAACGTACTTAAACACATTAACGAGTATTACAGATGCTCAAAAGAACAAATTTGATT  
 AGTCAAATTAGTACTGCGACAAGAGTGAAGTGGTGTGATACTGTAAAAACAAAATGCACAACATTTAGATCAAGCTATGGC  
 TAACTTACAAAATGGTATTAACAACGAATCTCAAGTGAATCATCTGAGAAAATATCGTGATGCTGATACAAAATAAACAA  
 AAGAGTATGATAATGCTATTACTGCGAGGAAAGCGATTTAAATAAATCGACAGGTCAAAACACTGCGCAAAATGCAGTT  
 GAAGCAGCATTGCAACGTGTTAATCTGCGAAGATGCATTGAATGGTGAATGCAAAATTAATGCGAGTCAAAACGACG  
 GAAAAACATTTAGGTACTTTAACGCATATCACTACAGCACAAACGCAATGATTTAACAAATCAAATTTCA

**SEQ ID NO:46 Secuencia polinucleotídica**

ATGGGTAACCTTACAACCGGCTATCAACGATAAGTCAGGAACATTAGCGAGCCAAAACCTTCTGGATGCTGATGAGCAAAA  
 ACGTAATGCTTACAATCAAGCTATATCAGCTGCCGAAACCATTTTAAATAAACAAACTGGACCGAATACAGCGAAAACAG  
 CGGTTGAACAAGCACTTAATAATGTTAATAGTGCAGAAACATGCATTAATGGTACGCAAACTTAAATAATGCGAAACAA  
 GCAGCGATTACAGCAATTAATGGCGCATCTGATTTAAATCAAAAACAAAAGATGCATTAAGAGCACAAGCTAATGGTGC  
 TCAACGCGTATCTAATGCAATGATGTACAACGTAATGCGACTGAACTGAACACGGCAATGGGTCAATTAACAACATGCCA  
 TCGCAGATAAGACGAATACGTTAGCAAGCAGTAAATATGTCAACGCGGATAGCACTAAACAAAATGCTTACACAACATAAA  
 GTTACCAATGCTGAACATAATTATTAGCGGTACGCCAACGGTGTGTACAAACACCTTCAGAAGTAAACAGCTGCAGCTAATCA  
 AACTAAACAGCGCGAAAACAAGAATTAAATGGTGAAGGATTAAGTACGTTGCTGTTGCAAAACAAAACCGCAATGCTATTGATG  
 CATTAACGCAATTAATACTCCTCAAAAAGCTAAATTAAAAAGAACAAGTGGGCAAGCCAAATAGATTAGAAGACGTACAA  
 TCTGTTCAAACAAATGGACAATCAATGAACAATGCAATGAAAGGCTTAAGAGATAGTATTGCTAACGAAAACAACAGTCAA  
 AGCAAGTCAAACTATACAGACGCAAGTCCGAATAACCAATCAACATATAATAGCGCTGTGTCAAATGCGAAAGGTATCA  
 TTAATCAAACCTAACAACTCAACTATGGATACTAGTGCAGTACCCAAAGCTACAACACAAGTGAATAATGCTAAAAATGGT  
 TTAACGGTGTGAAAACCTAAGAAAATGCACAAAACACTGCTAAGCAAACTTAAATACGTTATCACACTTAAACAAATAA  
 CCAAAAATCTGCAATCTCATCAAAATGATCGTGCAGTCAATGTGAGTGAAGTAAACAGCTGCTAAAAATGCAGCAACTG  
 AGTAAACAGCGCGAAAACGCAAAATGCGCAAAAGTCCATGCTAATAACACAGTTAAACAAACAGGTTAACTACTGCTGAT  
 GCAGATAAAGCTAAAACGTTAGTCTTATACAAATGCGGTAAGCAGAGCAGAAAATTTGAAATAAACCGCAAGGTGCAAAA  
 TACGTTAAACAAGATGTTGAAGCGGCTATTCAAAATGTTACAAGTGTCAAAAATGCATTGAATGGTGAATCAAAAACGTTA  
 CAAATGCGAAGAAATGCAGCTAAAAATGCATTAATAACTTAACTCAATTAATAATGCACAAAAACGTTACTTAAACAAC  
 AAAATGATCAAGCAACAACAGTACGTTGGTGTGAAAGCGGTATCTAATACAGGTACACAATGAATACAGCGATGGCTAA  
 CTTGCAAAATGGTATTAATGATAAAGCGAATACCTTACGAGCGGAAAACCTATCATGATGCTGATTAGATAAAGAAAACCTG  
 CTTTACTCAAGCGGTTACGAACGCAGAAAATATTTAAATAAAAATAGTGGATCAAATTTAGATAAAGCTGCCGTTGAA  
 AACCGTGTGTACAAGTGAACAAATGCGAAAAGTGCCTAAATGGTAAACCAATAATTTAGAGCAAGCTAAATCAAATGCAAA  
 CACTACTATAAACCGGCTTCAACATTTAAACAACAGCAAAAAGATAAATGAAACAACAAGTGAACAAGCACAACAAATG  
 TTGCAGGTGTAGATACTGTTAAATCAAGTGCACAACATTAATGGTGTCTATGGGTACGTTAAGAAATAGCATACAAGAT  
 AACACAGCTACGAAAATGGCCAAAACCTATCTGATGCTACAGAACGTAACAAAACAACTATAACAATGCTGTTGATAG  
 TGCTAATGGTGTCAATTAATGCAACAAGCAATCCAAATATGGATGCTAATGCAATTAACCAAATCGCTACACAAGTGACAT  
 CAACGAAAATGCATTAGATGGTACACATAATTTAACGCAAGCGGAAAACAAACAGCAACAAATGCCATCGATGGTGTACT  
 AACTTAAATAAAGCGCAAAAAGATGCGTTAAAAGCACAAGTTACAAGTGCAGCAACGTTGCAAAATGTAACAAGTATCCA  
 ACAAACTGCAAAATGAACCTAATACAGCTATGGGTCAATTAACAACATGGTATTGATGATGAAAATGCAACAAAACAAACTC  
 AAAAAATATCGTGACGCTGAACAAAGTAAAGAAAACCTGCTTATGATCAAGCTGTAGCTGCTGCGAAAAGCAATTTTAAATAAA  
 CAAAACAGGTTCCAAATCAGATAAAGCAGCAGTTGACCGTGCATTACAACAAGTAAACAAGTACGAAAAGATGCATTGAATGG  
 GGATGCTAAACTGGCAGAAGCGAAAAGCGGAGCTAGACAAAACCTTAGGTACTTTAAACCATATTACGAATGCACAACGTA  
 CTGCGTTAGAAGTCAAATCAATCAAGCGACGACTGTTGATGGCGTTAATACTGTAAAAACAAATGCCAATACATTAGAC  
 GCGCTATGAATAGCTTACAAGGTGCAATCAATGATAAAGATGCGCATTAAAGAAATCAAAATTTATCTTGATGCAGATGA  
 ATCAAAACGAAATGCATATACGCAAGCTGTACAGCGGCTGAAGGCATTTTAAATAAAACAAACAGGTTGTAACACATCTA  
 AAGCAGACGTTGATAATGCATTAATGCAAGTACAAGAGCGAAAGCGGCTTTAAATGGTGTGAAAACCTTAAAGAAATGCG  
 AAAACTTACGCAACAAATACGATTAATGGTTTACCTAACTTAAACAATTAACAAAAGACAACCTTGAAGCATCAAGTTGA

ACAAGCGCAAAATGTAGTTGGTGTAAATGGTGTAAAGATAAAGGTAATACATTAAACTGCGCATGGGTGCATTACGTA  
 CAAGTATCCAAAATGATAATACGACGAAAACAAGTCAAAAATTATCTTGATGCATCTGATAGCAACAAAAATAATTACAAT  
 ACTGCTGTAATAATGCAAAATGGTGTATTATTAATGCAACGAACAATCCAAATATGGATGCTAATGCGATTAATGACATGGC  
 AAATCAAGTCAATACAACAAAAGCAGCGTTAAATGGTGCACAAAACCTTAGCTCAAGCTAAAACAAATGCGACGAACACAA  
 TTAACAACGCGCAAGACTTAAACCAAAAAACAAAAAGATGCATTAAAAACACAAGTTAAACAATGCACAACGCTGTATCTGAT  
 GCAAATAACGTTCAACATACAGCTACTGAATTGAACGGTGCATGCACGCACTTAAAGCAGCTATGCGGATAAAGAAAAG  
 AACAAAAGCAAGCGGTAATTATGTCAATGCTGTATCAAGAAAAACGTCAGCGTATGATTCAAAAAGTACTAACGCTGAAA  
 ATATCATTAATGGTACACCAAATGCGACATTAACAGTCAATGACGTAAATAGTGCAGCATCACAAAGTCAATGCGGCTAAA  
 ACAGCATTAATGGTGTATAACAACTTACGTGTAGCGAAAAGAGCATGCTAAACAATACAATTGACGCGCTTAGCACAATTGAA  
 TAATGTACAAAAAGCAAAATTAAGAACAAGTTCAAAAGTGAACCTACATTAAGATGGTGTTCAAAAGTGTAAAAATAGTT  
 CTCAAAAGCTTGAATACAGCGATGAAAGGCTTAAGAGATAGTATTGCGAATGAAGCAACGATTAAGCAGGTCAAAAACCTAC  
 ACTGACGCAAGTCCAAATAATCGTAACGAGTACGACAGCGCAGTTACTGCAGCAAAAGCAATCATTAAATCAAAACATCGAA  
 CCCAACGATGGAACCAAATACTATTACGCAAGCAACATCACAAAGTGAACAATAAGAAACAATGCAATTAATGGTGCAGAAA  
 ACTTAGCTCAAGCTAAGACAACAGCGAAAACAACCTTGAATAACTTAAACATCAATTAACAATGCACAAAAAGATGCGTTA  
 ACGCGTAACATTGATGGTGCACACTACAGTAGCTGGTGTAAATCAAGAACTGCAAAAAGCAACAGAATTAATAACGCAAT  
 GCACAGTTTACAAAATGGTATCAATGATGAGACACAAAACAAAACAACTCAGAAAATACCAGATGCTGAGCCAGTAAGA  
 AATCAGCTTATGATCAAGCAGTAAATGCGACAAAAGCAATTTTAAACAAAAGCTAGTGGTCAAAAATGTAGACAAAAGCAGCA  
 GTTGAACAAGCATTACAAAATGTGAACAGTACGAAAGCGCGTTGAACGGTGTATGCGAAAATTAATGAAGCTAAAGCTGC  
 TCGGAAAACAAACGTTAGGTACATTAACACACATTAATAATGCACAACGTAATGCGTTAGATAATGAAATTACACAAGCAA  
 CAAATGTTGAAGGTGTTAATACAGTTAAAGCCAAAAGCGCAACAATTAAGATGGTGTCTATGGTCAATTAGAAAACATCAATT  
 CGTGATAAAGACACGCGTTACAAAAGTCAAAAATTAACAAGATGCTGATGATGCTAAACGAACGCGTTATTCTCAAGCAGT  
 AAATGCGACGCAACTATTTTAAATAAAAACAGCTGGAGGAAATACACCTAAAGCAGATGTCGAAAAGAGCAATGCAAGCTG  
 TTACACAAGCCAATACTGCATTAACCGGTATTCAAAACCTTAGAACGTGCGAAAACAGGCTGCGAAACACAGCGATTACAAAT  
 GCTTCGGAAGCTTAAATACAAAACAAAAGAAGCAATTGAAAGCACAAGTAAACAAGTGCAGGACGCGTATCTGCAGCAAAATGG  
 TGTGAAACATACTGCGACTGAATTAATACTGCGATGACAGCTTTTAAACGCTGCCATTGCTGATAAAGCTGACACAAAAG  
 CTAGTGGTAATTATGTCAATGCTGATGCGAATAAACGCCAAGCATATGATGAAAAAGTACAGCTGCAGAACATATCGTT  
 AGTGGTACACCAACACCAACGTTAAACCCATCAGATGTTACAAATGCAGCAACGCAAGTAACGAATGCGAAGACGCGAGTT  
 AAACGGTAATCATAATTTAGAAAGTAGCGAAAACAAAATGCTAACACAGCAATGATGGTTTAACTTCTTTAAATGGTCCGC  
 AAAAAGCAAACTTAAAGAACAAAGTGGGTCAAGCGACGAGCTTGCCAAATGTTCAAACCTGTTGCTGATAATGCACAAAACA  
 TTAACACTGCAATGAAAGGTCTACGAGATAGCAATGCGAATGAAGCAACGATTAAGCAGGTCAAAAACCTACACAGATGC  
 AAGTCAAAAACAAAATAAGTACTACAACAATGCAGTCACTGCAGCAAAAAGCAATCATGGTCAAAAACCTAGTCCATCAA  
 TGATTGCGCAAGAAATTAATCAAGCGAAAAGCAAGTGCAGCTAAACAACAAGCGTTAAACGGTCAAGAAAACCTTAAAGA  
 ACTGCGCAAAACAAATGCGAAGCAACATTTGAAATGGCTTAAGTGAATTAAGTCACTTAACTAATGCACAAAAGATGCGAGCAACGCCA  
 AATCGAAGGTGCAACGCATGTTAATGAAGTAACACAAGCGCAAAAATTAATGCGGACGCATTAAATACAGCTATGACGCAACT  
 TGAAAAATGGTATTCAAGATCAAAAATACGATTAAGCAAGGTGTTAACTTCACTGATGCAGATGAAGCGAAAACGTAATGCA  
 TATACAAAATGCAGTGCAGCAAGCTGAACAATTTTAAATAAAGCACAAGGTCCAAATACGCAAAAAGACGGTGTGCAAAAC  
 TCGGTTACAAAATGTACAACGCTGCTAAAAACGAATGAACGGTAATCAAAAATGTTGCGAACGCTAAGACAACCTGCGAAAA  
 ATGCATTGAATAACCTTACATCAATTAATAATGCACAAAAGCAGCAATGAAATCAAAAATGAAGGTGCGACAACAGTT  
 GCAGGTGTAATCAAGTGTCTACAATGGCATCTGAATTAATACTGCAATGAGCAACTTACAAACGTTGATTAATGACGA  
 AGCAGCTACAAAAGCAGCTCAGAAATATACTGAAGCAGATAGAGATAAAACAACTGCATACAAATGATGCTGTAACAGCAG  
 CTAAAACGTTATTAGATAAAAACAGCTGGTTCAAATGACAATAAAGTAGCCGTTGAACAAGCACTTAAACGTTGTAATCACT  
 GCTAAAACAGCATTAAATGGTGAACGCGGATTAATAAGAGCAAGCAAGCAACAGCTAAACAACAATTAGCAGCAATGTCACA  
 TTTAACTAATGCTCAAAAAGCAAACTTAAACAGAACAAATGAACGTTGATCAAACTGTTGCTGGTGTTCAGGCAATCCAAG  
 CAAATGCTGGTACTTTAAATCAAGCAATGAATCAATTAAGACAAAGTATTGCTTCTAAAGATGCGACTAAATCAAGCGAA  
 GATTATCAAGACGCGAATGCAGATTTACAAAATGCATACAATGATGCGGTAACCTAATGCTGAAGGTATTATTAGTGCAAC  
 GAATAACCTGAAATGAATCCTGATACAATTAACCAAAAAGCAGCAAGTGAACAGTGCAGAACTGCTGATGAAACGGTG  
 ATGAAAAATTAGCAGCAGTAAAACAACTGCGAAAATCAGATATCGGTCGTTGACAGACTTGAACAATGCACAACGAACT  
 GCGGCAATGCTGAAGTGGATCAAGCACCAAACTTTCAGCTGCTCACAGCGGCTAAAAATAAAGCAACATCGTTAAACAC  
 AGCGATGGGTAAATTTGAAACATGCATTTGCTGAAAAGGATAATACGAAAACGTAAGTGTCAATTAACAGATGCGGATCAAC  
 CAAAACAACAGCGTATGATACTGCAAGTTACACAAGCAGAAGCAATTAATAATGCAAAATGGCAGTAAACGCAATGAAACA  
 CAAGTTCAAGCAGCGCTTAAACCAATGAATCAAGCTAAAAACGACTTGAATGGTGTATAAAGTGTCTCAAGCGAAAAGA  
 AACAGCAAAACGTTGATTAAGCTTACATATAGTAACTTGAATAACCGCGCAATCAACTGCAGCAACTAGTCAAATGACAAATG  
 CAACGACAGTAGCAGACGTAACCTGCTGCACAAAATCTGCTAATGAATTAATAACAGCAATGGGTCAACTTCAAAAATGGT  
 ATTAATGACCAAAACACTGTTAAACAACAAGTGAACCTTTACAGATGCTGACCAAGGTAAGAAAAGATGCTTACACAAATGC  
 TGTTACGAATGCTCAAGGTATTTTAGATAAAGCAAAACGGTCAAAAATGACAAAAGCACAAGTTGAAGCTGCATTAATC  
 AAGTAACGACTGCTAAGAAATGCTTTAAACGGTGTATGCAAAATGTAAGAACAAGCAAAATCAGATGCGAAAAGCAAACTTAGGT  
 ACATTAACACACTTAAATAATGCACAAAACAAGATTTAAACATCACAAATCGAAGGTGCAACAGCTCAACGTTGTAATA  
 TAGTGTAAAACGAAAAGCACAAGACTTAGATGGTGCATTAAGTGAACGATTAAGTGCAGCAATCGCAAAATAAAGATCAAAC  
 AAGCGAGCGAAAACCTACATTTGACGCGAGTCCAACTAAGAAAACAGCAATTTGATAATGCCATCACACAAGCTGAATCTTAC  
 TTAATAAAGATCATGGTACGAATAAAGATAAGCAAGCTGTTGAACAAGCAATTCAAAGTGAACGCTACTGAAAATGC  
 TTTGAACGGTGCAGCGAACTTACAATGCGCTAAAACCTGAAGCTACACAAGCTATCGATAACTTGCACAAATGGAATACAC

CGCAAAAAACAGCATTGAAACAACAAGTGAATGCTGCACAACGCGTATCAGGTGTAAGTATCTGAAAAATAGTGTCTACA  
TCACTTAATAATGCGATGGATCAATTAACAACAAGCAATTGGTGTATCATGACACAATTGTAGCTGGTGGTAATTACTACTAA  
CGCAAGTCTCGATAAAACAAGGTGCTTACACTGATGCATATAATGCTGCGAAGAATATCGTAAATGGTTACCTAATGTGA  
TTACAAAATGCAGCAGATGTTACTGCGGCAACACAACGTGTCAATAATGCTGAAAACAAGTTTAAATGGTGTATACAACTTA  
GCAACTGCGAAGCAACAAGCTAAAAGATGCATTACGTCAAATGACACATTTATCTGATGCACAAAAACAAGTATTACTGG  
TCAAATTGATAGCGCGACACAAGTAAGTGGTGTACAAAAGTGTGAAAGACAATGCAACAAATCTTGACAATGCAATGAATC  
AAGTTCGAAATAGTATTGCGAATAAAGATGAAGTAAAAGCGAGTCAACCATATGTTGATGCAGATACAGATAAAACAAAAT  
GCATACAATACAGCAGTTACAAGTGTGAAAATATCATTAAATGCAACGAGTCAAGCAACACTTGATCCATCTGCAGTAA  
ACAAGCAGCTAATCAAGTGAACACTAACAACAACTGCGCTTAATGGTGGCAAAACTTAGCAAAATAAAAAGCAAGAAACAA  
CTGCTAACATCAACCGATTAAAGTCAATTTAAACAATGCTCAAAAAGCAAGATTAAATACACAAGTGACAAAATGCACCAAAAT  
ATTAGCACAGTAAATCAAGTGAACAACTAAAGCTGAAACAATTAGATCAAGCAATGGAACGTTTAAATCAACGGAATCCAAGA  
CAAAGATCAAGTGAACAAAGTGTAACTTTACAGATGCAGATCCAGAAAAACAACAGCATAACAATGCGGTAAGTCTG  
CTGCTGAAAATATTATTAATCAAGCAAAATGGTACAAAATGCGAACCAATCAACAAGTTGAAGCAGCACTTTCAACTGTAA  
ACTACTAAAACAAGCGTTGAATGGTGTATGAAAAGTAAACAGATGCTAAAAACAATGCAAAACCAACATTTACTACGTTAGA  
TAACTTAAAACAATGCACAAAAGGTGCTGTTACTGGAACATCAATCAAGCGCACACTGTAGCTGAAGTAACGCAAGCCA  
TTCAAACCGCTCAGGAAGTGAATACAGCGATGGGTAACTTGAAAAATAGCTTGAATGATAAAGACACTACACTTGGCAGT  
CAAACTTTGCAGATGCAGATCCAGAGAAGAAAAATGCATACAATGAAGCGGTTTCGTAATGCTGAAAATATTTTAAATTA  
ATCTACAGGTACGAACGTGCTTAAAGATCAAGTTGAAGCAGCTATGAATCAAGTGAATACTACAAAAGCAGCGCTTAAATG  
GTACTCAAAAACCTTGAAAAAGCGAAAACAACAGCAAAATACAGCAATTGACGGTTTAAAGCCATTTAAACAAATGCACAAAA  
GAGGCATTAACAACAATGGTACAACAATCGACTACTGTTGCAGAAGCACAAAGGTAATGAACAAAAAGCAACAATGTTGA  
TGCAGCAATGGACAAATTACGTCAAAGTATTGCAGATAATGCGACAACAAAACAACCAAAATTTACTGATGCAAGTCT  
CGAATAAAAAGGATGCGTACAATAATGCTGTCAACACTGCACAAGGTAATTTGATCAAACTCAAAACCTTCAATAGAT  
CCGACTGTTATCAATCAAGCTGCTGGACAAGTAAGCAGCTTAAAAATGCTTTAAATGGTAATGAAAACCTTAGAGGCGAGC  
GAAGCAACAAGCAACGCAATCTTTAGGTTTATTAGACAACCTAAATAATGCGCAAAAACAAGCTGTTACTAATCAAAATTA  
ATGGCGGCATACTGTTGATGAAGCAAAATCAAAATTAAGCAAAAATGCGCAAAAATTAATACTGCGATGGGTAAGTGA  
CAAGCGATAGCTGATAAAGATGCTACGAAAGCAACAGTTAACTTCACTGATGCAGATCAAGCAAAAACAACAAGCATATA  
CACTGCAGTTACAATGCTGAAAATATCATTTCAAAAGCTAATGGTGGTAATGCAACACAACCTGAAGTTGAACAAGCAA  
TCCAACAAGTAAATGCAGCAAAAACAAGCATTAAATGGTAATGCCAACGTTCAACATGCAAAAGACGAAGCAACAGCATT  
ATTAATAACTCTAATGATCTTAACCAAGCACAGAAAGATGCATTAAAACAACAAGTACAAAATGCAACTACTGTAGCTGG  
TGTAACAATGTTAAACAACCGGCGCAAGAGTTAAACAATGCGATGACACAATTAACAACAAGGCAATGCAAGATAAAGAAC  
AAACAAGGCTGATGGTAACCTTTGTCAATGCAGATTCTGACAAGCAAAAATGCATATAATCAAGCAGTAGCGAAAGCTGAA  
GCATTAATTAGTGGTACGCCCTGATGTTGTGCTTACACCTAGCGAAATTAAGTGCAGCGTTAAATAAAGTTACGCAAGCTAA  
AAATGATTTAAATGGTAAATACAAACTTAGCAACGGCGAAAACAATGTTCAACATGCTATTGATCAATTTGCCAACTTAA  
ACCAAGCGCAACGTGATGAATACAGCAAAACAATCAAGCAAGCAACACTTGTACCAACGTTCAATGCTATTCAACAAGCG  
GCAACAACGCTTAATGACGCGATGACACAATTTGAAAACAAGGTTTGGCAATAAAGCACAATAAAGGTTAGCGAGAATA  
TCACGATGCTGATACTGACAAGCAACAGCATAATGATAATGCAGTAAACAAAAGCAGAAGAAATGTTAAAACAACAACA  
ATCCAACAATGGATCCAAATACAATCAACAAGCATTAACTAAAGTGAATGACACAATAAAGCAGCACTTAAACGGTAAATCAA  
AAATAGCTGATGCCAAACAAGATGCTAAGACAACACTTGGTACACTAGATCATTAAATGATGCTCAAAAACAAGCGCT  
AACAACTCAAGTTGAACAAGCACCAGATATTGCAACAGTTAATAATGTTAAGCAAAAATGCTCAAAAATCTGAATAATGCTA  
TGACTAACTTAAACAATGCATTACAAGATAAAAAGTGAACATTAATAAGCATTAACTTTACTGATGCAGATCAAGCTAAG  
AAAGATGATTACTAATGCGGTTTCAATGCGAAGGTAATTTTATCTAAAGCAAAATGGCAGCAATGCAAGTCAAACTGA  
AGTGGAAACAAGCGATGCAACGCTGTGAACGAAGCGAAAACAAGCATTGAATGGTAATGCAATGTACAACGCTGCAAAAGATG  
CAGCGAAAACAAGTAAATACAAATGCAAAATGATTTAAATCAAGCGCAAAAAGATGCATTAAAACAACAAGTCAATGCTGCG  
CAAAGTGTGCAAAATGTAACACGATTAAGCAAAACAGCACAAGATTTAAATCAAGCAATGACACAATGAAAACAAGGTAT  
TGCAGATAAAGACCAAACTAAAGCAAAATGGTAACTTTGTCAATGCTGATACTGATAAGCAAAAATGCATATAACAATGCGG  
TAGCGCATGCTGAACAAATCATTAGTGGTACACCAAAATGCAACGTTGATCCACAACAAGTGGCTCAAGCGTTACAACAA  
GTGAATCAAGCTAAGGGTGAATTAACCGGTAACCAACAATTAACAAGTTGCTAAAAGCAATGCAAAATACAGCCATTGATCA  
GTTACCAAACTTAAATCAACCACAACAAAACAGCATTAAAAGACCAAGTGTGCGATGCAGAACTTGTACAGGTGTTAATG  
CTATTAAGCAAAAATGCTGATGCGTTAAATAATGCAATGGGTACGTTGAAAACAACAATTAAGCGAATAGTCAAGTACCA  
CAATCAGTTGACTTTACACAAGCGGATCAAGCAAAAACAAGCTTATAACAATGCAGCTAACCAAGCGCAACAAATCGC  
AAATGGCACACCAACCTGTATTGGCGCTGATACAGTAAACAAGCAGTTACAATGATGAATCAAGCGAAAAGATGCAT  
TAAACGGTGAATGAAAATTAGCGCAAGCGAAAACAAGATGCTTTAGCAAATCTTGATACGTTACGTGACTTAAATCAACCA  
CAACGTTGATGCATTACGAAACCAAAATCAATCAAGCACAAGCTTTAGCTACAGTTGAACAACTAAAACAATGCACAAAA  
TGTGAATACAGCAATGGTAACTTGAACAAGGTAATTGCAAAATAAAGATACTGTGAAAGCAAGTGAGAAGTACCACGATG  
CTGATGTCGATAAGCAACAGCATAACAATGCAAGTGTCTCAAGCGGAAGGTAATTAATCAATCAAAACGACAAATCCAACG  
CTTAACCCAGATGACATTACTCGTGCAATTAAGTCAAGTACTGATGCTAAAAATAGCTTAAACGGTGAAGCTAAATTAGC  
CACTGAAAAGCAAAAATGCTAAAAGATGCCGTAAGTGAATGACGCAATTTAAACGATGCTCAAAAACAAGCAATTAAGGTC  
AAATCGATCAATCGCTGAAATTTGCTACAGTGAACCAAGTTAAACAAAACAAGCAGCAGCTTAGATCAAGCAATGGATCAA  
TTATCACAAGCTATTAAATGATAAAGATCAAAATATTAGCGGAGTAAATTAATTAATGCAAGTCTGACAAAACAAGTGC  
GTATAACAAGGCGATGACAAAAGCTGAAGCATTATTGAATAAACAAGTGGTACTAATGAAGTACAAGCACAAGTTGAAA  
GCATCACTAATGAAGTGAACGCGAAGCAAGCATTAAATGGTAAATGACAAATTTGGCAAAATGCAAAAACAAGCAAAA

CAACAATTGGCGAACTTAACACACTTAAATGATGCAAAAAAATCATTTGAAAGTCAAATTACACAAGCGCCACTTGT  
TACAGATGTCACACTACGATTAATCAAAAAGCACAAACGTTAGATCATGCGATGGAATTTAAGAAATAGTGTGCGGATA  
ATCAAACGACATTAGCGTCTGAAGATTATCATGATGCAACTGCGCAAAGACAAAATGACTATAACAAAGCTGTAACAGCT  
GCTAATAATATCATTAACTACATCGCCTACGATGAATCCAGATGATGTTAATGGTGCACAGACACAAGTGAATAA  
TACGAAAGTTGCATTAGATGGTGTGAAAACCTTGCGAGCAGCTAAACAACAAGCAAACAACAGACTTGATCAATTAGATC  
ATTTGAATAATGCGCAAAAGCAACAGTTACAATCACAAATACGCAATCATCTGATA TTGCTGCAGTTAATGGTCACAAA  
CAAACAGCAGAATCTTTAAATAC TGCGATGGGTAACCTAAATTAATGCGGATTGCGATCATCAAGCCGTTGAACAACGTTG  
TAACTTCATCAATGCTGATACTGATAAACTGCTTATAAATACAGCGGTAAATGAAGCAGCAGCAATGATTAACAAAC  
AACTGGTCAAATGCGAACCAAACAGAAGTAGAACAAAGCTATTACTAAAAGTTCAAACAACACTTCAAGCGTTAAATGGA  
GATCATAATTTACAAGTTGCTAAAACAAATGCGACGCAAGCAATGATGTTTTAACAAGCTTAAATGATCCTCAAAAAAC  
AGCATTAAAAGACCAAGTTACAGCTGCAACTTTAGTAACTGCAGTTCAATAAATGAACAAAATGCGAATACGCTTAAAC  
AAGCAATGCATGGTTAAGACAGAGCATTCAAGATAACGCGCAACTAAAAGCAAATAGCAAATATATCAACGAAGATCAA  
CCAGAGCAACAAAATATGATCAAGCTGTTCAAGCCGCAATAATATTATCAATGAACAAAATGCAACATTAGATAATAA  
TGCGATTAACTAAGTAGCGGCAACTGTGAATACAAAGAAAGCAGCATTACATGGTGTGTTGAAATTACAAAATGATAAAG  
ATCATGCTAAACAAACGTTAGCCAAATAGCACATCTAAAACATGACAAAACATA TGGAAAGATACGTTAATGATAGT  
GAAACAAC TAGAACAGCAGTTAAGCAAGATTGACTGAAGTACAAGCATTAGATCAACTTATGGATGCATTACAACAAG  
TATTGCTGACAAAGATGCAACACGTCGAGCAGTGCAATGTCAATGCAGAACCGAATAAAAAACAAGCCTATGATGAAG  
CAGTTCAAATGCTGAGTCTATCATTTGCAGGATTAATAATCCAATCATCAATAAAGGTAATGTATCAAGTGCAGACTCAA  
GCAGTAATATCATCTAAAATGCAATTAGATGGTGTGAAACGATTAGCTCAAGATAAGCAAACCTGCTGAAAATTTCTCTAAA  
TCATTTAGATCAATTAACACAGCTCAAACAACAGCGCTAGAAAATCAAATTAATAATGCAACAACCTTGTTGATAAAGTGG  
CTGAAATCATTGCACAAGCGCAAGCATTAAATGAAGCGATGAAAGCATTAAAAGAAAGTATTAAGGATCAACCAAAAAT  
GAACAGTAGTAAATTTAATAACGAGGATCAAGCGCAAAAAGATGCAATATACGCAAGCAGTACAACACGCGAAAAGATT  
GATTAACAACAACACTGATCCTACATTAGCTAAATCAATCATTTGATCAAGCGACACAGGCGAGTACTGATGCTAAAAACA  
ATTTACATGGTGTACAAAACCTAGCTCAAGATAAGCAACGTCGAACAGAAACGTTAAATAACTTGTCTAACTTGAATACA  
CCACAACGTCAGCACTTGAAAATCAAATCAATAATGACGCAACTCGTGGTGAAGTAGCACAAAATTAAGTGAAGCACA  
AGCACTTAACCAAGCAATGGAAGCTTTACGTAATAGCATTCAAGATCAACAACAACAGAAATCTGGTAGCAAGTTTATTA  
ATGAAGATAAACCGCAAAAAGATGCTTACCAAGCAGCAGTTCAAATGCAAAAAGATTAAATTAACCAACAGGTAATCCA  
ACGCTTGATAAAGCACAAGTTGAACAATGACACATGCTTTTAAACAAGCTAAAGATAACCTACACGGTGTACAAAACCT  
TGACAGCATAAACCAACATGCGGTTACTGATTTAAATCAATTAATGGTTTGAATAATCCGCAACGTCGAAGCACTTGA  
GCCAAAATAACAACGCGCAACTCGTGGCGAAGTAGCGCAAAAATTAGCTGAAGCAAAAAGCGCTTGATCAAGCAATGCAA  
GCATTACGAAATAGTATTCAAGATCAACAACAACCGAAGCGGGTAGCAAGTTTATCAATGAAGATAAACCGCAAAAAGA  
TGCTTACCAAGCAGCAGTTCAAATGCAAAAAGATTAAATTAACCAACAGGTAATCCAACACTCGACAAATCACAAGTAG  
AACAAATTAACCAAGCAGTAACAACCTGCAAAAAGATAATCTACATGGTGTATCAAAAATTTGCTCGTGTATCAACAACAAGCA  
GTAACAACCTGTAATGCAATGCGCAACTTAAATCATGCAACAACAACAACATTAACCTGATGCTATAAATGACGCGCCTAC  
AAGAACAGAGGTTGCACAACATGTTCAAACCTGCTACTGAACTTGATCAAGCGATGGAAACATGAAAATTAAGTTGATC  
AAGTGAATACAGATAAGGCTCAACCAATTAACCTGAAGCGTCAACTGATAAAAAGAAAGCAGTAGTCAAGCGTTACAA  
GCTGCACAAAGCATTACAGATCCAACCTAATGGTTCAAATGCGAATAAAGACGCTGTAGAACAAGCATTAACTAAGCTTCA  
AGAAAAGTGAATGAGTTAAATGGTAATGAGAGAGTCTGTAAGCTAAAACAACAGCGAAACAAACTATTGACCAATTA  
CACATTTAAATGCTGATCAAAATGCAACTGCTAAACAAAATATTGATCAAGCGACGAACTTCAACCAATCGCTGAATTA  
GTAGATCAAGCAACGCAATGAAACCAATCAATGGATCAATTACAACAAGCAGTTAATGAACATGCTAACGTTGAGCAAAC  
TATAGATTACACAAGCAGATTCAAGATAAGCAAAAAGGCTTATAAACAAGCGATTGCTGATGCTGAAAATGTATTGAAAC  
AAAATGCGAATAAGCAACAAGTGGATCAAGCACTTCAAATATTTTAAATGCAAAAACAAGCATTAAATGGTGTGAAACG  
GTAGCACTTGCTAAAACAATGGTAAACATGACATCGACCAATTTGAATGCATTAAACAATGCTCAACAAGATGGATTTAA  
AGGTCGCATCGATCAATCAAACGATTTAAATCAAATCCAACAAAATTTGATAGTAGGGCTAAGGCATTAATCGTGCAATGG  
ATCAATGTGCACAAGAAATCACTGGCAATGAAGGACGACGAAAGGTAGCACGAACCTATGTCAATGCAGATACACAAGTC  
AAACAAGTATATGATGAAGCGGTTGATAAAGCGAAA CAAGCACTTGATAAATCGTCTGGGCAAACTTAACTGCAGAACA  
AGTTATCAAATTAATGATGCAGTCACTGCAGCTAAGAAAGCATTAAATGGTGAAGAAAGACTTAATAATCGTAAAGCTG  
AAGCATTACAAAGATTGGATCAATTAACACATCTAAAACAATGCTCAAAGACAATTAGCAATCCAACAAATTAATAATGCT  
GAAACGCTAAATAAAGCATCTCGAGCAATTAATAGAGCAACTAAATTAGATAATGCAATGGGTGCAGTACAACAATATAT  
TGACGAACAGCACCTTGGTGTATCAGCAGCAAAATACATCAATGCAGATGACAATTTGAAAGCAAATTTATGATAATG  
CAATGCGAATGCAGCACATGAGTTAGATAAAGTGCAAGGTAATGCAATTTGCAAAAAGCTGAAGCAGAGCAATGAAACAA  
AATATTATCGATGCTCAAAATGCATTAAATGGAGACCAAAACCTTGCAAAATGCAAAAGATAAAGCAAATGCGTTTGTAA  
TTGTTAAATGGATTAAATCAACAGCAACAAGATCTTGACATAAAGCAATTAACAATGCCGATCTGTATCAGATGTAA  
CAGATATTGTTAATAATCAAATGACTTAAATGATGCAATGGAAACATTGAAACATTTAGTTGACAATGAAATTTCCAAAT  
GCAGAGCAAACCTGCAATTAACAAAACGCTGACGATAATGCTAAAACAACCTCGATGATGCCAAACGCTCTAGCAAAATAC  
ATTGCTAAATAGTATAACACAAAATGTGAATGATCAATGGCGCAATCCAAGCAGTCAATGATGCAATCCATAATCTTA  
ATGGTGCATCAACGACTACAAGATGCTAAAAGACAAGGCAATTCATCAATTAATCAAGCTTTAGCTAATAAGCTAAAAGAA  
ATCGAAGCTTCAAATGCGACGGATCAAGACAAGCTTATTGCGAAAAATAAAGCAGAAGAATTGGCAACAGCATCATCAA  
CAACATTAATAAAGCAACAAGTAATCAGGCTGTATCTCAAGTTCAAACAGCAGGCAACCACGCGATTGAAACAAGTGCATG  
CTAATGAAATACCAAAAGCAAAAATTTGATGCCAATAAAGACGTTGATAAGCAAGTTCAAGCATTAAATGACGAAATTTGAT  
CGAAATCAAATCTAACAGATAAGGAAAAACAAGCACTTAAAGATCGTATTAATCAAATACTTCAACAAGGTCATAACGA



CATTAACAATGCGCTGACTAAAGAAGAAATTGAACAAGCTAAAGCACAACTTGCGCAAGCATTACAAGACATCAAAGATT  
 TAGTGAAGCTAAAGAAGATGCGAAACAAGATGTTGATAAACAAGTTCAAGCATTAAATTGACGAAATCGATCAAAATCCA  
 AATCTAACAGATAAGGAAAAACAAGCACTTAAAGATCGTATTAATCAAATACTTCAACAAGGTCTAAACGGCATTAAACA  
 TGCGATGACTAAAGAAGAAATTGAACAAGCCAAAGCACAACTTGACACAAGCATTAAAGAAATTAAGATTTAGTGAAG  
 CTAAGAAGAAATGCGAAACAAGATGTTGATAAACAAGTTCAAGCATTAAATTGACGAAATCGATCAAAATCCAAATCTAACA  
 GATAAGGAAAAACAAGCGCTTAAAGATCGAATCAATCAATACTGCAACAAGGTCTAAACGACATTAACAATGCGATGAC  
 TAAAGAAGAAATTGAACAAGCCAAAGCACAACTTGACACAAGCATTAAAGAAATGCGGCAACAACAAGATTGATGAAATCAAT  
 ATGCGAAAAATGCAATAAAAGCCTTAGCTAATGCGAAGCGTGATCAAATCAATTCAAATCCAGATTAAACACCTGAGCAA  
 AAAGCAAAAGCGCTCAAAGAAATTGACGAAGCTGAAAAACGAGCACTACAAAACGTTGAGAATGCTCAAATATAGATCA  
 ATTAATCGAGGATTAAACTTAGGTTTAGATGACATTAGAAATACACATGTATGGGAGGTTGATGAACAACCTGCTGTAA  
 ATGAAATTTTGAAGCAACACCTGAGCAAATCCTAGTTAATGGTGAACCTATTGTACATCGTGATGACATCATTACAGAA  
 CAAGATATTCTTGACACATAAACTTAAATTGATCAGCTTTCAGCAGAAGTTAATTGATACACCATCAACTGCAACGATTTT  
 TGATAGCTTAAACAGCAAAAGTTGAAGTTACATTGCTTGATGGATCAAAGTGATTGTTAATGTTCTGTAAAAGTTGTAG  
 AAAAAGAAATTGTAAGTCAACCAACAGGCAATTGGAATCAATCGAAAATGCGGCAACAACAAGATTGATGAAATCAAT  
 AATAGTGTGACATTAACACTGGAACAACAAGAGCTGCAATTGCAGAAAGTTAATAAGCTTAAACAACAAGCAATTGATCA  
 TGTTAACAATGCACCTGATGTTTATTGAGTTGAAGAAATCAACAACAAGAACAAGCGTATATTGAACAATTTAATCCAG  
 AACAATTTACGATTGAACAAGCAAAATCAAATGCAATTAATCGATTGAAGATGCAATTCACATATGATTGATGAAATC  
 AAAGCTCGTACTGATCTAACAGATAAAGAGAAGCAAGAAGCTATTGCTAAGTTAAATCAATTAAGAACAAGCAATTCA  
 AGCGATTCAACGTGCGCAAAAGCATCAGTGAATAACTGAGCAATTGGAACAATTTAAAGCTCAAATGAAAGCAGCTAATC  
 CAACGACAAAAGAACTAGCTAAACGCAAGCAAGAGCTATTAGTAGAATTAAGACTTTTCAAATGAAAAATAAATAGT  
 ATTCGAAATGTAAGAAAGATTGGCACAGCTGATGAAAAACAAGCAGCAATGAATCAAATTAACGAAATTTGTGCTTGAACAAT  
 TAGAGATATTAATAATGCGCATACATTACAGCAAGTTGAGGCTGCATTGAACAATGGTATTGCTCGAATTTGAGCAGTAC  
 AAATTGTAATATCTGATCGTGCTAAACAATCGTCAAGTACTGGAAATGAATCTAATAGCCATTTAACAATGGTTATGGA  
 ACTGCAATCATCCATTTAACAGTTGACTATTGGACATAAAAAAGAACTTGATGAAGATGATGACATTGATCCACTTCA  
 TATGCGTCACTTTAGTAATAATTTGCGTAATGTTATTAAAAACGCTATTGGTGTGGTGGGTATCTCTGGCTTACTAGCTA  
 GTTCTGGTTCTTATTGCAAAACGCTCGTAAAGAAGATGAAGAGGAAGAATTAGAAATAAGAGATAATAATAAAGAT  
 TCAATAAAGAGACTTTAGACGATACAAAACATTTACCCTTTTATTGCGAAACGTCGAGAAAAGAAAGATGAAGAAGA  
 TGTTACTGTTGAAGAAAAGATTGCTAAATAATGGCGAGTCACTCGATAAAGTTAAACATACGCGCTTCTTCTTACCAA  
 AACGTCGTGTAAGAAGATGAAGAAGATGTGGAAGTTACAAATGAAAAACACAGATGAAAAAGTGTGAAAGATAACGAA  
 CATTACCCTCTTATTGCAAAACGACGCAAGATAAAGAGGAAGATGTTGAAACAACAAGTATTGAAATCTAAGA  
 TGAGGACGTTCTTTATTATTGGCTAAAAAGAAAATCAAAGATAACCAATCCAAAGACAAAAGTCAAGCATCAAAA  
 ATACTCTAAAAAGGTAGCAGCTAAAAAGAAGAAAAGAAATCTAAGAAAAATAAAAA

**SEQ ID NO:47 Secuencia polinucleotídica**

TTGAATAATCGTGATAAATTACAAAATTTAGTATTGCAAAATACGCAATTGGAACATTTTCTACTGTGATTGCAACACT  
 TGTGTTTCATGGGTATCAATACAAACCATGCAAGTGCCGACGAGTTGAATCAAATCAAAGTTAATTAACAATTAATC  
 AAACAGATGATGATGATCGAATACGCATAGTCAAGAAATCGAAAATAACAACAATTTCTAGTGGGCGAGCTGAATCA  
 TTACGTTTCATCACTAGTCAAATCAAGCAATGCACGACTGTCGGATCAATCAAAGACACTAATGAAACATCGCAACA  
 ATTACCTACAAATGTTTTCGGATGATAGTATCAATCAATCGCATAGTGAAGCAAAATGAATAACGAACCATTGAAAGTTG  
 ATAAATGACTATGCAAGCACATAGTAAATAGTAAAGCGATAGCGATGGGAATGCTTCTGAAAATAAACATCATAAACTA  
 ACAGAAAATGACTTGCAGAAAGCCGAGCAAGTAAATGACAAAGAGAAAGAGAATCTACAAGAGAAAGATAAATCGCA  
 GCAAGTACATCCACCATTAGATAAAAATGCATTACAAGCTTTTTTTGACGCATCATATCACAATTACAGAATGATTGATA  
 GAGATCGTGCGGATGCAACAGAATATCAAAGTCAAATCTACTTTTACTACTCGTCAATGACTTACTAGGTAATAATCAA  
 AATATTCCTTCAGAACAGCTTGTTCGGCATATCAACAATTAGAGAAAGCATTAGAACTTGCACGTACGTTACCACAACA  
 ATCTACTACAGAAAACGTTGTAAGAAAGTACGAGAAGTGTGTTGAGAATCGTTCATCAAGAAGCGATTACTTAGATG  
 CTAGAAGTGAATATTATGTTTCAAAGACGATGATGATTCTGGTTTCCCTCCTGGTACTTTCTCCATGCTTCAAATAGA  
 AGATGGCCTTATAATTTACCAAGATCTAGGAACATCTTACGTGCTTCTGATGTACAAGGTAATGCTTATATCACTACAAA  
 ACGACTTAAAGATGGATATCAATGGGATATTTTATTAATAGTAATCATAAAGGCGATGAATATATGACTATTGGTTT  
 GACTTCAAAGTATCAAAACCAACTGGTCCAGTAACTTTCACTATTATCAACCGTGATGGTTCAAGTACATCTACTGGT  
 GCGTGGATTGGATCAGGTGCACCACTACCTCAATTTGGAGATCAGCAGGTGCTATTAATCTAGCGTAGCGAATGA  
 TTTTAAACATGGCTCCGCTACAAATTTATGCAATTTATGATGGTGAATAAATTTTCTGACTTTGCTAGAGGGGGAGAAT  
 TATACTTCGACAGAGAAGGCGCTACACAACCTAATAAATATTATGGCGATGAAAACCTTCGCATTGCTAAATAGTGAGAAA  
 CCAGATCAAATAAGAGGATTAGATACAATATATAGTTTTAAAGGTAGTGGTGTATGTAAGTTATCGTATTTTCAATTA  
 TCAAGGAGCTCCAACCTGCAAGATTGTATTATGCTGCTGGCGCGCTTCTGGTGAATATAAACAAGCAACGAACCTATAACC  
 AACTCTATGTGCAACCTTATAAGAATTATCGAAATCGAGTACAGTCAAATGTCCAAGTTAAAAATCGTACACTTCATTTA  
 AAAAGAAACAATCAGACAATCGATCCTACATTCAGAGAAGTACTGATGTTCCATTTTGGATAGTGAACGTTCCGGAAG  
 TATTGATTCGGTATACGACCCATTAAAGTTATGTAAGAATGTACTGGTACAGTCCAGTCCAGTATTTATCCATCTTATCTT  
 CTTATAATCAGGAAAGATGGCAGGGAGCTAATGCAATGAATGCCTATCAAATGGAAGAAGCTTTTTCACAAGAAAATCTT  
 CAAAATGCAGCACGTTCCAGGCCGTTCAAATTTCAATTTCTGTAGGTTTGTGATGTTGAAGATAGCCATCATAACCTGAAAC  
 TCTTTTACCAGTAAATTTATATGTAACCTGAGTTAAACATACAATTGAGTTATATCACGATAATGAAAAACAAGATA  
 GAAAGGAATTTTCAAGTATCGAAA

**SEQ ID NO:48 Secuencia polinucleotídica**

ATGAGTGGAAACGCTTCATAACACTGTAGGATCAGGAATATTACCTTATCAACAAGAGATACGTATCAAACCTTACTAGTAA  
 TGAACCAATTAAGATAGTGAATGGTCTATTACAGGATATCCTAACACGCTTACATTACAAAACGCTGTGGGTAGAACAA  
 ATAATGCTACTGAAAAAACTTAGCTCTTGTGGTCAATTTGATCCAGGAAATTTTTCATCACTGTTAAGTTTGGTGAT  
 AAAGTAGAACAAATTTGAAATTAGATCAAAACCAACTCCACCAAGAATCATTACAACCTGCTAATGAATTACGTGGAAATCC  
 TAACCATAAGCCTGAAATAAGAGTAAACAGATATACCAAAATGATACTACTGCTAAAATCAAACCTTGTGATGGGCGGAACCG  
 ATGGCGATCATGATCCAGAAATAAATCCATATACTGTCCCTGAAAACCTACACAGTAGTTGCAGAAGCATAACCATGATAAT  
 GATCCAAGTAAAAATGGGGTCTTAACATTCGGTTCATCAGACTACCTTAAAGATCTACCATTAAGCGGTGAATTAAGGC  
 AATTGTTTATTACAATCAATATGTACAATCAAACCTTAGTAAAAGCGTTCCGTTTAGTAGCGATACAACCCACCTACAA  
 TTAATGAACCGGCAGGACTAGTTCATAAGTATTACAGGGGAGATCATGTAGAAAATTACTCTCCAGTCACTGATAATACT  
 GGCGGTTCCAGGTTAAGAGATGTAACCGTCAATTTACCTCAAGGTTGGACAAAACCTTTACAATCAATCCTAATAATAA  
 TACTGAGGGTACGCTTAAGTTAATGGTAAATATACCTAGTAATGAAGCATATAATACGACATATCATTTCATATTACTG  
 CAACCGATAATTCGGAATAACAACAAATCCAGCTAAAACCTTTATTTAAATGTTGGTAAAGTTGGCTGATGATTTAAAT  
 CCAGTCCGATTATCTAGAGATCAACTACAATTAGTGACAGACCCCTTCTCATTATCTAATTCGGAACGAGAAGAGGTA  
 AAAAAATAAGTGAAGCAAATGCTAATAAAGATCATATTTATTACAAAATAACCAATACTCGTGGAGTAAACGGCG  
 ATGTTACATTTTATTATAGAGATGGTTCGTAGATGTTATTGATGAAAATGTAATCACATATGAGCCGAAAGAAAA  
 TCCATTTTCAGTGAATAAGTAAACAATAAAAAAGAACAGTAATCACTATTGCTAGAGGACAAAACCTATACCATTGG  
 TCCAAACTTAAGAAAATATTTCTCATTAAAGTAATGGTTCGGATTTACCTAATAGAGATTTACCTCTATATCAGCTATTG  
 GATCTTTACCTTCATCGAGTGAATTAGTGCAGTCAATGTTGGAATTTAACTATAGAGTTAATGCTAAAAATGCTTAT  
 CATAAGACTCAACAAGAACTTAATTTAAACCTTAAATAGTAGAGGTTAATGCACCTACTGGTAATAATCGTGTATATAG  
 AGTTAGTACTTATAATTTAACTAATGATGAAATCAATAAAATCAAACAAGCATTAAAGCAGCTAATCTGGACTTAATT  
 TAAACGATAACGATATCACTGTTTCGAATAACTTTGACCATAGAAATGTTAGTAGTGTGACAGTAACTATACGTAAGGGC  
 GATTTGATAAAAAGAGTTTTCATCAAATCTCAATAATATGAATTTCTTACGTTGGGTTAATAAAGGATGATTAACCAT  
 TTCGTGACTTCTAGTAAGATTCAGGTAGAAAACAGATGGTGGATTAGAATGGTCACCAGATCATAAATCACTTATTT  
 ATAAATATGATGCAACATTAGGTAGACAAAATAAATACTAATGACGTGTTAACTTTACTTCAAGCAACAGCTAAAAACTCA  
 AATTTACGTTCAAATATCAATAGTAATGAAAAACAGTTAGCAGAACGAGGGTCTAATGGGTATTCTAATCTATAATTAG  
 AGATGATGGCGAGAAATCTTATTTACTTAACTCAAATCCTATTCAAGTATTAGACTTAGTAGAACAGATAATGGTTACG  
 GTGGACGTCAAGTCAAGTCACTTAAACGTTATATATAATGAAAAAATCTCTATCGTAAATGGTCAAGTCCAGAAGCT  
 AATGGGGCATCCGCTTTAATATTGATAAAGTTGTTAAAGCTAATGCGCAAAATAATGGTATTATGGGTGTTATCTATAA  
 GGCACAATATACCTTAGCACCATACAGTCCAAAAGGTTACATTTGAAAATTAGGCCAAAATTAAGCAATACCAATAACG  
 TGATTAATGTTTTATTTGTGCCTTCTGATAAAGTAAATCCTAGTAACTGTAGGTAATACGCAATCACTACGGTATAT  
 TCTGGTGAACATTTAAAAATACTATCAATGTAATGATAAATTATGGATTAAATACAGTAGCTTCTACAAGTGATAGTGC  
 AATTACTATGACCAGAAACAACAACGAGTTAGTAGGTCAGGCTCCTAATGTTACTAATAGCATAAAATAAAATTTGAAAAG  
 TTAAGCCACAGATAAAAGTGAAGTGAAGTATGTTTCTTTACAGTAAATATAAAACCATTAAACGAGAAAATATAGA  
 ATAACAACCTTCATCAAGTAATCAAACACCGAGTGAAGTATGTAATTTCAAACAATGCTAACCTTTCAATTTGAAGATCA  
 AAATAGAGTAAAACTTCACTCAGCATGACTAAAATTTTAGGTACAAGAAATTAATGTCATGAGTCAAAATATGACGTTT  
 GTAGTCAAGTTGTAAGTAAAGTAAATAGAAGTGGGAACAATGCTACAGTAAATGTTACAACCTACATTTCTGATGGTACA  
 ACTAATAACAATAACCGTTCCAGTTAAACATGTGTTATTAGAAGTTGACCTACTACTAGAACAACAGTAAAGAGGACAACA  
 ATTTCCAACCGGCAAGGAACTTCCCAAAATGATTTCTTTAGTTTAAAGAACGGGAGGTCAGTTGATGCGAGAATAGTTT  
 GGGTTAATAATCAGGGACCCGATATAAATAGTAATCAAATGGTAGAGATTTAACATTAACGCTGAAATATTCTTTGAT  
 GGTGAAACAACACCAATTAGAAAAGATACTACTTACAACTTAGTCAATCTATTCCAAAGCAAATATATGAAAACACTAT  
 CAATGGTTCGATTTAATTCATCAGGTGATGCATATCCAGGAAATTTTGTCAAGCAGTAAATCAATATTGGCCAGAACATA  
 TGGACTTCAGATGGGCCAAGGATCAGGCACACCAAGTTCCTCGTAATGCAGGTTCAATTTACTAAAACAGTTACGGTAGTT  
 TATCAAACCGGCCAACTGAAAACGTTAATGTACTATTCAAAGTCAAACCAAATAAACCTGTTATTGATAGTAATAGTGT  
 GATTTCAAAGGACAATTAATGGTCAACAAATTTTAGTTCGAAATGTTCCACAAAATGCACAAGTCACTCTATATCAAT  
 CAAATGGAACCTGTTATTCTAATACAATAACAATAAGATTTCTAATGGTATAGCTACTGTAACAATTCGAAGGCACTCTA  
 CCAACCGGAAATATTACTGCTAAAACCTCAATGACAAATAATGTAACGTACACTAAACAAAATAGTAGTGAATTTGCTTC  
 AAATACAACCTGAAGATATAAGTGTTTTTTCAGAAAACAGTGAAGTAAATGTTACCCTGGCATGCAAGCTAAAAATG  
 ATGGTATTAATAAATTAAGGTACAACTATAATTTAATGACTTCAATAGTTTCATAAGTAATATACCAGCCATTCT  
 ACTCTTACATGGAACGAGGAGCCTAATAGTTGGAAAAACAACATCGGTACTACAACAAAACCTGTTACAGTTACTCTACC  
 TAATCATCAAGGTACGAGAAGTGTAGATATCCAAATAACAATCTATCCAACAGTTACAGCTAAGAATCCAGTAAGAGATC  
 AAAAAGGACGAACTTAACCAATGGTACTGACGTTTAATATATATTTTTGAAAATAATAACCGTCTTGGAGGAACA  
 GCTTCTTGGAAAGACAATCGTCAACCTGATAAAAAACATAGCCGGTGTACAAAATTTAATTTGCACTTGTAAATATCCTGG  
 CATATCTACACCAATTAGAAGTTCCGTAAAGTGTGGGTATATAATTTTGATTTCACTCAACCTATCTACAAAATTCAG  
 TAGGAGATACATCCCTAAAGGAACATGGGCAGGCTATTACAACAATCTTGAATAAGGAGGGATTACCAATAGATGGT  
 TGGAAATTTTATTGGAACAGCAAAGTACAGGAATACTAGTGTCAATGGCAATCATTAGCATATACTAGAACTCCTTT  
 TGTTAAACTGGTACTTATGATGTCGTTAATCCTAGCAACTGGGGTGTGGCAACATCACAATCAGCTAAAATTTATAG  
 TTACAAATGCTAAACCTAATCAACCAACCATAACTCAGTCTAAAACCTGGTGTGTAACAGTAACACCTGGTGTGTCGCT  
 AATATACTAATAAGTGGGACAAATGATTATATCCAAGCATCTGCAGATAAGATTGTTATTAATAAAAAATGAAATAAAT  
 AACTACATTTGTTAAAAATAATGATGGTTCGTTGGACTGTTGAACTGGGTCACTGACATAAATGGTATCGGACCAACA

ATAACGGAAGTCTATATCTTTAAGTCGATTAGCAGTTAGACCTGGGGATTCAATAGAAGCAATAGCGACTGAAGTTCC  
GGAGAACTATAAGTACTTCAGCAACTAGTGAAATTTATATTGTCAAAGCTCCACAACCTGAACAAAGTAGCAACTCATA  
TTATGATAATGGAACATTCGATATATTACCTGACAATTCACGTAATTTCTTAAATCCAACCTGAACGTGTGAAATTAAT  
ACACTGAAAAATTAATGGCAATGAAACACAAAAATCATTCACTATTACTAAAAATAACAACGGCAAATGGACGATAAAT  
AATAAACCAAAATATGTCGAGTTCAATCAGGATAATGGTAAAGTTGTATTTTCGGCCAATACAATTAACCTAATTTCTCA  
AATTACAATAACTCCTAAAGCAGGTCAGGGTAACTGAAAAACAAAAATCCTACTGTAATTCAGCACCTGCGCAACATA  
CTTTAAACAATCAATGAAATTTGTTAAAGAACAGGGTCAAAAATGTGACTAAATGATGATATTAATAATGCGGTTCAAGTGCCA  
AATAAAAAATAGAGTTGCGATTAAACAAGGAAACGCTCTTCCAACAATTTAGCTGGTGGTAGTACATCACATATTTCCAGT  
AGTTATTTATTACAGTGTGGAAGTTCTGAAGAAGCTACTGAGACTGTTAGAACAAGTTAATAAAAAACCGAATTAATCA  
ATGCTCGTCTGACTAGATGAAGAAATTAGTAAAGAGAACAACACCATCAAGTATCAGAACTTTGATCAAGCTATG  
AATCGTGTCAATCACAAATTAATACAGCTAAAAGTGATGCTGACCAAGTTATAGGCACAGAATTTGCAACACCTCAACA  
AGTAAATTCAGCTTTATCTAAAGTTCAAGCGGCACAAAAATAAAATAATGAAGCTAAAGCATTATTAACAAAACAGGCTG  
ATAATAGTCAACTTGTGAGAGCAAAAGAACAATTAACAACAATCGATTCAACCAGCCGCTTCAACTGATGGTATGACTCAA  
GATAGCACAAGGAAGTACAACAATAAACGCCAAGCAGCTGAAACAAGCAATACAACATGCAAAATAGCGTTATAAATAATGG  
AGATGCAACATCCCAACAAATTAATGATGCTAAAAACACAGTTGAACAGGCACAGAGAGATTAATGTTGAAGCTAAAAGCA  
ACTTACGTGTGATAAGTACAGTTACAAGCGCTTATGATACGTTAAATAGAGATGTTTTAACAAATGATAAAAAAGCCA  
GCATCTGAAGACGCTATAATGAAGCCATTTCAAATATTAGAAAGAAATAGATACAGCTAAAGCGGATGATAAAAGTAGTAC  
TTTGGCAAAACCAACTCTTCCGTTGAACAAGTTAGAGACGCTTTAAAATAAAATAAATACTGTTCAACCTAAAGTGAATC  
AAGCAATTGCTTTACTTCAACCAAAAAGAAAAATAATTCAGAACTTGTACAAGCTAAAAAACGTTTACAAGACGCTGTAAAT  
GACATACCTCAACACAAAGGTATGACACAACAAACAATTAATAATTAATGACAAAACAAGCTGAAGCTGAAGAGGCACT  
TACATCTGCACAAAGAGTGAATTGATAATGGGGATGCTACAACCTCAAGAAATTACTTCTGAAAAATCTAAAGTAGAGCAAG  
CAATGCAAGCTTTAACTAATGCTAAAAGTAACTGAGAGCTGATAAGAAATGAGTTACAGACTGCATATAACAAATTAAT  
GAGAACGTATCTACCAATGGTAAAAAACCGGCGAGTATACGTCAATACGAAACAGCCAAAGCCAGAATACAAAATCAAAT  
TAATGATGCTAAAAATGAAGCGGAGCGAATTTTAGGTAATGATAATCCACAAGTATCACAAGTAACTCAAGCATGAAACA  
AAATCAAAGCTATTTCAACCAAAAATTAACAGAAGCTATCAACATGCTTCAAAAACAAGAAAAATAACAGAATTAGTCAAT  
GCTAAAAACAGACTGAAAATGCAGTAAATGATACAGATCCAACACACGGTATGACTCAAGAAACAATTAATAATTAACA  
CGCTAAAAAGCGAGAAGCTCAAAAATGAAAATCAAAAAAGCGAACATGATTAATAATGGAGATGCTACTGCTCAAGATA  
TTTCTTCTGAAAAATCTAAAGTAGAGCAAGTATTACAAGCATTACAAAATGCTAAGAATGACTTAAAGAGCTGATAAAAGA  
GAATTACAGACTGCATACAATAAACTTATACAAAATGTTAATACCAATGGTAAAAAACCATCTAGTATTTCAAACTATAA  
GTCTGCAAGACGAAATATCGAAAACCAATATAATACCGCTAAAAATGAAGCACATAATGTTCTTGAATAACAACCCCTA  
CTGTAAATGCAGTAGAAGATGCTTTACGTAAAGATAATGCAATTCACCAAGAGGTTACAAAAGCTATTAATATACTTCAA  
GATAAAGAAGATAATAGCGAACTTGTAGAGCAAAAGAAAAATTAGATCAAGCGATTAATAGTCAACCATCACTAAATGG  
TATGACTCAAGAATCTATTAATAATTACACAACAAAACGTAGAGAAGCACAAAATATAGCAAGTTCTGCTGACACTATTA  
TTAATAATGGGGATGCATCTATTGAACAAATAACAGAAAAATAAATTCGAGTTGAAGAGGCAACTAATGCACCTAACGAA  
GCAAAAACAACATTTAACGGCAGATACAACCTTTTAAAAACTGAAGTACGGAAATTAAGTAGGAGGGCGACAAAACA  
CAAAAAGCCTAGCAGTGTTAGTGCTTATAACAATACTATTCTTCGCTACAATCTGAAATTCACAGACTGAAAATAGAG  
CAAAATACTATCATCAATAAGCCTATTCTGTTCTGTTGAAGAAGTAAATAATGCATTGCATGAAGTAAACCAATTGAACCAA  
CGCTTAACAGATACAATAAATTAATTAACAACCTTTAGCGAATAAAGAAAGCTTAAAAGAAGCTCGTAATCGACTTGAAG  
TAAAATTAATGAAACCGTTCAAACAGACGGTATGACTCAACAATCTGTTGAGAATTATAAGCAAGCTAAAATAAAGCTC  
AAAATGAATCTAGTATTGCACAAACCTTTAATAAATGGTGTATGCTGATCAAGAAGTTTCTACAGAAATAGAAAA  
TTAAATCAAAGCTGTCTGAATTAACAATTCATCAATCACTTAACAGTTAATAAAGAACCTTTAGAAACTGCCAAAA  
TCAGTTACAAGCAAAATTTGACCAAAAACCTAGCACTGATGGTATGACGCAACAATCTGTACAAGCTATGAACGTAAC  
TACAAGAAGCCAAAGATAAAATAAACTCAATTAATAATGTCTTAGCTAAACAATCCAGATGTTAAATGCTATCAGAACAAC  
AAAGTTGAGACGGAAACAAATCAATAATGAATTAACAACAGGCGAAACAAGGCTTACTGTTGATAAACAACCATTTGATTAA  
TGCAAAAACTGCTTTTGCAACAAAGTCTAGATAATCAACCAAGTACTACTGGTATGACTGAAGCAACAATTTCAAAATTA  
ACGCTAAACGTCAAAAAGCAGAGCAAGTTATACAAAATGCAATAAATAATTTGAAAACGCTCAACCTAGTGTACAACAA  
GTGTCTGATGAGAAATCTAAGGTAGAGCAAGCACTCAGTGAATGAACAACGCCAAATCAGCGCTTAGAGCTGATAAACA  
AGAATTACAGCAAGCATATAATCAGTTGATCAACCAACGGATTTAAATAATAAGAAACCAGCTTCTATCACTGCGTACA  
ATCAAAGATATCAACAATTTAGTAACGAATGAACAGCACTAAAACAATAACAGATCGATTTTAAAAGAGCAAAATCCA  
AGTGTAGCTGATGTCACAATGCACTAAATAAAGTAAGAGAAGTACAACAATAAATAAAGCAAGCCAGAGCACTTTTACA  
AAAATAAGAAGATAATAGTGCATAGTTGAGCCAAAAGAAACAATTCACAGGCAGTTGACCAAGTCCCTTCAACAGAAG  
GTATGACGCAACAACCTAAAGATGATTCAATTTCAAAAACAACAGCTGCTCAACAAGAAATATCAAAAAGCAACAAGTT  
ATCGATAATGGCGATGCGACTACACAACAATTTCTAACGCCAAAACAATAATGTTGAACGCGCTTTAGAAGCATTAAATA  
TGCAAAAACTGTTTAAAGAGCAGATAAAGAGGAACCTTCAAAATGCATATAATCAATTAACCTCAAAAATATTGATACGAGCG  
GTAAAACGCTGCAAGTATCAGGAAATACAATGAAGCTAAGTCAAGTATTTCAAACTCAAAATGATTCAAGCTAAAATGAA  
GCAACAGTATTTTAAACAATGACAATCTCAAGTATCACAAGTACTGCTGCGTTAAACAATAAAGGCTGTTCAACC  
TGAATTAGATAAAGCGATAGCAATGCTTAAAAATAAAGAGAATAAATAATGCAATTGGTTCAAGCGAAACAACAATTCAC  
AAATGTTAATGAAGTAGATCCAACACAAGGCATGACAACAGATCTGCTAATAACTATAAATCAAAAAACGTTGAAGCT  
GAAGATGAAATCAAAAAGCTCAACAATCATTAAACAATGGCGATGCCACTGAGCAACAATTAACGAAACAATAAG  
AGTAAATCAAGCGATTAATGCAATAAACAAAGCCAAAAACGATTTACGTGCTGATAAGTCTCAATTTGAAAAATGCTTATA  
ACCAATTAATACAAAATGTTGATACAATGGTAAAAAACCTGCTAGTATTTCAACAATACCAAGCTGCTCGACAAGCTATT

GAGACGCAATACAATAACGCTAAATCAGAAGCACATCAAATTCCTGAAAATAGTAACCCCTTCAGTTAATGAAGTAGCACA  
 AGCATTACAAAAGTTGAAGCTGTACAACCTAAAGTTAATGACGCGATTCATATACTTCAAAAATAAGAGAATAATAGTG  
 CACTTGTACAGCTAAAAATCAACTTCAGCAATCAGTTAATGATCAACCATTAACAACAGGTATGACTCAAGATTCTATT  
 AATAACTATGAAGCTAAGAGAAATGAGGCTCAAAGTGCTATCAGAAAATGCAGAAGCTGTATCAACAATGGCGATGCAAC  
 TGCAAAACAAATTTTCAGACGAGAAATCTAAAGTTGAACAAGCACTAGCACATTTGAATGATGCTAAAACAGCAATTAAGTG  
 CAGATACTACTGAATTACAACAGCAGTTCAACAATTAACAGAAGAGGCGATACAATAATAAAAAGCCAGAAGTATC  
 AATGCATATAATAAAGCAATTCATCATTAGAAACAACAATTACTTCTGCTAAAGATAATGCCAACGCTGTGATACAAAA  
 ACCTATACGTAAGTTCAAGAGGTAATAATGCATTACAACAAGTAAATCAGTTGAATCAACAATTAAGTGAAGCAATTA  
 ATCAACTTCAACCCTATCAATAATGATGCATTAAGAAGCTGCAAGATTAATTTAGAAAAATAAATAATCAAACTGTA  
 CAACTGATGGTATGACACAACAATCTATAGAGGCTTATCAAAACGCTAAAACGCTAGCCCAAAATGAATCTAACACTGC  
 TTTAGCATTAAATTAATAACGGCGATGCCGATGAACAACAATTAACAATGAAAACAGACCGAGTCAATCAGCAAACTACAA  
 ACTTAACTCAAGCAATTAACGGGTTAACAGTTAATAAAGAACCATTAAGAACCGCTAAAACAGCGTTACAAAATAACATC  
 GACCAGGTACCTAGTACAGATGGTATGACTCAGCAATCTGTTGCAAAATATAATCAAAAACCTACAAAATAGCTAAAAACGA  
 AATTAACACAATTAATAACGTTTAGCGAACAATCCAGATGTTAATGCAATCAAAAACGAAATAAGCAGAAGCGGAACGAA  
 TCAGTAACGATTTAACACAAGCTAAGAATAACTTACAAGTTGATACTCAACCTTTAGAAAAATAAAGACAACCTTCAA  
 GATGAAATGATCAAGGTACTAACACAGATGGAAATGACTCAAGATTCAGTGGATAAATTAACAATGATAGCTTAAAGTGCAGC  
 AATTATAGAAAAAGGCAAGTAAATAAATTACTTAAACGTAATCCGACAGTAGAACAAGTTAAAGAGAGCGTTGCTAATG  
 CACAACAAGTCATACAAGATTTACAAAATGCTCGAAGTTCACTTGTCCAGACAAAACCTCAACTTCAAGAAGCTAAAAAT  
 AGATTAGAAAACAGTATTAACCAACAACAGATACTGACGGCATGACTCAAGATTGCTTAAACAATTATAATGATAAAT  
 AGCAAAAGCTAGACAAAACCTTGA AAAAATATCTAAAGTTTTAGGTGGTCAACCTACTGTAGCTGAAATTAGACAAAATA  
 CAGATGAAGCAAAATGCACATAAACAAGCATTAGACACTGCACGTTCTCAACTTACATTAATAGAGAGCCATATATCAAT  
 CATATTAATAATGAAAGTCAATTTAAATAACCGCGCAAAAAGATAATTTAAAGCTCAAGTTAACTCAGCACCTAATCATA  
 TACTTTAGAAAACGATTA AAAATAAGGCTGATACTTTAAATCAATCTATGACAGCATTAAAGTGAAGTATTGCAGATTACG  
 AAAATCAAAAACAACAAGAAAAATTTATAGATGCATCTAACAATAAAGCTCAAGACTATGACAATGCAGTCAATGCGGCT  
 AAAGGTATTTTAAACCAACTCAAAGTCCGACAATGAGTGTGATGATTGATCAAAAAGCTGAAGATGTTAAACGTAC  
 GAAAACGCTTAGATGGAAATCAAAGATTAGAAGTTGCTAAACAACAAGCACTTAATCATTTAAATACCTTAAATGATT  
 TAAACGATGCTCAGCGACAAAACCTTAACTGATACTATAAATCACTCTCCAAAACATCAATTCAGTGAATCAAGCTAAAGAA  
 AAAGCTAACTACTGTAAACACAGCAATGACTCAACTGAAAACAACTATTGCTAACTATGACGATGAATGCAATGACGGCAA  
 TTACATTAATGCAGATAAAGACAAAAAGATGCTTATAATAACGCTGTAAACAATGCTAAAACAACCTGATTAATCAATCTG  
 ATGCTAATCAAGCACAACCTTGATCCAGCTGAAATTAATAAAGTTACACAAGAGTCAATACGATAAAAATGATCTAAAT  
 GGTAAATGACAAATGGCTGAAGCTAAAAGAGATGCTAATAACAACCATGATGTTAACTTATCTAAATGAAGCTCAACG  
 TAAACAAGCTAAAAGAAATGTAGGCAAAAGCTTCTACAAAAACAATAATACAGAGTCAAGTTACAAGATTACAATCAATGGA  
 ATATTGCTATGCAAGCATTACGTAACAGTGTGAACGAGCTTAAACAATGTTAAAGCAAAATAGCAATTATATAAATGAAGAT  
 AATGGTCCAAAAGAAGCTTACAATCAAGCCGTTACTCATGCTCAAACATTGATAAATGCACAATCTAACCTGAAATGAG  
 CCGTGACGTAGTAAATCAAAAACACAAGCAGTAAATACTGCCCATCAGAATTTACATGGACAACAAAAGTTAGAACAAG  
 CACAAGTAGTGCTAATACAGAAATCGGTAACCTTACCAAACTTAACTAATACTCAAAAAGCTAAAAGAAAAGGAACTGGTA  
 AATAGTAAACAACCTCGTACGGAAGTACAAGAACAACCTTAAACAAGCTAAGTCACTAGATAGTTCTATGGGCACGTTAAA  
 ATCATTAGTTGCTAAACAACCTACAGTACAAAAACAAGTGTATTAATAACGAAGTCAACCTGAGCAATCTGCCTACA  
 ATGATCCATTACAATGGGACAAAACCTATAAATTAATAAAGCAGCTGATCCAGTACTTGATAAAAACCTTTAGTTGATAACGCA  
 ATCAGTAACTTTCAACTAAAGAGAATGCACTGCAATGGTGAACAAAAATTAACAACCTGCTAAAACGGAAGCAATTAATGC  
 ACTTAATACATTAGCTGATTTAAACACACCTCAGAAAAGGCTATTAAAACAGCTATTAAACTGCTCATACAAGAAGCTG  
 ATGTAACGCAAGCAAGTAAAGGCTAATCAATAAATAGTGCAATGCACACGTTGAGACAAAACATTTCTGACAACGAA  
 TCAGTAACAACGAAAGTAAATTAATAACGCTGAACCCGAAAAACAACATGCCTTTACTGAGGCTCTAAATAATGCTAA  
 AGAAATAGTTAATGAACAACAGCCACTCTTGATGCCAATTAATTAACCAAAAAGCACAAGCGATTCTTACTACTAAAA  
 ATGCTTTAGATGGTGAAGAACAATTAAGTGTGCTAAAAGAAAATGCCGATCAAGAAATCAATACGTTAAATCAATGACT  
 GATGCGCAAAAGAAATAGTGA AAAAGGTTTAGTCAACAGTTCTCAAACTAGAACAGAAGTTGCTTCTCAATTAGCAAAAAGC  
 TAAAGAACCTAAATAAGGTGATGGAACAACCTGAATCACCTTATCAATGGTAAAACCAAAATGATAAATAGCGATAAATTTA  
 TCAATGAAGATGCGAACCAACAACAAGCATAATCAATGCGATTGCAAGTGCAGAAGCGCTTAAAACAAATCACAAAAAC  
 CCTGAATTAGATAAAGTAAACAATTAACAAGCAATTAATAATTAATTTCTGCAATTAACAATCTAAACGGTGAAGCTAA  
 ACTGACTAAAGCTAAAGAAGATGCTGTTGCTCAATAAACAACCTAAGCGGATTAACAACAGACAAAACAAAAGAAA  
 ATCAAGCCGTTAATGGCGCTCAAACTAGAGACCAAGTTGCTAATAAATACGTGATGCTGAAGCATTAGATCAATCAATG  
 CAAACATTACGTGACTTAGTTAAACAATCAAAATGCAATACATTCACAAGTAATTTATTTAACGAGGATTCAACTCAAAA  
 GAATACTTATGATAATGCAATTTGATAATGGCTCGACATATAAATCTGGTCAACACAATCCAGAATTAATAAATCTACTA  
 TTGATCAAAAGCTAAGCGAATTAACACAGCTAAAAATGATTTACTGTTGTTAGAAAAGTTACAAGAGATAAGGGAACCT  
 GCTAATCAAGAAATGGACAATTAGGTTATTTAAATGACCTCAAAAATCTGGTGAAGGAACTCTTAGTCAACGGTTCAAAA  
 TACACGTTCTGAAGTAGAAGAGCATCTTAATGAAGCTAAATCATTAATAATGCAATGAAAACAATTAAGAGATAAAGTAG  
 CTGAAAAGACTAATGTCAACAAGTAGCGATTACATTAATGATTCAACTGAACATCAACGTGGGTATGATCAAGCACTT  
 CAAGAAGCAGAAAATATTATTAATGAAATCGGTAATCCAACATTAATAAATCGGAAATGGAACAAAAGTTACAACAAT  
 GACTGACGCTCAAAATGCGTTACAAGGTTACATCTATTAGAAGAGCTAAAAATAATGCGATTACTGGAATCAATAAAC  
 TTACAGCATTAAATGATGCACAACGTCAAAAAGCAATGAAAATGTTCAAGCACAGCAGACAATCCAGCAGTTAATCAA  
 CAATTAACCTTTGGATAGAGAAAATAAATACTGCAATGCAAGCTTTACGAGATAAAGTAGGCCAACAAAATAACGTTCAACA



ACAAAGTAATTTTCAATGAAGATGAACAACCAAAACATAACTATGATAATTCTGTACAAGCCGGTCAAACATATTATTG  
 ATAACTTCAAGATCCAATCATGAACAAAAATGAAATGAGCAGGCTATTAATCAAATCAATACGACTCAAACAGCGTTA  
 AGTGGAGAAAAATAATTACACACTGACCAAGAAAGCAGAAAATAGACAAAATAGAAGGTTTATCTAGTTTGAACACAGCTCA  
 AATCAACGCCGAAAAAGATTTAGTCAATCAAGCTAAAAAAGAAGCAGATGTTGCTCAAAAAGTTAGCTGCAGCTAAAAGAAA  
 TAAATTTCTGCTATGAGTAATTTAAGAGATGGCATTCAAAAATAAAGAGGACATCAAACGTAGCAGTGCATATATCAACGCA  
 GATCCGACTAAAAGTTACAGCTTACGATCAAGCACTACAGAACGCAGAAAATATCATCAATGCCACACCAAAACGTAGAGCT  
 TAATAAAGCTACAATTGAACAAGCGCTATCACGCGTTCAACAAGCACAACAAGATCTTGATGGTGTTCACCAATTAGCTA  
 ATGCTAAACAACAAGCTACACAACTGTCAATGGGTAAAATAGCTTAAATGACGGTCAAAAAGCGTGAATTTAAATCTATTA  
 ATTAATTCAGCTAATACCCGTACAAAAGTACAAGAAGAATTAACAAGCAACTGAATGAACCATGCGATGGAAGCTTT  
 AAGAAACAGTGTTCAAAACGTTGATCAAGTAAAACAAGTAGCAATTAATGTCATGAAGATCAACCTGAACAGCACAATT  
 ATGATAATGCTGTCAATGAAGCTCAAGCTACAATCAACAACAATGCTCAACCTGTTCTAGACAAAATTAGCTATAGAAGCT  
 TTAACTCAAACCTGTTAACACTACAAAAGATGCATTACATGGTGTCTAAAAACTGACACAAAGACCAACAAGCTGCTGAAAC  
 TGAATACGTTGGTTAACGAGTCTCAATGAACCTCAGAAAAATGCTGAAGTAGCTAAAGTAACTGCAGCAACAACAGCTG  
 ATGAAGTGAGAAAATATTCTGCAAGAAGCAACAACATAGATACTGCAATGCTTGGTTTACGTAAAAGCATTAAAAGATAAA  
 AACGATCTAAAATAGTAGTAAATATATTAATGAGGATCATGAAACAAACAAGCTTATGACAAACAAGCTTAAAGATAATGC  
 TCAACAAGTTATCGATGAAACTCAAGCAACGTTAAGCTCAGATACAATCAATCAATGGGCAAAATGCCGTAACCTCAAGCTA  
 AATCTAATCTTCATGGAGATACTAAACTACAACACGATAAAGATAGTGCTAAAACAACGATTGCTCAATACAGAAATTTG  
 AATTCAGCTCAAAAACATATGGAAGATTCTTTAATGATAATGAATCTACACGTACGCAAGTCCAACAGATTTAACAGA  
 AGCTCAAGCTTATAGATGGTTTAAATGGGTGCCTTAAAAGAAAGTATTAAAGATTATACTAATATTGTTTCAAACGGTAATT  
 ACATCAATGCGGAACCATCTAAGAAAACAAGCATATGATGCAGCTGTACAAAATGCTCAAAAATATAATAAATGGAACGAAT  
 CAACCAACAATTAATAAAGGTAATGTCACTACAGCAACAACAACCGTGAAAAATACTAAAGATGCCTTAGACGGTATCA  
 TAGATTAGAGGAAGCTAAAAATAATGCCAATCAACAATCAGAAATCTATCTAATTTGAACAATGCCCAAAAAGATGCAG  
 AGAAAAATCTAGTTAATAGCGCATCAACATTAGAACAAAGTTCAACAAAACTTACAACCGCTCAACAATTAGATAATGCT  
 ATGGGTGAGTTACGACAAAAGTATTGCTAAAAAAGATCAAGTGAAGCAGATAGTAAATATCTAATGAAGATCCTCAAAT  
 TAAGCAAACTATGATGATGCAGTTCAACGTTGTAAGTATTATTAACGAACTCAAAACCTGAATTACTTAAAGCAA  
 ACATTGACCAAGCAACTCAATCCGTTCAAAAATGCAGAAACAAGCTTTACATGGTGTGAAAAATTAATCAAGACAAACAA  
 ACGTCTTCGACAGAACTAGATGGATTAACAGATTTAACAGATGCACAACGTGAAAAACTCAGAGAACAAATTAACACTTC  
 TAATAGTAGAGATGATATTAAGCAAAAATTTAGCAAGCAAAAAGCACTAAATGACGCAATGAAAAAATTAAGAACAAG  
 TTGCGCAAAAAGATGGTGTTCATGCTAACAGTGATTATACAATGAAGATCTGCACAAAAGATGCGTATAATAATGCA  
 CTTAAACAAGCGGAAGACATTTAATAACAGCTCAAACTCTAATCTAAATGCACAAGACATTAATAATGCTTTAAATAA  
 TATTAACAAGCACAAGATAACCTTCATGGAGCTCAAAAATACAGCAAGACAAAAATACAACCTAATCAAGCCATTGGTA  
 ACTTAAATCATCTTAATCAACCTCAAAAAGATGCGCTTATACAAGCTATTAATGGAGCTACATCTAGGGACCAAGTTGCA  
 GAAAACTTAAAGAGGCCGAAGCGCTTGATGAAGCTATGAAACAACCTGAAGATCAAGTGAATCAAGATGATCAAAATTC  
 AAATAGCAGCCATTCTATAAATGAAGACTCAGACAAAACAACAACCTTATAATGATAAAATCCAAGCTGCAAAAAGAAATAA  
 TTAATCAACATCTAATCCAACCTTAGATAAACAAAAAATGCTGATACACTTCAAAAATTAAGAAGATGCAAGTGAATAAT  
 TTACATGGTGATCAAAAATTAGCTCAATCTAAACAAGATGCTAATAATCAATTAATCATTTAGATGACTTAAACCGAAGA  
 ACAAAAAAACCATTTTAAACCGTTAATTAATAATGCTGATCTCGAGATGAGGTAATAAAACAACCTAGAGATTGCTAAAC  
 AATTAATGGTGATATGAGTACACTTCATAAAGTCAATAATGATAAAGATCAAATTCACATTAAGCAATTAACATTAAT  
 GCTGATAATGATAAAAAACAATAATGATAAGCTTATAAAGAAAGCTGAGGATTTAATTCATAAATCATCCAGCATTG  
 AGATCATAAAGCATTACAAGATTTATTAACAAGATAGACCAAGCGCATAACGAATTAATGGAGAATCCAGATTTAAAC  
 AGGCTTTAGACAATGCTTTAAACGACATAGATAGCTTAAACAGTCTCAATGTTCCACACCGCCAAACTGTTAAGGATAAC  
 ATCAACCATGTGACAACCTCTAGAAAAGTTAGCTCAAGAATTGCAGAAAACAAGAGCTTAATGATGCTATGAAAGCAAT  
 GAGAGATAGCATTATGAATCAAGAGCAAAATTCGTAAAAATAGCAATTAATACTAATGAAGACTTAGCTCAACAAAATGCCT  
 ATAATCATGCGAGTAGATAAAAATAAATAACATTAATGGTGAAGACAAATGCGACGATGGATCCTCAAATAATCAACAAGCA  
 ACTCAAGATATAAATACAGCTATAAATGGATTAATGGAGATCAAAAACCTTCAAGATGCAAAAGACAGATGCTAAAACAACA  
 AATTACTAATTTACTGGTTAACTGAACCACAAAAACAAGCATTGGAAAACATCAATTAACAACAACAAGCAGAGCAAA  
 ATGTTGCTAAACAGTTAAGTCAATGCTAAATCTTAAATGAAAAATGGAAGAATTAAGAATTTAAGTGCAGTAGCCAAAGCGTCA  
 TTAGTAAGACAAAATAGTAATATATTAATGAAGATGTCTCTGAAAAAGAAGCATAATGAACAAGCTATCGCAAAAAGGTCA  
 GGAAATAATTAATTCAGAAAATAATCCAACAATAAGTAGTACTGATATCAATCGTACCATTCAAGAAATTAATGATGCTG  
 AACAAAATCTTCATGGTGATAATAAATTAAGACAAGCACAGGAAAATGCAAAAGAATGAAATACAAAATCTAGACGGATTA  
 AATTCAGCTCAAAATAACAATAATTAATCCAAGATATAGGCAGAACCAACTAAACCTGCAGTAACTCAGAAACTAGAAGA  
 AGCAAAAGCAATAAACAAGCTATGCAACAACCTTAAACAAGTATAGCCGATAAGGATGCTACTCTAAATTTCTAGTAAT  
 ATCTCAATGAAGATTCTGAGAAAAGTTAGCGTACGATAATGCTGTAAGCCAAGCTGAACAACTCATAAATCAACTTAAC  
 GACCAACTATGGATTAAGTAAATTAATCAAGCTATTACTCAAAAAGTCAATTCAAGCAAAAAGATTCTATGCAACGGTGCAGAA  
 TAACTTGCAAAAATCAAGCAGATTCAAATTTAATAATAAATCAATCAACAATTTAATGATAAACAAGCAAGCAT  
 TAAATGACTTAATTAATCATGCTCAAACTAAACAGCAAGTGGCAGAAAATAATGCACAAGCTAATAAGTTAATAACGAA  
 ATGGGCACACTAAAAACACTCGTAGAAGAAGCAGTCAAAAGTTCATCAACAAGTAAATATTAATGAAGATCCGCAAGT  
 TCAAAAATTTATAATGACTCCATCAAAAAGTGCAGAAAATTTAAACGGCACTACAGATGATGTTTTAAACAACAATA  
 AAATAGCAGATGCCATTCAAAACATTCATTTAACTAAAAACGATTTACATGGTGATCAAAAATTAACAAGCAACAACA  
 GATGCAACCAATGAATTAACATTTAAACAATCTAAACAATTTCAAAAGCAAAAGCGAGCATGATGAGATTAACCTCTGC  
 TCCTTCAAGAACTGAAGTTTCTAATGATTTAAATCATGCTAAAGCACTTAATGAAGCTATGCGTCAACTTGAGAAATGAAG

TTGCTCTTGAAAAAGCTGTTAAAAAATTAAGCGACTTTATCAATGAAGATGAAGCGGCACAAAATGAATATAGTAATGCA  
 CTTCAAAAAGCTAAAGACATTATCAACGGCGTTCCAAGTAGCCTTTAGATAAAGCTACAATTGAAGATGCTTTATTAGA  
 ATTGCAAAAATGCTAGAGAAAAGTTTACATGGTGAGCAAAAACCTCAAGAGGCTAAAAATCAAGCTGTTGCTGAAATTGATA  
 ATTTACAAGCATTAAATCCTGGACAGGTTCTTGTGAAAAAACATTAGTTAACCAAGCATCAACCAAACAGAAAGTTCAA  
 GAAGCCTTACAAAAAGCAAAAGAAGCTTAATGAAGCTATGAAAGCACTGAAAACCTGAAATAAATAAAAAGAACAAATCAA  
 GGCTGATAGTAGATATGTAATGCTGACAGTGGTCTTCAAGCAAATTAACAATTCTGCGTTAAATTTATGGTTCTCAAATTA  
 TTGCAACTACCCAACCACCAGAGCTTAATAAAGATGTAATAAATAGAGCAACTCAAACGATTAAAACTGCTGAAAAATAT  
 TTAATGGGCAATCTAAATAGCAGAGGCTAAGTCAGACGGAAATCAAAGCATCGAACATTTGCAAGGATTAACACAATC  
 ACAAAAAGATAAAACAACATGATTTAATTAATCAAGCTCAAACCTAAACAACAGGTAGATGATATCGTAAATAACTCTAAAC  
 AATTAGATAACTCTATGAATCAACTACAACAATTTGTTAAACAATGACAATACAGTAAAACAAAAATAGTGATTTTCAATTAAT  
 GAAGATTCAGCCAACAGGATGCTTATAATCATGCAATTCAGCAGCAAAAAGATTTGATAACTGCTCATCCAACATCAT  
 GGATAAAAATCAAATAGATCAAGCTATTGAAAAATCAAAACAAGCACTTAATGATTTACACGGTAGTAATAAATCATCAG  
 AAGATAAAAAAGAAAGCTTCAGAACAACCTACAAAACCTTAATAGCTTGACGAACGGGCAAAAAGATACGATTTTAAATCAT  
 ATTTTCAGTGCACCAACAAGAAAGCAAGTAGGAGAAAAAATTGCAAGTGTAAAACAATTAATAACAATGAAAGCACT  
 TAGAGATTCTATTGCTGATAATAATGAAATTTTACAAAGTAGTAAGTACTTCAATGAAGATTCTGAACAACAATAATGCTT  
 ATAATCAAGCCGTAATAAAGCTAAAAATATAATTAATGATCAACCAACACCAGTAATGGCAATGATGAGATTTCAAAGT  
 GTCTTAAATGAAGTTAAACAACCTAAAGATAAATTTACATGGTGATCAAAAACCTGCTAACGCAAGACAGATGCTCAAAGC  
 AACATTTAAATGCGTTAAATTAATCAAGCGCAAAAGAGGTAATCTTGAAACTAAAGTTCAAACCTCAATTTCTAGAC  
 CAGAAGTACAAAAGTAGTTCAATTAGCAAATCAACTTAATGATGCGATGAAAAAATTAGATGATGCTTTAACTGGTAAT  
 GACGCAATAAAAACAACGAGTAATTATATTAATGAAGATACTTCTCAACAAGTTAACTTTGATGAGTATACAGATAGAGG  
 TAAAAACATAGTTGCTGAACAAACAATCCAAATATGTCTCCAATAATTAACACTATTGCTGATAAAAATTACTGAAG  
 CTAAAAACGATTTACATGGCGTACAAAACCTAAACAAGCTCAACAACAGTCCATCAATACTATTAATCAAATGACTGGT  
 CTAACCAAGCTCAAAAAGAACAAATTAATCAAGAAATTCACAACAACCTCAAACCCGTTCTGAAGTACATCAAGTAATTA  
 TAAAGCAAGCTTTAAATGATTCATGAATACTTTACGTCAAAGTATTAAGTATGAACATGAAGTTAAACAACAAGTA  
 ACTACATCAATGAAACTGTTGGTAATCAAATGCATATAACAATCCCGTTGATCGTGTAAAACAATAATCAATCAACA  
 CTAATCCAATGAACTCCTTTAGAGGTGGAACGTGCAACATCAAATGTAATAAATTTCTAAAGATGCACTTCATGGTGA  
 ACGTGAATGAAATGACAATAAAAATTTCAAACCTTTTGCAAGTCAATCACTTAGATAACCTCAATCAAGCTCAAAAAGAAAG  
 CATTAACTCATGAAATGAACAAGCAACTATAGTTTACAAGTAAATAATATCTATAACAAGCGAAAGCTTTAAATAAT  
 GATATGAAAAAATTAAGATATCGTTGCTCAACAAGATAATGTGAGACAATCAAACAATTATATAAACAAGGATAGTAC  
 ACCTCAAATATGTACAACGATACAATTAATCATGCACAATCAATCATGATCAAGTAGCAAAACCTACGATGTCTCATG  
 ACGAAATAGAGAATGCAATCAATAACATAAAGCATGCCATCAATGCACTCGATGGAGAACAATAAATACAACAAGCAAAA  
 GAAATGCAAACTTATTGATTAATAGTTTAAACGATTTAAATGCACCACAAGAGATGCCATAAATAGATTGGTTAATGA  
 AGCTCAAAACAAGAGAAAAGTAGCTGAACAACCTCAAAGTGTCAAGCTTTAAATGACGCTATGAAGCATTAAAGAAACA  
 GCATTCAAAATCAATCATCCGTAAGACAAGAGAGCAAAATATTAATGCAAGTGTGCTAAAAAAGAGCAATATAATCAC  
 GCAGTTAGAGAAGTCGAAAATATTATCAATGAACAACATCCAACATTTGGATAAAGAAATAAATTAAGCAACTAACGGATGG  
 TGTAATCAAGCGAATAATGACTTAAATGGCGTTGAATTATTAGATGCTGATAAGCAAAACGCACATCAATCGATACCTA  
 CATTGATGCACTTAAATCAAGCACAACAACAAGCATTAAATGAAAAAATTAATAACGCAGTTACCAGAACTGAAGTTGCG  
 GCTATTATTGGCCAAGCAAACTACTCGATCATGCTATGGAGAATTTAGAAGAAAGTATCAAAGATAAAGAGCAAGTCAA  
 ACAGTCAAGTAACTATATTAATGAAGATTCTGATGTTCAAGAAACATACGATAACGCCGTTGATCATGTGACAGAAATAC  
 TTAATCAAACAGTAAATCCAACCTTTATCTATTGAAGATATAGAGCATGCTATCAACGAAGTTAATCAAGCGAAAAACAA  
 CTCAGAGGTAACAACAACCTTTATCAAACCTATCGATTTAGCTGATAAAGAAATTAAGTAAATTTGGATGATTTAACATCACA  
 ACAAGCAGTTCAATATCTAATCAAATATATACTGCTAAAAAGAGACAAGAAAGTTGCCCAAGCAATGAAAAAGCAAAAT  
 CATTAAATCATGCAATGAAAGCACTTAACAAGTATATAAATAAGTGTAGATAGTAGTCAATGATTTAAAC  
 GAAGATCAACCTGAAAAAAGGCGTATCAACAAGCTATAAATCATGTTGATTCAATCATTAGATAGACAACAATCCTGA  
 AATGGATCCAACAGTAATCAATAGCATAACTCATGAACTCGAAACAGCTCAAAAATACTTACATGGTGTGACGAAACTTG  
 CTCATGCACAACAAGATGCCGTAATGTAATTAATGGTCTAATTCATCTAATGTTGCTCAACGTGAGGTAATGATAAAT  
 ACGAATACAATGCTACAACACGCGAAAAAGTTGCAAGAAGCTTAGATAATGCTCAAGCTCTTGATAAAGCTATGGAAAC  
 ACTACAACAAGTAGTTGCTCATAAAAAATAATATATTGAACGATAGTAAATATTTAAATGAAGATTCAAAAATATCAACAAC  
 AATACGATCGAGTTATTGCTGATGCCGAACAACCTACTTAATCAGACAACAATAATCAACATTAGAACCTTATAAAGTTCGAT  
 ATTGTTAAGGATAATGCTAGCTAACGAAAAATACTATTTGGCGCAGAAAAACTATCATATGACAAATCAATGCAAA  
 TGATGAAATTAACATATGAATTATCTTAATAATGCACAAAAGCAATCTATAAAGATATGATTTCTCACGCAGCATTAA  
 GAACCTGAAGTTAAACAACCTTCTGCAACAAGCTAAAATCCTTGATGAAGCCATGAAATCACTTGAAGATAAAACTCAAGTA  
 GTGATTACAGATACTACTTTGCCTAATTACTGAAAGCTTCAAGAGGATAAAAAGGAAAAAGTAGACCAAACCTGTATCACA  
 TGCTCAAGCGATTATTGATAAATAAATGGCTCAAATGTAAGTTTAGATCAAGTACGACAAGCACTAGAACAAATTAACCTC  
 AAGCATCAGAAAACCTCGATGGTGTGATCAGCGAGTTGAAGAAGCTAAAGTTGATGCTAATCAAACAATGATCAATTAACA  
 CATCTTAATTCATTACAACAACAACCTGCGAAAGAAAGTGTAAAAACGCAACAACAATAAGAAATCGCTACTGTTAG  
 TAACAATGCTCAGGCATTAAACAAGTAATGGGTAAATTAGAACAAATTCATTAATCATGCTGATTTCTGTTGAAAAATAGTG  
 ATAATATAGACAAGCCGACGACGACAAAATCATCGCTTATGATGAAGCACTTGAACATGGACAAGATATACAAAAAAT  
 AACCCAACCCAAAATGAAAAACAACAAGCGTTACAACAATTAATATATGACAGAAACATCGTTAAATGGTTTCGAAAGATT  
 AAATCATGCTAGACCAGGAGCTTTAGAATATATCAAATCACTAGAAAAAATAAACAATGCTCAAAAAGTCTGCTTTAGAGG  
 ATAAAAGTAACGCAATCGCATGATTTATTAGAATTAGAACATATTGTCAACGAGGGCACAAAACCTCAATGACATTTATGGGT

GAATTAGCTAACGCAATCGTTAATAACTATGCTCCAACCAAAGCAAGTATAAATTATATTAACGCCGATAACCTACGCAA  
 AGATAACTTTACTCAAGCTATCAACAATGCACGTGATGCACTCAACAAAACCTCAAGGTCAGAACTTAGATTTCAATGCAA  
 TTGATACATTTAAAGATGATATATTTAAAACAAAAGATGCACCTAACGGTATTGAACGTTTAAACAGCTGCAAAATCAAAA  
 GCAGAAAAACTAATTGATAGTTTAAAATTTATTAATAAAGCTCAATTCACACATGCAAAATGATGAAATTTAGAACTAA  
 TTCTATTGCACAATTTGCTAGAAATCGTGAATCAAGCATTTGATTTAAAATGATGCAATGAAATCTTTAAGAGATGAACTTA  
 ATAATCAAGCTTTTCCTGTCCAAGCAAGCTCAAATTTATATAAATTCAGATGAAGATTTAAAACAACAATTTGACCATGCT  
 TTAAGTAATGCTCGAAAAGTTCTTGCAAAAAGAAAAATGGTAAAAATTTAGATGAAAAACAATTCAGGGACTCAAACAAGT  
 GATTGAGGATACAAAAGATGCTTTAAATGGTATCCAACGTTTATCAAAAAGCTAAAAGCTAAAAGCAATTCATACGTACAAT  
 CTTTATCTTATATCAATGATGCACAGCGTCATATTGCTGAAAATAATATTCACAACTCTGATGATTTATCATCTTTAGCA  
 AATACATTATCTAAAAGCTAGTGATTTAGATAATGCAATGAAAGACTTACGAGATACTATAGAAAAGTAATTCAACTTCTGT  
 TCCAAATAGTGTGAATTATATTAATGCTGATAAGAAATTTACAAATGAAATTTGATGAGGCGCTACAACAAGCAAGTGC  
 CAAGTTCTAAAACCTTCAGAAAATCCAGCAACGATTGAAGAAGTATTAGGTCTTAGTCAAGCCATTTACGATACAAAAAT  
 GCATTAATGGTGAACAACGACTTGCAACTGAGAAGAGCAAAGATCTAAAATTAATAAAAGGATTAAGATTTAAATAA  
 AGCACAACCTGAAGATGTCACAAAACAGGTAATTCAGCAATACTTTAACAGAGTTATCTCAGCTCACTCAATCAACGT  
 TAGAATTAACGATAAAAATGAAATTTATTGAGAGATAAGCTTAAAACCTTTAGTAAATCTGTAAAGCAAGTTTAAATTTAT  
 AGAAACGCTGATTTATAATTTAAAACGTCATTTAACAAAGCTTTAAAAGAAGCTAAAAGCGTATTAATTAATAAATAGCGG  
 TACAAATGTCAATATCAATGACATTCACAATCTTTAACACAAATAGATAATGCTAAAAGACCAATTAATGGTGAACGAC  
 GTCTAAAAGAACATCAACAAAAATCTGAAGTATTTATTTAAAGAATTAGATATACTTAATAATGCTCAAAAAGCTGCA  
 ATAATTAATCAGATTAGAGCGCTTAAAGACATTAATAATTAATCAAAATCGTTGATAATGCAATAGAAATTAATGATGC  
 TATGCAAGGTTTAAAAGAACATGTAGCTCAATTAACAGCAACTACAAAAGACAACATTTGAATATTTAAATGCTGATGAAG  
 ACCATAATTAACAATATGATTACGCTATCAACTTAGCGAATAATGTTCTTGACAAAAGAAAACGGTACAAAATAAGACGCT  
 AATATCATAATTTGAATGATTCAAAACATGGATGATGCTAGAGCACTTCTAAATGGAAATGAAAGACTTAAAGATGCTCA  
 AACAAAAGCATAAATGACATTAAGATACGCTCAAACGTCACCTTGAATGAAATTTGAACACGCTAATGCAACATCAAAT  
 CTAAGCTCAAGCTAAAACAATGGTAAATGAGGAAGCTAGAAAAGCGCTTTCTAATATTAATGACGCAACATCAAATGAT  
 TTAGTTAATCAAGCAAAGATGAAGGGCAATCTGCAATTGAACACATACATGCAGATGAATTAACCTAAAGCAAACTAGA  
 TGCTAATCAAAATGATTGACCAAAAAGTTGAAGATATAAATCACTTAATAGTCAAAATCCAAACTTATCAAATGAAGAAA  
 AAAATAAATCAATATCTCAAATTAATAAGTTAGTAAATGGAATTAAGAATGAAATTCACAAGCTATAAACAAACAACAA  
 ATAGAAAATGCTACAACAAAACCTAGATGAAGTCAATGAAACTACTAAAAAATTAATTAATCGCCAAAGCAGAAAGCTAAACA  
 AATGATAAAAGAGTTATCAAAAAGAAAACGAGATGCAATAAATAACAACACTGATTTAACACCTTCTCAAAAAGGCACATG  
 CTTTAGCAGATATGATAAAAACAGAAAAGATGCACCTCAACATATCGAAAATTTCAATTCATTTGATGATATCAATAAC  
 AATAAAGAGCATAATGATTAATTAATCTTTAGCTCATATCATTATTTGGGATACTGATCAGCAACTAGTTTGTGAAAGTACC  
 TGAATGAGCCTTCAAAATGCTCTAGTAAACAAGTGAGGTGGTGTTCACAGAGATGAAACTATTTTATTAGAATCTATAA  
 TTGGAGCTATGACTTTAACTGATGAACTTAAAGTCAATATTGTTTCATTAACGAACTGATAAAGTAGCTGATCACCTA  
 ACCGCTAAAGTTAAGGTTATTTAGCTGATGGCTCATATGCTCACTGTAATGTTCCAGTCAAAGTTGTAGAAAAGAATT  
 ACAATAGCTAAAAGGATGCTATAAAAACAATGATGTTCTGGTAAAACAAAAAATCAAAGATATAGATTTAATAACG  
 AATTAACGCTCACTCAACGTTGAAGATGCAAAAGCTGAAATTTGAAGATGAAAAGCAAGCCATCGATAAAGTGAATCAT  
 TCAAAATCGATTAAGATATGAAACAGTAAAACGAACTGATTTGAAGAAATAGATCAGTTTGTATCTAAACGCTTTAC  
 GCTAAATAAGCTAAAAGGATATCATTACTGATGTTAATACTCAAATCCAAAATGGTTTCAAAGAAATGAAACAATAA  
 AAGTTTTAACTTCTAATGAAAAAATCACTTTGATAAAACAATTAACCTGCACTACAAAAGAATTTTTAGAAAAAGTCGAG  
 CATGCTCATAATTTAGTAGAATTAATCAATTAACAACAAGAGTTTAATAATAGATATAAACATATTTTAAACCAAGCACA  
 TTTACTAGGTGAAAAACATATAGCAGAACATAAATTAGGATATGTTGTAGTAAACAAAACCTCAGCAAACTACTAAATAATC  
 AATCTGCTTCTTACTTTATAAAAACAATGGGCACCTGATAGAATTAACAATAATCACTAGAAAACGATGAATTCATTCGT  
 GGTGCGCATACCGTACAAGATGTACAAAAGCATTATTACAAGGTATAGAGCAAATCTTGAAAAGTAAATGTAAGTATTAT  
 AATCAATCTTTCAACGATTCCTTGACATACTTTAATTATCTTCATTCAAAATTTGATGCTAGATTAAGAGAAAAGGATG  
 TTGCAAAACCATATCGTACAACTGAAACATTCAAAAGAAGTTCTAAAAGGAACGGGTGTTGAACACAGGTAATAATCAACAA  
 GAAACACAGCAACCAAACTTCATAAGAATGATAATGATAGCCTATTCAAACATTTAGTTGATAAATTTGCGCAAAACTGT  
 AGGTGTTATTACATTAACCTGGTTTACTTTCTAGTTTCTGGTTAGTTTGGCTAAAAGACGTAAGAAAAGAAAGAA  
 AACAATCGATAAAAAATCATCAAAAGATATTCGTCTTTCAGATACTGATAAAATAGATCCAATTTGATAAATACTAAGCGT  
 AAAATAGATAAAGAAGAACAATTCAAAACGATGACAAAACATTCAAATTCAGTTGCTAAACATAAGAAATCTAAAGAAA  
 GCAATGAGTGAAGAGGATATTCATTCATCCCGTCTGTTAAGCGTAAACAAAACAGTGATAACAAAGATACAAAACAGA  
 AGAAAGTTACTTCTAAAAGAAAGAAAACGCCCTCAGTCAACTAAAAGTTGTAAAAACCAAAAAGCGTTCTAAAAG

**SEQ ID NO:49 Secuencia polinucleotídica**

ATGAGAGATAAGAAAGGACCGGTAAATAAAAAGAGTAGATTTTCTATCAAATAAATTTGAATAAATATTCAATAAGAAAATTT  
 TACAGTTGGAACAGCATCTATTTAATTTGGCTCACTAATGTATTTGGGAACCTCAACAAGAAGCAGAAGCAGCTGAAAACA  
 ATATTGGAATCCCAACTACATTAAGAATAATGTCCAATCAAAGAAGTGAAGATTGAAGAAGTAACAACAACAAGACACT  
 GCACCACAAGGTGTAGAAGCTAAATCTGAAGTAACTTCAAACAAGACACAATCGAACATGAAGCATCAGTAAAAGCTGA  
 AGATATATCAAAAAGGAGGATACACCAAAAGAAGTAGCTAATGTTGCTGAAGTTCAAGCGAAATCGTCAGTCACTCATA  
 ACGCAGAGGCACTAAGGTTAGAAAAGCTCGTTCTGTTGATGAAGGCTCTTTTGATATTACAAGAGATTTAAAATGTA  
 GTTGAATCTACCCCAATTACAATTCAGGTAAGAACAATTTGAAAGGTTACGGAAGTGTGATATACAAAAAACCCCAAC  
 AGATTTAGGGGTATCAGAGGTAACCAGGTTTAAATGTTGGTAATGAAAGTAATGGTTTGATAGGAGCTTACAATTAATAA

ATAAAAAGATTTTGTAGTAAGGATTTCAATTTTAAAGTTAGAGTGGCAAATAACCATCAATCAAATACCACAGGTGCTGAT  
GGTTGGGGTTCTTATTTAGTAAAGGAAATGCAGAAGAATATTTAACTAATGGTGGAAATCCTTGGGGATAAAGGTCTGGT  
AAATTCAGGCGGATTTAAAATTGATACTGGATACATTTATACAAGTTCATGGACAAAACCTGAAAAGCAAGCTGGACAAG  
GTTATAGAGGATACGGAGCTTTTGTGAAAAATGACAGTTCCTGGTAAATTCACAAATGGTTGGAGAAAATATGATAAAATCA  
AAAACTAATTTTTTAACTATGCGGACAATTCAACTAATACATCAGATGGAAAAGTTTCATGGGCAACGTTTAAATGATGT  
CATCTTAACCTTATGTTGCTTCAACTGGTAAAATGAGAGCAGAATATGCTGGTAAAACCTGGGAGACTTCAATAACAGATT  
TAGGTTTATCTAAAAATCAGGCATATAATTTCTTAATTACATCTAGTCAAAGATGGGGCCTTAATCAAGGGATAAATGCA  
AATGGCTGGATGAGAACTGACTTGAAGGTTTCAAGGTTTACTTTTACACCAGAAGCGCCAAAAACAATAACAGAATTAGA  
AAAAAAGTTGAAGAGATTCCATTCAAGAAAGAACGTAATTTAATCCGATTTAGCACCAGGGACAGAAAAAGTAACAA  
GAGAAGGACAAAAAGGTGAGAAGACAATAACAACACCAACTAAAAATCCATTAAGTGGAGAAATTTAGTAAAGGT  
GAATCGAAAGAAGAGATCACAAAAGATCCGATTAATGAATTAACAGAATACCGACCAGAAACGATAGCACCAGGTTCATCG  
AGACGAATTTGATCCGAAGTTACCAACAGGAGAGAAAAGAAAGTTCCAGGTAAACCCAGGAATTAAGAATCCAGAAACAG  
GAGACGTAGTTAGACCACCGGTCGATAGTGTAAACAAAATATGGACCTGTAAAAGGAGACTCGATTGTAGAAAAAGAAGAA  
ATTCCATTGAGAAAAGAACGTAATTTAATCCTGATTTAGCACCAGGAACAGAAAAAGTAAACAAGAGAAGGACAAAAAGG  
TGAGAAGACAATGAGACCAACCACTAAAAAATCATTAACTGGAGAAAATTTAGTAAAGGTGAATCGAAAAGAAATCACAAAAGATCCGAT  
TCACAAAAGATCCGATTAATGAATTAACAGAATACCGACCTGAAACAATAGCGCCAGGTCATCGAGACGAATTTGATCCG  
AAGTTACCAACAGGAGAGAAAAGAAAGTTCCAGGTAAACCCAGGAATTAAGAATCCAGAAACAGGAGACGTAGTTAGACC  
GCCGTCGATAGCGTAAACAAAATATGGACCTGTAAAAGGAGACTCGATTGTAGAAAAAGAAGAAATTCATTCAAGAAAG  
AACGTAAATTTAATCCTGATTTAGCACCAGGGACAGAAAAAGTAAACAAGAGAAGGACAAAAAGGTGAGAAGACAATAACG  
ACGCCAACACTAAAAAATCCATTAAGTGGAGAAATTTAGTAAAGGTGAATCGAAAAGAAATCACAAAAGATCCGAT  
TAATGAATTAACAGAATACCGACCAGAAACGATAACACCAGGTCATCGAGACGAATTTGATCCGAAGTTACCAACAGGAG  
AGAAAGAGAAAGTTCCAGGTAAACCCAGGAATTAAGAATCCAGAAACAGGAGATGTAGTTAGACCACCGGTCGATAGCGTA  
ACAAAATATGGACCTGTAAAAGGAGACTCGATTGTAGAAAAAGAAGAAATTCATTCCAGAAAAGAAAGTAAATTTAATCC  
TGATTTAGCACCAGGGACAGAAAAAGTAAACAAGAGAAGGACAAAAAGGTGAGAAGACAATAACGACGCCAACACTAAAAA  
ATCCATTAAGTGGAGAAATTTAGTAAAGGTGAATCGAAAAGAAATCACAAAAGATCCAGTTAATGAATTAACAGAA  
TTCCGTTGGCGAGAAAATACCGCAAGGTCATAAAGATATCTTTGATCCAAACTTACCAACAGATCAAACCGAAAAAGTACC  
AGGTAACCCAGGAATCAAGAATCCAGACACAGGAAAAGTGTGAAAGAGCCAGTGGATGATGTGATTAACACCGACCAA  
AAACGGGTACACCAGAAACAAAAACAGTAGAGATACCGTTTGAACAAAACGTGAGTTAATCCAAAATTAACAACCTGGT  
GAAGAGCGAGTGAACAAGAAGGACAACCAGGAAGTAAAGACAATCACAAACCAATCACAGTGAACCCATTAACAGGTGA  
AAAAGTTGGCGAGGTTCAACCAACAGAAAGATCACAAAACCAACCTAGATAAGATTGTAGAGTTCCGTTGGAGAAAC  
CAAAAAGATCCAAAAGGACCTGAAAACCCAGAGAAGCCGAGCAGACCAACTCATCCAAGTGGCCAGTAAATCCTAACAA  
CCAGGATTATCGAAAAGACAGAGCAAAAACCAATGGCCAGTTTCATTCAATGGATAAAAAATGATAAAGTTAAAAAATCTAA  
AATTGCTAAAGAATCAGTAGCTAATCAAGAGAAAAACGAGCAGAAATACCAAAAACAGGTTTAGAAAAGCACGCAAAAAG  
GTTTGTATCTTTAGTAGTATAATTGGAATTGCTGGATTAATGTTATTGGCTCGTAGAAGAAAGAAATTA

**SEQ ID NO:50 Secuencia polinucleotídica**

ATGGGCAACCGTAGACAAGGTCCTATTAATAAAAAAGTGGATTTTTTACCTAACAAATTAACAAGTATTCTATAAGAAA  
ATTCACTGTTGGTACGGCCTCAATATTACTTGGTTCGACACTTATTTTGGAAAGTAGTAGCCATGAAGCGAAAGCTGCAG  
AAGAAAAACAAGTTGATCCAATTACACAAGCTAATCAAATGATAGTAAAGATCACTTGAACACAAAATCAACCT  
ACTGTAACAATGAAGCACCACAGATGCTTCTACATTTCAAGCAGAAGAAGCAATGCGAAGCACCAGCAATGTTCC  
AACTATCAAAGCTAATTCAGATAATGATACACAAACAAATTTTCAAGAGCCCTACAAGAAATGACCTAGCTAGAAAAG  
AAGATATCCCTGCTGTTTCTAAAAACGAGGAATTAACAATCATCACAAACCAACACTGACAGTAAAATAGAACCTACA  
CTCAGAACCTGTGAATTTAAATTATAGTTCTCCGTTTATGTCCTTATTAAGCATGCCTGCTGATAGTTTCAATAACAC  
TAAAAATACAATAGATATACCGCCAACTACGGTTAAAGGTAGAGATAAATACGATTTTTTACGGTAGAGTAGATATCCAAA  
GTAATCCTACAGATTTAAATGCGACAAAATTAACGAGATATAAATTAAGACAGCCACCTGGTACAACAACAGCTGGTGCA  
GTTCAATTTAAAAATCAAGTTAGTTTGTATAAAGATTTGACTTTAACATTAGAGTAGCAAAACATCGTCAAAGTAATAC  
AATCGGTGAGATGGTTGGGGCTTATGTTTCAAGAAAGAAAGTGGGATGATTTCTAAAAACCGTGGTATCTTACGTG  
AAAAAGGTACACCTAGTGCAGCTGGTTTCAAGATTGATACAGGATATATAATAACGATCCATTAGATAAAAATACAGAAA  
CAAGCTGGTCAAGGCTATAGAGGGTATGGGACATTTGTTAAAAATGACTCCCAAGGTAATACTTCTAAAGTAGGATCAGG  
TACTCCATCAACAGATTTTCTTAACTACGCAGATAAATACTACTAATGATTTAGATGGTAAATTCATGGTCAAAAATTA  
ATAATGTTAATTTGAAATATAATGCTTCAAATCAAACCTTTTACAGCTACTTATGCTGGTAAAACCTGGACGGCTACGTTA  
TCTGAATTAGGATTGAGTCCAACCTGATAGTTACAAATTTTGTAGTTACATCAAGTCAATATGGAAATGGTAATAGTGGTAC  
ATACGCAGATGGCGTTATGAGAGCTGATTTAGATGGTGCAACATTGACATATACTCCTAAAGCAGTCGATGGAGACCCAA  
TTACATCAACTAAGGAAATACCATTTAATAAAAAACGCGAATTTGATCCAAAACCTAGCGCCAGGTACAGAAAAAGTCGTT  
CAAAAAGGTGAACCAGGAATTTGAACAACAACAACCAACTTATGTCAATCCTAATACTGGAGAAAAAGTAGGTGAAGG  
CACACCTACAACAAGATCACTAAACAACAGTGGATGAAATCGTTTATTATGGTGGCGAAGAAATCAAGCCAGGACATA  
AAGATGAATTTGATCCAAATGCACCGAAAGGTAGTCAACAACGCAACCAAGGTAAGCCAGGAGTTAAAAATCCTGATACA  
GGCGAAGTAGTCACACCACAGTGGATGATGTGACAAAATATGGTCCAGTTGATGGAGATCCGATTACGTCAACCGGAAGA  
AATTCATTGACAAAGAAACGTGAATTCATCCTGATTTAAAACCAAGGTGAAGAGCGTGTAAACA AAAAGGTGAACCAG  
GAACAAAAACAATTAACAACCAACAACCTAAGAACCCTAACAAGGGGAAAAAGTTGGCGAAGGTGAACCAACAGAAAAA  
ATAACAAAAACCCAGTAGATGAAATCACAGAATATGGTGGCGAAGAAATCAAGCCAGGCCATAAGGATGAATTTGATCC



GAACGCACCAGGAGGTAGCCAAAGAGGACGTTCCAGGTAAACCAGGAGTTAAAAATCCTGATACAGGCGAAGTAGTCACAC  
 CACCAGTGGATGATGTGACAAAATATGGTCCAGTTGATGGAGATCCGATTACGTCAACGGGAAGAAATTCGGTTTGATAAA  
 AACCGGAATTTGATCCAACTTAGCGCCAGGTACAGAGAAAGTCGTTCAAAAAGGTGAACCAGGAACAAAAACAATTAC  
 AACCCAACTAAGAACCATTAAACAGGAGAAAAAGTTGGCGAAGGTGAACCAACAGAAAAATAACAAAAACCAG  
 TGGATGAAATCGTTTCATTATGGTGGCGAAGAAATCAAGCCAGGCCATAAGGATGAATTTGATCCGAACGCACCAGGAAAGGT  
 AGCCAAGAGGACGTTCCAGGTAAGCCAGGAGTTAAAAATCCTGATACAGGCGAAGTAGTCACACCACCAGTGGATGATGT  
 GACAAAATATGGTCCAGTTGATGGAGATCCGATTACGTCAACGGGAAGAAATTCATTTCGACAAGAAACGTGAATTCATC  
 CTGATTTAAACCAGGTGAAGAGCGTGTAAACAAAAAGGTGAACCAGGAACAAAAACAATTACAACACCACCACTAAG  
 AACCCATTAAACAGGGGAAAAAGTTGGCGAAGGTGAACCAACAGAAAAAGTAAACAAAAACAACCAGTGGATGAAATCGTTCA  
 TTATGGTGGCGAAGAAATCAAGCCAGGCCATAAGGATGAATTTGATCCAAATGCACCGAAAGGTAGCCAAGAAGACGTTTC  
 CAGGTAAACCAGGAGTTAAAAACCTGATACAGGCGAAGTAGTTACTCCACCAGTGGATGATGTGACAAAATATGGTCCA  
 GTTGTGATGGAGATCCGATTACGTCAACGGGAAGAAATTCGGTTTGATAAAAAACGCGAATTTGATCCAACTTAGCGCCAGG  
 TACAGAGAAAGTCGTTCAAAAAGGTGAACCAGGAACAAAAACAATTACAACACCACCACTAAGAACCATTAAACAGGAG  
 AAAAGTTGGCGAAGGTGAACCAACAGAAAAATAACAAAAACAACCAGTGGATGAGATCGTTTCATTATGGTGGCGAAGAA  
 ATCAAGCCAGGCCATAAGGATGAATTTGATCCGAACGCACCAGGAGTAGTCAAAACAACGCAACCAGGTAAGCCAGGAGT  
 TAAAAATCCTGATACAGGCGAAGTAGTCACACCAGGAGTGGATGATGTGACAAAATATGGTCCAGTTGATGGAGATCCGA  
 TTACGTCAACGGGAAGAAATTCGGTTTGATAAAAAACGCGAATTTGATCCAACTTAGCGCCAGGTACAGAGAAAGTCGTT  
 CAAAAAGGTGAACCAGGAACAAAAACAATTACAACGCCAACCACTAAGAACCATTAAACAGGAGAAAAAGTTGGCGAAGG  
 TGAACCAACAGAAAAATAACAAAAACAACCAGTGGATGAGATTTGTTTCATTATGGTGGTGAACAAATACCACAAGGTATA  
 AAGATGAATTTGATCCAAATGCACCTGTAGATAGTAAAATGAAGTTCCAGGTAAACCAGGAGTTAAAAATCCTGATACA  
 GGTGAAGTTGTTACCCACCAGTGGATGATGTGACAAAATATGGTCCGAAAGTTGGTAAATCCAATCACATCAACGGGAAG  
 GATTCATTTGATAAGAAACGTGTATTTAATCCTGATTTAAACCAGGTGAAGAGCGCGTTAAACAAAAAGGTGAACCAG  
 GAACAAAAACAATTACAACACCAATATTAGTTAATCCTATTACAGGAGAAAAAGTTGGCGAAGGTAATTAACAGAAAA  
 GTCACTAAACAACCTGTTGACGAAATTTGTTGAGTATGGTCCAACAAAAAGCAGAACCAGGTAAACCAGCGGAACCAGGTAA  
 ACCCGGAACCAGGTAACCCAGCGGAACCAGGTAAACCAGCGGAACCAGGTACGCCAGCAGAACCAGGTAAACCAGCGG  
 AACCCAGGTAAACCAGCGGAACCAGGTAAACCAGCGGAACCAGGTAAACCAGCGGAACCAGGTAAACCAGCGGAACCAGGT  
 ACGCCAGCAGAACCAGGTAAACCAGCGGAACCAGGTAAACCAGCGGAACCAGGTAAACCAGCGGAACCAGGTACGCCAGC  
 AGAACCCAGGTAAACCAGCGGAACCAGGTACGCCAGCAGAACCAGGTAAACCAGCGGAACCAGGTACGCCAACACAATCAG  
 GTGCACCAGAACAACCAATAGATCAATGCATTCAACAGATAATAAAAATCAATTACCTGATACAGGTGAAATCGTCAA  
 GCTAATGAGGGAACCTTTAGTCGGATCTCTATTAGCAATTTGTCGGATCATTGTTTCATATTTGGTTCGTGTAATAAAGGTAA  
 TGAAAAATAA

**SEQ ID NO:51 Secuencia polinucleotídica**

ATGAAGAACTATATACATCTTATGGCACTTATGGATTTTTACATCAAATAAAAAATCAATAAACCAGCCATCAACTATT  
 CCAATTTTCAGCATCAGACTTCAGTTATTTTGAAGAACTGATGGTGAGACTGTTTTAAAAATCACCTTCAATATATG  
 AAGTTATTAAGAAATTTGGTGAATTCAGTGAACATCAATTTCTATTGTGCAATCTTATTCCTCAACAGAAGATCATGCA  
 TATCAACTTGAAAAGAACTGATTAGTGTAGACGATAATTTTCAGAAACTTTGGTGGCTTTAAAAGCTATCGTTTGTAAAG  
 ACCTGCTAAAGGTACAACATATAAAATTTATTTTCGGATTTGCTGATCGACATGCATACGAAGACTTTAAGCAATCTGATG  
 CCTTTAATGACCAATTTTCAAAGACGCATTAAGTCATTACTTTGGTTCAAGCGGACAACATTCAAGTTATTTGAAAGA  
 TATCTATACCCAATAAAGAATAG

**SEQ ID NO:52 Secuencia polinucleotídica**

ATGTATTATATACATCTTATGGGACTTACCAATTTTTAAATCAAATTAACTTAATCATCAAGAACGTAGTTTATTTCA  
 ATTTTCCACTAATGATTCCTCAATAATCTTAGAAGAGTCTGAGGGAATCAATCTTAAACATCCTAGTGCAATCAAG  
 TGATTGATAGCACAGGTGAATTTAACGAACATCATTTTTATAGTGTATTTTTGTCCCTACATCTGAAGATCATCGTCAA  
 CAGCTAGAGAAAAATTTACTCGTAGACGTACCTTTAAGAAATTTGGTGGTTTTAAAAGCTATCGTTTATTAACC  
 CACTGAGGGTCTACCTACAAAATTTACTTTGGTTTTGCAAACTGCAACAGCATATGAAGATTTCAAAGCTTCTGATATAT  
 TTAATGAAAATTTTCAAAGATGCATTGAGCCAATACTTTGGTGTCTAGTGGTCAACATTTCTAGCTACTTTGAAAGATAT  
 TTATATCCAATAGAAGATCATTAA

**SEQ ID NO:53 Secuencia polinucleotídica**

ATGATTAACAGGGATAATAAAAAAGGCAATAACAAAAAGGGTATGATTTCAAATCGCTTAAACAAATTTTCGATTAGAAA  
 GTATACTGTAGGAAGTGCATCGATTTTAGTAGTACGACATTGATTTTGGTCTAGGGAACCAAGAAGCTAAAGCTGCTG  
 AAAACACTAGTACAGAAAATGCGAAAACAAGATGATGCAACGACTAGTGATAATAAAGAAGTAGTGTCCGAAACTGAAAAT  
 AATTCGACAACAGAAAATGATTCACAAATCCAATTAAGAAAGAAACAATACTGATTCACAACCAGAAGCTAAAGAAGA  
 ATCAACTACATCAAGTACTCAACAACAGCAAAAACGTTACAGCTACAACCTGAAACTAAGCCTCAAAACATTGAAAAAG  
 AAAATGTTAAACCTTCAACTGATAAACTGCGACAGAAGATACATCTGTTATTTAGAAGAGAAGAAAGCACCAATTTAT  
 ACAAATAACGATGTAACCTACAAAACCATCTACAAGTGAATTTCAAACAAAAACAACCTACACCTCAAGAATCTACAAATAT  
 TGAATAATCACAACCGCAACCAACGCCTTCAAAGTAGACAATCAAGTTACAGATGCAACTAATCCAAAAGAACCGATAA  
 ATGTGTCAAAGAAGAACCTAAAAATAATCCTGAGAAATTAAGAAGATTAGTTAGAAATGATAACAATACAGATCGTTCA

ACTAAACCAGTTGCTACAGCTCCAACAAGTGTGACCAAAAACGATTAATGCGAAAATGCGTTTTGTCAGTTGCACAACC  
 AGCAGCAGTTGCTTCAAATAATGTAAATGACTTAATTACAGTTACGAAACAGACGATCAAAGTTGGCGATGGTAAAGATA  
 ATGTGGCAGCAGCGCATGACGGTAAAGATATTTGAATATGATACAGAGTTTACAATTGACAATAAAGTCAAAAAAGGCGAT  
 ACAATGACGATTAATTATGATAAGAATGTAATTCCTTCGGATTTAACAGATAAAAATGATCCTATCGATATTACTGATCC  
 ATCAGGAGAGGTCAATTGCCAAAAGGAACATTTGATAAAGCGACTAAGCAAATCACATATACATTTACAGATTATGTAGATA  
 AATATGAAGATATAAAAGCACGTTAACTTTATACTCATATATTGATAAGCAAGCAGTACCTAAIGAAAAGTGTGTAAT  
 TTAACGTTTTGCAACAGCAGGTAAGAAAACCTAGCCAAAACGTTTTCTGTTGATATCAAGACCCAAATGGTTCATGGTGATTC  
 AAACATTCATCTATCTTTACAAAAGTTAGATGAAAACAAAACAACTATTGAACAACAATTTATGTTAATCCTTTGAAAA  
 AAACAGCAACTAACATAAAGTTGATATAGCTGGTAGTCAAGTAGATGATTATGGAATATTAACCTAGGAAATGGTAGT  
 ACCATTATTGACCAAAAATACAGAAAATAAAGTTTATAAAGTTAACCTAATCAACAATTGCCTCAAAGTAATAGAATCTA  
 TGATTTTAGTCAATACGAAGATGTAACAAGTCAATTTGATAATAAAAAATCATTTAGTAATAATGTAGCAACATTGGATT  
 TTGGTGATATTAATTCAGCCTATATTTACAAAGTTGTTAGTAATAATACACCTACATCAGATGGCGAACTAGATATTGCT  
 CAAGTACTAGTATGAGAACAACCTGATAAATAAGTTATTATAATTATGCAGGATATTCAAACCTCATCGTAACTTCTAA  
 TGACACTGGCGGTGGCGACGGTACTGTTAAACCTGAAGAAAAGTTATACAAAATGGTGACTATGTATGGGAAGACGTTG  
 ATAAAAGCGGTGTCCAAGGTACAGATTGCAAGAAAAGCCAAATGGCAAACGTTTTAGTTACATTAACCTACCCGGACGGT  
 ACTACAAAATCAGTAAGAACAGATGCTAACGGTCATTATGAATTCGGTGGTTTTGAAAGACGGAGAAACTTATACAGTTAA  
 ATTCGAAAACCGCAGCTGGATATCTTCCAACAAGTAAATGGAACAACCTGATGGTGAAAAGACTCAAATGGTAGTTCTA  
 TAACTGTTAAAATTAATGGTAAAGATGATATGCTTTTAGACACTGGTTTTTATAAAGAACCCTAAATATAATCTTGGTGAC  
 TATGTATGGGAAGATACAAAATAAAGATGGTATCCAAGATGCTAATGAACCCTGGTATCAAAGATGTTAAGGTTACATTA  
 AGATAGTACTGGAAAAGTTATTGGTACAACCTACTACTGATGCCTCGGGTAAATATAAATTTACAGATTTAGATAATGGTA  
 ACTATACAGTAGAATTTGAAACACCAGCAGGTTACACGCCAACGGTTAAAAATACTACAGCTGAAGATAAAGATTCCTAAT  
 GGTTTAACAAACAACAGGTGTCATTAAAGATGCAGATAATATGACATTAGACAGTGGTTTTCTATAAAACACCAAAATACAG  
 TTTAGGTGATTATGTTTGGTACGACAGTAATAAAGACGGTAAACAAGATTCAACTGAAAAGGTATCAAAGATGTTAAAG  
 TTACTTTATTAATGAAAAGGCGAAGTAATTTGAAACAATAAACAAGATGAAAATGGTAAATATCGTTTTCGATAATTTA  
 GATAGCGGTAATAACAAAGTTATTTTGAAGCCTGCTGGCTTAACACAAAACAGTTACAAATCAACTGAAGATGATAA  
 AGATGCCGATGGTGGCGAAGTTGACGTAACAATTAACGATCATGATGATTTACATACTTGATAACCGGATACTTCGAAGAAG  
 ATACATCAGACAGTGTATTCAGACTCAGACAGTGTATTAGACTCAGACAGCGACTCAGATTCAGACAGTGTATTAGACTCA  
 GATAGCGATTAGATTTCAGACAGCGACTCAGACTCAGATAGCGACTCAGACTCAGACAGCGACTCAGACTCAGATAGCGA  
 CTCAGATTCCGACAGCGATTTCAGACTCAGATAGCGACTCAGATTTCAGACAGCGATTTCAGACTCAGATAGCGACTCAGATT  
 CAGACAGTACTCAGACTCAGATAGCGACTCAGACTCAGACAGTACTCAGACTCAGACAGCGATTTCAGATTTCAGATAGC  
 GACTCAGATTCCGACAGTGTATTTCAGACTCAGATAGCGACTCAGATTTCAGACAGCGACTCAGACTCAGATAGCGACTCAGA  
 CTCAGACAGTGTATTTCAGACTCAGATAGCGATTTCGACTCGGATGCAGGAAAACATACACCTGTTAAACCAATGAGTACTA  
 CTAAAAGACCATCAATAAAGCAAAAGCATTACCAGAAAACAGGTAGTGAATAAACGGCTCAAATAACGCAACGTTATTT  
 GGTGGATTATTTGCAGCATTAGGTTTATTATTGTTATTTCGGTCTGCGAAAAACAAAACAAATAA

**SEQ ID NO:54 Secuencia polinucleotídica**

ATGATTAATAAAAAAATAATTTACTAACTAAAAAGAAAACCTATAGCAAATAAATCCAATAAATATGCAATTAGAAAAAT  
 CACAGTAGGTACAGCGTCTATTGTAATAGGTGCAACATTATTGTTGGTTAGGTATAATGAGGCCAAAGCCGAGGAGA  
 ATTCAGTACAAGACGTTAAAGATTGCAATACGGATGATGAATTAACAGACAGCAATGATCAGTCTAGTGATGAAGAAAAG  
 AATGATGTGATCAATAATAATCAGTCAATAAACACCGACGATAATAACCAAATAATTAATAAAGAAAGAAACGAATAACTA  
 CGATGGCATAGAAAACGCTCAGAAGATAGAACAGAGTCAACAACAATGTAGATGAAAACGAAGCAACATTTTACAAA  
 AGACCCCTCAAGATAATACTCATCTTACAGAAGAAGAGGTAAAAGAATCCTCATCAGTCGAATCCTCAAATTCATCAAT  
 GATACTGCCCAACAACCATCTCACACAACAATAAATAGAGAAGAATCTGTTCAAACAAGTGAATGTAGAAGATTACACA  
 CGTATCAGATTTTGCTAACTCTAAAATAAAGAGAGTAACACTGAATCTGGTAAAGAAGAGAACTACTATAGAGCAACCTA  
 ATAAAAGTAAAAGAAGATTCAACAACAAGTCAGCCGTCTGGCTATACAAAATATAGATGAAAAAATTTCAAATCAAGATGAG  
 TTATTAATTTACCAATAAATGAATATGAAAATAAGGCTAGACCATTATCTACAACATCTGCCCAACCATCGATTAAACG  
 TGTAAACCGTAAATCAATAGCCGGCGGAACAAGGTTGCAATGTTAATCAATTAATTAAGTTACTGATCAAAGTATTACTG  
 AAGGATATGATGATAGTGAAGGTGTTATTAAGCACATGATGCTGAAAACCTAATCTATGATGTAACTTTTGAAGTAGAT  
 GATAAGGTGAAATCTGGTGATACGATGACAGTGGATATAGATAAGAATACAGTTCATCAGATTTAACCGATAGCTTTAC  
 AATACCAAAAATAAAGATAAATCTGGAGAAATCATCGCTACAGGTACTTATGATAACAAAATAAACAATCACCTATA  
 CTTTTACAGATTATGTAGATAAGTATGAAAATATTAAGCACACCTTAAATTAACGTATACATTGATAAATCAAAGTT  
 CCAAATAATAATACCAAGTTAGATGTAGAATAAACAAGCCCTTTTCATCAGTAAATAAACAATACCGTTGAATATCA  
 AAGACCTAACGAAAATCGGACTGCTAACCTTCAAAGTATGTTTACAAAATAGATACGAAAATCATACAGTTGAGCAAAA  
 CGATTTATATTAACCCCTCTCGTTATTTCAGCCAAGGAAAACAATGTAATAATTTCAAGGAAATGGTGTGAAGGTTCAACA  
 ATTATAGACGATAGCAATAAATAAAGTTTATAAGGTTGGAGATAATCAAATAATTAACAGATAGTAACAGAAATTTATGA  
 TTACAGTGAATATGAAGATGTCACAAATGATGATTATGCCAAATTAAGGAAATAAATAATGATGTGAATTAATTTGGTA  
 ATATAGATTACCATAATATTAATAAGTTATTAGTAAATAAGCCCTAATAAAGGATGATTACACGACTATACAGCAAACT  
 GTGACAAATGCAGACGACTATAAATGAGTATACTGGTGAGTTTAGAACAGCATCCTATGATAATACAATGCTTTCTCTAC  
 AAGTTCAAGTCAAGGACAAGGTGACTTGCCTCCTGAAAAAATTTATAAATCGGAGATTACGTATGGGAAGATGTAGATA  
 AAGATGGTATTCAAAATACAAATGATAATGAAAACCGCTTAGTAAATGATTGGTAACTTTGACGTATCCTGATGGAAC  
 TCAAATCAGTCAGAACAGATGAAGATGGGAAATATCAATTTGATGGATTGAAAACCGATTGACTTATAAATTCATT

CGAAACACCTGAAGGATATACGCCGACGCTTAAACATTGAGGAACAAATCCTGCACTAGACTCAGAAGGTAATTCTGTAT  
 GGGTAACATTAATGGACAAGACGATATGACGATTGATAGTGGATTTTATCAAACACCTAAATACAGCTTAGGGAACTAT  
 GTATGGTATGACACTAATAAAGATGGTATTCAAGGTGATGATGAAAAAGGAATCTCTGGAGTTAAAGTGACGTTAAAAGA  
 TGA AACCGAAATATCATTAGTACAACCTACAACCGATGAAAATGGAAAGTATCAATTTGATAATTTAAATAGTGGTAATT  
 ATATTGTTCAATTTTGATAAACCTTCAGGTATGACTCAAACAACAACAGATTCTGGTGTATGATGACGAACAGGATGCTGAT  
 GGGGAAGAAGTTCATGTAACAATTAAGTATGATGACTTTAGTATAGATAACGGATACTATGATGACGAATCGGATTC  
 CGATAGTACTCAGACAGCGACTCAGATTCCGATAGTATTGACTCCGATAGCGACTCGGATTCAGACAGCGACTCAG  
 ATTGAGACAGCGACTCGGATTCGATAGCGACTCGGATTCAGACAGCGACTCAGACTCAGACAGTATTGATTGATTGAGAC  
 AGCGACTCAGATTCCGATAGTATTGACTCAGACAGCGACTCAGATTCTGATAGTATTGACTCAGACAGTATTGATTG  
 AGATTGAGACAGCGACTCAGATTCCGATAGTATTGACTCAGACAGCGACTCAGATTCCGATAGTATTGACTCAG  
 ACAGCGACTCAGATTCTGATAGTATTGACTCAGACAGTATTGATTGATTCCGATAGTATTGACTCAGACTCCGATAGCGAC  
 TCAGACTCGGATAGTACTCAGATTCTGATAGTATTGACTCAGACAGTATTGATTGATTCCGATAGTATTGACTCAGACTC  
 AGACAGCGACTCAGATTCTGATAGTATTGACTCAGACAGCGACTCAGATTGAGCAATAGCTCAGATAAGAGTACAA  
 AAGATAAATTACCTGATACAGGAGCTAATGAAGATTATGGCTCTAAAGGCACGTTACTTGGAACCTGTTTGCAGGTTTA  
 GGAGCGTTATTATTAGGGAAACGTCGAAAAATAGAAAAATAAAAAATTAA

**SEQ ID NO:55 Secuencia polinucleotidica**

ATGTCTAATAATTTAAAGATGACTTTGAAAAAAATCGTCAATCGATAGACACAAATTCACATCAAGACCATACGGAAGA  
 GTTGGAAAAAGACCAATCAGAAATTAGAACATCAGGATACAATAGAGAAATACGGAGCAACAGTTTCCGCCAAGAAATGCC  
 AAAGAAGAAAAAGACGCCGTGATTTAGCAACGAAATCATAATAAACAAAGTTCAACAATGAATCACAACATCTGAAGCAAT  
 GTTCAAAATGAGGCTGGCACAATAGATGATCGTCAAGTCAATCATCACACAGTACTGAAAGTCAAGAACCTAGCCATCA  
 AGACAGTACACCTCAACATGAAGAGGAATATTATAATAAGAATGCTTTTGCAATGGATAAATCACATCCAGAACCAATCG  
 AAGACAATGATAAACACGAGACTATTAAAGATGCAGAAAAATAACACTGAGCATTCAACAGTTTCTGATAAGAGTATAGCT  
 GAACAATCTCAGCAACCTAAACCATATTTTGCACAGGTGCTAACCAGCAAAATACATCAAAAGATAAAACATGATGATGT  
 AACTGTTAAGCAAGACAAAGATGAATCTAAAGATCATCATAGTGGTAAAAAAGGCGCAGCAATTTGGTGTGGAACAGCGG  
 GTGTTGACAGGTGCAGCTGGTCAATGGGTGTTTCTAAAGCTAAGAAACATTCAAATGACGCTCAAAAACAAAAGTAAATCT  
 GACAAGTCGAATAACTCGACTGAGGATAAAGCGTCTCAAGATAAGTCTAAAGATCATCATAATGGCAAAAAGGTGCAGC  
 GATCGGTGCTGGAACAGCAGGTTGGCTGGAGGCGCAGCAAGTAAAAGTGTCTCTGCCGCTTCAAAAACCATGCTCTTA  
 ATAATGCAAGCCAAAACCATGATGAACATGACAATCATGACAGAGATAAAGAACGTA AAAAAGGTGGCATGGCCAAAGTA  
 TTGTTACCATTAAATGACAGCTGTAATAATTATCGGTGCATTAGCGATATTTGGAGGCATGGCATTAAACAATCATAATAA  
 TGGTACAAAAGAAAATAAAATCGCGAATACAAAATAAAATAATGCTGATGAAAGTAAAGACAAAGACACATCTAAAGACG  
 CTTCTAAAGATAAATCAAAATCTACAGACAGTGAATAATCAAAAGAGGATCAAGACAAAGCGACTAAAGATGAATCTGAT  
 AATGATCAAAAACACGCTAATCAAGCGAACAATCAAGCACAAAATAATCAAAATCAACAACAGCTAATCAAAATCAACA  
 ACAGCAACAACAACGTCAGGTGGTGGCCAAAGACATACAGTGAATGGTCAAGAAAACCTTATACCGTATCGCAATTCAT  
 ACTACGGTTCAGGTTACCGGAAAATGTTGAAAAAATTAGACGTGCCAATGGTTAAGTGGTAACAATATTAGAAACGGT  
 CAACAATCGTTATTCCATAA

**SEQ ID NO:56 Secuencia polinucleotidica**

GTGATTGAATTAATTAATAAATGGAAGGGATGATAGTTGTCTAATAATAATTTAAAGATGATTTGAAAAGAAATCGTCA  
 ATCTATTAATCCAGACGAACAGCAACAGAAATTAAGAAGATGATAAAAACAAATGAAAATAAAAAAGAAAGCTGACTCTC  
 AAAACAGTTTATCTAATAACTCAAATCAACAATTTCTCCGAGAAATGCCCAACGACGAAAAAGAGCTAGAGAGACAGCA  
 ACTAATCAAAGCAAACAACAAGACGACAACATCAAAAAATAGTGACGCTAAAACCTACAGAAGGTTTATTAGATGACCG  
 TTATGACGAAGCACAGTTACAGCAACAACATGATAAATCGCAACAACAAAATAAAACTGAAAAACAAATCACAAGATAATA  
 GAATGAAAGATGGAAGAGATGACAGCTATTGTAATGGAACATCTGAGTCAACAGAACATAAATCAAAATCAACCAAAAT  
 AGACCCGGCCCTAAAGCTCAACAACAAGCGTAAATCAGAAAGTACGCAATCAAAACCGTCAACAACAAGATAAAAA  
 AGCAGCTACAGGTGCTGGAATAGCTGGTGCAGCTGGTGTGCTGGTGCAGCAGAAACATCCAAACGTCATCATAATAAAAA  
 AAGATAACAAGATTCTAAACACTCAAACCATGAGAATGACGAAAAATCTGTTAAAAATGATGACCAAAAAGCAATCTAAA  
 AAAGGCAAAAAGCAGCAGTGGTGTGCTGGCGCAGCTGCAGGAGTTGGTGGCGCTGGTGTGCGCATCATAATAATCAAAA  
 TAAACATCATAATGAGGAAAAAAATTTCTAATCAAAAACATCAGTACAATGACCAATCAGAAGGTAAGAAAAAAGGTGGTT  
 TCATGAAAAATCTTGTACCCTTATAGCAGCCATTCTTATTCTAGGTGCAATAGCAATATTCGGTGGTATGGCTCTAAAT  
 AATCACAAACGATAGTAAAGTATGACCAAAAAATAGCGAATCAAAAGTAAAGAAAGACTCAGATAAAAAAGATGGTGGCA  
 ATCCGAGATAACAAGACAAAAAATCTGATAGTAAACAAGACAAAAAATCTGATTCTGATAAGAACGCAGATGATGACT  
 CTGATAATAGTTTCTCAAATCCTAACGCTACTTCAACTAATAATAACGATAATGTAGCCATAATAACTCAAATATATA  
 AACCAAAATCAACAAGATAATGCAACCAAAATAGCAATAATCAACAGGCAACTCAAGGTCAACAATCACATACAGTATA  
 CGGTCAAGAAAACCTTATATCGTATCGCCATACAAATATTATGGAGAAGGAACCTAAGCTAACCTAGATAAAAATTAACCGT  
 CGAATGGATTAAGCAGTAATAATATTCAATAATGGTCAAACATTAGTTATTCTCAATAA

**SEQ ID NO:57 Secuencia polinucleotidica**

ATGAAAAATAAATGATAGCAAAATCTTTATTAACAATAGCGGCAATTGGTATTACTACAACCTACAATTCGGTCAACAGC  
 AGATGCGAGCGAAGGATACGGTCCAAGAGAAAAAGAAACAGTGAGTATTAATCAACAATATCGTAGAGTACAATGATGGTA

CTTTTAAATATCAATCTAGACC AAAATTTAACTCAACACCTAAATATATTTAAATTCAAACATGACTATAATATTTTAGAA  
 TTTAACGATGGTACATTTCGAATATGGTGCACGTCCACAATTTAATAAACCCAGCAGCGAAAACCTGATGCAACTATTA AAAA  
 AGAACAAAATTTGATTCAAGCTCAAAATCTTGTGAGAGAATTTGAAAAACACATACTGTCTAGTGACACAGAAAAGCAC  
 AAAAGGCAGTCAACTTAGTTTCGTTTGAATACAAAGTGAAGAAAATGGTCTTACAAGAGCGAATTGATAATGTATTA AAAA  
 CAAGGATTAGTGAGATAA

**SEQ ID NO:58 Secuencia polinucleotídica**

ATGAAAACACGTATAGTCTAGTCACTAGTAACAACAACACTATTGGTCTAGGTTCCATATTAATGAATCCTGTCTGTAATGCCGC  
 AGATTCTGATATTAATATTA AAAACCGGTACTACAGATATTGGAAGCAATACTACAGTAAAAACAGGTGATTTAGTCACTT  
 ATGATAAAGAAAATGGCATGCACAAAAAGTATTTTATAGTTTTATCGATGATAAAAATCACAATAAAAAACTGCTAGTT  
 ATTAGAACGAAAAGGTACCATTGGTCAATATAGAGTTTATAGCGAAGAAGGTGCTAACAAAAGTGGTTTAGCCTGGCC  
 TTCAGCCTTTAAGGTACAGTTGCAACTACCTGATAATGAAGTAGCTCAAATATCTGATTACTATCCAAGAAAATTCGATTG  
 ATACAAAAGAGTATATGAGTACTTTAACTTATGGATTCAACGGTAATGTTACTGGTGTGATACAGGAAAAATGGCGGC  
 CTTATTGGTGC AAATGTTTCGATTGGTGCATACACTGAAATATGTTCAACCTGATTTCAAAA CAATTTTAGAGAGCCCAAC  
 TGATAAAAAAGTAGGCTGGAAAGTGATATTTAACAAATATGGTGAATCAAAAATGGGGACCATATGATAGAGATTCTTGGGA  
 ACCCGGTATATGGCAATCAACTTTTCATGAAAACCTAGAAAATGGTCTATGAAAAGCAGCAGAGAACCTTCTTGATCCTAAC  
 AAAGCAAGTTCTCTATTATCTTCAGGGTTTTCCACAGACTTCGCTACAGTTATFACTATGGATAGAAAAGCATCCAACA  
 ACAAACAATATAGATGTAATATACGAAACGAGTTTCGTGATGACTACCAATTGCATTGGACTTCAACAAAATGGAAAAGGTA  
 CCAATACTAAAGATAAATGGACAGATCGTTCTTCAGAAAGATATAAAAATCGATTGGGAAAAAGAAAATGACAAAATTA

**SEQ ID NO:59 Secuencia polinucleotídica**

ATACACATGAAAAATAAATATATCTCGAAGTTGCTAGTTGGGGCAGCAACAATTACTTTAGCTACAATGATTTCAAATGG  
 GGAAGCAAAAAGCGAGTGAAAACACGCAACAACTTCAACTAAGCACCAAAACAACCTCAAAAACAACCTACGTAACAGATCAAC  
 AAAAGCTTTTTTATCAAGTATTACATCTAAAAGGTATCACAGAAGAACAACGTAACCAATACATCAAAAACATTACGCGAA  
 CACCCAGAACGTGCACAAGAAGTATTCTCTGAATCACTTAAAGACAGCAAGAACCCAGACCCGACGTGTTGCACAACAAAA  
 CGCTTTTACAATGTTCTTAAAAATGATAACTTAACTGAA CAAGAAAAAATAATTACATTGCACAAAATTAAGAAAACC  
 CTGATAGAAGCCAACAAGTTTGGGTAGAATCAGTACAATCTTCTAAAGCTAAAGAACGTCAAAAATTTGAAAATGCGGAT  
 AAAGCAATTAAGATTTCCAAGATAACAAAGCACCACAGATAAATCAGCAGCATATGAAGCTAACTCAAAAATTACCTAA  
 AGATTTACGCGATAAAAAATAACCGCTTTGTAGAAAAAGTTTCAATTGAAAAAGCAATCGTTCGTGATGAGCGTGTGA  
 AATCAGCAAAATGATGCAATCTCAAAAATTAATGAAAAAGATTCAATTGAAAAAGCAAGCTTTAGCACAACGTGAAGTTAAC  
 AAAGCACCATGGATGTAAAAGAGCATTACAGAAA CAATTAGACGCATTAGTAGCTCAAAAAGATGCTGAAAAAGAAAGT  
 GCGCCAAAAGTTGAGGCTCCTCAAATTC AATCACCACAAATTGAAAAACCTAAAGCAGAATCACCAAAAGTTGAAGTCC  
 CTCAATCTAAATATTAGGTTACTACCAATCA TTA AAAAGATTCA TTTAACTATGGTTACAAGTATTTAACAGATACTTAT  
 AAAAGCTATAAAGAAAAATATGATACAGCAAAGTACTACTATAATACGTAATAAATACAAAGGTGCGATTGATCAAAC  
 AGTATTAACAGTACTAGGTAGTGGTTCTAAATCTTACATCCAACCATTGAAAAGTTGATGATAAAAACGGCTACTTAGCTA  
 AATCATATGCACAAGTAAGAACTATGTAAC TGAATCAATCAATCTGGTAAAGTATTATATACTTTCTACAAAACCCA  
 ACATTAGTAAAAACAGCTATTTAAAGCTCAAGAACTGCATCATCAATCAAAAATACATTAAGTAATTTATTATCATTTCTG  
 GAAATAA

**SEQ ID NO:60 Secuencia polinucleotídica**

ATGACAAAACATTATTTAAACAGTAAGTATCAATCAGAACAAACGTTTCATCAGCTATGAAAAAGATTACAATGGGTACAGC  
 ATCTATCATTTTAGGTTCCCTTGTATACATAGGCGCAGACAGCCAAACAAGTCAATGCGGCAACAGAAGCTACGAACGCAA  
 CTAATAATCAAAGCACACAAGTTTCTCAAGCAACATCACAACCAATTAATTTCCAAGTGCAAAAAGATGGCTCTTCAGAG  
 AAGTCACACATGGATGACTATATGCAACACCCTGGTAAAAGTAATTAACAAAATAATAAATATTAATTTCCAAAACCGTGT  
 AAACAATGCATCATTCTGGAAAGAATACAAATTTTACAATGCAACAATCAAGAATTAGCAACAACCTGTTGTTAACGATA  
 ATAAAAAGCGGATACTAGAACAAATCAATGTTGCAGTTGAACCTGGATAAAGAGCTTAACTACTAAAGTACATATTTGTC  
 GTGCCACAAATTAATTACAATCATAGATATACTACGCATTTGGAATTTGAAAAGCAATTCCTACATTAGCTGACGCAGC  
 AAAACCAAACAATGTTAAACCGGTTCAACCAAAAACAGCTCAACCTAAAACAACCTACTGAGCAAACTAAACAGTTCAAC  
 CTAAGTTGAAAAAGTTAAACCTACTGTAAC TACAACAAGCAAAGTTGAAGACAATCACTCTACTAAAGTTGTAAGTACT  
 GACACAACAAAAGATCAAAC TAAAAACACAACTGCTCATA CAGTTAAAACAGCACAAAACCTGCTCAAGAACAAAATAAAGT  
 TCAAACACCTGTTAAAAGATGTTGCAACAGCGAAAATCTGAAAAGCAACAATCAAGCTGTAAGTATAAATAAATCACAACAAA  
 CTAACAAAGTTACAAAACATAACGAAAACGCTTAAACAAGCATCTAAAGCTAAAGAATTACCAAAAACCTGGTTTAACTTCA  
 GTTGATAACTTTATTAGCACAGTTGCCTTCGCAACACTTGCCTTTTAGGTTCAATTATCTTTATACTTTTCAAAGAAA  
 AGAATCTAAATAA

**SEQ ID NO:61 Secuencia polinucleotídica**

ATGAACAAAACAGCAAAAAGAAATTTAAATCATTTTATTCAATTAGAAAGTCATCACTAGGCGTTGCATCTGTAGCGATTAG  
 TACACTTTTATTATTAATGTCAAATGGCGAAGCACAAGCAGCAGCTGAAGAAAACAGGTGGTACAAATACAGAAGCACAAC  
 CAAAACCTGAAGCAGTTGCAAGTCCAACAACAACATCTGAAAAGCTCCAGAAAACCTAAACAGTAGCTAATGCTGTCTCA



GTATCTAATAAAGAAGTTGAGGCCCTACTTCTGAAAACAAAAGAAGCTAAAGAAGTTAAAGAAGTTAAAGCCCCTAAGGA  
AACAAAAGCAGTTAAACCAGCAGCAAAAGCCACTAACAAATACATATCCTATTTTGAATCAGGAACTTAGAGAAGCGATTA  
AAAACCCTGCAATAAAAGATAAAGATCATAGCGCACCAAACCTCTCGTCCAATTGATTTTGAATGAAAAAAGAAAAATGGT  
GAGCAACAATTTTATCATTATGCCAGCTCTGTTAAACCTGCTAGAGTTATTTTCACTGATTCAAACCAAGAAATGAATT  
AGGATTACAATCAGGTCAATTTTGGAGAAAAATTTGAAGTTTATGAAGGTGACAAAAAGTTGCCAATTAATTTAGTATCAT  
ACGATACGTAAAGATTACGCTTACATTTCGCTTCTCTGTTTCAAATGGAAACAAAAGCCGTTAAAATTTGTAAGTTCAACT  
CACTTCAATAACAAAAGAAGAAAAATACGATTACACATTAATGGAATTCGCACAACCAATTTATAACAGTGCAGATAAATT  
CAAACTGAAGAAGATTATAAAGCTGAAAAATTTAGCGCCATATAAAAAAGCGAAAACACTAGAAAAGACAAGTTTATG  
AATTAATAAAAAATCAAGATAAACTTCTGAAAAATTAAGGCTGAGTACAAGAAGAAATAGAGGATACAAAAGAAAGCT  
TTAGATGAGCAAGTGAATCAGCTATTACTGAATTCAAAATGTACAACCAACAAAATGAAAAATGACTGATTTACAAGA  
TACAAAATATGTTGTTTATGAAAGTGTGAGAATAACGAATCTATGATGGATACTTTTGTAAACACCCTATTAAAACAG  
GTATGCTTAAACGGCAAAAAATATATGGTTCATGGAACTACTAATGACGATTACTGGAAAGATTTTCATGGTTGAAGGTCAA  
CGTGTTAGAACTATAAGCAAAGATGCTAAAAATAACTAGAACAAATTTTCCCATATGTTGAAGGTAAAACCTCTATA  
TGATGCTATCGTTAAAGTTCACGTAAAAACGATGATTATGATGGACAATACCATGTCAGAACTCGTTGATAAAGAAGCAT  
TTACAAAAGCCAATACCGGATAAATCTAACAAAAAGAACAAAGATAACTCAGCTAAGAAGGAAGCTACTCCAGCTACG  
CCTAGCAAACCAACCATCCTGTTGAAAAAGAAATCACAAAAACAGACAGCCAAAAAGATGACAATAAACAAATACC  
AAGTGTGAAAAAGAAAATGACGCATCTAGTGAGTCAGGTAAAGACAAAAACGCTGCTACAAAACCAACTAAAGGTGAAG  
TAGAATCAAGTAGTACAACCCAACCTAAGGTAGTATCTACGACTCAAAAATGTTGCAAAAACCAACCAACTGCTTCATCAAAA  
ACAACAAAAGATGTTGTTCAAACCTCAGCAGGTTCTAGCGAAGCAAAAAGATAGTGTCCATTACAAAAGCAAAACATTAA  
AAACACAAATGATGGACACACTCAAAGCCAAAACAAATAAAAAATACACAAGAAAATAAAGCAAAAATCATTACCACAAACTG  
GTGAAGAATCAAATAAAGATATGACATTACCATTAATGGCATTACTAGCTTTAAGTAGCATCGTTGCATTTCGTATTACCT  
AGAAAACGTAAAAACTAA

**SEQ ID NO:62 Secuencia polinucleotídica**

ATGAATAATAAAAAGACAGCAACAAATAGAAAAGGCATGATACCAAACTCGATTAAACAAATTTTCGATAAGAAAGTATTC  
TGTAGTACTGCTTCAATTTTAGTAGGGACAACATGATTTTGGGTTAAGTGGTTCATGAAGCTAAAGCGGCAGAACATA  
CGAATGGAGAATTAATCAATCAAAAAATGAAAAGCAGCAGCCCAAGTGAGAATAAAACAACCTGAAAAAGTTGATAGTCGT  
CAACTAAAAGACAATACGCAAACTGCAACTGCAGATCAGCCTAAAGTGACAATGAGTGATAGTGCAACAGTTAAAGAAAC  
TAGTAGTAACATGCAATCACCACAAAACGCTACAGCTAGTCAATCTACTACACAACTAGCAATGTAACAACAAATGATA  
AATCATCAACTACATATAGTAATGAAACTGATAAAAGTAATTTAACACAAGCAAAAAACGTTTCAACTACACCTAAAACA  
ACGACTATTAAACAAAGAGCTTTAAATCGCATGGCAGTGAATACTGTTGTCAGCTCCACAACAAGGAACAAATGTTAATGA  
TAAAGTACATTTTACGAACATTGATATTGCGATTGATAAAGGACATGTTAATAAAACAACAGGAAACTACTGAATTTTGGG  
CAACTCAAGTGATGTTTAAAATTTAAAGCGAATTACACAATCGATGATTCTGTTAAAGAGGGCGATACATTTACTTTT  
AAATAGGTCAATATTTCCGTCCAGGTTCTGTAAGATTACCTTCACAAACTCAAAATTTATATAATGCCAAGGTAATAT  
TATTGCAAAAAGGTATTTACGATAGTAAAACAAATACACAACAGTATACTTTTACGAATTAATGATAGTCAATACACAAATG  
TTAGCGGTAGCTTTGAACAAGTCGCATTTGCGAAACGTGAAAATGCAACAACCTGATAAACTGCTTATAAAATGGAAGTA  
ACTTTAGGTAATGATACATATAGTAAAGATGTCATTTGTCGATTATGGTAATCAAAAAGGTCAACAACCTATTTCGAGTAC  
AAATTATATTAATAATGAAGATTTGTCACGTAATATGACTGTTTATGTAATCAACCTAAAAGAGCTTATACAAAAGAAA  
CATTTGTAAACAAATTTAACTGGTTATAAATTTAATCCAGATGCTAAAAACTTCAAAATTTACGAAGTGACAGATCAAAAT  
CAATTTGTGGATAGTTTACCCCGATACCTTCAAACTTAAAGATGTTACTGGTCAATTCGATGTTATTTATAGTAATGA  
TAATAAGACGGCGACAGTAGATTTATTGAATGGTCAATCTAGTAGTGATAAACAGTACATCATTCAACAAGTTGCTTATC  
CAGATAATAGTTCAACAGATAATGGGAAAATGATTATACTTTAGAAAACAAAAAGGAAAAGTAGTTGGTCAAAACAGT  
TATTCAAAATGTGAATGGCTCATCAACTGCAAAATGGCGACCAAAAAGAAAATAAATCTAGGTGACTATGATGGGAAGATAC  
AAATAAAGATGGTAAACAAGATGCCAATGAAAAAGGGATTAAGGTTGTTATGTCATTTCTAAAGATAGTAAACGGTAAAG  
AATTAGATCGTACGACAACAGATGAAAATGGTAAATATCAGTTCACTGGTTTAAAGCAATGGAACCTTATAGTGTAGAGTTT  
TCAACACCAGCCGTTTATACACCGACAACCTGCAAAATGCAGGTACAGATGATGCTGTAGATTCTGATGGACTAACTACAAC  
AGGTGTCATTAAGACGCTGACAACATGACATTAGATAGTGGATTTCTACAAAACACCAAAATATAGTTTLAGGTGATTATG  
TTTGGTACGACAGTAATAAAGATGGTAAACAAGATTTCGACTGAAAAAGGAATTAAGGTTGTTAAAGTTACTTTGCAAAAAC  
GAAAAAGGCGAAGTAATTTGGTACAACCTGAAACAGATGAAAATGGTAAATACCGCTTTGATAATTTAGATAGTGGTAAATA  
CAAAGTTACTTTGAAAAGCCTGCTGGTTTAACTCAAAACAGGTACAAAATAACAATGATAAAGATGCCGATGGTGGT  
GCGAAGTTGATGTAACAATTAACGGATCATGATGATTTACACTTGATAATGGCTACTACGAAGAAGAAACATCAGATAGT  
GACTCAGATTCGGACAGCGATTTCAGACTCAGATAGCGACTCAGATTCAGATAGTGACTCAGACTCAGATAGCGACTCAGA  
CTCAGATAGCGACTCAGACAGCGACTCAGACTCAGATAGTGATTAGATTCGGACAGCGACTCAGATTTCAGACAGCGAAT  
CAGATTCGGATAGCGACTCAGACTCAGATAGCGACTCAGACAGCGACTCAGATTTCAGACAGTGACTCAGACTCAGACAGC  
GACTCAGATTCAGACAGCGATTTCAGATTTCGGATAGCGACTCAGATTTCAGATAGCGATTTCGGACTCAGACAACCGACTCAGA  
TTCTGACAGCGATTTCAGACTCAGATAGCGACTCAGATTTCAGACAGCGACTCAGATTTCAGACAGCGATTTCAGATTTCAGATA  
CGGATTCAGATTTCAGACAGCGACTCAGATTTCAGATAGCGACTCAGATTTCAGATAGCGACTCAGATTTCAGACAGCGATTTCAGATTTCAGATA  
GACAGCGATTTCAGATTTCGGATAGCGATTTCAGATTTCAGATAGCGACTCAGATTTCAGATAGCGACTCAGATTTCAGACAGCGATTTCAGATTTCAGATA  
AGATCAGCATAAAACAGCTAAAGCATTACCAGAAAACAGGTAGTGAATAAATAATTCAAAATAATGGCACATTTATTCGGTG  
GATTATTCGCGCATTAGGATCATTATTGTTATTCGGTTCGTTGAAAAACAAAATAAATAA

**SEQ ID NO:63 Secuencia polinucleotídica**

ATGAATATGAAGAAAAAGAAAAACGCAATTGGGAAAAATCGATTGGCGTGGCTTCAGTGCTTGTAGGTACGTTAAT  
CGGTTTTGGACTACTCAGCAGTAAAGAAGCAGATGCAAGTGAAAAATAGTGTTACGCAATCTGATAGCGCAAGTAACGAAA  
GCAAAAGTAATGATTCAAGTAGCGTTAGTGTCTGCACCTAAAACAGACGACACAAACGTGAGTGATACTAAAACATCGTCA  
AACACTAATAATGGCGAAACGAGTGTGGCGCAAAATCCAGCACAACAGGAAACGACACAATCATCATCAACAAATGCAAC  
TACGGAAGAAACGCCGGTAACTGGTGAAGCTACTACTACGACAACGAAATCAAGCTAATACACCCGGCAACAACTCAATCAA  
GCAATACAAATGCCGAGGAATTAGTGAATCAAACAAGTAATGAAACGACTTCTAATGATACTAATACAGTATCATCTGTA  
AATTCACCTCAAAATCTACAAATGCCGAAAAATGTTCAACAACGCAAGATACTTCAACTGAAGCAACACCTTCAAACAA  
TGAATCAGCTCCACAGAATACAGATGCAAGTAATAAAGATGTAGTTAGTCAAGCGGTTAATCCAAGTACGCCCTAGAATGA  
GAGCATTTAGTTTACGGCAGTAGCTGCAGATGCACCCGGCAGCTGGCACAGATATTACGAATCAGTTGACAGATGTGAAA  
GTTACTATTGACTCTGGTACGACTGTGTATCCGCACCAAGCAGGTTATGTCAAACCTGAAATTATGGTTTTTCAGTGCCTAA  
TTCTGCTGTTAAAGGTGACACATTCAAAATAACTGTACCTAAAGAAATTAACCTTAAATGGTGTAACTTCAACTGCTAAAG  
TGCCACCAATTATGGCTGGAGATCAAGTATTGGCAAAATGGTGTAAATCGATAGTGTGGTAAATGTTATTTATACATTTACA  
GACTATGTTGATAATAAAGAAAAATGTAACAGCTAATATTACTATGCCAGCTTATATTGACCCTGAAAAATGTTACAAAGAC  
AGGTAATGTGACATTGACAACCTGGCATAGGAACCAACTGTCTAGTAAAGCAGTATTAATCGACTATGAGAAATATGGAC  
AAATCCATAATTTATCAATTAAGGTACGATTGATCAAAATCGATAAAACAAATAATACGTATCGCCAAACAATTTATGTG  
AATCCAAGCGGAGATAACGTTGTGTACCTGCCTTAACAGGTAATTTAATTCCTAATACAAAGAGTAATGCGTTAATAGA  
TGCAAAAAACACTGATATTAAGTTTATAGAGTCGATAATGCTAATGATTTATCTGAAAGTTATTATGTGAATCCTAGCG  
ATTTTGAAGATGTAACCTAATCAAGTTAGAATTTCAATTTCAAATGTCTAATCAATACAAAGTAGAATTTCTCAGGACGAT  
GACCAAATTACAAACCGTATATTGTAGTTGTTAATGGCCATATTGATCCTGCTAGTACAGGTGATTTAGCACTACGTTT  
GACATTTTATGGTTATGATTCTAATTTTATATGGAGATCTATGTCTATGGGACAACGAAGTAGCATTAAATAACGGATCAG  
GTTCTGGTGACGGTATCGATAAACCAGTTGTTCCCTGAACAACCTGTAGAGCTGGTGAATTTGAACCAATTCAGAGGAT  
TCAGATTCTGACCCAGGTTAGATTCTGGCAGCGATTCTAATTCAGATAGCGGTTAGATTCTGGCAGTGAATTTACATC  
AGATAGTGGTTAGATTGAGCGAGTATTGAGATTGAGCAAGTATTGAGACTCAGCGAGTATTGAGATTGAGCAAGT  
ATTGAGATTGAGCAAGTATTGAGATTGAGCAAGTATTGAGACTCAGCAAGTATTGAGATTGAGCAAGTATTGAGATTGAG  
TCAGCAAGCGATTGAGATTGAGCGAGCGATTGAGATTGAGCGAGCGATTGAGATTGAGCGAGTATTCCGACTCAGCGAG  
CGATTGAGACTCAGATAGTACTCAGATTCCGATAGCGATTCCGACTCAGATAGCGACTCAGATTGAGACAGCGATTCTG  
ACTCAGACAGCGATTCTGACTCAGACAGTACTCAGATTCCGATAGCGATTCTGACTCAGACAGTACTCAGATTCCGAT  
AGCGATTGAGATTGAGACAGTATTGAGACTCAGATAGCGATTGAGATTCCGACAGTACTCAGACTCAGACAGCGATT  
AGATTCCGATAGCGATTGAGATTCCGACAGTACTCAGATTCCGATAGTACTCAGATTCCGATTGAGCGAGTATTGAGATT  
ATAGCGATTGAGAAATCAGATAGTACTCAGACTCAGACAGTATTGAGATTGAGATTGAGATTGAGATTGAGATTGAGATT  
TCAGAATCAGATAGTACTCCGATTGAGACAGCGATTGAGAAATCAGATAGTACTCCGATTGAGATAGCGATTCCGATT  
AGCGAGTATTGAGACTCAGGTAGTACTCCGATTGATCAAGTATTGAGATTCCGATTCAACGAGTGACACAGGATCAG  
ACAACGACTCAGACAGTATTCAAAATAGCGATTCCGAGTCAAGTTCTAACAAATAGTATTCCGCCATAATCACCTAAA  
AATGGTACTAATGCTTCTAATAAAAATGAGGCTAAAGATAGTAAAGAACCATACCAGATACAGGTTCTGAAGATGAAGC  
GAATACGTCACTAATTTGGGGATTATTAGCATCATTAGGTTCTTACTACTTTTCAGAAGAAAAAAGAAAAATAAGATA  
AGAAATAA

**SEQ ID NO:64 Secuencia polinucleotídica**

GTGAAAAACAATCTTAGGTACGGCATTAGAAAACATAAATTGGGAGCAGCATCAGTATTCTTAGGAACAATGATCGTTGT  
TGGGATGGGACAAGATAAAGAAGCTGCAGCATCAGAACAAAAGACAACTACAGTAGAAGAAAAATGGGAATTCAGCTACTG  
ATAATAAAAACAAGTGAACAACAACAACCTGCTACTAACGTTAATCATATAGAAGAACTCAATCATATAACGCAACAGTA  
ACAGAACAAACCGTCAAAACGCAACACAAGTAACAACCTGAAGAAGCACAAAAGCAGTACAAGCACCAAACTGCACAACC  
AGCAAATGTAGAAACAGTTAAAGAAGAAGAGAAACCTCAAGTTAAGGAAACGACACAACCTCAAGACAATAGCGGAAATC  
AAAGACAAGTAGATTTAAACACCTAAAAAGGTTACACAAAATCAAGGGACAGAAACACAAGTTGAAGTGGCACAGCCAAGA  
ACGGCATCAGAAAGTAAGCCACGTGTGACAAGATCAGCAGATGTAGCGGAAGCTAAGGAAGCTAGTGCAGTTTCAAGAT  
TAAAGGCACAGATGTTACAAGTAAAGTTACAGTAGAAAGTGGTTCTATTGAGGCACCTCAAGGAAATAAAGTAGAGCCAC  
ATGCTGGTCAACGTGTCTGATTGAAATACAAAATGAAATTCGAGATGGATTAAAAAGAGGAGATTATTTGATTTTACA  
TTATCAAAATATGTAATACTTTATGGGGTTTCAACAGCTAGAAAGGTACCAGAGATTAAAAATGGCTCAGTTGTAATGGC  
TACAGGTGAGATCTTAGGGAATGGTAACATAAGATATACATTTACTAACGAAATGAAACAAGGTAGAGGTAACAGCTA  
ATTTAGAAATCAACTTATTTATTGACCTAAAACCTGTACAAAGCAATGGAGAACAAAAGATTACTTCTAAATTAATGGT  
GAAGAAACAGAAAAACAATACCAGTTGTTTATAATCCAGGTGTTAGCAATAGTTATACAAATGTAATGGATCAATTTGA  
AACATTTAATAAAGAACTAATAAATTTACACATATAGCTTATATTAAGCCAATGAATGAAACCAGTCAAACACTGTAT  
CAGTAACAGGGCCTTGACTGAAGGTAGTAATTTAGCTGGTGGACAACCTACTGTTAAAGTATATGAATCTAGGGAAA  
AAAGATGAATTTGCCACAAAGTGTATTGCAAAATACATCAGATACATAACAAATCAAAGATGTAACAAAGGAAATGAATGG  
AAAATTGAGTGTGCAAGACAATGGTAGTTACTCATTGAATTTAGATAAGTTGGATAAAAACGTATGTCAATTCATTATACAG  
GTGAATATTTGCAAGGGTCAGATCAGGTTAATTTTGAACCTGAATTTATGGGTATCCAGAACGAGCATATAAATCTTAC  
TATGTTTATGGGGATATCGTTTAACTTGGGATAATGTTTAGTTTATATAGCAATAAAGCTGACGGCAATGGTAAAAA  
TGGACAAATTTCAAGATAATGATTTTGAATATAAAGAAGATACTGCAAAAGGAACTATGAGCGGGCAGTACGATGCCA  
AGCAAATTTTGAACAGAAAGAAATCAAGACAATACACCGCTTGCATTGATTACCACACAGCTATAGATGGTGGGGT

GGTTATGTTGATGGGTATATTGAAACAATAGAAGAAAACGGATTTCATCAGCTATTGATATCGATTACCATACTGCTGTGGA  
 TAGTGAAGTGGGTACGTTGGAGGATACACTGAGTCTCTGAGGAATCAAATCCAATTGACTTTGAAGAATCGACACATG  
 AAAATTCAAACATCACGCTGATGTTGTTGAATATGAAGAGGATACAAATCCAGGTGGTGGCCAAGTAAACAACCTGAGTCT  
 AACTTAGTTGAATTTGACGAAGAGTCTACAAAAGGTATTGTAACGGCGCAGTGAAGCACCATACAACAATTGAAGATAC  
 GAAAGAATATACGACTGAAAGTAACTCGATTGAACTAGTAGATGAACCTACCTGAAGAATCGTCAAGCAACAAGGACCAA  
 TCGAGGAAATTAAGTAAACAATCATCATATTCTCATTCTGGTTTAGGAACTGAAATGGTCAAGTAAATTTAGGCGTGT  
 ATTGAAGAAAATCGAAGAAAATAGCCACGTTGATATTAAGAGTGAATTAGGTTACGAAGGTGGCCAAAATAGCGGTAACCA  
 GTCATTGAGGGAAGACACAGAAGAAACAACCTAAATATGAACAAGGTGGCAATATCGTAGATATCGATTTGACAGTG  
 TACCTCAAATTCATGGTCAAATAAAGGTGACCAGTCAATTCGAAGAAGATACAGAGAAAGACAAGCCTAAATATGAACAT  
 GCGGTAATATCAATGATATCGACTTCGACAGTGTGCCACAAATTCATGGATTCAAATAAGCATAATGAAATTATTGAAGA  
 AGATACAAACAAAGATAAACCTAATTATCAATTCGGTGGACACAATAGTGTGACTTTGAAGAAGATACACTTCCAAAAG  
 TAAGCGGCCAAAATGAAGGTCAACAAACGATTGAAGAAGATACAACGCCGCCAACGCCACCGACACCAGAAGTACCAGT  
 GAGCCGGAACACCAATGCCACCAGACACCAGAAGTACCGAGTGAAGTGGCGGAAACACCAAGCCACCAACCCAGAGGTACC  
 AAGTGAAGCCGGAACACCAACACCCAGTCCGGAAGTACCAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAG  
 TGCCGAGTGAAGCCAGAAACACCAACCCGCCAACACCCAGAGGTACCAGCTGAACCTGGTAAACCAGTACCACCCGCAAAA  
 GAAGAACCTAAAAAGCCTTCTAAACCAGTGAACAAGGTAAAGTAGTAACACCTGTTATTGAAATCAATGAAAAGGTTAA  
 AGCAGTGGCACCCTAAAAAAGCACAATCTAAGAAATCTGAACCTGAAACAGGTGGAGAAGAAATCAACAAACAAAG  
 GTATGTTGTTGCGCGGATTATTACGATTCTAGGTTTAGCATTATTACGCAGAAAATAAAAAGAATAACAAAGCATAA

**SEQ ID NO:65 Secuencia polinucleotídica**

TTGAAAAAAGAATTGATTATTTGTCGAATAAGCAGAATAAGTATTCGATTAGACGTTTTACAGTAGGTACCACATCAGT  
 AATAGTAGGGGCAACTATACTATTTGGGATAGGCAATCATCAAGCAACAAGCTTCAGAAACAATCGAACGATACAACGCAAT  
 CTTGCAAAAATAATGCAAGTGCAGATTCGAAAAAACAATATGATAGAAACACCTCAATTAATACAACGGCTAATGAT  
 ACATCTGATATTAGTGCAAAACACAAACAGTGCAGTGCAGTGCAGTGCAGTGCAGTGCAGTGCAGTGCAGTGCAGTGCAGT  
 CACTACAACAGAGCCAGCTTCAACAAATGAAACACCTCAACCGACGGCAATTAATAATCAAGCAACTGCTGCAAAAATGC  
 AAGATCAAACCTGTTCTCAAGAAGCAAATTCCAAGTAGATAATAAAAACAACGAATGATGCTAATAGCATAGCAACAAAC  
 AGTGAGCTTAAAAATTCCAAACATTAGATTTACCACAATCATCACCACAACGATTTCCAATGCGCAAGGAAGTGTAA  
 ACCAAGTGTAGAACGAGAGCTGTACGTAGTTTAGCTGTTGCTGAACCGGTAGTAAATGCTGCTGATGCTAAAGGTACAA  
 ATGTAATGATAAAGTTACGGCAAGTAAATTCAGTTAGAAAAGACTACATTTGACCCTAATCAAAGTGGTAAACACATTT  
 ATGGCGCAAAATTTACAGTGCAGATAAAGTGAATCAGGGGATTAATTTACAGCGAAGTTACCAGATAGTTAACTGG  
 TAATGGAGAGCTGGATTATTTCAATTAATAATACGATGCGCAATTCGAGACATTAAGAAGTACGAATGGCGATGTTGTAG  
 CTAAGCAACATATGATATCTTGACTAAGACGTATACATTTGCTTTACAGATTATGTAATAATAAAGAAAATATTAAC  
 GGACAATTTTCACTACCTTTATTTACAGACCGAGCAAAGGCACCTAAATCAGGAACATATGATGCGAATATTAATATTGC  
 GGATGAAATGTTTAATAATAAAAATTACTTATAACTATAGTTTCGCCAATTGCAGGAATTGATAAACCAAATGGCGCGAACA  
 TTCTTCTCAAATTAATGGTGTAGATACAGCTTCAGGTCAAACACATACAAGCAACAGATTTGTTAACCTAAGCAA  
 CGAGTTTTAGGTAAATACGTGGGTGTATATTAAGGCTACCAAGATAAAAATCGAAGAAAGTAGCGGTAAAGTAAAGTGTAC  
 AGATACAAAACGAGAATTTTTGAAGTGAATGATACATCTAATTTATCAGATAGCTACTATGCAGATCCAAATGACTCTA  
 ACCTTAAAGAAAGTAAACAGACCAATTTAAAAATAGAATCTATTATGAGCATCCAAATGTAGTATTAATTTGGTGTAT  
 ATTAATAAACATATGATAGTATTAGTAGAAGGGCATTACGACAATACAGGTAAGAACTTAAAAACTCAGGTTATTCAAGA  
 AAATGTTGATCCTGTAACAAATAGAGACTACAGTATTTTCGGTTGGAATAATGAGAATGTTGTACGTTATGGTGGTGGAA  
 GTGCTGATGGTGAATCAGCAGTAAATCCGAAGACCAACTCCAGGGCCGCGGTTGACCCAGAACCAAGTCCAGACCCA  
 GAACCAGAACCACGCCAGATCCAGAACCAAGTCCAGACCCAGAACCAGCCAGACCCGATCCGGATTCCGGA  
 TTCAGACAGTGACTCAGGCTCAGACAGCGACTCAGGTTTCAGATAGCGACTCAGAAATCAGATAGCGATTCCGATTCCAGACA  
 GTGATTCAGATTCAGACAGCGACTCAGAATCAGATAGCGATTTCAGAATCAGATAGCGACTCAGATTCAGATAGCGATTCA  
 GATTCAGATAGCGATTCAGAATCAGATAGCGATTTCGGATTTCAGACAGTGAATTCAGATTCAGACAGCGACTCAGAATCAGA  
 TAGCGACTCAGAATCAGATAGTGAAGTCAAGTTCAGACAGTGAATTCAGACTCAGACAGTGAATTCAGACTCAGATAGCGATT  
 CAGACTCAGATAGCGATTTCAGACTCAGACAGCGATTTCAGATTTCAGACAGCGACTCAGAATCAGACAGCGACTCAGACTCA  
 GATAGCGACTCAGACTCAGACAGCGACTCAGATTTCAGATAGCGATTTCAGACTCAGACAGCGACTCAGACTCAGACAGCGA  
 CTCAGACTCAGATAGCGATTTCAGACTCAGACAGCGACTCAGATTTCAGATAGCGATTTCGGACTCAGACAGCGATTTCAGATT  
 CAGACAGCGACTCAGACTCGGATAGCGATTTCAGATTTCAGACAGCGACTCAGACTCGGATAGCGACTCGGATTTCAGATAGT  
 GACTCCGATTCAAGAGTTACACCACCAATAATGAACAGAAAGCACCATCAAATCCTAAAGGTGAAGTAAACCATTCTAA  
 TAAGGTATCAAACAACACAAAACCTGATGCTTTACAGAAAACAGGAGATAAGAGCGAAAACACAAATGCAACTTTATTTG  
 GTGCAATGATGGCATTATTAGGATCATTACTATTGTTTAGAAAACGCAAGCAAGATCATAAAGAAAAGCGTAA

**SEQ ID NO:66 Secuencia polinucleotídica**

ATGAAAAAGCAATAATTTGCTAGGCGCATTAGCAGTTGCATCTAGCTTATTTACATGGGATAACAAAGCAGATGCGAT  
 AGTAACAAAGGATTATAGTAAAGAATCAAGAGTGAATGAGAAAAGTAAAAAGGGAGCTACTGTTTCAGATTATTACTATT  
 GGAAAATAATTGATAGTTTAGAGGCACAATTTACTGGAGCAATAGACTTATTGGAAGATTATAAATATGGAGATCCTATC  
 TATAAAGAAGCGAAAAGATAGATTGATGACAAGAGTATTAGGAGAAGACCAGTATTTATTAAGAAGAAAAGATTGATGAATA  
 TGAGCTTTATAAAAAGTGGTATAAAAAGTTCAAATAAGAACACTAATATGCTTACTTTCCATAAATATAATCTTTACAATT

TAACAATGAATGAATATAACGATATTTTTAACTCTTTGAAAGATGCAGTTTATCAATTTAATAAAGAAGTTAAAGAAATA  
 GAGCATAAAAAATGTTGACTTGAAGCAGTTTGATAAAGATGGAGAAGACAAGGCAACTAAAGAAGTTTATGACCTTGTTC  
 TGAAATGATACATTAGTTGTAACCTATTATGCTGATAAGGATTATGGGGAGCATGCGAAAGAGTTACGAGCAAACTGG  
 ACTTAATCCTTGGAGATACAGACAATCCACATAAAATTACAAATGAGCGTATAAAAAAAGAAATGATCGATGACTTAAAT  
 TCAATTATAGATGATTTCTTTATGGAGACTAAACAAAATAGACCGAATTCATAAACAAAATATGATCCAACAAAACACAA  
 TTTTAAAGAGAAGAGTGAAAATAAACCTAATTTTGATAAATTAGTTGAAAGAAAACAAAAAAGCAGTTAAAGAAGCAGACG  
 AATCTTGGAAAAATAAACTGTCAAAAAATACGAGGAACTGTAAACAAAATCTCCTGTGTAAAAGAAGAGAAGAAAGTT  
 GAAGAACCCTCAATTACCTAAAGTTGGAAACCAGCAAGAGGTTAAAACCTACGGCTGGTAAAGCTGAAGAAAACACACAACC  
 AGTGGCACAGCCATTAGTAAAAATTCACAAGAAAACAATCTATGGTGAAACTGTAAAAGGTCCAGAATATCCAACGATGG  
 AAAATAAAACGTTACAAGGTGAAATCGTTCAAGGTCCCGATTTTCTAACAAATGGAACAAAACAGACCATCTTTAAGCGAT  
 AATTATACTCAACCGACGACACCGAACCCCTATTTTAGAAGGTCTTGAAGGTAGCTCATCTAACTTGAATAAAAACCACA  
 AGGTACTGAATCAACGTTGAAAGGTATTCAAGGAGAATCAAGTGATATTGAAGTTAAACCTCAAGCAACTGAAACAACAG  
 AAGCTTCTCAATATGGTCCGAGACCGCAATTTAACAAAACACCTAAGTATGTGAAATATAGAGATGCTGGTACAGGTATC  
 CGTGAATACAACGATGGAACATTTGGATATGAAGCGAGACCAAGATTCAACAAGCCAAGTGAAAACAAATGCATACAACGT  
 AACGACAAAATCAAGATGGCACAGTATCATACGGAGCTCGCCCAACACAAAACAAGCCAAGTGAAAACAAACGCATATAACG  
 TAACAACACATGCAAAATGGTCAAGTATCATACGGTGTCTCGCCCAACACAAAAAAGCCAAGCAAAAACAAATGCATACAAC  
 GTAACAACACATGCAAAATGGTCAAGTATCATATGGCGCTCGCCCGACACAAAAAAGCCAAGCAAAAACAAATGCATATAA  
 CGTAACAACACATGCAAAATGGTCAAGTATCATACGGAGCTCGCCCGACATACAAGAAGCCAAGCGAAAACAAATGCATACA  
 ACGTAACAACACATGCAAAATGGTCAAGTATCATATGGCGCTCGCCCGACACAAAAAAGCCAAGCGAAAACAAACGCATAT  
 AACGTAACAACACATGCAGATGGTACTGCGACATATGGGCCTAGAGTAACAAAATAA

**SEQ ID NO:77 Secuencia polinucleotídica**

GTGAAAAGCAATCTTAGATACGGCATAAGAAAAACAAAATTGGGAGCGGCTCAGTATTCTTAGGAACAATGATCGTTGT  
 TGGAATGGGACAAGAAAAAGAGCTGCAGCATCGGAACAAAACAATACTACAGTAGAGGAAAGTGGGAGTTCTAGCTACTG  
 AAAGTAAAGCAAGCGAAACACAAAACACTACAAATAACGTTAATACAAATAGATGAAACACAATCATACAGCGCGACATCA  
 ACTGAGCAACCATCAAAATCAACTCAAGTAACAACAGAAGAAGCACCACAACACTGTGCAAGCACAAAAGTAGAAACCGA  
 AATGAAATCAACAAGAAGATTTACCATCAGAAAAAGTTGCTGATAAGGAAACTACAGGAACCTCAAGTTGACATAGCTCAAC  
 CAAGTAAAGCTCAGAAAATTAACCAAGAATGAAAAGATCAGCTGACGTTACAGCAGTTTCAGAGAAAAGTAGCGGAA  
 GAAGCTAAAGCGACAGGTACAGATGTAACAAAATAAAGTGAAGTTACTGAAAGCTCTTTAGAAGGACATAATAAAGATTC  
 GAATATTGTTAATCCGCATAATGCTCAAAGAGTAACTTTAAAATACAAAATGGAATTTGGAGAAGGAATTAAGGCAGGAG  
 ATTATTTTGATTTACATTAAGTGATAATGTTGAAACACATGGTATATCAACACTGCGTAAAGTTCCGGAGATAAAAAGT  
 TCAACAGAAGATAAAGTTATGGCAAATGGTCAAGTTATAAATGAACGTACAATTCGCTATACATTTACTGATTATATAAA  
 TAACAAAAAAGATTTAACTGCTGAATTAACCTTAAACCTATTCAATTGACCCACAACAGTGACAAAGCAAGGGAGTCAA  
 AAGTTGAAGTAACACTAGGTCAAAAATAAAGTCTCAAAAAGAATTTGATATCAAAATATTTAGACGGCGTTAAAGATAGAATG  
 GGTGTTACTGTTAATGGTCGTATTGATACTTTGAATAAAGAAGAGGGTAAATTTAGCCATTTTGCATATGTGAAGCCTAA  
 CAACGATCGTTAATCTGTCACAGTAACCTGGTCAAGTAACATCTGGATATAAACAAGTGCTAATAATCCAAGCTCA  
 AAGTATATAAACAACATTTGGTTGAGATGAATTAGCTGAAAAGTGTGTTATGCAAAAGCTTGTATGATACCAAGTAAATTTGAAGAT  
 GTGACTGAAAAGTAAATCTATCTTACACAAGTAATGGTGGGTACACATTGAACCTTGGCGATTTAGATAATTCGAAAAGA  
 CTATGTAATTAATATGAAGGTGAATATGATCAAAATGCTAAGGATCTAAATTTCCGAACACATCTTTCAGGATATCATA  
 AATACTACCCATACTATCCTTATTACCCGTATTATCCAGTTCAATTAACCTTGGAAACAACGGTGTGTCATTTTACTCTAAT  
 AATGCTAAAGGCGATGGTAAAGATAAACCAAATGATCCTATCATTGAGAAGAGTGAACCAATTGATTTAGACATTAATC  
 AGAGCCACCAGTGGAGAAGCATGAATTGACTGGTACAATCGAAGAAAGTAACGATTCTAAGCCAATTTGATTTGAATATC  
 ATACAGCTGTTGAAGGTGCGAAGGTGATGCGAAGGTATTATTGAAACTGAAGAAGATTCTATTATGTTGGATTTTGAA  
 GAATCTACACATGAAAATTCAAAACATCACGCTGATGTTGTTGAATATGAAGAGGATACAAACCCAGGTGGTGGCCAAGT  
 AACAACAGTCTAATCTAGTTGAATTTGACGAAGAGTCTACAAAAGGTATTGTAACCTGGCGCAGTGAGCGACCATACAA  
 CAGTTGAAGATACGAAAGAAATATACAACTGAAAGTAATCTGATTGAATTAGTGGATGAATTACCTGAAGAACATGGTCAA  
 GCACAAGGGCCAATCGAGGAAATTAAGTAAAACAATCATCATATTTCTCATTCTGGTTTAGGAACTGAAAATGGTCAAGG  
 TAATTATGGCGTGATTGATGAAATCGAAGAAAATAGCCACGTTGATATTAAGAGTGAATTAGGTTATGAAGGTGGCCAAA  
 ATAGCGGTAATCAGTCAATCGAGGAAGACACAGAAGAAGATAAACCTAAAATATGAACAAGGTGGTAATATCGTAGATATC  
 GATTTGACAGTGTACCTCAATTCATGGTCAAAAATAATGGTAACCAAGTCAATTCGAGGAAGACACAGAAGAAGACAAGCC  
 TAAGTATGAACAAGGTGGTAAACATCATTGATATCGACTTCGACAGTGTGCCACAAATTCATGGATTCAATAAGCATAATG  
 AAATTAATGAAGAAGATACAAAACAAGATAAACCTAATTAATCAATTTGGTGGACACAACAGTGTGTGATTTTGAAGAAGAT  
 AACTTCCAAAAGTAAGTGGTCAAAAATGAAGGTCAACAAAAGTTGAAGAAGATACAACGCCGCCAACCCGCCAACACC  
 AGAGGTACCAAGTGAAGCCGGAACACCAACACCACCAACACCAGAAGTACCGAGTGAGCCAGGCGAACCAACGCCACCAA  
 AACCGGAAGTACCAAGTGAAGCCGGAACACCAAGTACCACCAACACCAGAGGTACCATCTGAACCTGGTAAACCAAGTACCA  
 CCTGCTAAAGAAGAACCCTAAAAACCTTCTAAACCAGTGAACAAGGTAAAGGTAGTAACACCTGTTATTGAAATCAATGA  
 AAAGTTAAAGCAGTGGCACCAACTAAACAAAACAATCTAAGAAATCTGAACTACCTGAAAACAGGTGGAGAAGAAATCAA  
 CAACAAAAGGTATGTTGTTCCGGCGGATTATTCAGCATTCTAGGTTTAGTATTATTACGCAGAAAATAAAGAAGATAACAAA  
 GCATAA



**SEQ ID NO:78 Secuencia polinucleotídica**

ATGAAATTTAAGTCATTGATTACAACAACATTAGCATTAGGCGTTATAGCATCAACAGGAGCAAACCTTAACTAACAACGA  
 AGCATCTGCCGAGCTAAGCCATTAGATAAATCATCAAGTACATTACACCATGGACATTCTAACATCCAGATTCCATATA  
 CAATTACTGTGAACGGTACAAGCCAAAACATTTTATCAAGCTTAACATTTAATAAGAATCAAAATATTAGTTATAAAGAT  
 ATAGAGAATAAAGTTAAATCAGTTTTTACTTTAATAGAGGTATTAGTGATATCGATTTAAGACTTTCAAAAGCAAGCGGA  
 ATATACGGTTCATTTTAAAAATGGAACAAAAAGAGTTATCGATTTGAAATCAGGTATCTACACAGCTGACTTAATCAATA  
 CAAGTGACATTAAGCTATCAGTGTAAACGTAGATACTAAAAAGCAACCTAAAGATAAAGCTAAAGCAAATGTTCAAGTG  
 CCATATACAATCACAGTGAAGCGCACAGCCAAAACATTTATCAAACCTAACATTTAATAAAAAATCAAAATATTAGTTA  
 CAAAGATTTAGAGGGTAAAGTTAAATCAGTTTTAGAAATCAAATAGAGGTATTAAGTGTGTTGATTTAAGACTTTCGAAGC  
 AAGCGAAATATACAGTTAATTTTAAAAATGGAACGAAGAAAGTTATCGATTTGAAATCAGGTATTTACACAGCGAATTTA  
 ATCAATCAAGTGATATTAAGTATCAATATTAACGTAGATACAAAAAACATATCGAAAATAAAGCTAAAAGAACTA  
 TCAAGTCCATATTCATTAATCTAAATGGTACATCTACAAACATTTTATCGAATCTTTCATTTTCAAATAAACCTTGGGA  
 CAAATTAACAAAATTTAAGTCAATAAAATCAGTACTGAAGCATGATAGAGGTATTAGTGAACAAGATTTAAAAAT  
 GCTAAGAAAAGCTTATTACTGTTTATTTTAAAAATGGTGGTAAAGAAATCTTACAGTTAAATCAAAAAATACACAGC  
 AACCTTAGTTCATGCGAAAGATGTTAAGAGAATTGAAATTAAGTGTAAACAGGAACCTAAAGCGAAAGCAGACAGATATG  
 TACCATACACAATTTGCAGTAAATGGCACATCAACACCAATTTTATCAAACCTAAAAATTTTGAATAACAATTAATTAGT  
 TACAAATATTTAAACGACAAAGTGAATCTGTATTAAGAAAGTGAAGAGGTATCAGTGATCTTGACTTAAAAATTTGCGAA  
 ACAAGCAAAATATACAGTATATTTCAAAGTGAAGAAACAAGTAGTGAATTTAAATCAGACATCTTACACCTAAT  
 TATTTAGTGCAAAAGATATTAAGAAAGATGATATTTGATGTAACAATACTAAATCAAAAAAAAATAAATAAATCT  
 AATAATGTGAAATTTCCAGTAAACAATAAATAAATTTGAAAACATAGTTTCAAATGAATTTGTGTTCTATAATGCAAGCAA  
 AATTACAATTAATGATTTAAGTATAAACTTAAATCAGCAATGGCAAAATGATCAAGGGATAACTAAACATGACATAGGAC  
 TTGCTGAACGCGCAGTGTATAAAGTGTATTTTAAAAATGGTTCGTCAAAAATATGTAGACTTAAAAACTGAGTATAAAGAT  
 GAAAGAGTATTTAAGCAACTGACATTTAAAAAGGTAGATATTGAACCTAAATCTAA

**SEQ ID NO:79 Secuencia polinucleotídica**

ATGAACAAACATCACCCAAAATTAAGGTCTTTCTATTCTATTAGAAAAATCAACTCTAGGC  
 GTTGCATCGGTCAATGTGTCAGTACACTATTTTAAATTACTTCTCAACATCAAGCACAAGCA  
 GCAGAAAATACAAATACTTCAGATAAAAATCTCGGAAAATCAAAAATAAATAATGCAACTACA  
 ACTCAGCCACCTAAGGATACAAATCAAACACAACCTGCTACGCAACCAGCAAAACACTGCG  
 AAAAATATCCTGCAGCGGATGAATCACTTAAAGATGCAATTAAGATCCTGCATTAGAA  
 AATAAAGAACATGATATAGGTCCAAGAGAACAAGTCAATTTCCAGTTATTAGATAAAAA  
 AATGAAACGCGAGTACTACTTTTTTTCAGCATCAAAGATCCAGCAGATGTGTATTACACT  
 AAAAAGAAAGCAGAAGTTGAATTAGACATCAATACTGCTTCAACATGGAAGAAGTTTGAA  
 GTCTATGAAAACAATCAAAAATTTGCCAGTGAAGACTTGTATCATATAGTCTGTACCAGAA  
 GACCATGCCTATATTCGATTTCCAGTTTCAGATGGCACACAAGAATTGAAAATGTTTCT  
 TCGACTCAAATTTGATGATGGAGAAGAAAATAATGATTATACTAAATTAGTATTTGCT  
 AAACCTATTTATAACGATCCTTCACTTGTAAAATCAGATACAAATGATGCAAGTAGTAACG  
 AATGATCAATCAAGTTCAGTCCAGTAATCAAACAAACAGCAATACATCTAATCAAAAT  
 ATATCAACGATCAACAAATGCTAATAATCAACCGCAGGCAACGACCAATATGAGTCAACCT  
 GCACAACCAAAATCGTCAACGAATGCAGATCAAGCGTCAAGCCAACCGCTCATGAAACA  
 AATTCTAATGGTAATACTAACGATAAAAAGCAATGAGTCAAGTAATCAGTCCGATGTTAAT  
 CAACAGTATCCACCAGCAGATGAATCACTACAAGATGCAATTTAAAAACCCGGCTATCATC  
 GATAAAGAACATACAGCTGATAATTTGGCGACCAATTTGATTTTCAAATGAAAAATGATAAA  
 GGTGAAAGACAGTTCATCATTATGCTAGTACTGTTGAACCAGCAACTGTCAATTTTACA  
 AAAACAGGACCAATAATGAATTAGGTTTAAAGACAGCTTCAACATGGAAGAAATTTGAA  
 GTTTATGAAGGTGACAAAAAGTTACCAGTCAATTAGTATCATATGATTCTGATAAAGAT  
 TATGCCATATATTCGTTTCCAGTATCTAATGGTACGAGAGAAGTTAAAAATGTGTCTCT  
 ATTGAATATGGTGAAGACATCCATGAAGACTATGATTATACGCTAATGGTCTTTGCACAG  
 CCTATTACTAATAACCCAGACGACTATGTGGATGAAGAAAATACAAATTTACAAAAATTA  
 TTAGCTCCGTATCACAAAGCTAAAACGTTGAAAGACAAAGTTTATGAATTAGAAAAATTA  
 CAAGAGAAATTTGCCAGAAAAATATAAGGCGGAATATAAAAAGAAATTAGATCAAACCTAGA  
 GTAGAGTTAGCTGATCAAGTTAAATCAGCAGTGACGGAATTTGAAAATGTACACCTACA  
 AATGATCAATTAACAGATTTACAAGAAGCGCATTTTGTGTTTTTGAAGTGAAGAAAAAT  
 AGTGAGTCAGTTATGGACGGCTTTGTGAAACATCCATCTATACAGCAACTTTAAATGGT  
 CAAAAATATGTAGTGTGAAAACAAAGGATGACAGTACTGGAAAGATTTAATTTGTAGAA  
 GGTAACCGTGTCACTACTGTTTCTAAAGATCCTAAAAATAATTCTAGAACCGCTGATTTTC  
 CCATATATACTGACAAAAGCAGTTTACAATGCGATTTGTTAAAGTCGTTGTGGCAAACAT  
 GTTTATGAAGGTCAATATCATGTGCAATTTAATAATCAGGATATCAATACAAAAGATGAT  
 GATACATCAAAAATAACAGTGAACCGCTAAATGTACAAACAGGACAAAGGTAAG  
 GTTGTGATACAGATGTAGCTGAAAAATAGCAGCACTGCAACAAATCCTAAAGATGCGTCT

GATAAAGCAGATGTGATAGAACCAGAGTCTGACGTGGTTAAAGATGCTGATAATAATATT  
 GATAAAGATGTGCAACATGATGTTGATCATTATCCGATATGTCGGATAATAATCACTTC  
 GATAAATATGATTTAAAAGAAATGGTACTCAAATTGCCAAAAGATACTGATAGAAATGTG  
 GATAAAGATGCCGATAATAGCGTTGGTATGTCATCTAATGTCGATACTGATAAAGACTCT  
 AATAAAAATAAAGACAAAGTCATACAGCTGAATCATATTGCCGATAAAAATAATCATACT  
 GGAAAAGCAGCAAAGCTTGACGTAGTGAACAAAAATTATAATAATACAGACAAAGTTACT  
 GACAAAAAACAACTGAACATCTGCCGAGTGATATTCATAAACTGTAGATAAAACAGTG  
 AAAACAAAAGAAAAGCCGGCACACCATCGAAAGAAAACAACTTAGTCAATCTAAAATG  
 CTACAAAAACTGGAGAAAACAACTTCAAGCCAATCATGGTGGGGCTTATATGCGTTATTA  
 GGTATGTTAGCTTTATTTCATTCCCTAAATTCAGAAAAGAACTCTAAATAA

**SEQ ID NO:80 Secuencia polinucleotídica**

GCTGAGACGACACAAGATCAAACCTACTAATAAAAACGTTTATAGATAGTAATAAAGTTAAA  
 GCAACTACTGAACAAGCAAAGCTGAGGTAAAAAATCCAAACGCAAAACATTTCGGCACT  
 CAAGTATATCAAGACCCTGCTATTGTCCAACCAAAAACAGCAAATAACAAAACAGGCAAT  
 GCTCAAGTAAGTCAAAAAGTTGATACTGCACAAGTAAATGGTGACACTCGTGCTAATCAA  
 TCAGCGACTACAAAATAATACGCAGCCTGTTGCAAAGTCAACAAGCACTACAGCACCTAAA  
 ACTAACACTAATGTTACAAATGCTGGTTATAGTTTATGTTGATGATGAAGATGATAATTCA  
 GAAAATCAAATTAATCCAGAATTAATTAATCAGCTGCTAAACCTGCAGCTCTTGAAACG  
 CAATATAAAACCGCAGCACCTAAAGCTGCAACTACATCAGCACCTAAAGCTAAAACCTGAA  
 GCGACACCTAAAGTAACTACTTTTAGCGCTTCAGCACAAACCAAGATCAGTTGCTGCAACA  
 CCAAAAACGAGTTTGCAAAATATAAAACCACAAGTAAACTCTTCAATTAACGATTACATT  
 TGTAATAATAACTTAAAAGCACCTAAAATTGAAGAAGATTATACATCTTACTTCCCTAAA  
 TACGCATACCGTAACGGCGTAGGTCGTCCTGAAGGTATCGTAGTTTATGATACAGCTAAT  
 GATCGTTCGACGATAAATGGTGAATTAGTTATATGAAAAATAACTATCAAAACGCATTCT  
 GTACATGCAATTTGTTGATGGGGATCGTATAATCGAAACAGCACCAACGGATTACTTATCT  
 TGGGGTGTGGTGCAGTCGGTAACCCCTAGATTTCATCAATGTTGAAATCGTACACACACAC  
 GACTATGCTTCAATTTGCACGTTCAATGAATAACTATGCTGACTATGCAGCTACACAATTA  
 CAATATTATGGTTTAAAACAGACAGTGTGAGTATGATGGAAATGGTACAGTATGGACT  
 CACTACGCTGTAAGTAAATATTTAGGTGGTACTGACCATGCCGATCCACATGGATATTTA  
 AGAAGTCATAATATAGTTATGATCAATTATATGACTTAATTAATGAAAAATATTTAATA  
 AAAATGGGTAAAGTGGCGCCATGGGGTACGCAATCTACAACCTACCCCTACTACACCATCA  
 AAACCAACAACACCGTCGAAACCATCAACTGGTAAATTAACAGTTGCTGCAACAATGGT  
 GTCGCACAAATCAAACCAACAATAGTGGTTTATATACTACTGTATACGACAAAACCTGGT  
 AAAGCAACTAATGAAGTTCAAAAACATTTGCTGTATCTAAAACAGCTACATTAGGTAAT  
 CAAAAATCTATCTTGTTCAGATTACAATCTGGTAAATAAATTTGGTTGGGTTAAAGAA  
 GGCGATGTGGTTTACAACACAGCTAAATCACCTGTAATGTAATCAATCATATTCATC  
 AAACCTGGTACGAAACTTTATACAGTACCTTGGGGTACATCTAAACAAGTTGCTGGTAGT  
 GTGTCTGGCTCTGGAAACCAACATTTAAGGCTTCAAAGCAACAACAATTTGATAAATCA  
 ATTTATTTATATGGCTCTGTGAATGGTAAATCTGGTTGGGTAAGTAAAGCATATTTAGTT  
 GATACTGCTAAACCTACGCTTACACCAACACCTAAGCCATCAACACCTACACAACAATTA  
 AAATTAACAGTTTCATCTAAACCGTGTGCTCAAATTAATGCTAAAAACAATGGCTTA  
 TTCACTACAGTTTATGACAAAACCTGGTAAGCCAACGAAAGAAGTTCAAAAAACATTTGCT  
 GTAACAAAAGAAAGCAAGTTTAGGTGGAAAACAATTTCTACTTAGTTAAAGATTACAATAGT  
 CCAACTTTAATTTGGTTGGGTTAAACAAGGTGACGTTATTTATAACAATGCAAAATCACCT  
 GTAAATGTAATGCAACATATACAGTAAAACAGGCACTAAATATATTCAGTACCTTGG  
 GCACTTATAACAAGAAGCTGGTGCAGTTTCTGGTACAGGTAACCAAACTTTTAAAGCG  
 ACTAAGCAACAAACAATTTGATAAATCTATCTATTTATTTGGAACGTAAATGGTAAATCT  
 GGTGGGTAAGTAAAGCATATTTAGCTGTACCTGCTGCACCTAAAAAAGCAGTAGCACAA  
 CCAAAAACAGCTGTAATAA

**SEQ ID NO: 81 Secuencia polinucleotídica**

GCTTATACGTACTAAACCACAACGACTCAAACAGTTAGCAAGATTGCTCAAGTTAAA  
 CCAACAACACTGGTATTCGTGCTTCTGTTTATGAAAAACAGCGAAAAACGGTGCAGAA  
 TATGCAGACCGTACGTTCTATGTAACAAAAGAGCGTCTCATGGTAATGAAACGTATGTA  
 TTATTAACAATACAAGCCATAACATCCCATTAGGTTGGTTCAATGTAAAAGACTTAAAT  
 GTTCAAACTTAGGCAAGAAGTTAAAACGACTCAAAAATATACTGTTAATAAATCAAAT  
 AACGGCTTATCAATGGTTCTTGGGGTACTAAAAACCAAGTCATTTTAAACAGGCAATAAC

ATTGCTCAAGGTACATTTAATGCAACGAAACAAGTATCTGTAGGCAAAGATGTTTATTTA  
TACGGTACTATTAATAACCGCACTGGTTGGGTAAATGCCAAAAGATTTAACTGCACCAACT  
GCTGTGAAACCAACTACATCAGCTGCCAAAAGATTATAACTACACTTATGTAATTAATAAT  
GGTAATGGTTATTACTATGTAACACCAAAATCTGATACAGCTAAATACTCATTTAAAAGCA  
TTAATGAACAACCATTCGCAGTTGTTAAAGAACAAGTCATTAATGGACAAACTTGGTAC  
TATGGTAAATTATCTAACGGTAAATTAGCATGGATTAAATCAACTGATTTAGCTAAAGAA  
TTAATTAAGTATAATCAAAACAGGTATGACATTAACCAAGTTGCTCAAATACAAGCTGGT  
TTACAATATAAACCAAGTACAACGTGTACCAGGTAAGTGGACAGATGCTAAATTTAAT  
GATGTTAAGCATGCAATGGATACGAAGCGTTTAGCTCAAGATCCAGCATTTAAAATATCAA  
TTCTTACGCTTAGACCAACCAAAAATATTTCTATTGATAAAAATTAATCAATTTCTAAAA  
GGTAAAGGTGATTAGAAAACCAAGGTGCTGCATTTAACAAAGCTGCTCAAATGTATGGC  
ATTAATGAAGTTTATCTTATCTCACATGCCCTATTAGAAACAGGTAACGGTACTTCTCAA  
TTAGCGAAAGGTGCAGATGTAGTGAACAACAAGTTGTAACACTCAAACACGAAATAC  
CATAACGTATTTGGTATTGCTGCATATGATAACGATCCTTTACGTGAAGGTATTAATAT  
GCTAAACAAGCTGGTTGGGACACAGTATCAAAGCAATCGTTGGTGGTGCATAATTCATC  
GGCAACTCATATGTAAGAGCTGGTCAAATACACTTTACAAAATGAGATGGAATCCTGCA  
CATCCAGGAACACACCAATATGCTACAGATGTAGATTGGGCTAACATCAATGCTAAAATC  
ATCAAAGGCTACTATGATAAAAATTGGCGAAGTCGGCAAACTACTTCGACATCCCACAATAT  
AAA

**SEQ ID NO: 82 Secuencia polinucleotídica**

GATCGTGTATTAGCCTCACATCCAGATGTTGCGACAATACGTCAAACGTGACAGCAGCG  
AATGCCGCTAAATCAGCACTTGATCAAGCACGTAATGGCTTAACAGTCGATAAAGCGCCT  
TTAGAAAATGCGAAAAATCAACTACAACATAGTATTGACACGCAAACAAGTACAACCTGGT  
ATGACACAAGACTCTATAAATGCATACAATGCGAAGTTAACAGCTGCACGTAATAAGATT  
CAACAAATCAATCAAGTATTAGCAGGTTACCGACTGTAGAACAATAATACAAATACG  
TCTACAGCAAATCAAGCTAAATCTGATTTAGATCATGCACGTCAAGCTTTAACACCAGAT  
AAAGCGCCGCTTCAAACGCGAAAACGCAATTAGAACAAGCATTAAATCAACCAACGGAT  
ACAACAGGTATGACGACCGCTTCGTTAAATGCGTACAACCAAAAATTACAAGCAGCGGT  
CAAAAAGTTAACTGAAAATTAATCAAGTGTGAATGGCAACCAACTGTCCAAAATATCAAT  
GATAAAGTGACAGAGGCAAACCAAGCTAAGGATCAATTAATAACAGCACGTCAAGGTTTA  
ACATTAGATAGACAGCCAGCGTTAAACAACATTACATGGTGCATCTAACTTAAACCAAGCA  
CAACAAAATAATTTACGCAACAATTAATGCTGCTCAAATCATGCTGCGCTTGAAACA  
ATTAAGTCTAACATTACGGCTTTAAATACTGCGATGACGAAATTAAGACAGTGTGGCG  
GATAATAATACAATTAATCAGATCAAATTACACTGACGCAACACCAGCTAATAAACAA  
GCGTATGATAATGCAGTTAATGCGGCTAAAGGTGTCATTGGAGAAACGACTAATCCAACG  
ATGGATGTTAACACAAGTGAACCAAAAGCAGCATCTGTTAAATCGACGAAAGATGCTTTA  
GATGGTCAACAAAACCTTACAACGTGCGAAAACAGAAGCAACAATGCGATTACGCATGCA  
AGTGATTTAAACCAAGCACAAAAGAATGCATTAACACAACAAGTGAATAGTGCACAAAAC  
GTGCAAGCAGTAAATGATATTAACCAAACGACTCAAAGCTTAAATACGCTATGACAGGT  
TTAAAACGTGGCGTTGCTAATCATAACCAAGTGTACAAAAGTATAATTTATGCAACGCA  
GATACTAATAAGAAAAATGATTACAACAATGCATACAACCATGCGAATGACATTATTAAT  
GGTAATGCACAACATCCAGTTATAACACCAAGTGTGTTAACAATGCTTTATCAAATGTC  
ACAAGTAAAGAACATGCATTGAATGGTGAAGCTAAGTTAAATGCTGCGAAAACAAGAAGCG  
AATACTGCATTAGGTCAATTTAAACAATTTAAATAATGCACAACGTCAAACCTTACAATCG  
CAAATTAATGGTGCATCAAATGATGCAGTTAATAAATTAAGCAAAATGCAACAAAC  
TTGAATAGTGCATGGGTAACCTTAAGACAAGCTGTTGCAGATAAAGATCAAGTGAACCGT  
ACAGAAGATTATGCGGATGCAGATACAGCTAAACAAAATGCATATAACAGTGCAGTTTCA  
AGTGCCGAAACAATCATTAATCAAACAACAAATCCAACGATGTCTGTTGATGATGTTAAT  
CGTGCAACTTCAGCTGTTACTTCTAATAAAAAATGCATTAATGGTTATGAAAAATTAGCA  
CAATCTAAAACAGATGCTGCAAGAGCAATTGATGCATTACCACATTTAAATAATGCACAA  
AAAGCAGATGTTAAATCTAAAATTAATGCTGCATCAAATATTGCTGGCGTAAATACTGTT  
AAACAACAAGGTACAGATTTAAATACAGCGATGGGTAACCTGCAAGGTGCAATCAATGAT  
GAACAACGACGCTTAATAGTCAAACCTATCAAGATGCGACACCTAGTAAAGAAAACGCA  
TACACAATGCGGTACAAGCTGCGAAAAGATATTTTAAATAAATCAAATGGTCAAAAATAAA  
ACGAAAAGATCAAGTTACTGAAGCGATGAATCAAGTGAATTTCTGCTAAAAATAACTTAGAT

GGTACGCGTTTATTAGAT

**SEQ ID NO: 83 Secuencia polinucleotídica**

GCTTCTACACAACATACAGTACAATCTGGTGAATCATTATGGAGTATTGCTCAAAAATAC  
AACACTTCAGTAGAGAGTATTAACAAAATAACCAATTAGATAACAACCTGGTATTCCCT  
GGTCAAGTTATCTCAGTAGGTGGAAGTGATGCACAAAATACGTCAAACACTTCTCCACAA  
GCTGGTTTACGATCATCTCATACTGTACAAGCTGGTGAATCATTAAATATCATTGCTAGC  
AGATATGGTGTTCAGTTGATCAATTAATGGCAGCCAATAACTTACGTGGTTATTTAATT  
ATGCCTAACCAAACATTACAAATTCCTAATGGTGGATCAGGTGGTACAACACCAACAGCT  
ACAACAGGTAGCAATGGCAATGCATCATCTTTTAAATCACCAAAATTTATACACTGCTGGT  
CAATGTACATGGTACGTATTTGACCGTCTGTGCTCAAGCTGGTAGTCCAATTAGCACATAT  
TGGTCAGACGCTAAGTATTGGGCTGGTAAACGCAGCTAATGATGGTTACCAAGTAAACAAC  
ACACCATCAGTTGGTTCAATTATGCAAAGCACACCTGGTCCATATGGTCATGTTGCTTAT  
GTTGAACGTGTCAATGGTGTAGTATCTTGATTCTGAAATGAATTACACATATGGT  
CCATACAATATGAACTACCGTACAATTCCAGCTTCAGAAAGTTTCTAGCTATGCATTATC  
CATTA

**SEQ ID NO:84 Secuencia polinucleotídica**

ATGAATAATAAAAAGACAGCAACAAATAGAAAAGGCATGATACCAAATCGATTAAACAAA  
TTTTCGATAAGAAAAGTATTCTGTAGGTACTGCTTCAATTTTAGTAGGGACAACATTGATT  
TTTGGTTAAGTGGTCATGAAGCTAAAGCGGCAGAACATACGAATGGAGAATTAATCAA  
TCAAAAAATGAAACGACAGCCCCAAGTGAGAATAAAAACAATAAAAAAGTTGATAGTCGT  
CACTAAAAGACAATACGCAAACGCAACTGCAGATCAGCCTAAAGTGACAATGAGTGAT  
AGTGCAACAGTTAAAGAACTAGTAGTAACATGCAATCACCACAAAACGCTACAGCTAAT  
CAATCTACTACAAAACGCAATGTAACAACAATGATAAATCATCACTACATATAGT  
AATGAAACTGATAAAAGTAATTTAACACAAGCAAAAGATGTTTCACTACACCTAAAACA  
ACGACTATTAACAAGAACTTTAAATCGCATGGCAGTGAATACTGTTGCAGCTCCACAA  
CAAGGAACAAATGTTAATGATAAAGTACATTTTCAAATATTGACATTGGCATTGATAAAA  
GGACATGTTAATCAGACTACTGGTAAAACGAAATTTGGGCAACTTCAAGTATGTTTAA  
AAATTAAGCAAAATACACAATCGATGATTCTGTTAAAGAGGGCGATACATTTACTTTT  
AAATATGGTCAATATTTCCGTCCAGGATCAGTAAGATTACCTTCAAAAACGCAAAATTTA  
TATAATGCCCAAGTAATATTTGCAAAAGGTATTTATGATAGTACAACAAACACAACA  
ACATATACTTTTACGAACATATGTAGATCAATATACAAATGTTAGAGGTAGCTTTGAACAA  
GTTGCATTTGCGAAACGTAATAATGCAACAACGATAAAAACAGCTTATAAAAATGGAAGTA  
ACTTTAGGTAATGATACATATAGCGAAGAAATCATTGTCGATTATGGTAATAAAAAAGCA  
CAACCGCTTATTTCAAGTACAACTATATTAACAAATGAAGATTTATCGCGTAAATATGACT  
GCATATGTAATCAACCTAAAATACATATACTAAACAACGTTTGTACTAATTTAACT  
GGATATAAATTTAATCCAAATGCAAAAACCTTCAAATTTACGAAGTGACAGATCAAAT  
CAATTTGTGGTAGTTTACCCTGATACTTCAAACCTTAAAGATGTACTGATCAATTC  
GATGTTATTTATAGTAATGATAATAAACAGCTACAGTCGATTTAATGAAAGGCCAAACA  
AGCAGCAATAAACAAATACATCATTCAACAAGTTGCTTATCCAGATAATAGTTCAACAGAT  
AATGGAAAATGATTATACTTTAGACTGACAAAACGCAAAATATAGTTGGTCAAATAGT  
TATTCAAATGTGAATGGCTCATCAACTGCTAATGGCGACCAAAAGAAATATAATCTAGGT  
GACTATGTATGGGAAGATACAAATAAAGATGGTAAACAAGATGCCAATGAAAAAGGGATT  
AAAGGTGTTTATGTCATTCTTAAAGATAGTAACGGTAAAGAATFAGATCGTACGACAACA  
GATGAAAATGGTAAATATCAGTTCACTGGTTAAGCAATGGAACCTATAGTGTAGAGTTT  
TCAACACCAGCCGGTTATACACCACAACGCAAAATGTAGGTACAGATGATGCTGTAGAT  
TCTGATGGACTAACTACAACAGGTGTCAATTAAGACGCTGACAACATGACATTAGATAGT  
GGATTCTACAAAACACCAAAATATAGTTTAGGTGATTATGTTTGGTACGACAGTAATAAA  
GATGGTAAACAAGATTGACTGAAAAGGAATTAAGGTGTTAAAGTTACTTTGCAAAAC  
GAAAAAGGCGAAGTAATTGGTACAACGAAACAGATGAAAATGGTAAATACCGCTTTGAT  
AATTTAGATAGTGGTAAATACAAAGTTATCTTTGAAAAACCTGCTGGCTTAACTCAACA  
GGTACAAATACAACGAAAGATGATAAAGATGCCGATGGTGGCGAAGTTGATGTAACAATT  
ACGGATCATGATGATTTACACTTGATAATGGCTACTACGAAGAAGAAACATCAGATAGC  
GACTCAGATTCTGACAGCGATTACAGACTCAGATAGCGACTCAGATTACAGATAGCGACTCA  
GATTACAGACAGCGATTACAGACAGCGACTCAGACTCAGATAGCGATTACAGATTACAGACAGC  
GACTCAGACTCAGACAGCGATTACAGACTCGGATAGCGACTCAGACTCAGATAGCGACTCA  
GATTCGGATAGCGACTCAGACTCAGATAGCGATTACAGATTACAGATAGCGATTACAGACTCA  
GACAGTGATTACAGATTACAGACTCAGATAGCGACTCAGATTCTGACAGCGATTACAGACTCA



ACCAATGCTGATGTTGAACAAGTAAAGACAAATGCGATTCAAGGAATACAAGCAATTACA  
 CCAGCTACAAAAGTAAAAACAGATGCAAAAAATGCCATCGATAAAAAGTGCGGAAACGCAA  
 CATAATACGATATTTAATAATAATGATGCGACGCTCGAAGAACAACAAGCAGCACAAACA  
 TTACTTGATCAAGCTGTAGCCACAGCGAAGCAAAAATATTAATGCAGCAGATACGAATCAA  
 GAAGTTGCACAAGCAAAAGATCAGGGCACACAAAATATAGTAGTGATTCAACCGGCAACA  
 CAAGTTAAAACGGATACTCGCAATGTTGTAATGATAAAGCGCGAGAGGGGATAACAAAT  
 ATCAATGCTACAACCTGGCGCGACTCGAGAAGAGAAAAAAGAAGCGATAAATCGTGTCAAT  
 ACACCTAAAAATAGAGCATTAACTGATATTGGTGTGACGCTCTACTACTGCGATGGTCAAT  
 AGTATTAGAGACGATGCAGTCAATCAAATCGGCGCAGTTC AACCCGATGTAACGAAGAAA  
 CAAACTGCTACAGGTGTATTAATGATTTAGCAACTGCTAAAAAGCAAGAAATTAATCAA  
 AACACAAATGCAACAACCTGAAGAAAAGCAAGTGGCTTTAAATCAAGTGGATCAAGAGTTA  
 GCAACGGCAATTAATAATATAAATCAAGCTGATACAAATGCGGAAGTAGATCAAGCGCAA  
 CAATTAGGTACAAAAGCAATTAATGCGATTGAGCCAAATATTGTTAAAAAACCTGCAGCA  
 TTAGCACAAATCAATCAGCATTATAATGCTAAATTAGCTGAAATCAATGCTACACCAGAT  
 GCAACGAATGATGAGAAAAATGCTGCGATCAATACTTTAAATCAAGACAGACAACAAGCT  
 ATTGAAAGTATTAACAAGCTAACACAAATGCAGAAGTAGACCAAGCTGCGACAGTAGCA  
 GAGAATAATATCGATGCTGTTCAAGTTGATGTAGTAAAAAACAAGCAGCGCGAGATAAA  
 ATCACTGCTGAAGTGGCGAAGCGTATTGAAGCGGTTAAACAAACACCTAATGCAACTGAC  
 GAAGAAAAAGCAGGCTGCTGTTAATCAAATCAATCAACTTAAAGATCAAGCAATTAATCAA  
 ATTAATCAAAAACCAACAATGATCAGGTAGACACAACCTACAATCAAGCGGTAAATGCT  
 ATAGATAATGTTGAAGCTGAAGTAGTAATTAACAACAAGGCAATGCAGATATTGAAAA  
 GCTGTTAAAGAAAAGCAACAGCAAATTGATAATAGTCTTGATTCAACAGATAATGAGAAA  
 GAAGTTGCTTACAAGCATTAGCTAAAGAAAAAGAAAAAGCACTGCAGCTATTGACCAA  
 GCTCAAACGAATAGTCAGGTGAATCAAGCAGCAACAATGGTGTATCAGCGATTAATAATT  
 ATTCAACCTGAAACAAAAGTTAAACCAGCTGCACGTGAAAAAATCAATCAAAAAGCGAAT  
 GAATTACGTGCTAAGATTAATCAGGATAAAGAAGCAACAGCAGAAGAAAAGACAAGTAGCA  
 CTAGATAAAATCAATGAATTTGTAATCAAGCCATGACAGATATTACGAATAATAGAACA  
 AATCAACAAGTTGATGATACAAACAGTCAAGCGCTTGATAGCATTGCTTTAGTACGCCCT  
 GACCATATTGTTAGAGCAGCTGCTAGAGATGCAGTTAAGCAACAATATGAAGTCAAAAAG  
 CGCGAAATTGAGCAAGCGGAACATGCGACTGATGAAGAAAAACAAGTTGCTTTAAATCAA  
 TTAGCGAATAATGAAAAACGTGCATTACAAAACATCGATCAAGCAATAGCGAATAATGAT  
 GTGAAACGTGTTGAAACAATGGCATTGCTACACTAAAAGGTGTACAACCTCATATTGTA  
 ATTAAGCCTGAAGCACACAAGCAATAAAAGCAAGTGCAGAAAATCAAGTAGAATCAATA  
 AAAGATACACCACATGCAACAGTTGATGAATTAGATGAAGCGAATCAATTAATTAGCGAC  
 AACTCAAAAACAGCGCAACAAGAAATAGAAAATACAAATCAAGATGCTGCTGTTACTGAT  
 GTTAGAAAATCAACAATCAAGGCAATAGAGCAAAATAAAACCTAAAGTAAGACGTAAACGA  
 GCTGCGCTTGATAGCATTGAAGAAAATAATAAAAATCAACTCGATGCAATCCGAAATACG  
 TTGGATACTACTCAAGATGAAAGAGATGTTGCTATTGATACTTTAAATAAAATTTGTAAT  
 ACAATTAATAATGACATTGCACAAAACAAACGAATGCAGAAAGTGGATCGAACTGAGACT  
 GATGGCAACGACAACATCAAAGTGATTTTACCTAAAGTTCAAGTTAAACCAGCAGCGCGT  
 CAATCTGTTGGTGTAAAAGCCGAAGCTCAAAATGCAC TAATCGATCAAAGCGATTTATCA  
 ACTGAAGAAGAAAGACTAGCTGCTAAAATTTAGTAGAACAAAGCACTTAATCAGGCTATT  
 GATCAGATCAATCATGCAGATAAGACTGCCCAAGTTAATCAAGATAGTATAAATGCTCAA  
 AATATATTTCAAAAATTAACCAGCGACAACAGTTAAAGCAACAGCATTACAACAATTT  
 CAAAATATCGCTACAATAAAATTAATTTAATTAAGCAAAATAACGAAGCGACAGATGAA  
 GAACAAAATATTGCAATAGCACAAGTTGAAAAAGAGTTAAATTAAGCTAAACAACAATTT  
 GCTAGTGCAGTGACTAATGCAGATGTGGCATATTTATTGCATGATGAGAAAAACGAAATTT  
 CGTGAAATCGAACCTGTTATTAACAGAAAAGCGCTCTGCTCGAGAACAATTGACAACATTA  
 TTCAACGATAAAAAACAAGCAATTTGAAGCGAATATTCAAGCAACGGTAGAAGAAAGAAAT  
 AGTATATTAGCACAGTTACAAAATATTTATGACACTGCTATTGGACAAATTTGATCAAGAT  
 CGTAGCAATGCACAAGTTGATAAAACAGCATCATTAATCTACAAACAATACATGATTTA  
 GATGTACATCCTATTA AAAAGCCAGATGCTGAAAAACGATTAATGATGATCTTGACCGC  
 GTCACTGCTTTAGTGCAAAATTAATCGAAAAGTAAGTAATCGTAATAAGGCTGATGCATTA  
 AAAGCTATAACTGCTTTAAAATTAACAATGGATGAAGAAATTA AAAACAGCACGCCTAAT  
 GCTGATGTTGATGCAGTTTTAAAACGATTTAATGTTGCATTAAGCGATATAGAAGCAGTA  
 ATTAAGTAAAAAGAAAATAGCTTACTGCGAATTGATAACATTTGCTCAACAAAATATATGCG  
 AAATTCAAAGCGATCGCAACACCGAACAATTAGCTAAAAGTAAAAAGTATTAATGATCAA  
 TATGTTGCAGATGGCAATAGAATGATTGATGAAGATGCGACATTAATGACATCAACCAA  
 CACACGCAATTCATTGTTGATGAAATTTTAGCAATTAATTAACCAGCTGAAGCGACGAAA  
 GTATCAACAAAAGAAAATTCAGCCAGCTCCAAAAGTTTGTACGCCTATTA AAAAAGAAAG  
 ACACATGAATCGCGCAAAGTTGAAAAAGAACTTCCAAATACAGGTTCTGAAGGAATGGAT



TTACCATTGAAAGAATTTGCACTGATTACAGGTGCGGCTTTGTTAGCTAGAAGACGTACT  
AAAAACGAAAAAGAATCATAA

**SEQ ID NO: 86 Secuencia polinucleotídica**

GAGGAGAATTCAGTACAAGACGTTAAAGATTGCAATACGGATGATGAATTATCAGACAGC  
AATGATCAGTCTAGTGATGAAGAAAAGAATGATGTGATCAATAATAATCAGTCAATAAAC  
ACCGACGATAATAACCAAATAATTAATAAAGAAGAAACGAATAACTACGATGGCATAGAA  
AAACGCTCAGAAGATAGAAACAGAGTCAACAACAATGTAGATGAAAACGAAGCAACATTT  
TTACAAAAGACCCCTCAAGATAATACTCATCTTACAGAAGAAGAGGTAAAAGAATCCCTCA  
TCAGTCGAATCCTCAAATTCATCAATTGATACTGCCAACCAACCATCTCACACAACAATA  
AATAGAGAAGAATCTGTTCAAACAAGTGATAATGTAGAAGATTCACACGTATCAGATTTT  
GCTAACTCTAAAATAAAAAGAGAGTAACACTGAATCTGGTAAAAGAAGAGAATACTATAGAG  
CAACCTAATAAAGTAAAAGAAGATTCAACAACAAGTCAGCCGTCTGGCTATACAAATATA  
GATGAAAAAATTTCAAATCAAGATGAGTTATTAAATTTACCAATAAATGAATATGAAAA  
AAGGCTAGACCAATTATCTACAACATCTGCCAACCATCGATTAAACGTGTAACCGTAAAT  
CAATTAGCGGCGGAACAAGGTTGCAATGTTAATCATTAAATTAAGTTACTGATCAAAGT  
ATTACTGAAGGATATGATGATAGTGAAGGTGTTATTAAGCACATGATGCTGAAAATTA  
ATCTATGATGTAACCTTTGAAGTAGATGATAAGGTGAAATCTGGTGATACGATGACAGTG  
GATATAGATAAGAATACAGTTCCATCAGATTTAACCGATAGCTTTACAATACCAAAAATA  
AAAGATAATCTGGAGAAATCATCGCTACAGGTACTTATGATAACAAAAATAAACAAATC  
ACCTATACTTTTACAGATTATGTAGATAAGTATGAAAAATTAAGCACACCTTAAATTA  
ACGTCATACATTGATAAATCAAAGGTTCCAAATAATAATACCAAGTTAGATGTAGAATAT  
AAAACGGCCCTTTCATCAGTAAATAAAAACAATTACGGTTGAATATCAAAGACCTAACGAA  
AATCGGACTGCTAACCTTCAAAGTATGTTTACAACATAGATACGAAAAATCATAACAGTT  
GAGCAAAACGATTTTATAATTAACCCTCTCGTTATTCAGCCAAGGAAACAATGTAAATATT  
TCAGGGAATGGTGATGAAGGTTCAACAATTATAGACGATAGCACAATAATTAAGTTTAT  
AAGGTTGGAGATAATCAAATTTACCAGATAGTAACAGAATTTATGATTACAGTGAATAT  
GAAGATGTCACAAATGATGATTATGCCAATTAGGAAATAATAATGATGTGAATATTAAT  
TTTGGTAATATAGATTCACCATATATTTAAAGTTATTAGTAAATATGACCTAATAAG  
GATGATTACACGACTATACAGCAAACTGTGACAATGCAGACGACTATAAATGAGTATACT  
GGTGAGTTTAGAACAGCATCCTATGATAATAACAATTGCTTTCTCTACAAGTTCAGGTCAA  
GGACAAGGTGACTGCCTCCTGAAAAAATTTATAAATCGGAGATTACGTATGGGAAGAT  
GTAGATAAAGATGGTATTTCAAATACAAATGATAATGAAAAACCGCTTAGTAATGTATTG  
GTAACCTTTGACGTATCCTGATGGAACCTTCAAATCAGTCAGAACAGATGAAGATGGGAAA  
TATCAATTTGATGGATTGAAAAACGGATTGACTTATAAATTAACATTCGAAACACCTGAA  
GGATATACGCCGACGCTTAAACATTCAGGAACAATCCTGCACTAGACTCAGAAGGTAAT  
TCTGTATGGGTAACATAATTAATGGACAAGACGATATGACGATGATAGTGGATTTTATCAA  
ACACCTAAATACAGCTTAGGGAATATGTATGGTATGACACTAATAAAGATGGTATTCAA  
GGTGATGATGAAAAAGGAATCTCTGGAGTTAAAGTGACGTTAAAAGATGAAAAACGGAAAT  
ATCAATTTAGTACAACACTACAACCGATGAAAATGGAAAGTATCAATTTGATAATTTAAGATG  
GGTAAATATATTGTTCAATTTGATAAACCTTTCAGGTATGACTCAAACAACAACAGATTCT  
GGTGATGATGACGAACAGGATGCTGATGGGAAGAAGTTCAATGTAACAATTACTGATCAT  
GATGACTTTAGTATAGATAACGGATACTATGATGACGAA

**SEQ ID NO: 88 Secuencia polinucleotídica**

ATGATTAACAGGGATAATAAAAAGGCAATAACAAAAAGGGTATGATTTCAAATCGCTTAAACAATTTTCGATTAGAAA  
GTATACTGTAGGAACTGCATCGATTTTAGTAGGTACGACATTTGATTTTGGTCTAGGGAAACCAAGAAGCTAAAGCTGCTG  
AAAAACTAGTACAGAAAAATGCGAACAAGATGATGCAACGACTAGTGATAATAAAGAAGTAGTGTCCGAAACTGAAAAAT  
AATTCGACAACAGAAAAATGATTCAACAATCCAAATTAAGAAAAGAAACAATACTGATTCAACAACCAAGCTTAAAGAAGA  
ATCAACTACATCAGTACTCAACAACAGCAAAAATACCGTTACAGCTACAACGAACTAAGCCCTCAAACATTTGAAAAAG  
AAAAATGTTAAACCTTCAACTGATAAACTGCGACAGAAGATACATCTGTTATTTAGAAGAGAAGAAAGCACCATAATTA  
ACAATAACGATGTAACACTACAAAACCATCTACAAGTGAATTCAAAACAAAACCACTACACCTCAAGAAATCTACAATAAT  
TGAAAATTCACAACCGCAACCAACGCTTCAAAGTAGACAATCAAGTTACAGATGCAACTAATCCAAAAGAACCCGATTA  
ATGTGTCAAAGAAAGAACTTAAAAATAATCTGAGAAATTAAGAAGTATGTTAGAAATGATAACAATACAGATCGTTCA  
ACTAAACAGTTGCTACAGCTCCAACAAGTGTGCAACAAAACGATTAATGCGAAAAATGCGTTTTGCAAGTTGCACAACC  
AGCAGCAGTTGCTTCAAATAATGTAATGACTTAATTACAGTTACGAAACAGACGATCAAAGTTGGCGATGGTAAAGATA  
ATGTGGCAGCAGCGCATGACGGTAAAGATATGAAATATGATACAGAGTTTACAATTCACATAAAGTCAAAAAGGCGAT  
ACAATGACGATTAATATGATAAAGAAATGTAATTCCTTCGGATTTAACAGATAAAAAATGATCCTATCGATATTAAGTATCC  
ATCAGGAGAGGTCATTGCCAAAGGAACATTTGATAAAGCGACTAAGCAATCACATATACATTTACAGATTTATGTAGATA  
AATATGAAGATAATAAAGCACGTTTAACTTTATACTCATATATTGATAAAGCAAGCAGTACCTAATGAAACTAGTTTGAAT  
TTAACGTTTGCACACAGCAGGTAAAGAAACTAGCCAAAACGTTTCTGTTGATTAACAAGACCAATGGTTTCAATGGTGATTC  
AAACATTCAAATCTATCTTTACAAGTTAGATGAAAACAACAACAACTATTGAACAACAATAATTAAGTTAATCTTTGAAAA  
AAACAGCAACTAACACTAAAGTTGATATAGCTGGTAGTCAAGTAGATGATTATGGAAATATTAAGTAACTAGGAAATGGTAGT

ACCATTATTGACC AAAATACAGAAATAAAAGTTTATAAAGTTAACCCCTAATCAACAATTGCCTCAAAGTAATAGAATCTA  
 TGATTTTGTAGTCAATA CGAAGATGTAAACAAGTCAATTTTGATAATAAAAAATCATTAGTAATATGTAGCAACATTGGATT  
 TTGGTGATATTAATTCAGCCTATATTATCAAAGTTGTTAGTAAATATACACCTACATCAGATGGCGAAGTATGATATTGGCT  
 CAAGGTACTAGTATGAGAACAACCTGATAAATATGGTTATTATAATTATGCAGGATATTCAAACCTTCATCGTAACTTCTAA  
 TGACTGCGCGGTGGCGACGGTACTGTTAAACCTGAAGAAAAGTTATACAAAATTTGGTGACTATGTATGGGAAGACGGTTG  
 ATAAGACGGGTGCCAAGGTACAGATTGGAAGAAAAGCCAATGGCAAAACGGTTTTAGTTACATTAACCTTACCCGGACGGT  
 ACTACAAAATCAGTAAGAACAGATGCTAACCGGTCAATTATGMAATTCCGGTGGTTTGAAGAAGCGGAGAAACTTATACAGTTAA  
 ATTCGAAAACGCCAGCTGGATATCTTCCAACAAAAGTAAATGGAAACAACCTGATGGTGAAAAAGACTCAAATGGTAGTTCTA  
 TAACTGTTAAAATTAATGGTAAAGATGATATGTCTTTAGACACTGGTTTTTATAAAGAACCTAAAATAAATCTTTGGTGAC  
 TATGTATGGGAAGATACAAAATAAAGATGGTATCCAAGATGCTAATGAACCTGGTATCAAAGATGTTAAGGTTACATTA  
 AGATAGTACTGGAAAAGTTATTGGTACAACCTACTACTGATGCCTCGGGTAAATATAAATTTACAGATTTAGATAATGGTA  
 ACTATACAGTAGAATTTGAAACACCAGCAGGTTACACGCCAACGGTTAAAATACTACAGCTGAAGATAAAGATTTCTAAT  
 GGTTTAACCAACAACAGGTGTCATTAAGATGCAGATAATATGACATTAGACAGTGGTTTCTATAAAAACCCAAAATACAG  
 TTTAGGTGATTATGTTTGGTACGACAGTAAATAAGACGGTAAACAAGATTCAACTGAAAAAGGTATCAAAGATGTTAAJG  
 TTACTTTTATAAATGAAAAAGGGCGAAGTAAATGGAAACAACCTAAAACAGATGAAAAATGGTAAATATCGTTTCGATAAATTA  
 GATAGCGGTAAATACAAAGTTATTTTTGAAAAGCCTGCTGGCTTAAACACAACAGTTACAAATACAACCTGAAGATGATAA  
 AGATGCCGATGGTGGCGAAGTTGACGTAACAATTACGGATCATGATGATTTCACTACTGATAACCGGATACTTCGAAGAAG  
 ATACATCAGACAGTGTTCAGACTCAGACAGTGTTCAGACTCAGACAGCGACTCAGATTCCAGACAGTGTTCAGACTCA  
 GATAGCGATTTCAGATTCCAGACAGCGACTCAGACTCAGATAGCGACTCAGACTCAGACAGCGACTCAGACTCAGATAGCGA  
 CTCAGATTCCGACAGCGATTTCAGACTCAGATAGCGACTCAGACTCAGACAGTGTTCAGATTCCAGACAGTGTTCAGACT  
 CAGACAGTGTTCAGACTCAGATAGCGACTCAGACTCAGACAGTGTTCAGACTCAGACAGCGATTTCAGATTCCAGATAGC  
 GACTCAGATTCCGACAGTGTTCAGACTCAGATAGCGACTCAGATTCCAGACAGCGACTCAGACTCAGATAGCGACTCAGA  
 CTCAGACAGTGTTCAGACTCAGATAGCGATTCCGACTCGGATGACAGGAAAACATACACCTGTTAAAACCAATGAGTACTA  
 CTAAGACCATCAACAATAAGCAAAAAGCAATTAACAGAAACAGGTAGTGAATAAACCGCTCAAATAACCGCAACGTTATTT  
 GGTGGATTATTTGCAGCATTAGGTTCAATTATGTTATTTCCGGTCTCGCAAAAAACAAAACAATAA

**SEQ ID NO: 90 Secuencia polinucleotídica**

ATGCTAAA CAGAGAAAAATAAACCGCAATAACAAGGAAAGGCATGGTATCCAATCGATTAAATAAATTTTCGATTAGAAA  
 GTACACAGTGGGAACAGCATCAATTTTGTAGGTACAACATTAATTTTGGTCTGGGAACCAAGAAGCAAAGGCTGCAG  
 AAAGTACTAATAAAGAAATGAAACGAAGCGCAACTTCAGCAAGTGATAATCAATCGAGTGATAAAGTTGATATGCAGCAA  
 CTAATCAAGAAGACAATACTAAAAATGATAATCAAAAAGAAATGGTATCATCTCAAGTAAATGAAAAGACTCAAATGG  
 GMAATAAATAAGAAAAAGAAAGTGTACAATCTACCCTGGAAAATAAAGTTGAAAGTTTCAACTGCCAAAATCAGATGAGC  
 AAGCTTCAACAAAATCTACGAATGAAGATTTAAACACTAAACAACCTATAAGTAAATCAAGAAGCGTTACAACCTGATTG  
 CAAGGAATAAATCAGTGGTAAATGTTCAACCAACTAATGAGGAAAAAACAAGAGGTAGATGCCAAAACCTGAATCAACTAC  
 ATTAAGTCTAAAAGGTGATGCTATCAAGAGTAATGATGAAAACCTCTTGTGATAACAATAGTAATTCMAATAAGAAATA  
 ATGCAGATATCATTTTCCAAAAGTACAGCACCTAAACGTTTGAATACAAGAATGCGTATAGCAGCAGTACAGCCATCA  
 TCAACAGAGGCTAAAATATGTTAATGATTAAATCAGATCAAATACAACATTAACCTGCTGTTGATGCAGATAAAAACAATA  
 AATCGTACCAGCCAAAGATTATTTATCATTAATAACAACAATAATCAAGTTGATGACAAAAGTTAAATCAGGTGATTATTTCA  
 CAATTAATACTCAGATACAGTACAAGTATATGGATTGAATCCGGAAGATATTAATAATTTGGTGATATTAAGATCCA  
 AATAATGGTGAACAATTCGAGCTGCAAAAACATGATACTGCAAAATAATTTAATACATATACATTTACAGATTATGTTGA  
 TCGATTAAATCTGTACAAAATGGGAATTAATTAATTCATTTATATGGATGCTGATACAATTCCTGTTAGTAAAACAGTAG  
 TTGATGTTAATGTTACGATAGGTAATACACAACAAAACAACCTGCTAACATTCAAATCCAGATTTATGTTGTTAAAGTAG  
 AAAAATCAATGGATCAGCGTTCACTGAAACAGTTCACATGTTGGMAATAAAGAAAATCCAGGTTACTATAAACAAC  
 GATTATGTAATCCATCCGAAAATCTTTAACAAATGCCAAACTAAAAGTTCAAGCTTACCCTCAAGTTATCCTAATA  
 ATATCGGGCAAAATAAATAAAGATGTAACAGATATAAATAATATCAAGTTCTAAAGGTTATACATTAATAAAGGATAC  
 GATGTGAATACTAAAGAGCTTACAGATGTAACAATCAATACCTGCAAGAAAATACATATGGCGACAACAATAGCGCTGT  
 TATGATTTTGGAAATGCAGATTCCTGCTTATGTTGTAATGGTAAATACAATAATCCAAATACAAATAGCGAAAGCCCAA  
 CACTGTTCAAATGGCTACTTTATCTTCAACAGGTAATAAATCCGTTTCTACTGGCAATGCTTTAGGATTTACTAATAAC  
 CAAAGTGGCGAGCTGGTCAAGAAGTATATAAATTTGGTAACTACGTATGGGAAGATACTAATAAAAACCGTGTTCAGGA  
 ATTAGGAGAAAAAGCGTGGCAATGTAACCTGTAACCTGATTTGATAAATAACAATAACAAGTAGGAGAAAGCAGTTA  
 CTAAGAAGATGGGTCATACTTGATTCCAACTTACCTAATGGAGATTACCGTGTAGAAATTTCAAACCTTACAAAAGGT  
 TTAGAAGTAAACCCCTTCAAACAAGGTAATAACGAAGAATTAGATCAAACCGGCTTATCTTCAGTTTATACAGTTAATGG  
 CAAAGATAACTTATCTGCAGACTTAGGATTTTACAACCTAAATACAACCTTAGGTGACTATGCTGGGAAGATACAATA  
 AAAATGGTATCCAAGACCAAGATGAAAAGGTATATCTGGCGTAACGGTAACATTAAGAAGTGAAAAACGGTAAACGTTA  
 AAAACAGTTACAACAGACGCTGATGGCAAAATAAATTTA CTGATTAGATAATGGTAAATTAAGAAGTTGAATTTACTAC  
 ACCAGAAGGCTATACACCGACTACAGTAACATCTGGTAGCGACATGAAAAGACTCTAATGGTTTAAACAAACAGGTTG  
 TTATTAATGGTCTGATAACATGACATTAGATAGTGGATTCTACAAAACCCAAAATAAATTTAGGTAATTTATGTTAGG  
 GAAGATACAATAAAGATGGTAAGCAGGATTCAACTGAAAAAGGTAATTTCCAGGCGTAAACAGTTACATTTGAAAATGA  
 CGGTGAAGTTTTACAAAACAATAAACAGATAAAGATGGTAAATCAATTTACTGGATTAGAAAATGGAACCTTATAAAG  
 TTGAATTCGAAACACCATCAGGTTACACACCAACAACAAGTAGGTTCCAGGAACGATGAAGGTATAGATTCAAAATGGTACA  
 TCAACAACAGGTTGCTAATAAAGATAAAGATAACGATACTATTGACTCTGGTTTCTACAAAACCGACTTACAACCTTAGGTGA  
 CTATGTATGGGAAGTACAATAAAAACCGTGTTCAGATAAAGATGAAAAGGGCATTTCCAGGTGAACAGTTACGTTAA  
 AAGATGAAAACGCAAAAGTTTTAAAAACAGTTACAACAGATGAAAATGGTAAATATCAATTCAGTATTAAAACATGGA  
 ACTTATAAAGTTGAATTCGAGACCACTCAGGTTATACACCAACTCAGTAACTTCTGGMAATGATACTGAAAAGAAATTC  
 TAATGGTTTAAACAACAACAGGTTGCTAATAAAGATGCAGATAAATGACATTAGACAGTGGTTTCTATAAAAACCCAAAAT  
 ATAGTTTGTAGTATTATGTTGGTACGACAGTAAATAAAGACGGCAACAAGATTCAACTGAAAAAGGTATCAAAGATGTT  
 AAAAGTTACTTTAATAAATGAAAAGGGCGAAGTAAATGGAAACAACCTAAAACAGATGAAAATGGTAAATACTGCTTTGATAA  
 TTTAGATGCGGTAAATAACAAGTTATTTTTGAAAAGCCTGCTGGCTTAAACAACAACAGTTACAATAACAACCTGAAGATG  
 ATAAAGATGCAGATGGTGGCGAAGTTGACGTAACAATTACGGATCATGATGATTTCACTTGTATAACGGATACTTCGAA  
 GAAGATACATCAGACAGCGATTTCAGACTCAGATAGTGTACTCAGACAGCGACTCAGACTCAGACAGCGACTTCAGACTCAGA  
 CAGTGTTCAGATTCCAGACAGCGACTCAGATTCCAGATAGCGACTCAGATTCCGACAGCGATTTCAGACTCAGATAGCGACT  
 CAGATTCCAGATAGCGATTTCAGACTCAGACAGCGACTCAGATTCCAGATAGCGATTCCGACTCAGACAGCGATTTCAGACTCA  
 GATAGCGACTCAGACTCAGACAGCGACTCAGATTCCAGATAGCGATTCCGACTCAGATAGCGACTCAGATTCCAGACAGCGA



TTCAGACTCAGATAGCGACTCAGATTCAGACAGCGATTCCAGACTCAGATAGCGACTCAGACTCAGACAGTGTTCAGATT  
 CAGACAGCGACTCAGACTCAGATAGCGACTCAGATTCGGACAGCGACTCAGACTCTGATAGCGACTCAGACTCAGACAGT  
 GATTCAGACAGCGATTCCAGACTCGGATGCAGGAAAACATACACTGTAAACCAATGAGTACTACTAAAGACCATCACA  
 TAAAGCAAAAGCATTACCAGAAAACAGGTAGTGAAAAAACCAGCTCAAATAACGCAACGTTATTTGGTGGATTATTTGCAG  
 CATTAGGTTTATTATTGTTATTCGGTCGCAAAAAACAAAATAA

**SEQ ID NO: 92 Secuencia polinucleotídica**

ATGGCTAAATATCGAGGGAAACCGTTTCAATTATATGTAAAGTTATCGTGTTCGACAATGATGGCGACAAGTATCATTTT  
 AACGAATATCTTGCCGTACGATGCCAAGCTGCATCTGAAAAGGATACTGAAATTACAAAAGAGATAATTATCTAAGCAAG  
 ATTTATTAGACAAAGTTGACAAGGCAATTCGTCAAAATGAGCAATTAACACAGTTATCGGCTTCATCTAAAGAACATTAT  
 AAAGCACAACATAAATGAAGCGAAAAACAGCATCGCAATAGATGAAATCATAAAACGAGCTAATGAGTGGATAGCAAAGA  
 CAATAAAGTTCTCACACTGAAATGAACGGTCAAAGTGATATAGACAGTAAATAGATCAATTGCTTAAAGATTTAAATG  
 AGGTTTCTTCAAATGTTGATAGGGTCAACAAAGTGGCGAGGACGATCTTAAATGCAATGAAAAATGATATGTCACAAACG  
 GCTACAACAAAACATGGAGAAAAGATGATAAAAATGATGAAGCAATGGTAAATAAGGCGTTAGAAGACCTAGACCATT  
 GAATCAGCAAAATACCAAAATCGAAAGATGCATCGAAAGATACATCGGAAGATCCAGCAGTGTCTACAACAGATAAATATC  
 ATGAAGTAGCTAAAACGCCAAATTAATGATGGTCTGGACATGTTGTGTTAAATAAATTCCTTCAAATGAAGAGAATCAA  
 AGCCATAGTAATCGACTCACTGATAAATTACAAGGAAGCGATAAATTAATCATGCTATGATTGAAAAATTAGCTAAAAG  
 TAATGCCCTCAACGCAACATTACACATATCATAAACTGAATACGTTACAATCTTTAGATCAACGTATTGCAAAATACGCAAC  
 TTCTTAAATCAAATCAGACTTAATGAGCGAAGTAAATAAGACGAAAGAGCGTATAAAAAGTCAACGAAATATTATT  
 TTGGAAGAACTTGACACTGATGATATAAAGTATGCTACACAAAGCATTTTAGAAAGTATATTTAATAAAGACGAGGC  
 AGTTAAATTTCAAAGATATACGTGTTGATGGTAAACAGATCAACAAATTCAGATCAAAATTAAGTCAATTTGATC  
 AATTATCTCTGACAACGAGTATGATTTATTAACGTCATTGATGATCAATACAAGATAAGTTCGATTTGATTTCTCAA  
 ATTTTCAAACGAAATTAGGAAAAGCTGAAGCAGATAAATGGCTAAAGATTGGACGAAATAAAGGATTATCAAATCGCA  
 AATCGTTGACCAATTTGAAGAAACATTTGATCAACTGGCGACACGCTTTCAGATGATATATTAAGCAATTTGAAATA  
 ATGCCAAAGATAAAAAACAAGCAATTTGAAACGATTTTAGCAACACGATATAGAAAGACAAAAGGCAAAATTAAGTGCAGAT  
 TTAATTAATAAATAGAAAACAGATCAAATAAATTTTAAATTTAGTTAAATCGGCAATTTGATGGTAAAGCGGATGATTT  
 ATTGAATTTACAAAAGAGACTCAATCAACGAAAAAAGATATAGATTATTTTATCACCAATAGTAAATCGTCCAAGTT  
 TACTAGATCGATTGAATAAAAAATGGGAAAACGACAGATTTAAATAAGTTAGCAAATTTAATGAATCAAGGATCAGATTTA  
 TTAGACAGTATTTCCAGATATACCCACACCAAGCCAGAAAAGACGTTAACACTTGGTAAAGGTAATGGATTGTTAAGTGG  
 ATTATTAATGCTGATGGTAAATGATCTTTGCCTAAAGCGGGGAAACGATAAAAGAACATTGGTTGCCGATATCTGTAA  
 TTGTTGGTCAATGGGTGACTAATGATTTGGTTATCACGACGCAATAAGTTGAAAAATAAAGCATAA

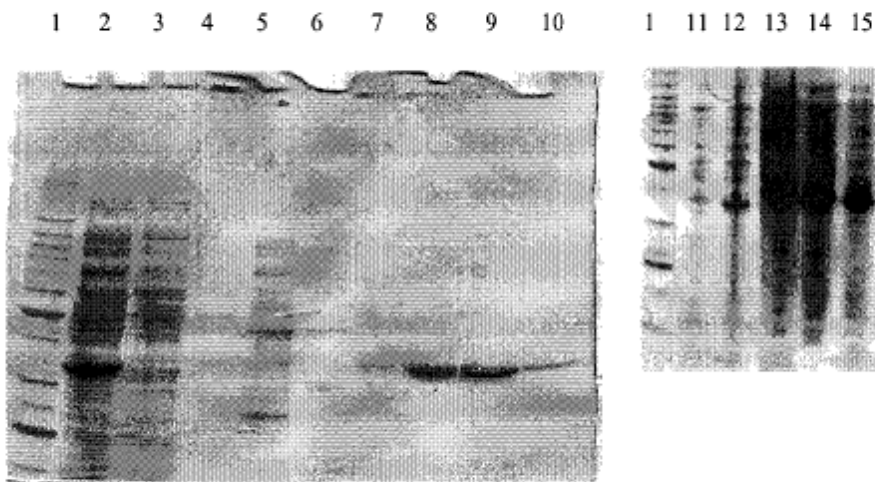
**SEQ ID NO: 94 Secuencia polinucleotídica**

ATGAAAAAATTAGCAACAGTAGGTTCTTTAATTGTAACAAGCACTTTAGTATTCTCAAGTAT  
 GCCTTTTCAAATGCGCATGCCGACACAACCTTCAATGAATGTGTGCAATAAACAAAGCCAAA  
 ATGTACAAAATCATCGTCTTATGGCGGAGTAGTACCACAAGGAATGACGCAAGCACAAATAT  
 ACTGAATTAGAGAAAGCTTTACCCCAATTAAGCGCTGGCAGTAATATGCAAGACTATAATAT  
 GAAATTTGATGATGCGACGCAAAATATTGCTGATAAATACAATGTGATAATTACAACATAATG  
 TAGGGGTATTTAAACCACATGCTGTTAGAGATATGAATGGCCATGCGTTACCTTTAACAAAA  
 GATGGCAATTTTTATCAAACGAATGTAGATGCAAAATGGTGTAAATCATGGTGGTAGTGAAT  
 GGTGCAAAATAAAACAGGTCATATGAGTCAACAAGGCCATATGAATCAGAACACACACATGA  
 ACCAACAGCCACACATGCAACAAGGTCATATGCAATCATCAAACCATCAAATGATGAGTCCA  
 AAAGCAAATATGCATTCATCAAATCATCAAATGAACCAAAGTAACAAAAAAGTTTACCAGC  
 TGCTGGTGAAGTATGACATCAAGTATCTTACTGCAAGTATTGCCGCACTACTATTAGTAT  
 CTGGGTTATTCTTAGCATTTAGACGACGTTCAACAAATAAATAA

Figura 3

Purificación de la toxina alfa

A



B

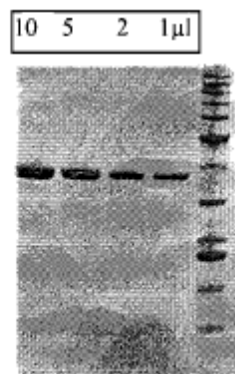
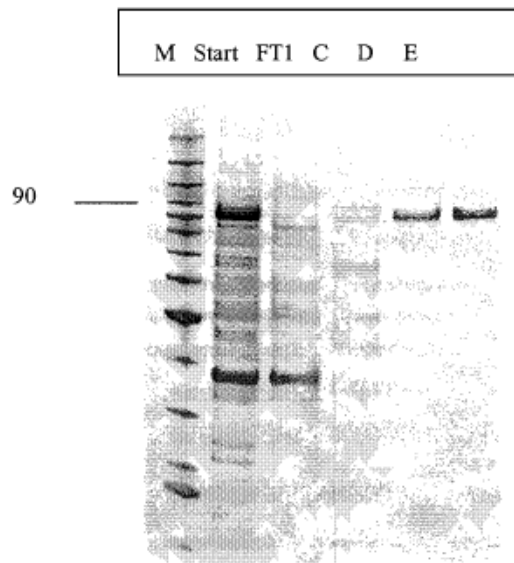


Figura 4

Purificación de SdrC

A



B

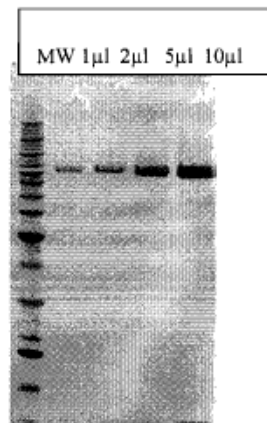


Figura 5

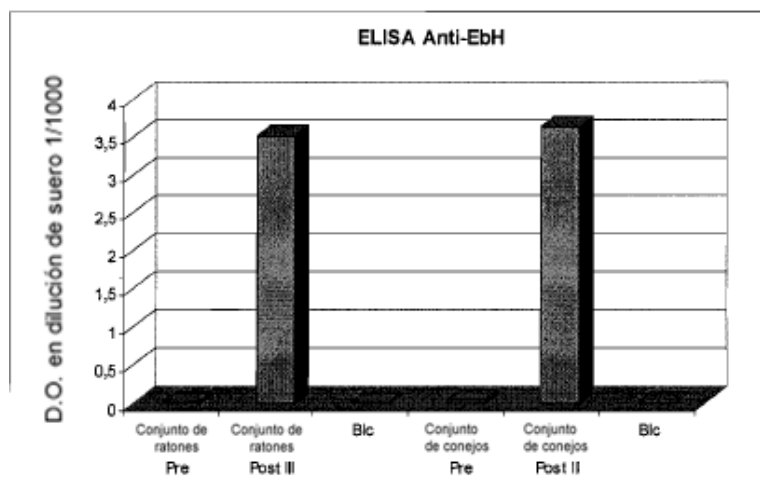
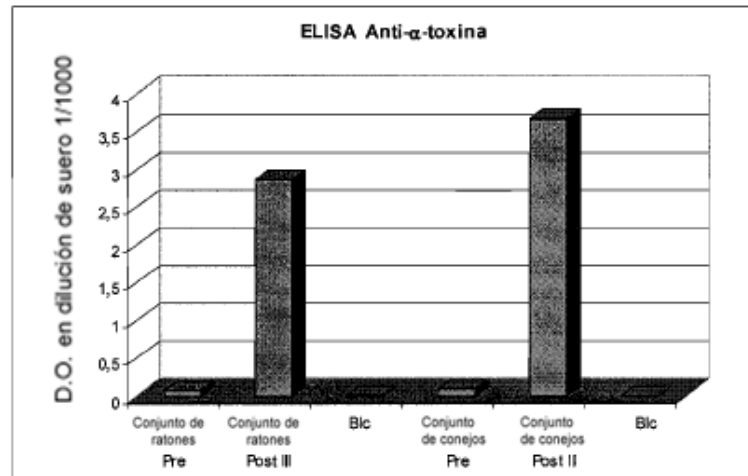
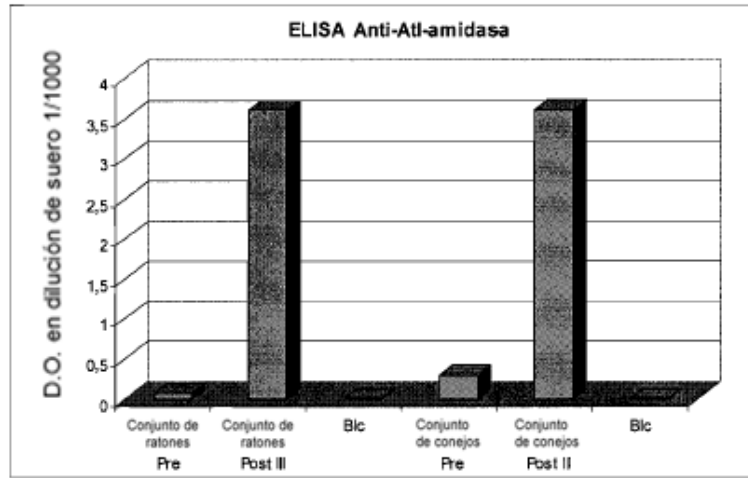


Figura 5

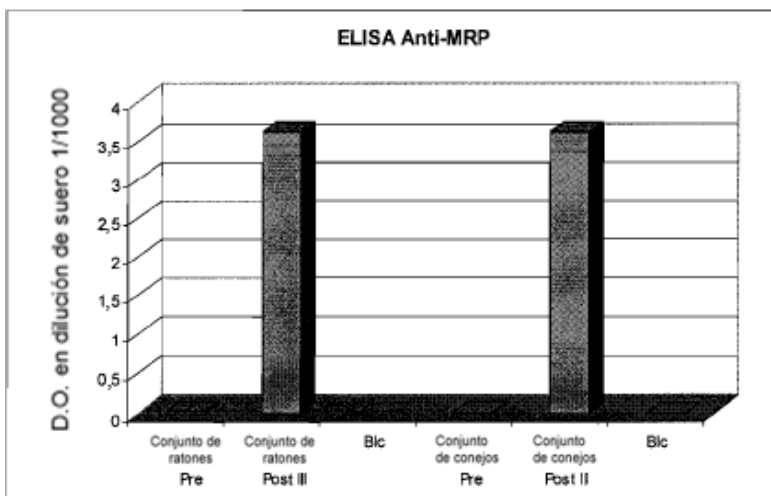
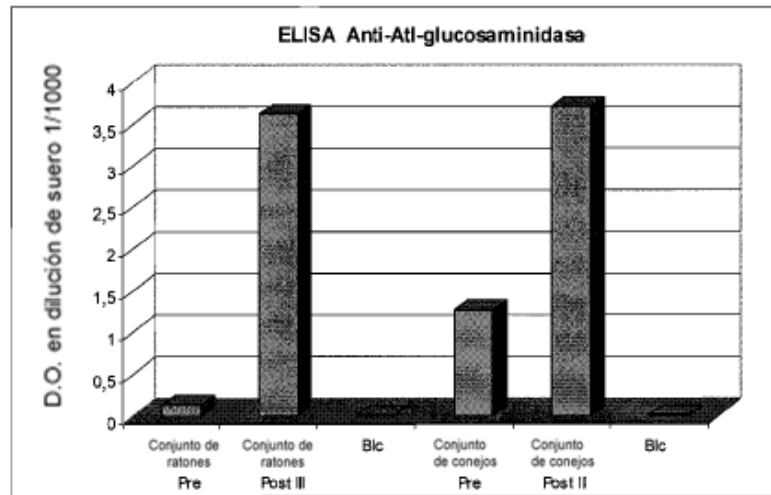
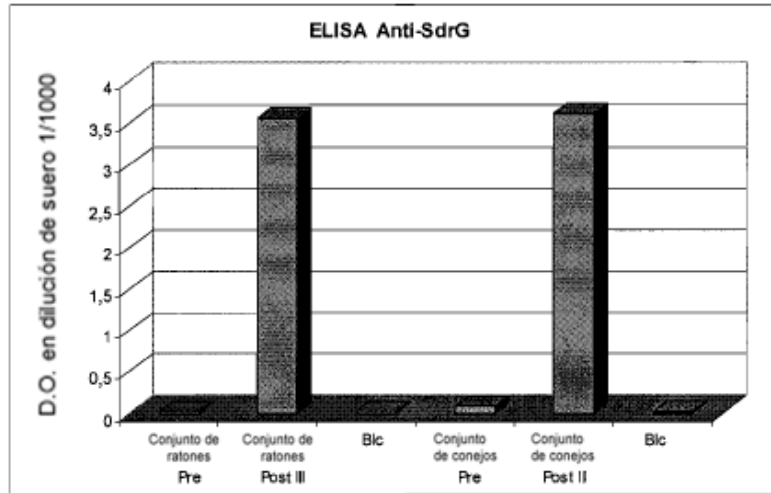


Figura 5

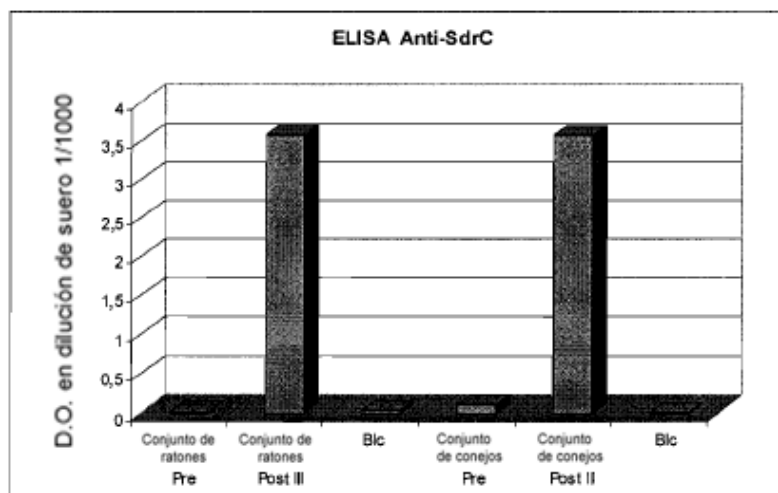
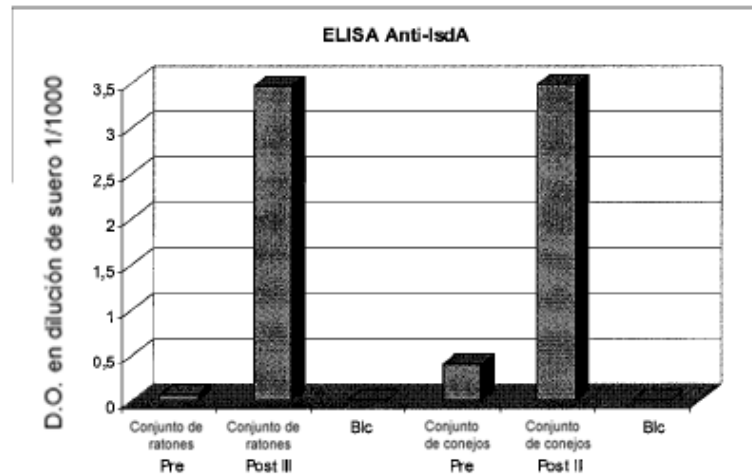
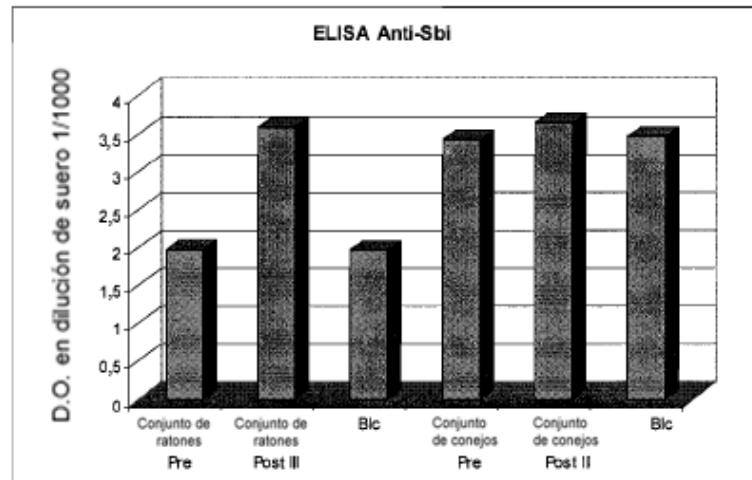


Figura 5

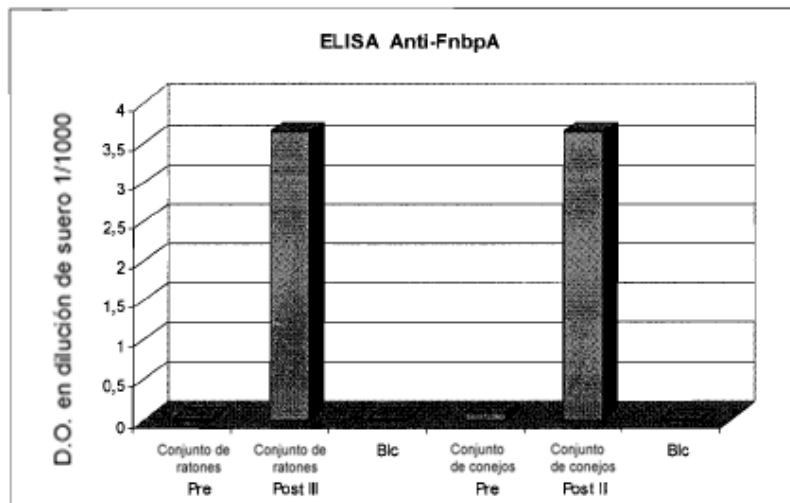
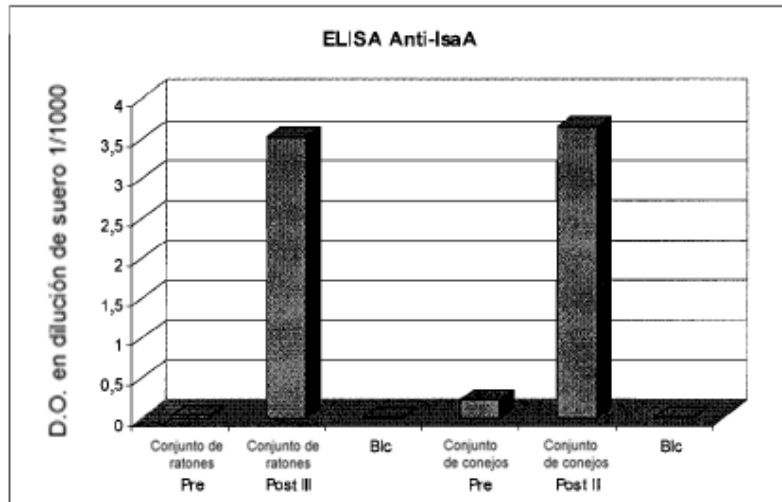
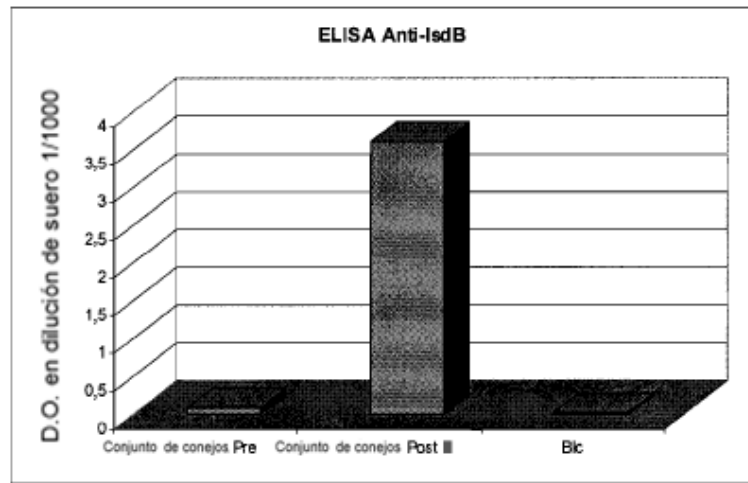


Figura 5

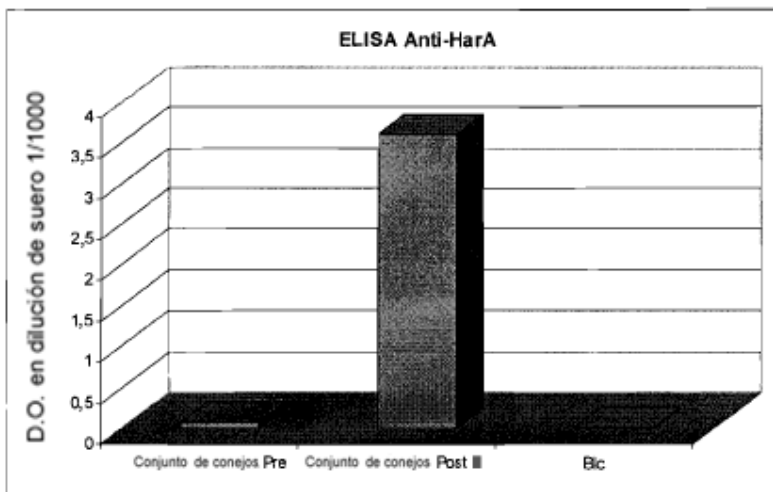
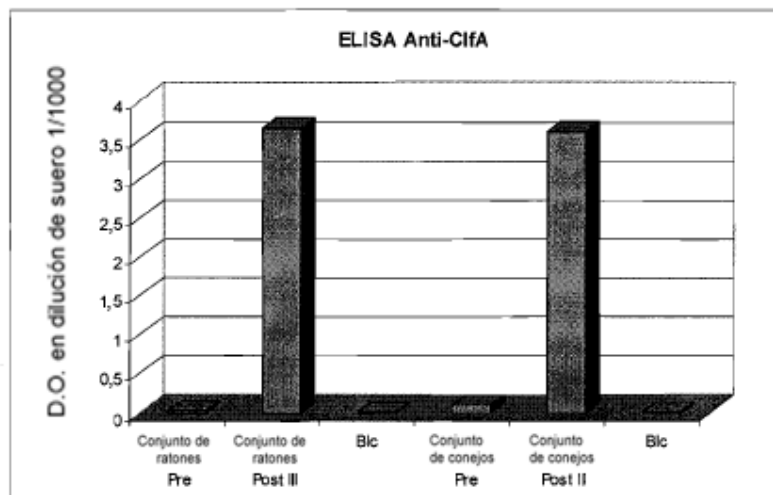
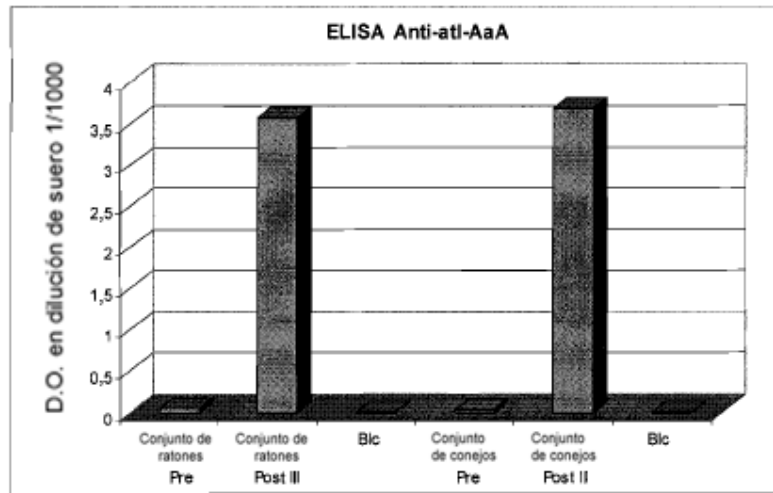




Figura 6

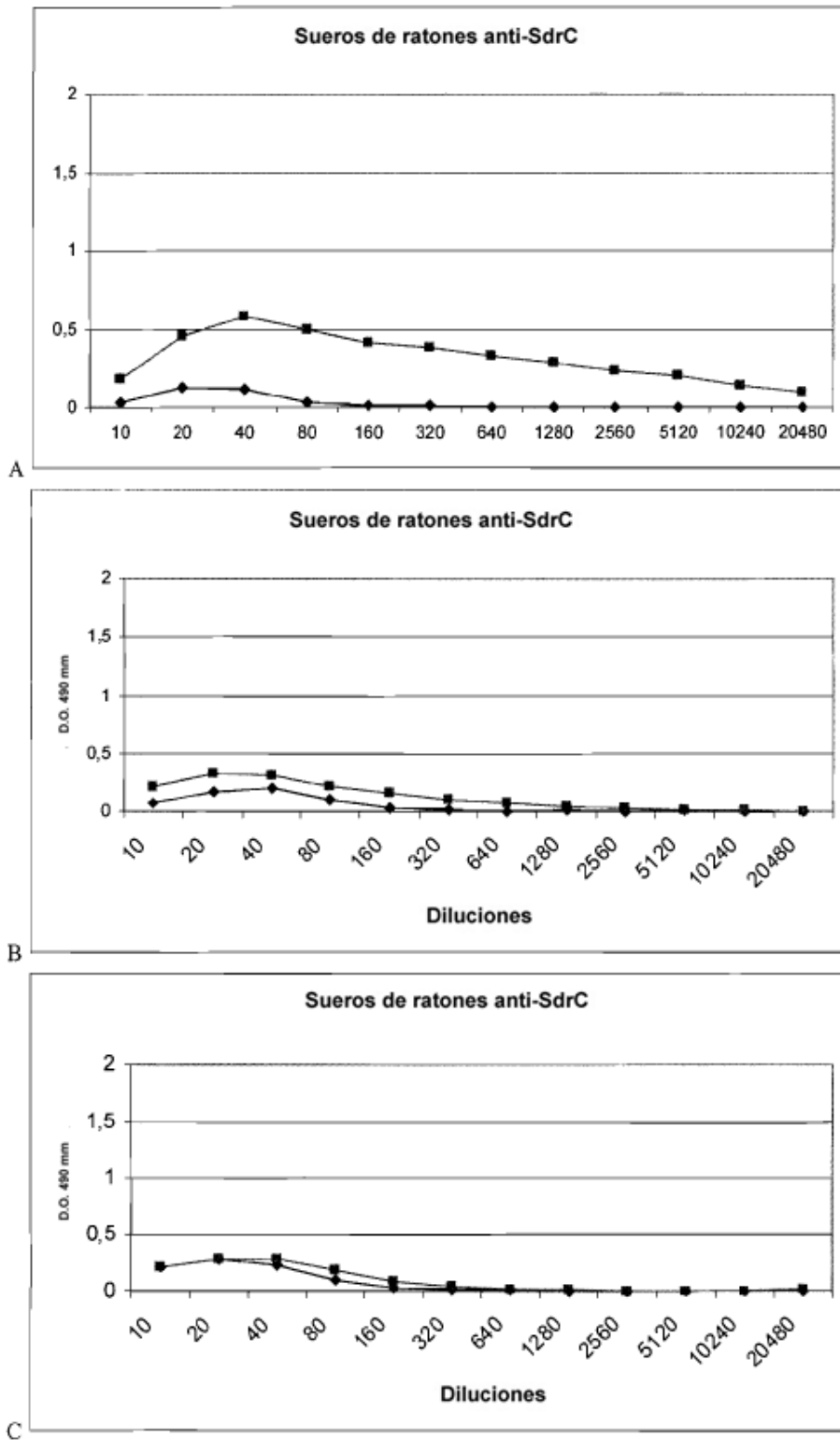


Figura 6

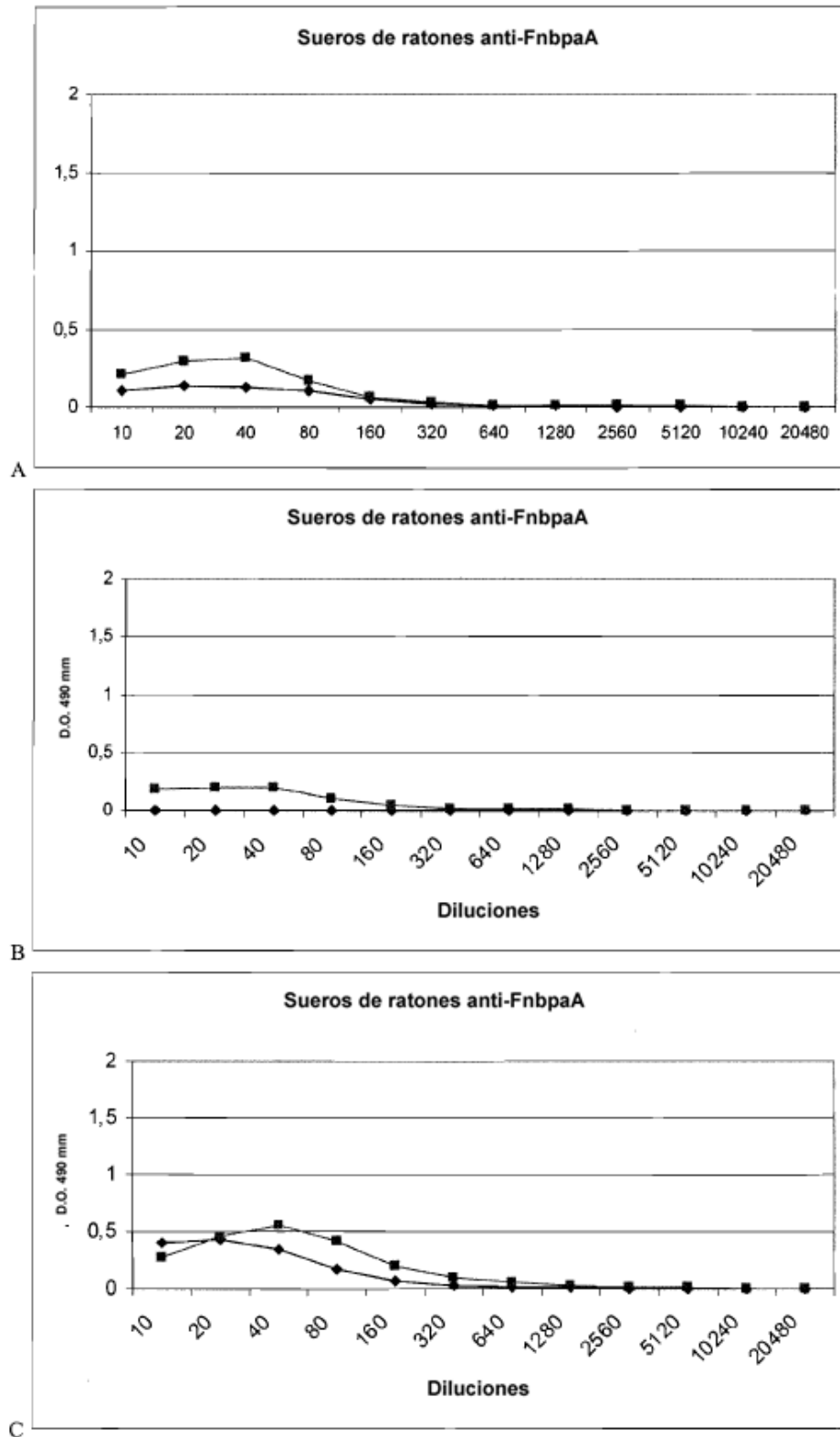


Figura 6

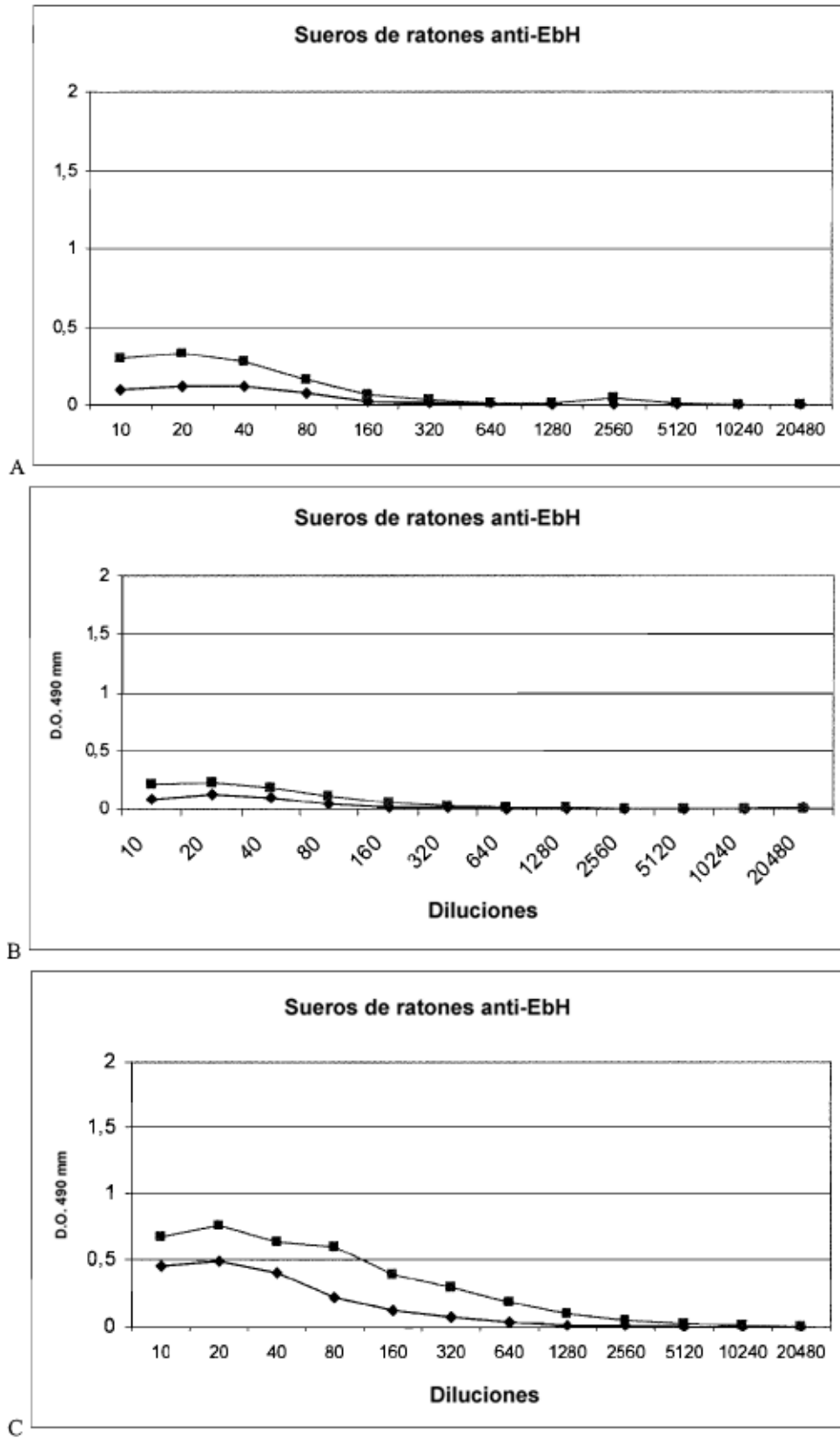


Figura 6

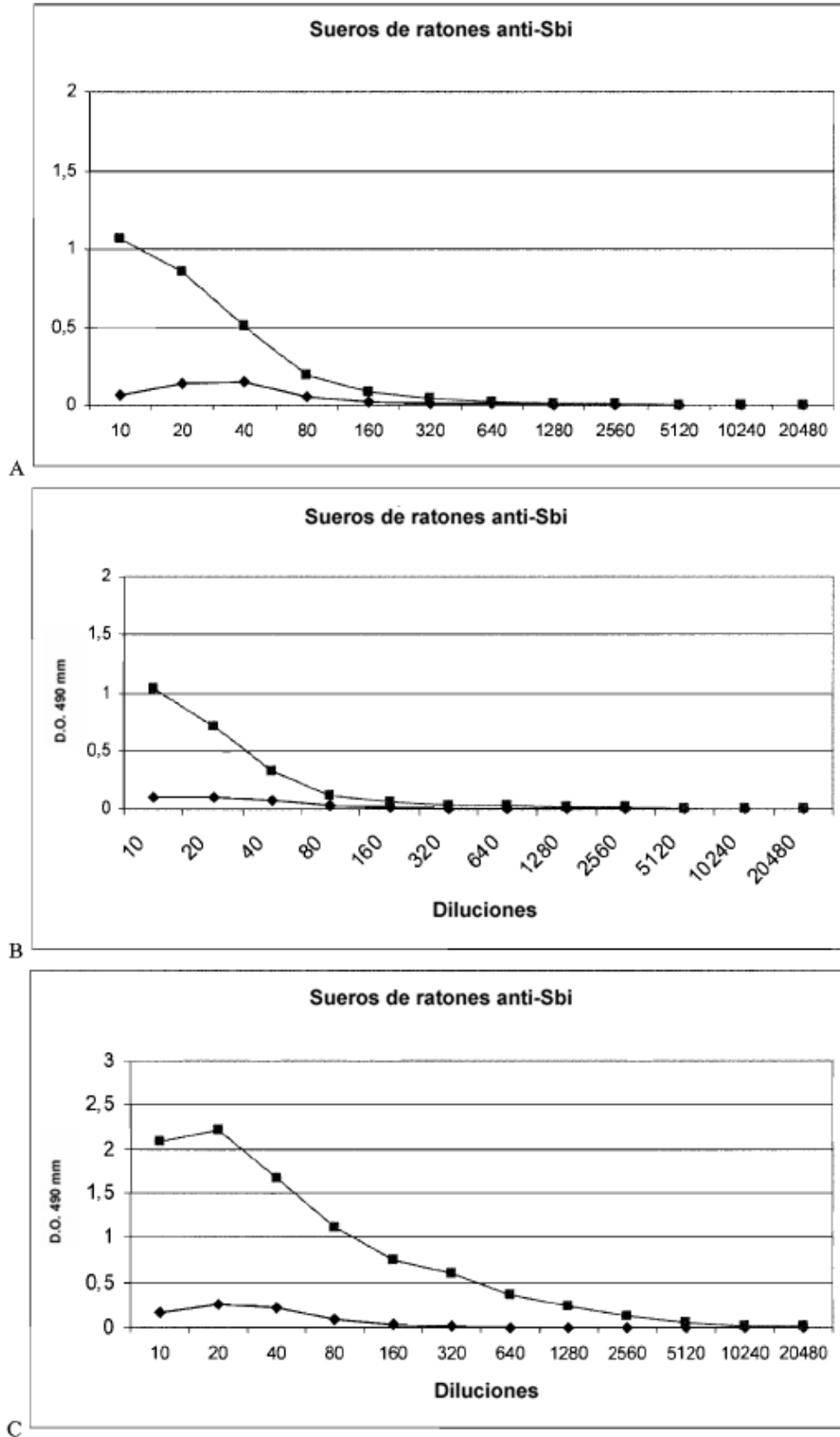


Figura 6

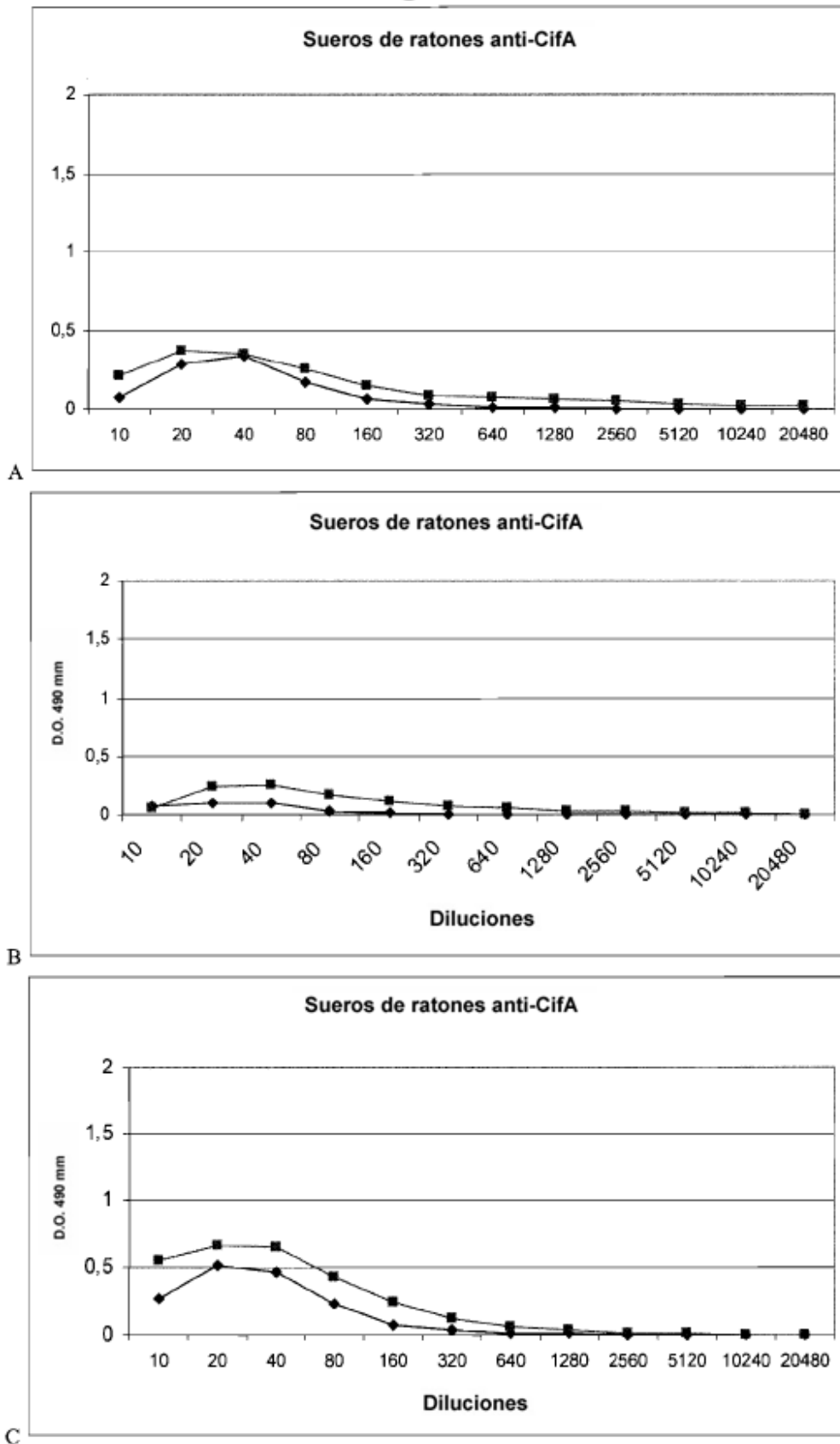


Figura 7

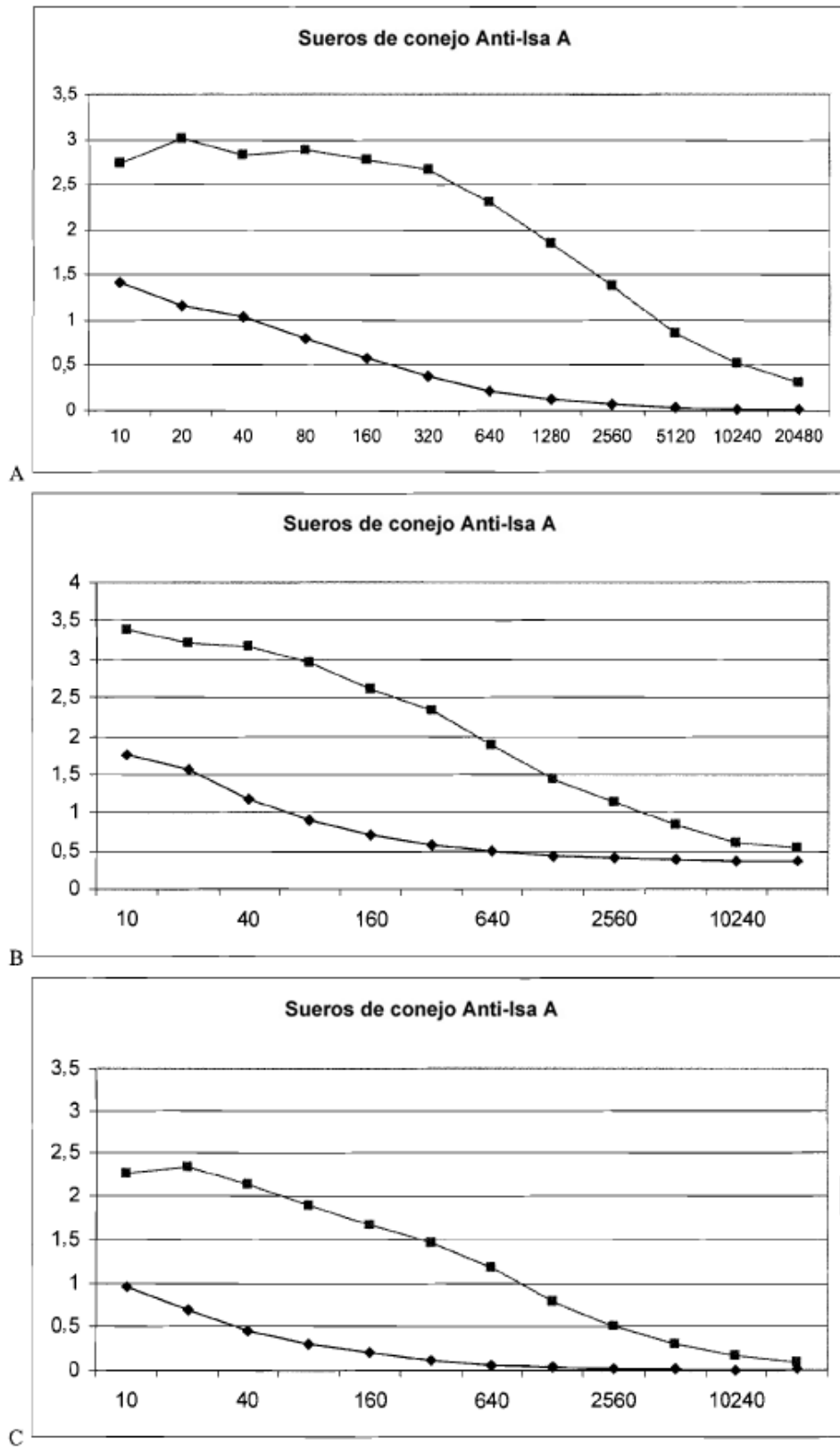


Figura 7

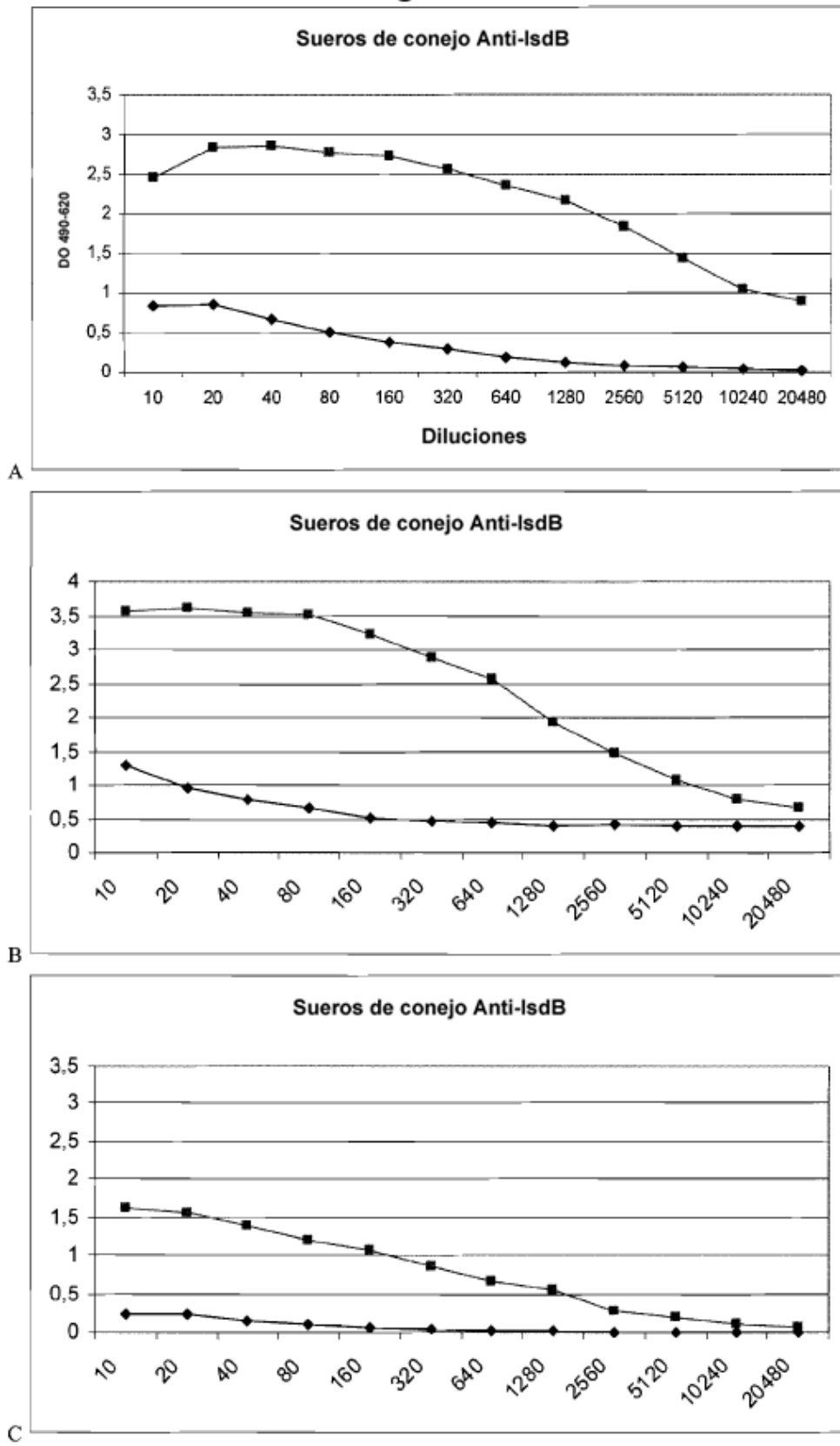
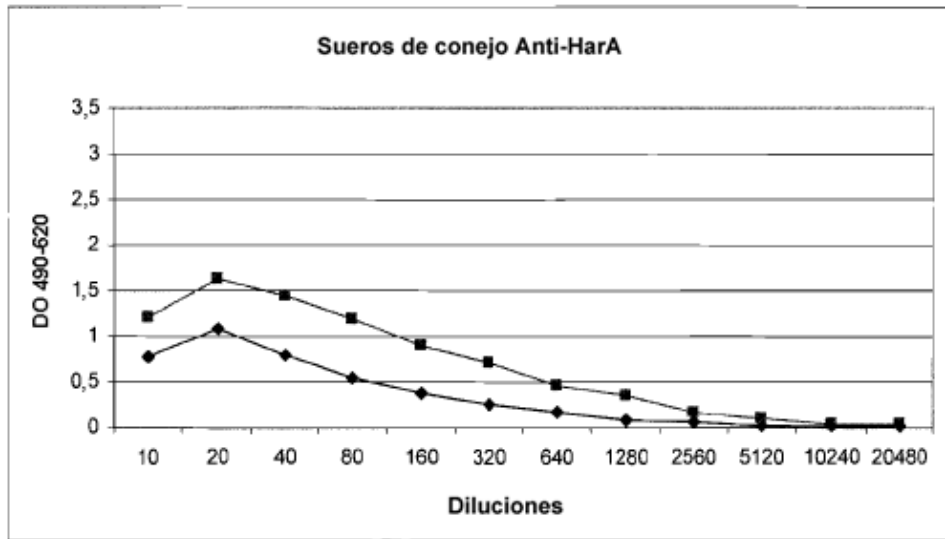
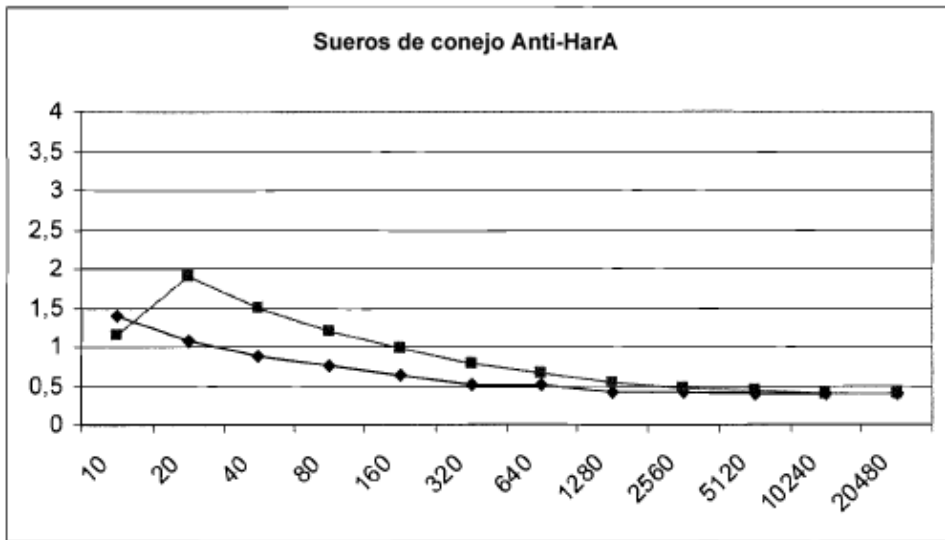




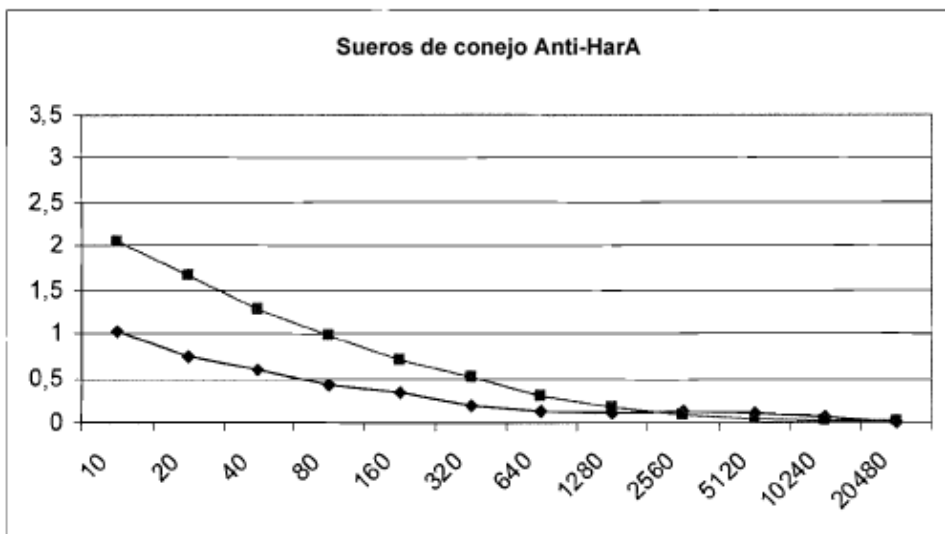
Figura 7



A



B



C

Figura 7

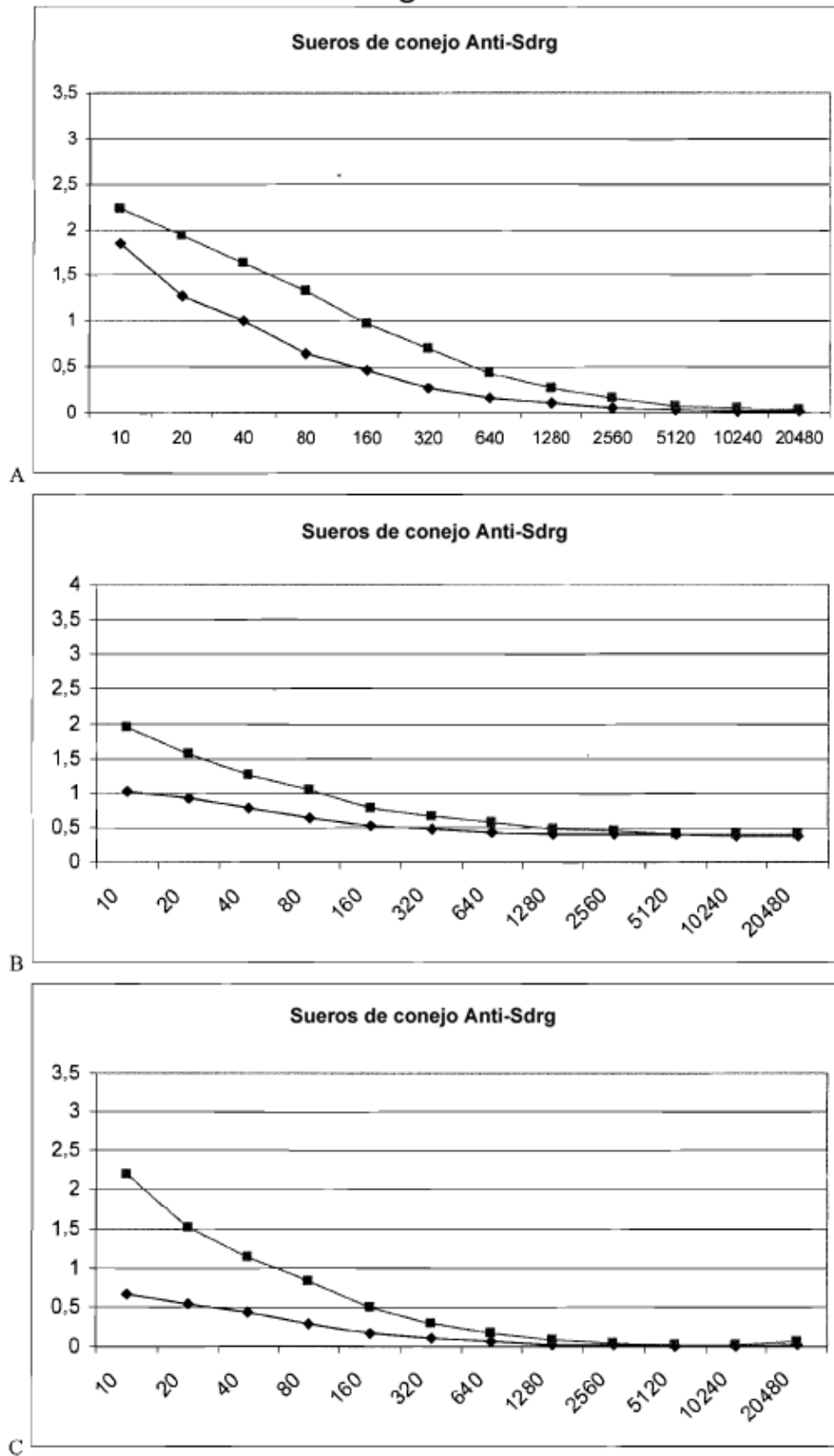


Figura 7

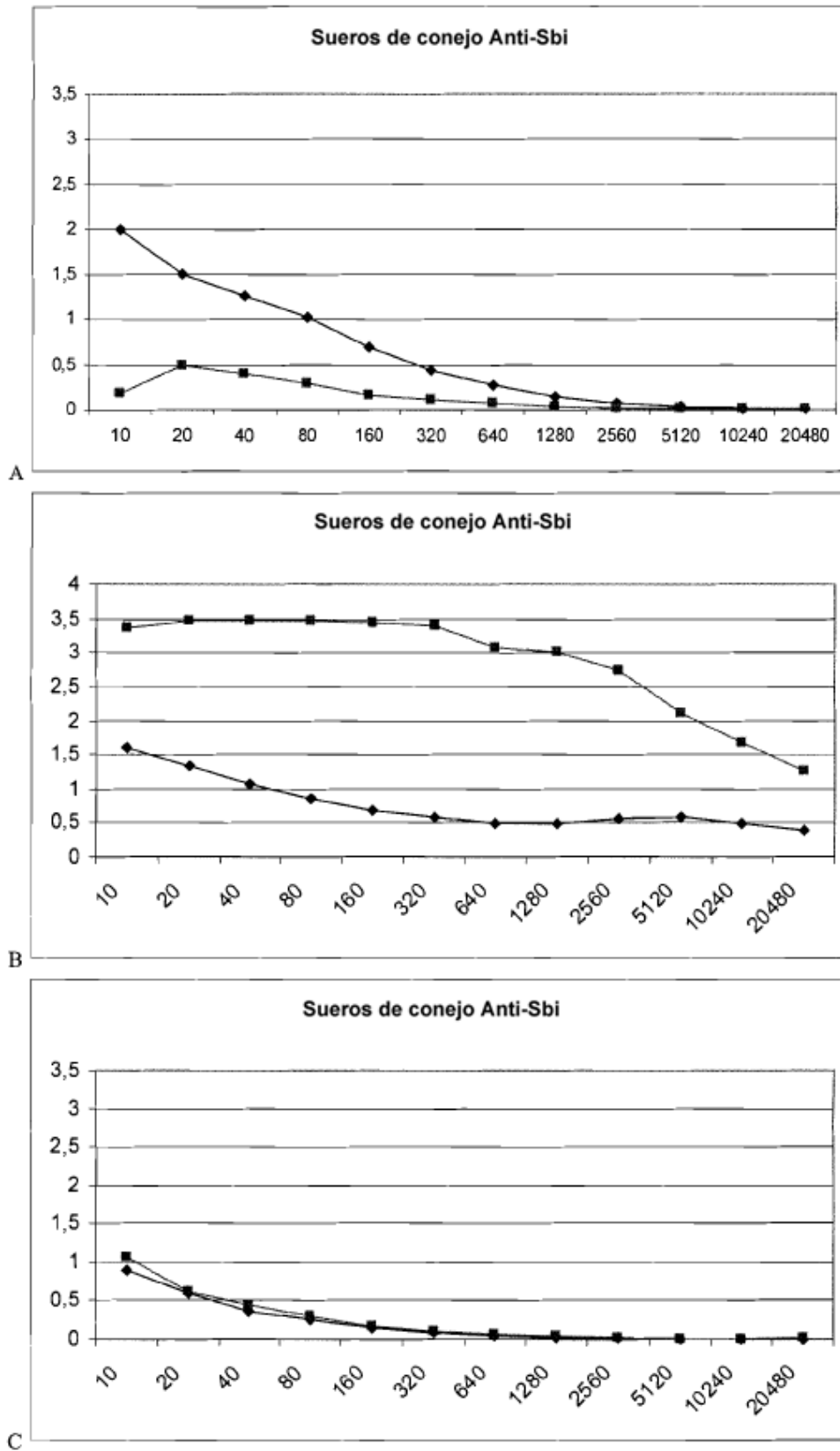


Figura 7

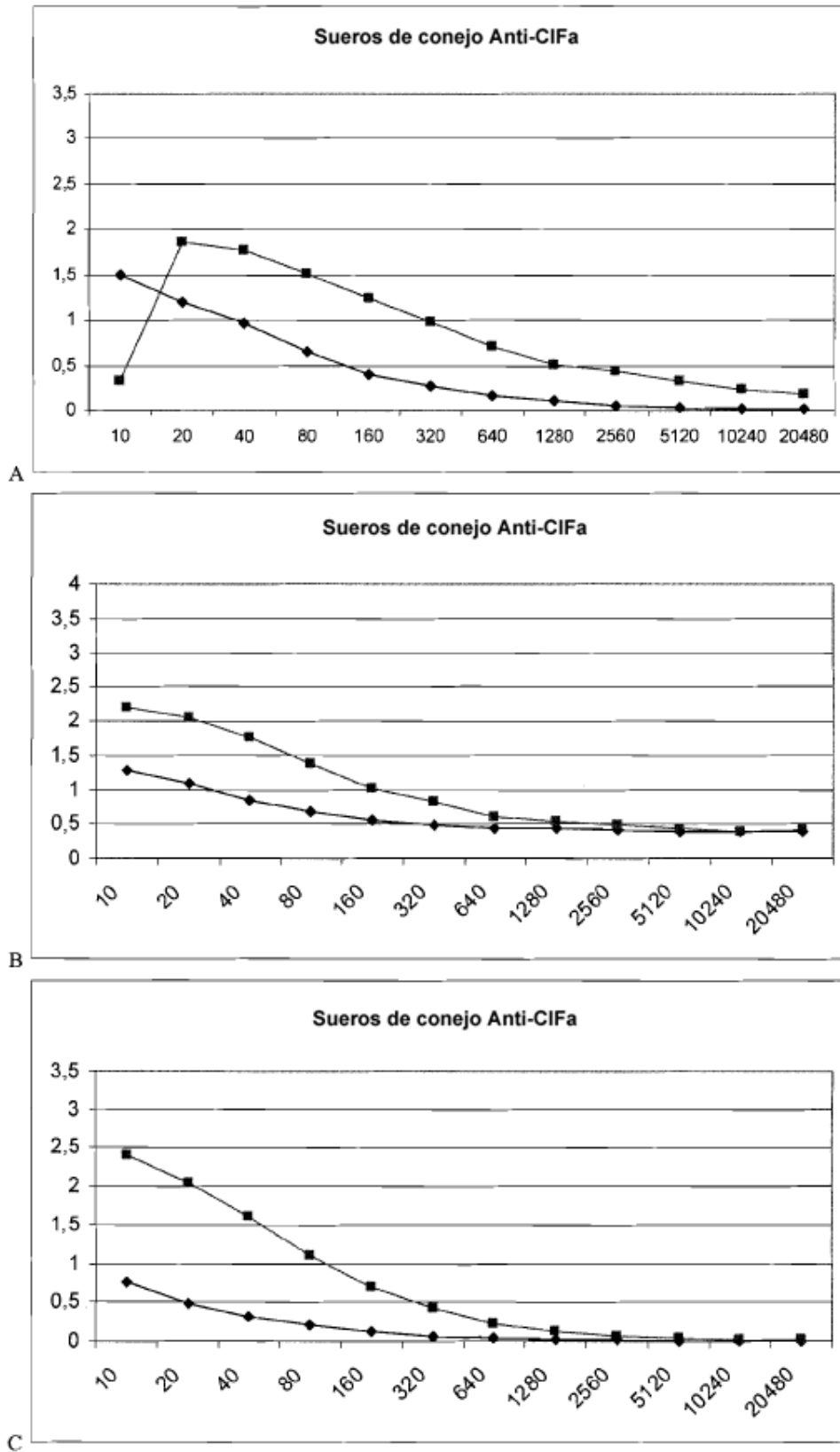


Figura 7

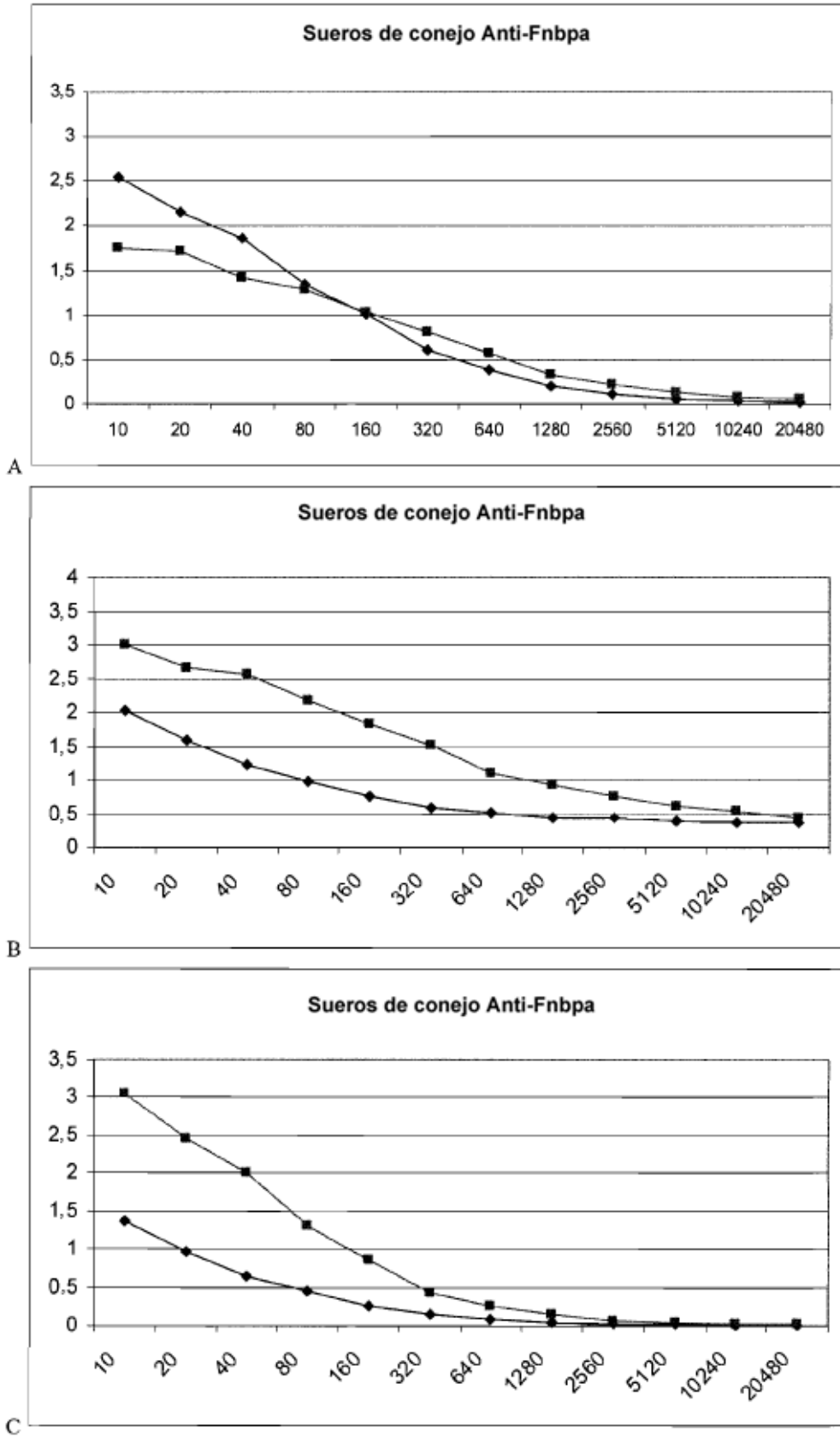


Figura 7

