

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 667 209**

51 Int. Cl.:

A61K 48/00 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

C12N 15/86 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2014 PCT/US2014/024119**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014 WO14159546**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2014 E 14775545 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.02.2018 EP 2968612**

54 Título: **Genes del receptor-1 de VEGF soluble modificado y vectores para terapia génica**

30 Prioridad:

14.03.2013 US 201361782450 P

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

10.05.2018

73 Titular/es:

**ASKLEPIOS BIOPHARMACEUTICAL, INC.
(100.0%)
45 N. Chatham Pkwy
Chapel Hill, NC 27517, US**

72 Inventor/es:

SAMULSKI, RICHARD, J.

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 667 209 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

Genes del receptor-1 de VEGF soluble modificado y vectores para terapia génica

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

10 La invención se refiere a genes del receptor-1 de VEGF soluble modificado (también conocido como sFlt1), vectores de ácido nucleico que incluyen los genes modificados, cápsidas víricas optimizadas que incluyen los genes modificados, los genes modificados para su uso en los métodos de tratamiento de enfermedades relacionadas con neovascularización ocular, tal como degeneración macular.

15 Análisis de la técnica relacionada

Las causas principales de pérdida importante de visión y ceguera son trastornos relacionados con el ojo donde la vasculatura del ojo se ve dañada o está insuficientemente regulada. Las enfermedades relacionadas con el ojo que comprenden un aspecto de neovascularización son muchas e incluyen, por ejemplo, degeneración macular relacionada con la edad exudativa, retinopatía diabética, neovascularización de la córnea, neovascularización coroidea, glaucoma neovascular, ciclitis, enfermedad de Hippel-Lindau, retinopatía del prematuro, pterigión, histoplasmosis, neovascularización del iris, edema macular, neovascularización asociada con glaucoma y similares.

20 El daño de la retina, es decir, el desprendimiento de retina, desgarros de la retina o degeneración retiniana, están conectados directamente con la pérdida de visión. Una causa común de desprendimiento de retina, desgarros de la retina y degeneración retiniana es neovascularización anómala, que está incontrolada, de diversos tejidos oculares.

Se ha descubierto que el factor del endotelio vascular (VEGF) es un factor estimulador principal para neovascularización de la retina. Es improbable que sea el único factor estimulador, pero es, no obstante, el factor clave implicado. El VEGF está regulado por aumento por hipoxia y sus niveles están aumentados en la retina y el cuerpo vítreo de pacientes o animales de laboratorio con retinopatías isquémicas. Además, la expresión aumentada de VEGF en fotorreceptores de la retina estimula la neovascularización en la retina y los antagonistas de VEGF inhiben la neovascularización de la retina o el iris en modelos animales. Por ejemplo, Lai C.-M. *et al.*, Molecular therapy, 2005; vol. 12 (4), 659:668, informó de que la expresión de una forma soluble del receptor de VEGF Flt1 (sFlt1) está asociada con la regresión de neovascularización en los ojos de animales tratados.

30 Para muchos trastornos relacionados con el ojo, actualmente no hay opciones terapéuticas eficaces disponibles. La fotocoagulación láser implica administrar quemaduras láser a diversas áreas del ojo y se usa en el tratamiento de muchos trastornos ligados a neovascularización. El tratamiento láser no garantiza que se atenúe la pérdida de visión. De hecho, muchos pacientes afectados con degeneración macular relacionada con la edad finalmente experimentan pérdida importante de visión a pesar del tratamiento. Otras opciones de tratamiento para trastornos relacionados con el ojo incluyen termoterapia, radioterapia, cirugía, por ejemplo, translocación macular, eliminación de tejido ocular en exceso, tratamiento con fármacos y similares. Sin embargo, en la mayoría de los casos, todas las opciones de tratamiento disponibles tienen efecto terapéutico limitado, requieren procedimientos costosos repetidos, y/o están asociadas con efectos secundarios peligrosos.

45 Dada la prevalencia de los trastornos relacionados con el ojo, sigue existiendo una necesidad de un tratamiento profiláctico y terapéutico eficaz de trastornos relacionados con el ojo. Por consiguiente, la invención proporciona métodos para conseguir un efecto beneficioso en el ojo, tal como inhibición o reducción de la angiogénesis o prevención de la pérdida de células fotorreceptoras. Esta y otras ventajas de la invención llegarán a ser evidentes a partir de la descripción detallada proporcionada en este documento.

50 Sumario de la invención

La presente invención proporciona un vector para su uso en un método para tratar la neovascularización ocular, que comprende suministrar a células diana en el ojo de un sujeto que necesita tratamiento, el vector, que comprende una secuencia promotora unida de forma funcional con una secuencia polinucleotídica que codifica un producto génico antiangiogénesis, donde el producto génico antiangiogénesis se expresa en las células diana, para su uso por lo tanto en el tratamiento de neovascularización ocular en el sujeto.

60 Las células son preferiblemente células de la retina, más preferiblemente células epiteliales pigmentadas de la retina, y el vector se suministra preferiblemente a las células diana mediante inyección subretiniana directa.

La presente invención proporciona genes del receptor-1 del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) (sFlt1), vectores de ácido nucleico que incluyen los genes modificados, cápsidas víricas optimizadas que incluyen los genes modificados y los genes modificados para su uso en métodos, para el tratamiento de enfermedades causadas por neovascularización ocular, tal como degeneración macular.

En un primer aspecto, la invención se refiere a un gen de sFlt1 optimizado para su uso en el tratamiento de un trastorno ocular que causa neovascularización en un sujeto humano, donde el gen optimizado se ha modificado para aumentar las secuencias de CG y reducir los motivos en cis respecto a un gen de tipo silvestre, donde el gen optimizado se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2 y 8.

5 En un segundo aspecto, la invención se refiere a un vector vírico que comprende el gen optimizado del primer aspecto.

10 En un tercer aspecto, la invención se refiere a un proceso para expresar un péptido sFlt1 optimizado que comprende:

transfectar una célula con polinucleótido que codifica el péptido sFlt1 optimizado para producir una célula hospedadora transformada, donde el polinucleótido que codifica el gen de sFlt1 optimizado se ha modificado para aumentar las secuencias de CG y reducir los motivos en cis respecto al gen de tipo silvestre, donde el polinucleótido que codifica el gen de sFlt1 optimizado se ha seleccionado del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2 y 8; y
15 mantener la célula hospedadora transformada en condiciones biológicas suficientes para la expresión del péptido.

Un cuarto aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una mezcla de:
un ácido nucleico aislado o purificado que comprende la secuencia de:
SEQ ID NO: 2, 8 o un complemento de las mismas; y
20 un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto alternativo, la presente invención proporciona un vector de expresión que comprende un polinucleótido que codifica un gen de sFlt1 optimizado o fragmento del mismo. En una realización, el vector de expresión es un vector vírico AVV que incluye la secuencia de AAV1, AAV2 (SEQ ID NO: 22), AAV3, AAV4, AAV5,
25 AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, AAV12 o variantes quiméricas de las mismas tales como la variante AAV2 cápsida 2.5 (SEQ ID NO. 10). Otras secuencias modificadas son la secuencia nucleotídica de cápsida AAV 1.1 modificada donde el resto de aminoácido 265 está eliminado (SEQ ID NO: 12), la secuencia nucleotídica de cápsida AAV 6.1 modificada donde el resto de aminoácido 265 está eliminado (SEQ ID NO: 14), la secuencia nucleotídica de cápsida AAV 6.3.1 modificada donde el resto de aminoácidos 265 está eliminado y el resto de aminoácido 531 está cambiado de Lys a Glu (SEQ ID NO: 15). La secuencia nucleotídica de la cápsida AAV 1 de tipo silvestre se muestra en (SEQ ID NO: 11) y la secuencia nucleotídica de la cápsida AAV 6 de tipo silvestre se
30 expone en (SEQ ID NO: 13).

También se divulga una células hospedadora recombinante transfectada con un polinucleótido que codifica un péptido sFlt1 optimizado de la presente invención y seleccionado de una cualquiera de las SEQ ID NO: 2 a 8.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada, dibujos y reivindicaciones.

40 **Breve descripción de las figuras**

La figura 1 muestra las secuencias de ocho secuencias de sFlt1 optimizadas, que son, SEQ ID NO: 1 (sFLT-orf sin optimizar), SEQ ID NO: 2 (sFLT-OPT-2 GeneDesign); SEQ ID NO: 3 (sFLT-OPT-3 Genewiz); SEQ ID NO: 4 (sFLT-OPT-4 DNA2.0); SEQ ID NO: 5 (sFLT-OPT-5 Geneart); SEQ ID NO: 6 (sFLT-OPT-6 IDT); SEQ ID NO: 7 (sFLT-OPT-7 BlueHeron); SEQ ID NO: 8 (sFLT-OPT8 Genescript); SEQ ID NO: 9 (consenso)
45

La figura 2 muestra el aumento de GC de las secuencias de sFlt1 optimizadas respecto a las no optimizadas.

50 La figura 3 muestra la secuencia de nucleótidos del vector AAV 2.5 quimérico (SEQ ID NO: 10).

La figura 4 muestra la secuencia de nucleótidos de la cápsida AAV 1 de tipo silvestre (SEQ ID NO: 11).

55 La figura 5 muestra la secuencia de nucleótidos de la cápsida AAV 1.1 modificada donde el resto de aminoácido 265 está eliminado (SEQ ID NO: 12).

La figura 6 muestra la secuencia de nucleótidos de la cápsida AAV 6 de tipo silvestre (SEQ ID NO: 13).

60 La figura 7 muestra la secuencia de nucleótidos de la cápsida AAV 6.1 modificada donde el resto de aminoácido 265 está eliminado (SEQ ID NO: 14).

La figura 8 muestra la secuencia de nucleótidos de la cápsida AAV 6.3.1 modificada donde el resto de aminoácido 265 está eliminado y el resto de aminoácido 531 está cambiado de Lys a Glu (SEQ ID NO: 15).

65 La figura 9 muestra las secuencias de vectores, que son los nucleótidos 738 a 1634 de las secuencias definidas en las figuras 4 a 8, respectivamente, SEQ ID NO: 16 (AAV1c de tipo silvestre), SEQ ID NO: 17 (AAVc1.1/265 del); SEQ ID NO: 18 (AAV6c de tipo silvestre); SEQ ID NO: 19 (AAV6c.1/265del); y SEQ ID NO: 20

(AAV6c.1/265del/K531E) y la secuencia consenso (SEQ ID NO: 21).

5 La figura 10 muestra los resultados de expresión para sFlt1 para un gen no optimizado y siete (7) genes optimizados por diferentes algoritmos de optimización y en comparación con una secuencia génica sin optimizar (SEQ ID NO: 1 a 8).

10 La figura 11 muestra los resultados de expresión para sFlt1 en un medio de suero para tres de los genes optimizados y un gráfico que muestra la concentración de las proteínas expresadas en comparación con una secuencia génica sin optimizar.

La figura 12 muestra los resultados de expresión para sFlt1 para dos de los genes optimizados y un gráfico que muestra la concentración de las proteínas expresadas en comparación con una secuencia génica sin optimizar.

15 La figura 13 muestra fotografías de neovascularización de tejido de la retina cuando se administra la secuencia génica sin optimizar (SEQ ID NO: 1) y dos de las secuencias optimizadas (SEQ ID NO: 2 y 8) incluidas en AAV2 (SEQ ID NO: 22). El control no incluía secuencias para sFlt1 (SEQ ID NO: 23). El gráfico proporciona valores para el área media de neovascularización recogidos del agrupamiento de animales de ensayo.

20 La figura 14 muestra fotografías y la filtración causada por fotocoagulación láser y el aumento en la filtración en el control (SEQ ID NO: 23) y la reducción cuando se incluía sFlt1 sin optimizar (SEQ ID NO: 1) durante el periodo de ensayo.

25 La figura 15 muestra fotografías y la filtración causada por fotocoagulación láser y el aumento en la filtración en el control (SEQ ID NO: 23) y la reducción cuando el vector incluía sFlt1 optimizado (Opt-2) (SEQ ID NO: 24, (TR: 20 pb - 164 pb, 3518 pb - 3662 pb; promotor CBh: 385 pb - 1199 pb; sFLT-opt2: 1208 pb - 2864 pb; SV40 PoliA: 3281 pb - 3431 pb)) durante el periodo de ensayo. De forma destacable, cuando el gen de sFlt1 se optimizaba, la reducción en el daño o filtración es visible en comparación con los resultados de la figura 14 usando un gen sin optimizar.

30 La figura 16 muestra fotografías y la filtración causada por fotocoagulación láser y el aumento en la filtración en el control (SEQ ID NO: 23, (TR: 20 pb - 164 pb, 3118 bp - 3262 bp; promotor CBh: 385 pb - 1199 pb; ADNc de luciferasa: 1212 bp - 2864 bp; SV40 PoliA: 2881 pb - 3031 pb)) y la reducción cuando el vector incluía sFlt1 optimizado (Opt-8) (SEQ ID NO: 25, (TR: 20 pb - 164 pb, 3518 pb - 3662 pb, promotor CBh: 385 pb - 1199 pb; sFLT-opt 8: 1208 pb - 2864 pb; SV40 PoliA: 3281 pb - 3431 pb)) durante el periodo de ensayo. De forma destacable, cuando el gen de sFlt1 se optimizaba, la reducción en el daño o filtración es visible en comparación con los resultados de la figura 14 usando un gen sin optimizar.

35 La figura 17 muestra los resultados compilados de las figuras 14-16 y median el área media de CNV en comparación con un control (sin gen de sFlt1 SEQ ID NO: 23) en comparación con el gen sin optimizar (SEQ ID NO: 1) y los genes optimizados Opt-2 (SEQ ID NO: 24) y Opt-8 (SEQ ID NO: 25).

40 La figura 18 muestra los resultados cuando se diluía Opt1 (SEQ ID NO: 1 sin optimizar), Opt-2 (SEQ ID NO: 24) y Opt-8 (SEQ ID NO: 25) 1:10 y se administraba al animal de ensayo. El área media de CNV muestra que Opt-2 mantenía su eficacia en la reducción de CNV en comparación con los genes optimizados Opt-8 y el Opt-1 (sin optimizar).

45 La figura 19 muestra la construcción de vector vírico para la expresión de la luciferasa de control como se muestra en la SEQ ID NO: 23.

50 La figura 20 muestra la construcción del vector vírico que incluye la secuencia optimizada para OPT-2, como se muestra en la SEQ ID NO: 24

La figura 21 muestra la construcción del vector vírico que incluye la secuencia optimizada para OPT-8, como se muestra en la SEQ ID NO: 25.

55 Descripción detallada de la invención

Definiciones

60 Salvo que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el significado comprendido habitualmente por un experto en la materia a la que pertenece esta invención. La terminología usada en este documento es con el fin de describir realizaciones particulares y divulgaciones únicamente y no pretende ser limitante de la invención. Como se usa en la descripción de la invención y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el" "la" pretenden incluir las formas plurales también, salvo que el contexto indique claramente lo contrario. Los siguientes términos tienen los significados dados:

65 "AAV Cap" significa proteínas Cap de AAV, VP1, VP2 y VP3 análogos de las mismas.

"AAV Rep" significa proteínas Rep de AAV y análogos de las mismas.

"AAV TR" significa una secuencia palindrómica, que comprende principalmente secuencias ordenadas de forma simétrica complementarias, e incluye análogos de AAV TR nativas y análogos de las mismas.

5 "Biológicamente eficaz" con respecto a una cantidad de un vector vírico es una cantidad que es suficiente para provocar una infección (o transducción) y expresión del transgén en una célula diana.

10 "Motivos en cis" incluye secuencias conservadas tales como las encontradas en o cerca de los extremos de la secuencia genómica y reconocidas para el inicio de la replicación; promotores crípticos o secuencias en posiciones internas probablemente usadas para el inicio o terminación de la transcripción.

15 "Quimérico" significa, con respecto a una cápsida o partícula vírica, que la cápsida o partícula incluye secuencias de diferentes parvovirus, preferiblemente diferentes serotipos de AAV, como se describe en Rabinowitz et al., patente de Estados Unidos 6.491.907, titulada "Recombinant parvovirus vectors and method of making," concedida el 10 de diciembre de 2002. Una cápsida vírica quimérica particularmente preferida es la cápsida AAV2.5, que tiene la secuencia de la cápsida AAV2 con las siguientes mutaciones: 263 Q→A; 265 inserción T; 705 N→A; 708 V→A; y 716 T→N. donde la secuencia de nucleótidos que expresa dicha cápsida se define como la SEQ ID NO: 8.

20 "Flanqueado", con respecto a una secuencia que está flanqueada por otros elementos, indica la presencia de uno o más de los elementos flanqueantes anteriores y/o posteriores, es decir, 5' y/o 3', respecto a la secuencia. El término "flanqueado" no pretende indicar que las secuencias sean necesariamente contiguas. Por ejemplo, puede haber secuencias intermedias entre el ácido nucleico que codifica en transgén y un elemento flanqueante. Una secuencia (por ejemplo, un transgén) que está "flanqueado" por otros dos elementos (por ejemplo, TR), indica que un elemento
25 está localizado 5' a la secuencia y el otro está localizado 3' a la secuencia; sin embargo, puede haber secuencias intermedias entre ellos.

30 "Polinucleótido" significa una secuencia de nucleótidos conectada por enlaces fosfodiéster. Los polinucleótidos se presentan en este documento en la dirección del 5' al 3'. Un polinucleótido de la presente invención puede ser una molécula de ácido desoxirribonucleico (ADN) o molécula de ácido ribonucleico (ARN). Cuando un polinucleótido es una molécula de ADN, esa molécula puede ser un gen o una molécula de ADNc. Las bases nucleotídicas se indican en este documento por código de una letra: adenina (A), guanina (G), timina (T), citosina (C), inosina (I) y uracilo (U). Un polinucleótido de la presente invención puede prepararse usando técnicas convencionales bien conocidas para un experto en la materia.

35 "Transducción" de una célula por un virus significa que hay transferencia de ADN o de ARN de la partícula vírica a la célula.

40 "Transfección" de una célula significa que se introduce el material genético en una célula con el fin de modificar genéticamente la célula. La transfección puede conseguirse por una diversidad de medios conocidos en la técnica, tales como transducción o electroporación.

"Polipéptido" abarca tanto péptidos como proteínas, salvo que se indique lo contrario.

45 "Transgén" se usa en un amplio sentido para indicar cualquier secuencia de nucleótidos heteróloga incorporada en un vector vírico para la expresión en una célula diana y secuencias de control de expresión asociadas, tales como promotores. Los expertos en la materia aprecian que las secuencias de control de la expresión se seleccionarán basándose en la capacidad de promover la expresión del transgén en la célula diana. Un ejemplo de un transgén es un ácido nucleico que codifica un polipéptido terapéutico.

50 "Vector" significa un plásmido o virus recombinante que comprende un polinucleótido a suministrar a una célula hospedadora, ya sea *in vitro* o *in vivo*.

55 "Recombinante" significa una entidad genética distinta de la encontrada generalmente en la naturaleza. Aplicado a un polinucleótido o gen, esto significa que el polinucleótido es el producto de diversas combinaciones de etapas de clonación, restricción y/o ligamiento, y otros procedimientos que provocan la producción de una construcción que es distinta de un polinucleótido encontrado en la naturaleza.

60 "Homología sustancial" o "similitud sustancial" significa, cuando hace referencia a un ácido nucleico o fragmento del mismo, indica, cuando se alinean óptimamente con inserciones o eliminaciones de nucleótidos apropiadas con otro ácido (o su hebra complementaria), que hay identidad de secuencia de nucleótidos en al menos aproximadamente un 95 a un 99 % de la secuencia.

65 "Vector vírico recombinante" significa un vector polinucleotídico recombinante que comprende una o más secuencias heterólogas (es decir, secuencia polinucleotídica que no es de origen vírico). En el caso de vectores parvovíricos recombinantes, el polinucleótido recombinante está flanqueado por al menos una, preferiblemente dos, secuencias

de repetición terminal invertidas (ITR) que sabe que proporcionan un alto nivel de expresión persistente del ácido nucleico.

5 "Serotipo" con respecto a un vector o cápsida de virus se define por un perfil inmunológico distinto basándose en las secuencias de proteína de la cápsida y estructura de la cápsida.

"Péptido", "polipéptido" y "proteína" se usan indistintamente para indicar un polímero de secuencia de al menos dos aminoácidos unidos covalentemente por un enlace amida.

10 "Homólogo" usado en referencia a péptidos, se refiere a similitud de secuencia de aminoácidos entre dos péptidos. Cuando una posición de aminoácido en los dos péptidos está ocupada por aminoácidos idénticos, son homólogos en esa posición. Por tanto, "sustancialmente homólogo" significa una secuencia de aminoácidos que es en gran medida, pero no completamente, homóloga y que retiene la mayor parte o toda la actividad de la secuencia a la que es homólogo. Como se usa en este documento, "sustancialmente homólogo", como se usa en este documento,
15 significa que una secuencia es al menos un 50 % idéntica y preferiblemente al menos un 75 % y más preferiblemente un 95 % homóloga al péptido de referencia. Se incluye modificación adicional de la secuencia peptídica, tal como variaciones, deleciones, sustituciones o derivatizaciones menores de la secuencia de aminoácidos de las secuencias divulgadas en este documento, siempre que el péptido tenga sustancialmente la misma actividad o función que los péptidos sin modificar. Los derivados de un aminoácido pueden incluir, aunque sin limitación, trifluoroleucina, hexafluoroleucina, 5,5,5-trifluoroisoleucina, 4,4,4-trifluorovalina, p-fluorofenilalanina, o-fluorotirosina, m-fluorotirosina, 2,3-difluorotirosina, 4-fluorohistidina, 2-fluorohistidina, 2,4-difluorohistidina, fluoroprolina, difluoroprolina, 4-hidroxioprolina, selenometionina, telurometionina, selenocisteína, selenotriptófano, 4-aminotriptófano, 5-aminotriptófano, 5-hidroxitriptófano, 7-azatriptófano, 4-fluorotriptófano, 5-fluorotriptófano, 6-fluorotriptófano, homoalilglicina, homopropargilglicina, 2-butinilglicina, cis-crotilglicina, alilglicina, deshidroleucina, deshidroprolina, ácido 2-amino-3-metil-4-pentenoico, azidohomoalanina, azidoalanina, azidonorleucina, p-etinilfenilalanina, p-azidofenilalanina, p-bromofenilalanina, p-acetilfenilalanina y benzofuranilalanina. De forma destacable, un péptido modificado retendrá la actividad o función asociada con el péptido sin modificar, el péptido modificado generalmente tendrá una secuencia de aminoácidos "sustancialmente homóloga" a la secuencia de aminoácidos de la secuencia sin modificar.

30 La invención proporciona ácidos nucleicos modificados que codifican sFlt1 para su uso en el tratamiento de un trastorno ocular que causa neovascularización en un sujeto humano. La invención también proporciona construcciones de ácido nucleico para dicho uso que incluyen, como parte de su secuencia, el ácido nucleico modificado que codifica sFlt1. Por ejemplo, la invención incluye plásmidos y/u otros vectores para el uso indicado anteriormente que incluyen la secuencia de sFlt1 modificada junto con otros elementos, tales como elementos reguladores. Además, la invención proporciona un vehículo de suministro de genes empaquetados, tal como un cápsida vírica, que incluye la secuencia de sFlt1 modificada para el uso indicado anteriormente. La invención también incluye métodos de expresión de sFlt1 suministrando la secuencia modificada a un célula junto con elementos necesarios para promover la expresión en la célula. También se divulgan métodos de terapia génica en que se administra la secuencia de sFlt1 modificada a un sujeto, por ejemplo, como un componente de un vector y/o empaquetada como un componente de un vehículo de suministro de genes víricos. El tratamiento puede lograrse, por ejemplo, para reducir la angiogénesis en tejido de la retina. Cada uno de estos aspectos de la invención se analiza adicionalmente en las secciones consiguientes.

45 **Ácido nucleico modificado para la expresión de sFlt1**

La invención proporciona una secuencia modificada que codifica sFlt1 para su uso en el tratamiento de un trastorno ocular que causa neovascularización en un sujeto humano. La secuencia modificada incluye la secuencia de sFlt1 nativa que incluye una o más modificaciones de optimización. Los ejemplos de modificaciones de optimización incluyen eliminación de uno o más motivos de acción en cis y la introducción de una o más secuencias Kozak. También se divulga que se elimina uno o más motivos de acción en cis y se introduce una o más secuencias Kozak.

Los ejemplos de motivos de acción en cis que pueden eliminarse incluyen secuencias TATA internas; sitios j1; sitios de entrada al ribosoma; tramos de secuencia rica en AT y/o rica en GC; elementos de secuencia ARE, INS y/o CRS; secuencias repetidas y/o estructuras secundarias de ARN; sitios donadores y/o aceptadores de corte y empalme (crípticos), puntos de ramificación; y Sa11. Preferiblemente, el contenido de GC se potencia respecto al sFlt1 de tipo silvestre y se elimina uno o más motivos de acción en cis. El contenido de GC es preferiblemente al menos de un 20 a un 90 % mayor que el gen de tipo silvestre. Adicionalmente, el índice de adaptación de codones es preferiblemente >75, >80, >85, >90 o >95.

60 La secuencia de sFlt1 modificada también pueden incluir sitios de restricción flanqueantes para facilitar la subclonación en un vector de expresión.

65 La invención incluye un vector de ácido nucleico que incluye la secuencia de sFlt1 modificada y diversos elementos reguladores. La naturaleza precisa de los elementos reguladores útiles para la expresión génica variarán de un organismo a otro. En general, incluyen un promotor que dirige el inicio de la transcripción de ARN en la célula de

interés. El promotor puede ser constitutivo o estar regulado. Los promotores constitutivos son aquellos que causan que un gen unido de forma funcional se exprese esencialmente todo el tiempo. Los promotores regulados son aquellos que pueden activarse o desactivarse. Los promotores regulados incluyen promotores inducibles, que habitualmente están "inactivos", pero que pueden inducirse para "activarse", y promotores "reprimibles", que habitualmente están "activos" pero pueden "inactivarse". Se conocen muchos reguladores diferentes, incluyendo la temperatura, hormonas, citocinas, metales pesados y proteínas reguladoras. Las distinciones no son absolutas; un promotor constitutivo a menudo puede estar regulado en algún grado. En algunos casos, puede utilizarse una ruta endógena para proporcionar regulación de la expresión del transgén, por ejemplo, usando un promotor que está regulado por disminución de forma natural cuando mejora la afección patológica.

Los ejemplos de promotores adecuados incluyen promotores adenovíricos, tales como el promotor tardío principal de adenovirus; promotores heterólogos, tales como el promotor de citomegalovirus (CMV); el promotor del virus sincitial respiratorio; el promotor del virus del sarcoma de Rous (RSV); el promotor de albúmina; promotores inducibles, tales como el promotor del virus del tumor mamario de ratón (MMTV); el promotor de metalotioneína; promotores de choque térmico; el promotor de α -1-antitripsina; el promotor del antígeno de superficie de hepatitis B; el promotor de transferrina; el promotor de apolipoproteína A-1; y promotores de Flt1 humano. El promotor puede ser un promotor específico de tejido, tal como el promotor de albúmina de ratón, que es activo en células de hígado, así como el promotor de transtiretina (TTR).

Secuencia de sFlt1 modificada empaquetada

La secuencia de sFlt1 modificada también puede proporcionarse como un componente de un vector vírico empaquetado. En general, los vectores víricos empaquetados incluyen un vector vírico empaquetado en una cápsida. Los vectores víricos y las cápsidas víricas se analizan en las secciones consiguientes.

Vector vírico

El componente de vector vírico de los vectores víricos empaquetados incluye al menos una secuencia de sFlt1 modificada y secuencias de control de la expresión asociadas para controlar la expresión de la secuencia de sFlt1 modificada. El vector vírico puede incluir funciones de acción en cis suficientes para posibilitar la persistencia como formas episómicas o por mecanismos que incluyen la integración de la secuencia de sFlt1 modificada en el genoma de una célula diana.

En una realización preferida, el vector vírico incluye una parte de un genoma de parvovirus, tal como un genoma de AAV con rep y cap eliminadas y remplazadas por la secuencia de sFlt1 modificada y sus secuencias de control de la expresión asociadas. La secuencia de sFlt1 modificada típicamente se inserta adyacente a uno o dos (es decir, flanqueada por) TR de AAV o elementos TR adecuados para la replicación del virus; Xiao et al., J Virol 71; 2: 941-948 (1997), en el lugar de las ORF de rep y cap víricas. También pueden incluirse otras secuencias reguladoras adecuadas para su uso en la facilitación de la expresión específica de tejido de la secuencia de sFlt1 modificada en la célula diana.

El vector vírico puede ser cualquier construcción de ácido nucleico adecuada, tal como una construcción de ADN o ARN y puede ser monocatenaria, bicatenaria o de dúplex.

Cápsida vírica

El componente de cápsida vírica de los vectores víricos empaquetados puede ser una cápsida de parvovirus. Se prefieren cap de AAV y cápsidas quiméricas. Los ejemplos de componentes de cápsida vírica de parvovirus adecuados son componentes de la cápsida de la familia *Parvoviridae*, tal como un parvovirus autónomo o un Dependovirus. Por ejemplo, la cápsida vírica puede ser una cápsida de AAV (por ejemplo, cápsida de AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11 o AAV12; un experto en la materia sabrá que probablemente hay otras variantes aún no identificadas que realizan la misma función o similar), o puede incluir componentes de dos o más cápsidas de AAV. Un complemento completo de las proteínas Cap AAV incluye VP1, VP2 y VP3. La ORF que comprende secuencias de nucleótidos que codifican proteínas de la cápsida VP de AAV pueden comprender menos de un complemento completo de las proteínas Cap de AAV o puede proporcionarse el complemento completo de las proteínas Cap de AAV.

Una o más de las proteínas Cap de AAV puede ser una proteína quimérica, que incluye secuencias de aminoácidos de Cap de AAV Caps de dos o más virus, preferiblemente dos o más AAV, como se describe en Rabinowitz et al., patente de Estados Unidos 6.491.907, titulada "Recombinant parvovirus vectors and method of making," concedida el 10 de diciembre de 2002. Por ejemplo, la cápsida del virus quimérico puede incluir una proteína Cap de AAV1 o subunidad y al menos una Cap de AAV2 o subunidad. La cápsida quimérica puede incluir, por ejemplo, una cápsida de AAV con una o más subunidades de Cap de B19 de parvovirus humano, por ejemplo, una proteína Cap de AAV o subunidad puede remplazarse por una proteína Cap de B19 o subunidad. Por ejemplo, en una realización preferida, puede remplazarse la subunidad Vp3 de la cápsida de AAV por la subunidad Vp2 de B19.

Producción de vector vírico empaquetado

También se divulgan células de empaquetado que pueden cultivarse para producir vectores víricos empaquetados de la invención. Las células de empaquetado generalmente incluyen células con (1) una o más funciones de vector vírico heterólogo, (2) una o más funciones de empaquetado y (3) una o más funciones auxiliares. Cada una de estas funciones de los componentes se analiza en las secciones consiguientes.

Funciones del vector vírico

Las células de empaquetado incluyen funciones de vector vírico, junto con funciones de empaquetado y vector. Las funciones del vector vírico típicamente incluyen una parte de un genoma de parvovirus, tal como un genoma de AAV, con rep y cap eliminadas y remplazadas por la secuencia de sFlt1 modificada y sus secuencias de control de la expresión asociadas. Las funciones del vector vírico incluyen suficientes secuencias de control de la expresión para provocar la replicación del vector vírico para el empaquetado. Típicamente, el vector vírico incluye una parte de un genoma de parvovirus, tal como un genoma de AAV con rep y cap eliminadas y remplazadas el transgén y sus secuencias de control de la expresión asociadas. El transgén típicamente está flanqueado por dos TR de AAV, en el lugar de las ORF de rep y cap víricas eliminadas. Se incluyen secuencias de control de la expresión apropiadas, tales como un promotor específico de tejido y otras secuencias reguladoras adecuadas para su uso en facilitar la expresión específica de tejido del transgén en la célula diana. El transgén típicamente es una secuencia de ácido nucleico que puede expresarse para producir un polipéptido terapéutico o un polipéptido marcador. El vector vírico puede ser cualquier construcción de ácido nucleico adecuada, tal como una construcción de ADN o ARN y puede ser monocatenaria, bicatenaria o de dúplex.

Las funciones del vector vírico pueden proporcionarse adecuadamente como moldes de vector en dúplex, como se describe en la publicación de patente de Estados Unidos n.º 2004/0029106 de Samulski et al. Los vectores en dúplex son polinucleótidos autocomplementarios (sc) diméricos (típicamente, ADN). Por ejemplo, el ADN de los vectores en dúplex puede seleccionarse para formar una estructura de horquilla bicatenaria debido al emparejamiento de bases entre hebras. Ambas hebras de los vectores de ADN en dúplex pueden empaquetarse dentro de una cápsida vírica. El vector en dúplex proporciona una función comparable a vectores víricos de ADN bicatenario y puede aliviar la necesidad de que la célula diana sintetice ADN complementario al genoma monocatenario normalmente encapsidado por el virus.

Las TR (resolubles y no resolubles) seleccionadas para su uso en los vectores víricos son preferiblemente secuencias de AAV, siendo preferidos los serotipos 1, 2, 3, 4, 5 y 6. Las TR de AAV resolubles no necesitan tener una secuencia de TR de tipo silvestre (por ejemplo, una secuencia de tipo silvestre puede alterarse por inserción, eliminación, truncamiento o mutaciones de sentido erróneo), siempre que la TR medie las funciones deseadas, por ejemplo, empaquetado del virus, la integración y/o el rescate de provirus, y similares. Las TR pueden ser secuencias sintéticas que funcionan como repeticiones terminales invertidas de AAV, tales como la "secuencia de doble-D" como se describe en la patente de Estados Unidos n.º 5.478.745 de Samulski et al. Típicamente, pero no necesariamente, las TR son del mismo parvovirus, por ejemplo, ambas secuencias TR son de AAV2.

Las funciones de empaquetado incluyen componentes de la cápsida. Los componentes de la cápsida son preferiblemente de una cápsida de parvovirus, tal como una cápsida de AAV o una función de cápsida de AAV química. Los ejemplos de componentes de cápsida vírica de parvovirus adecuados son componentes de la cápsida de la familia *Parvoviridae*, tal como un parvovirus autónomo o un Dependovirus. Por ejemplo, los componentes de la cápsida pueden seleccionarse de cápsidas de AAV, por ejemplo, AAV1-AAV12 y otras cápsidas novedosas aún no identificadas o de fuentes de primates no humanos. Los componentes de la cápsida pueden incluir componentes de dos o más cápsidas de AAV, que proporcionan un AAV químico.

También se divulga que una o más de las proteínas de la cápsida VP es una proteína química, que comprende las secuencias de aminoácidos de dos o más virus, preferiblemente dos o más AAV, como se describe en Rabinowitz et al., patente de Estados Unidos 6.491.907, titulada "Recombinant parvovirus vectors and method of making," concedida el 10 de diciembre de 2002.

Por ejemplo, la cápsida del virus químico puede incluir una región de cápsida de un virus adenoasociado (AAV) y al menos una región de la cápsida de un virus B19. La cápsida química puede incluir, por ejemplo, una cápsida de AAV con una o más subunidades de la cápsida de B19, por ejemplo, una subunidad de la cápsida de AAV puede remplazarse por una subunidad de la cápsida de B19. Por ejemplo, se divulga que la subunidad VP1, VP2 o VP3 de la cápsida de AAV puede remplazarse por la subunidad VP1, VP2 o VP3 de B19. Como otro ejemplo, la cápsida química puede incluir una cápsida de AAV de tipo 2 en que se ha remplazado la subunidad VP1 de tipo 2 por la subunidad VP1 de una cápsida de AAV de tipo 1, 3, 4, 5 o 6, preferiblemente una cápsida de tipo 3, 4 o 5. Como alternativa, el parvovirus químico tiene una cápsida de AAV de tipo 2 en que se ha remplazado la subunidad VP2 de tipo 2 por la subunidad VP2 de una cápsida de AAV de tipo 1, 3, 4, 5 o 6, preferiblemente una cápsida de tipo 3, 4 o 5. Asimismo, se prefieren parvovirus químicos en que la subunidad VP3 de un AAV de tipo 1, 3, 4, 5 o 6 (más preferiblemente, de tipo 3, 4 o 5) está sustituida con la subunidad VP3 de una cápsida de AAV de tipo 2. Como una alternativa adicional, se prefieren parvovirus químicos en que dos de las subunidades de AAV de tipo 2 están

reemplazadas por las subunidades de un AAV de un serotipo diferente (por ejemplo, AAV de tipo 1, 3, 4, 5 o 6). En parvovirus quiméricos ejemplares de acuerdo con esta divulgación, las subunidades VP1 y VP2, o VP1 y VP3, o VP2 y VP3 de una cápsida de AAV de tipo 2 se reemplazan por las subunidades correspondientes de un AAV de un serotipo diferente (por ejemplo, AAV de tipo 1, 3, 4, 5 o 6). Asimismo, también se divulga que el parvovirus quimérico
 5 tiene una cápsida de AAV de tipo 1, 3, 4, 5 o 6 (preferiblemente la cápsida de tipo 2, 3 o 5) en que se ha reemplazado una o dos subunidades con las de un AAV de un serotipo diferente, como se describe anteriormente para AAV de tipo 2.

El vector vírico empaquetado generalmente incluye la secuencia de sFlt1 modificada y las secuencias de control de la expresión flanqueadas por elementos TR suficientes para provocar el empaquetado del ADN del vector y la posterior expresión de la secuencia de sFlt1 modificada en la célula transducida. Las funciones del vector vírico pueden suministrarse a la célula, por ejemplo, como un componente de un plásmido o un amplicón. Las funciones del vector vírico pueden existir de forma extracromosómica dentro de la línea celular y/o pueden integrarse en el ADN cromosómico de las células.
 10

Puede emplearse cualquier método de introducción de la secuencia de nucleótidos que porte las funciones del vector vírico en un hospedador celular para la replicación y empaquetado, incluyendo, aunque sin limitación, electroporación, precipitación con fosfato de calcio, microinyección, liposomas catiónicos o aniónicos y liposomas en combinación con una señal de localización nuclear. En realizaciones donde las funciones del vector vírico se proporcionan por transfección usando un vector vírico; pueden usarse métodos convencionales para producir infección vírica.
 15
 20

Funciones de empaquetado

Las funciones de empaquetado incluyen genes para la replicación y empaquetado del vector vírico. Por tanto, por ejemplo, las funciones de empaquetado pueden incluir, según lo necesario, funciones necesarias para la expresión del gen vírico, replicación del vector vírico, rescate del vector vírico del estado integrado, expresión del gen vírico y empaquetado del vector vírico en una partícula de virus. Las funciones de empaquetado pueden suministrarse juntas o por separado a la célula de empaquetado usando una construcción genética tal como un plásmido o un amplicón.
 25
 30 Las funciones de empaquetado pueden existir de forma extracromosómica dentro de la célula de empaquetado, pero preferiblemente se integran en el ADN cromosómico de la célula. Los ejemplos incluyen genes que codifican las proteínas Rep y Cap de AAV.

Funciones auxiliares

Las funciones auxiliares incluyen elementos víricos auxiliares necesarios para establecer una infección activa de la célula de empaquetado, que es necesaria para iniciar el empaquetado del vector vírico. Los ejemplos incluyen funciones derivadas de adenovirus, baculovirus y/o virus del herpes suficientes para provocar el empaquetado del vector vírico. Por ejemplo, Las funciones auxiliares de adenovirus típicamente incluirán los componentes de adenovirus E1a, E1b, E2a, E4 y ARN VA. Las funciones de empaquetado pueden suministrarse por infección de la célula de empaquetado con el virus requerido. Las funciones de empaquetado pueden suministrarse juntas o por separado a la célula de empaquetado usando una construcción genética tal como un plásmido o un amplicón. Las funciones de empaquetado pueden existir de forma extracromosómica dentro de la célula de empaquetado, pero preferiblemente se integran en el ADN cromosómico de la célula.
 35
 40

Puede emplearse cualquier función de virus auxiliar adecuada. Por ejemplo, cuando las células de empaquetado son células de insecto, el baculovirus puede servir como virus auxiliar. También puede usarse virus del herpes como virus auxiliar en métodos de empaquetado de AAV. Los virus del herpes híbridos que codifican la proteína o proteínas Rep de AAV pueden facilitar de forma ventajosa esquemas de producción de vector de AAV más dimensionables.
 45
 50

Puede emplearse cualquier método de introducción de la secuencia de nucleótidos que porte las funciones auxiliares en un hospedador celular para la replicación y empaquetado, incluyendo, aunque sin limitación, electroporación, precipitación con fosfato de calcio, microinyección, liposomas catiónicos o aniónicos y liposomas en combinación con una señal de localización nuclear. En realizaciones donde las funciones auxiliares se proporcionan por transfección usando un vector vírico o infección usando un virus auxiliar; pueden usarse métodos convencionales para producir infección vírica.
 55

Célula de empaquetado

Puede emplearse cualquier célula permisiva o de empaquetado adecuada conocida en la técnica en la producción del vector vírico empaquetado. Las células de mamífero o las células de insecto son preferidas. Los ejemplos de células útiles para la producción de células de empaquetado en la práctica de la invención incluyen, por ejemplo, líneas celulares humanas, tales como VERO, WI38, MRC5, A549, células 293, B-50 o cualquier otra célula HeLa, HepG2, Saos-2, HuH7 y líneas celulares HT1080.
 60
 65

Las líneas celulares preferidas para su uso como célula de empaquetado son líneas celulares de insecto. Cualquier célula de insecto que permita la replicación de AAV y que pueda mantenerse en cultivo puede usarse de acuerdo con la presente invención. Los ejemplos incluyen *Spodoptera frugiperda*, tales como líneas celulares Sf9 o Sf21, líneas celulares de *Drosophila spp.* o líneas celulares de mosquito, por ejemplo, líneas celulares derivadas de *Aedes albopictus*. Una línea celular preferida es la línea celular Sf9 de *Spodoptera frugiperda*. Las siguientes referencias se refieren al uso de células de insecto para la expresión de polipéptidos heterólogos, métodos de introducción de ácidos nucleicos en dichas células y métodos de mantenimiento de dichas células en cultivo: Methods in Molecular Biology, ed. Richard, Humana Press, NJ (1995); O'Reilly et al., Baculovirus Expression Vectors: A Laboratory Manual, Oxford Univ. Press (1994); Samulski et al., *J. Vir.* 63:3822-8 (1989); Kajigaya et al., *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 88: 4646-50 (1991); Ruffing et al., *J. Vir.* 66:6922-30 (1992); Kimbauer et al., *Vir.* 219:37-44 (1996); Zhao et al., *Vir.* 272:382-93 (2000); y Samulski et al., patente de Estados Unidos n.º 6.204.059.

Durante la producción, las células de empaquetado generalmente incluyen una o más funciones del vector vírico junto con funciones auxiliares y funciones de empaquetado suficientes para provocar la replicación y empaquetado del vector vírico. Estas diversas funciones pueden suministrarse juntas o por separado a la célula de empaquetado usando una construcción genética tal como un plásmido o un amplicón, y pueden existir de forma extracromosómica dentro de la línea celular o integrarse en los cromosomas de la célula.

Las células pueden dotarse de una o más de las funciones indicadas ya incorporadas, por ejemplo, una línea celular con una o más funciones de vector incorporadas de forma extracromosómica o integradas en el ADN cromosómico de la célula, una línea celular con una o más funciones de empaquetado incorporadas de forma extracromosómica o integradas en el ADN cromosómico de la célula o una línea celular con funciones auxiliares incorporadas de forma extracromosómica o integradas en el ADN cromosómico de la célula.

sFlt1 de la invención para su uso en métodos de tratamiento

El gen de sFlt1 modificado puede ser para su uso en terapia génica de enfermedades de neovascularización ocular, tal como degeneración macular. Un individuo puede necesitar terapia génica para tratamiento clínico de la angiogénesis en la retina. Además, la presente invención puede incluir tratamiento de pérdida visual causada por edema macular y evidente en sujetos con diabetes, uveítis y después de cirugía de cataratas.

En realizaciones particulares, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vector de la presente invención que incluye un gen modificado de sFlt1 en un vehículo farmacéuticamente aceptable y/u otros agentes medicinales, agentes farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, diluyentes, etc. Para inyección, el vehículo típicamente será un líquido. Para otros métodos de administración, el vehículo puede ser sólido o líquido. Para la administración por inhalación, el vehículo será respirable y estará preferiblemente en forma de partículas sólidas o líquidas. Como medio de inyección, se prefiere usar agua que contiene los aditivos habituales para soluciones de inyección, tales como agentes estabilizantes, sales o solución salina, y/o tampones.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables ejemplares incluyen agua apirógena estéril y solución salina tamponada con fosfato apirógena estéril. Los vehículos fisiológicamente aceptables incluyen vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos farmacéuticamente aceptables son aquellos que no son indeseables biológicamente o de otro modo, es decir, el material puede administrarse a un sujeto sin causar efectos biológicos indeseables que contrarrestan los efectos biológicos ventajosos del material.

Puede usarse una composición farmacéutica, por ejemplo, en la transfección de una célula *ex vivo* o en la administración de un vector vírico o célula directamente a un sujeto.

Los vectores de virus recombinante que comprenden el gen modificado de sFlt1 se administran preferiblemente a la célula en una cantidad biológicamente eficaz. Si el vector vírico se administra a una célula *in vivo* (por ejemplo, el virus se administra a un sujeto como se describe a continuación), una cantidad biológicamente eficaz del vector vírico es una cantidad que es suficiente para provocar la transducción y expresión del transgén en una célula diana y en una cantidad para reducir la cantidad de VEGF.

También se divulga un método de tratamiento de sujetos *in vivo* con el vector que contiene genes modificados. La administración del vector a un sujeto humano o un animal que lo necesita puede ser por cualquier medio conocido en la técnica para administrar vectores víricos.

Los modos ejemplares de administración incluyen administración intravenosa, subcutánea, intradérmica, intramuscular e intraarticular y similares, así como inyección directa al tejido u órgano, como alternativa, inyección intratecal, intramuscular directa, intraventricular, intravenosa, intraperitoneal, intranasal o intraocular. Las sustancias inyectables pueden prepararse en formas convencionales, como soluciones líquidas o suspensiones, formas sólidas adecuadas para disolución o suspensión en un líquido antes de la inyección o como emulsiones. Como alternativa, se puede administrar el virus de una manera local en lugar de sistémica, por ejemplo, en una formulación de depósito o de liberación sostenida.

Las dosificaciones del vector vírico de la invención con el gen sFlt1 modificado dependerán del modo de administración, la enfermedad o afección a tratar, el estado del sujeto individual, el vector vírico particular y el gen a suministrar, y pueden determinarse de una manera rutinaria. Las dosis ejemplares para conseguir efectos terapéuticos son títulos de virus de al menos aproximadamente 10^5 , 10^6 , 10^7 , 10^8 , 10^9 , 10^{10} , 10^{11} , 10^{12} , 10^{13} , 10^{14} , 10^{15} unidades de transducción o más, preferiblemente de aproximadamente 10^8 - 10^{13} unidades de transducción, aún más preferiblemente de 10^{12} unidades de transducción.

El gen de sFlt1 modificado puede administrarse como componentes de una molécula de ADN que tiene elementos reguladores apropiados para su expresión en las células diana. El gen de sFlt1 modificado puede administrarse como componentes de plásmidos víricos, tales como vectores de rAAV. Las partículas víricas pueden ser para su uso para su administración como partículas víricas en solitario, ya sea como un suministro directo *in vivo* a la vasculatura de la porta o para su uso como un tratamiento *ex vivo* que comprende administrar las partículas víricas de vector *in vitro* a células del animal que recibe tratamiento seguido por la introducción de las células transducidas de nuevo en el donador.

Ejemplos

Expresión de las proteínas

Las secuencias génicas optimizadas novedosas y únicas de las SEQ ID NO: 2 a 8 se crearon por siete métodos diferentes y distintos de optimización y después se expresaron posteriormente. Como se muestra en la figura 10, las diferentes secuencias proporcionaron resultados muy diferentes en tres ensayos diferentes usados para determinar el nivel de expresión de proteínas. Usando la secuencia génica sin optimizar como control para el ensayo ELISA/Luc, entonces cada secuencia génica optimizada expresó diferentes cantidades de la proteína sFlt1 específica. Por tanto, las secuencias optimizadas son cada una novedosas y no se sabe claramente la que proporcionará la cantidad óptima de la proteína sFlt1 expresada.

La figura 11 proporciona una indicación adicional de la diversidad de diferentes secuencias génicas optimizadas y la expresión de las mismas, donde la SEQ ID NO: 8 (GeneScript) proporcionó la máxima concentración de expresión. Además, debe apreciarse que el medio usado para la expresión de las proteínas es diferente del usado en la figura 10.

Usando AAV2 que porta los genes optimizados frente a la secuencia codificante de sFlt1 de tipo silvestre, se realizó un análisis de expresión paralelo *in vitro* (figura 12) y se usó ELISA para determinar la cantidad total de proteína sFlt1. Basándose en estos estudios está claro que los genes de sFlt1 optimizados, que son la SEQ ID NO: 2 y la SEQ ID NO: 8, expresaban significativamente más producto de proteínas sFlt1 en comparación con la secuencia codificante sin optimizar cuando se suministraban a la misma dosis.

Ensayo *in vivo*

De forma destacable, puede usarse retina de ratón como herramienta para investigar las condiciones en que el desarrollo vascular normal queda desequilibrado, dando lugar a enfermedades que ponen en riesgo la capacidad de visión, como sucede en retinopatía humana del prematuro (ROP). Por tanto, el modelado satisfactorio de ROP humano en este modelo animal puede replicar las fases ROP incluyendo neovascularización (NV)—junto con algunas de las complicaciones más frecuentes como filtración vascular. Se indujo retinopatía inducida por oxígeno (OIR) en los ratones de ensayo por exposición a niveles aumentados de oxígeno durante aproximadamente cuatro días después del nacimiento y después se volvió al contenido normal de oxígeno de aproximadamente un 20 %. En P4, se inyectaron tres vectores específicos en los ojos de los ratones de ensayo en una cantidad de aproximadamente 0,5 microlitros usando una aguja puntiaguda. También se incluyó un grupo de control donde no se administró ninguna inyección. Los vectores incluían AAV2 - sFlt1 sin optimizar (SEQ ID NO: 1), AAV2-OPT-2 (SEQ ID NO: 2, GeneDesign) y AAV2-OPT-8 (SEQ ID NO: 8, GeneScript) y un control donde no se introdujo sFlt1. En P17 se midieron los diferentes niveles de concentración de sFlt1 expresado retirando los ojos donde se diseccionó la retina y se cortó radialmente en cuatro cuadrantes y se montaron para examen por fluorescencia. Se determinó el área neovascular total respecto a la retina total y después se comparó con el control.

La figura 13 muestra que el uso de AAV2-gen de sFlt1 sin optimizar (SEQ ID NO: 1) mostró un área media de neovascularización de aproximadamente $0,4 \text{ mm}^2$ mientras que el control (sin sFlt1) fue de aproximadamente $1,1 \text{ mm}^2$. Usando el vector AAV2-Opt-2 (SEQ ID NO: 2) se encontró que el gen optimizado expresaba más sFlt1 y esto evidente porque el área media de neovascularización se redujo hasta $0,1 \text{ mm}^2$ mientras que el control mostró un área media de neovascularización de aproximadamente $1,00 \text{ mm}^2$. Usando el vector AAV2-Opt-8 (SEQ ID NO: 8) proporcionó una expresión aumentada de sFlt1 y un área media de neovascularización de aproximadamente $0,09 \text{ mm}^2$ con un control de aproximadamente $0,85 \text{ mm}^2$. Claramente los genes optimizados que expresan sFlt1 proporcionaron niveles aumentados de expresión, que causan una reducción sorprendente e inesperada en el área de neovascularización de tejido de la retina y en la intensidad de fluorescencia.

También se descubrió que la terapia génica con sFlt1 optimizado mediada por AAV de la presente invención redujo

5 y/o previno la neovascularización de la coroides inducida por láser (CNV) en ratones. Lo anterior describe vectores de AAV2, que son AAV2 - sFlt1 sin optimizar (SEQ ID NO: 1), AAV2-OPT-2 (SEQ ID NO: 2, GeneDesign) y AAV2-OPT-8 (SEQ ID NO: 8, GeneScript) y un control donde no se introdujo sFlt1 por suministro subretiniano en una cantidad de aproximadamente 0,5 microlitros. Dos semanas después, se realizó fotocoagulación por láser en los ojos de los ratones para crear un modelo para CNV. Siete días después del tratamiento con láser se sacrificó a los ratones y se retiraron sus pupilas. Se tomaron fotografías después de la administración intraperitoneal de FITC-GSA-Lectina como tinte. Las figuras 14, 15 y 16 mostraron que la fotocoagulación por láser causaba filtración tanto en los controles como en los ojos tratados con vector de AAV2, sin embargo, las filtraciones se redujeron en los ojos a los que se había inyectado AAV2-sFlt1 optimizado. De forma importante, en los controles es evidente que la filtración aumentaba mientras que los dos ojos con tratamiento optimizado (figuras 15 y 16) mostraron una reducción de la filtración durante el periodo de observación. AAV2-Opt-8 mostró la máxima reducción en la filtración durante el periodo de observación (1.ª semana, 2.ª semana y 3.ª semana), como se muestra en la figura 16.

15 La figura 17 muestra el área media de CNV para las diferentes agrupaciones de vectores de AAV2 (construcciones del vector vírico de las figuras 20 y 21) en comparación con el control (construcciones del vector vírico de la figura 19) donde el grupo de ensayo incluye cinco ratones para cada resultado. Claramente, la expresión por los genes AAV2-Opt2 y AAV2-Opt8 mostró la máxima reducción en el área afectada por CNV a causa de una cantidad reducida de filtración.

20 El ensayo anterior se realizó de nuevo donde las soluciones, incluyendo los vectores de AAV2, se diluyeron 10 veces y los resultados del ensayo respecto a la filtración y el área media de CNV se muestran en la figura 18. Los tres vectores mostraron algo de inhibición de CNV, sin embargo, AAV2-Opt2 aun mostraba efectos de inhibición sustanciales.

25 LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Asklepios Biopharmaceutical, Inc.
Samulski, Richard J.

30 <120> Genes del receptor-1 de VEGF soluble modificado y vectores para terapia génica

<130> 014860.022 PCT

35 <150> 61/782,450

<151> 14/03/2013

<160> 26

40 <170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 2067

<212> ADN

45 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

50 <400> 1

ES 2 667 209 T3

atggtcagct actgggacac cggggctctg ctgtgcgcgc tgctcagctg tctgcttctc 60
 acaggatcta gttcaggttc aaaattaaaa gatcctgaac tgagttttaa aggcacccag 120
 cacatcatgc aagcaggcca gacactgcat ctccaatgca ggggggaagc agcccataaa 180
 tggcttttgc ctgaaatggt gagtaaggaa agcgaaaggc tgagcataac taaatctgcc 240
 tgtggaagaa atggcaaaca attctgcagt actttaacct tgaacacagc tcaagcaaac 300
 cactactggct tctacagctg caaatatcta gctgtacctt cttcaaagaa gaaggaaaca 360
 gaatctgcaa tctatatatt tattagtgat acaggtagac ctttcgtaga gatgtacagt 420
 gaaatccccg aaattataca catgactgaa ggaagggagc tcgtcattcc ctgccgggtt 480
 acgtcaccta acatcactgt tactttaaaa aagtttccac ttgacacttt gatccctgat 540
 ggaaaacgca taatctggga cagtagaaaag ggcttcatca tatcaaatgc aacgtacaaa 600
 gaaatagggc ttctgacctg tgaagcaaca gtcaatgggc atttgtataa gacaaactat 660
 ctcacacatc gacaaaccaa tacaatcata gatgtccaaa taagcacacc acgccagtc 720
 aaattactta gaggccatac tcttgcctc aattgtactg ctaccactcc cttgaacacg 780
 agagttcaaa tgacctggag ttaccctgat gaaaaaata agagagcttc cgtaaggcga 840
 cgaattgacc aaagcaattc ccatgccaac atattctaca gtgttcttac tattgacaaa 900
 atgcagaaca aagacaaagg actttatact tgtcgtgtaa ggagtggacc atcattcaaa 960
 tctgttaaca cctcagtgca tatatatgat aaagcattca tctctgtgaa acatcgaaaa 1020
 cagcaggtgc ttgaaaccgt agctggcaag cggctcttacc ggctctctat gaaagtgaag 1080
 gcatttccct cgccggaagt tgtatggta aaagatgggt tacctgcgac tgagaaatct 1140
 gctcgtatt tgactcgtgg ctactcgta attatcaagg acgtaactga agaggatgca 1200
 gggaattata caatcttgct gagcataaaa cagtcaaatg tgtttaaaaa cctcactgcc 1260
 actctaattg tcaatgtgaa accccagatt tacgaaaagg ccgtgtcatc gttccagac 1320
 ccggctctct acccactggg cagcagacaa atcctgactt gtaccgata tggtatccct 1380
 caacctacaa tcaagtgggt ctggcacccc tgtaaccata atcattccga agcaagggtg 1440
 gacttttgtt ccaataatga agagtcctt atcctggatg ctgacagcaa catgggaaac 1500
 agaattgaga gcatcactca gcgcatggca ataatagaag gaaagaataa gatggctagc 1560
 accttggttg tggctgactc tagaatttct ggaatctaca tttgcatagc ttccaataaa 1620
 gttgggactg tgggaagaaa cataagctt tatatcacag atgtgccaaa tgggtttcat 1680
 gttaacttgg aaaaaatgcc gacggaagga gaggacctga aactgtcttg cacagttaac 1740
 aagttcttat acagagacgt tacttggatt ttactgcgga cagttaataa cagaacaatg 1800
 cactacagta ttagcaagca aaaaatggcc atcactaagg agcactccat cactcttaat 1860
 cttaccatca tgaatgtttc cctgcaagat tcaggcacct atgcctgcag agccaggaat 1920
 gtatacacag ggaagaagaat cctccagaag aaagaaatta caatcagagg tgagcactgc 1980
 aacaaaaagg ctgttttctc tcggatctcc aaatttaaaa gcacaaggaa tgattgtacc 2040
 acacaaagta atgtaaaaca ttagtaa 2067

ES 2 667 209 T3

<211> 2067
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 2

	atggtgagct actgggacac cggcgtgctg ctgtgcgccc tgctgagctg cctgctgctg	60
	accggcagca gcagcggcag caagctgaag gacccccgagc tgagcctgaa gggcacccag	120
	cacatcatgc aggccggcca gaccctgcac ctgcagtgcc gcggcgaggc cgcccacaag	180
	tggagcctgc ccgagatggt gagcaaggag agcgagcgcc tgagcatcac caagagcgcc	240
	tgcggccgca acggcaagca gttctgcagc accctgacct tgaacaccgc ccaggccaac	300
	cacaccggct tctacagctg caagtacctg gccgtgcca ccagcaagaa gaaggagacc	360
	gagagcgcca tctacatctt catcagcgac accggccgcc ccttcgtgga gatgtacagc	420
	gagatccccg agatcatcca catgaccgag ggccgcgagc tggatgatccc ctgccgctg	480
	accagcccca acatcacctg gaccctgaag aagttcccc tggacaccct gatccccgac	540
	ggcaagcgca tcatctggga cagccgcaag ggcttcatca tcagcaacgc cacctacaag	600
	gagatcggcc tgctgacctg cgaggccacc gtgaacggcc acctgtataa gaccaactac	660
	ctgaccacc gccagaccaa caccatcatc gacgtgcaga tcagaccccc ccgccccgtg	720
	aagctgctgc gcggccacac cctggtgctg aactgcaccg ccaccacccc cctgaacacc	780
10	cgcgtgcaga tgacctggag ctacccccgac gagaagaaca agcgcgccag cgtgcgccgc	840

ES 2 667 209 T3

cgcatcgacc agagcaacag ccacgccaac atcttctaca gcgtgctgac catcgacaag 900
atgcagaaca aggacaaggg cctgtacacc tgccgcgtgc gcagcggccc cagcttcaag 960
agcgtgaaca ccagcgtgca catctacgac aaggccttca tcaccgtgaa gcaccgcaag 1020
cagcaggtgc tggagaccgt ggccggcaag cgcagctacc gcctgagcat gaaggtgaag 1080
gccttcccca gccccgaggt ggtgtggctg aaggacggcc tgcccggcac cgagaagagc 1140
gcccgcctacc tgaccgcgg ctacagcctg atcatcaagg acgtgaccga ggaggacgcc 1200
ggcaactaca ccatcctgct gagcatcaag cagagcaacg tgttcaagaa cctgaccgcc 1260
accctgatcg tgaacgtgaa gccccagatc tacgagaagg ccgtgagcag cttccccgac 1320
cccgccctgt accccctggg cagccgccag atcctgacct gcaccgccta cggcatcccc 1380
cagcccacca tcaagtgggt ctggcacccc tgcaaccaca accacagcga ggcccgtgc 1440
gacttctgca gcaacaacga ggagagcttc atcctggacg ccgacagcaa catgggcaac 1500
cgcatcgaga gcatcacca gcgcatggcc atcatcgagg gcaagaacaa gatggccagc 1560
accctggtgg tggccgacag ccgcatcagc ggcattctaca tctgcatgc cagcaacaag 1620
gtgggcaccg tgggcccga catcagcttc tacatcacccg acgtgcccaa cggcttccac 1680
gtgaacctgg agaagatgcc caccgagggc gaggacctga agctgagctg caccgtgaac 1740
aagttcctgt accgcgacgt gacctggatt ctgctgcgca ccgtgaacaa ccgcaccatg 1800
cactacagca tcagcaagca gaagatggcc atcaccaagg agcacagcat caccctgaac 1860
ctgaccatca tgaacgtgag cctgcaggac agcggcacct acgcctgccg cgcccgcaac 1920
gtgtacaccg gcgaggagat cctgcagaag aaggagatca ccatccgagg cgagcactgc 1980
aacaagaagg ccgtgttcag ccgcatcagc aagttcaaga gcacccgcaa cgactgcacc 2040
accagagca acgtgaagca ttagtaa 2067

<210> 3
<211> 2067
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<223> Construcción sintética

10

<400> 3

atggtcagct actgggatac cggagtctctg ctctgcgccc tgctctcctg tctgctcctg 60
acaggctcca gcagcggcag caagctgaaa gaccctgaac tcagcctcaa gggcacacaa 120
cacatcatgc aggctggaca gaccctccat ctccagtgca gaggcgaggc cgctcacaag 180
tgggtccctcc ctgagatggt gtccaaagaa agcgagagggc tgagcatcac caagagcgct 240
tgccggcagga atggcaaaca gttctgctcc aactcacccc tgaacacagc tcaagccaat 300
cacacaggct tctactcctg caaatatctc gccgtcccca caagcaagaa gaaagaaaca 360
gagtccgcca ttacatctt catctccgat accggcaggc ccttcgtcga aatgtacagc 420
gagatccccg agatcatcca tatgaccgaa ggcagagagc tcgtcattcc ctgcagggtc 480

ES 2 667 209 T3

accagcccca atattaccgt gaccctgaaa aagttccccc tcgatacact cattcccgac 540
 ggcaagagga tcatctggga ttccagaaag ggcttcatta ttagcaatgc cacctataag 600
 gagattggac tgctgacctg tgaggccacc gtgaacggcc acctctacaa gaccaactac 660
 ctcacacaca ggcagaccaa caccatcatt gacgtccaga tcagcacccc caggcctgtg 720
 aaactgctca gaggccatac actggtcctc aactgcacag ccacaacacc cctgaacaca 780
 aggggtgcaga tgacctggag ctaccctgac gagaaaaaca agagggccag cgtgagaagg 840
 agaattgacc agtccaacag ccacgctaac atcttctatt ccgtcctgac aattgacaag 900
 atgcagaaca aggataaggg cctctatacc tgcagagtca gatccggacc cagctttaa 960
 tccgtgaata ccagcgtcca catctacgac aaggccttca tcacagtgaac acacaggaag 1020
 cagcaggtgc tcgagaccgt ggccggcaag aggtcctaca ggctgtccat gaagggtcaa 1080
 gctttccctt cccccgaggt cgtgtggctc aaagacggcc tccccgccac cgagaaaagc 1140
 gctagatacc tcaccagagg ctacagcctg atcatcaagg acgtgacaga agaggatgct 1200
 ggcaactaca ccattctcct gtccatcaag caatccaacg tcttcaagaa cctgaccgcc 1260
 aactcatcg tgaatgtcaa gcccagatc tacgagaagg ccgtgagcag cttccccgat 1320
 cctgccctgt atcccctcg ctccagacaa attctcacct gcaccgccta cggaattccc 1380
 cagcccacca tcaagtgggt ttggcacccc tgcaaccaca accattccga ggccagatgc 1440
 gatttctgct ccaataacga ggagtcctt atcctcgtat ctgacagcaa catgggaaac 1500
 aggatcgaat ccatcacca gaggatggcc atcatcgagg gcaaaaataa aatggccagc 1560
 accctggctg tcgccgacag caggattagc ggcatctaca tttgcatcgc ctccaacaaa 1620
 gtgggcaccg tgggaaggaa tatcagctt tatatcaccg acgtgcccaa cggatttcac 1680
 gtgaatctgg agaagatgcc taccgagga gaagatctca agctcagctg caccgtcaac 1740
 aagtttctgt acagggacgt cacatggatt ctgctcagga ccgtcaacaa caggaccatg 1800
 cactactcca tttccaagca gaagatggcc atcaccaagg agcacagcat cacactcaac 1860
 ctgaccatca tgaatgtgtc cctccaggac agcggaacat acgcctgcag ggccagaaac 1920
 gtctacacag gcgaagagat cctgcagaaa aaggagatca ccatcagagg cgagcactgc 1980
 aacaagaagg ccgtcttctc caggatcagc aagttcaaat ccaccaggaa cgactgcaca 2040
 acccaatcca atgtcaagca ttagtaa 2067

<210> 4
 <211> 2067
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

<400> 4

atggatcgt actgggatac gggcgtgttg ttgtgcgcc tgctgtcatg tttgcttttg 60

ES 2 667 209 T3

acagggtcct catcggggtc aaaactgaaa gaccctgagt tgagcctcaa gggaactcag 120
 cacatcatgc aagctgggtca gacgctccat ctgcagtgtc ggggagaagc tgcccacaag 180
 tggagcctgc ccgagatggt gagcaaagag tcggagagac tttcgatcac gaaatccgca 240
 tgcggaagaa atgggaaaca gttctgctcc accctgacat tgaataccgc gcaggccaac 300
 cacactggat tctattcgtg taagtacttg gcggtgcca cgagcaaaaa gaaagagact 360
 gagtcggcga tctacatctt tatctcagac acggggaggc cgttcgtgga aatgtattcg 420
 gagattcccc agatcatcca catgacagaa gggcgagagc tcgtcatccc gtgtcgcgta 480
 acttcaccca acatcacctg gacactcaag aagtttccac tggacacact gattccccgac 540
 ggaaagcggg tcatctggga ttcacgaaag gggtttatca tttccaacgc gacttacaaa 600
 gagatcggac tgctgacgtg cgaggccacc gtcaacggac acctctataa gacgaattat 660
 ctcacgcaca gacagaccaa caccatcatc gacgtacaga tctcaacccc acggccggta 720
 aaactgctca gggggcacac gctcgtactg aattgcacag cgacgacgcc cctgaatacg 780
 aggggtccaga tgacctggtc gtaccgggac gaaaagaata agcgggcgtc ggtgcggaga 840
 aggatcgacc agtcgaattc acatgctaata atcttctact cggactcac gatcgataag 900
 atgcagaaca aagataaggg gttgtacact tgtaggggtca ggagcgggccc ttcgttcaaa 960
 agcgtaaaca ccagcgtcca catctacgac aaggccttta tcacgggtcaa gcataggaag 1020
 cagcaagtac tggaaactgt agcaggaaag agatcatata ggttgtccat gaaagtcaag 1080
 gcgttccccat ccccgagggt cgtatggctt aaggacggac tccccgccac ggaaaagtcg 1140
 gcacgctatt tgacgcgggg ttattcgctg atcattaagg atgtcacaga agaggatgcg 1200
 gggaactata caattcttct ttccatcaag cagtccaatg tgttcaagaa tttgacagca 1260
 accctcatcg taaacgtaaa gcctcaaatac tacgaaaagg cagtgagctc attccctgac 1320
 ccagcgttgt accctctggg ctcgagacag atccttacgt gtactgcgta cgggattccc 1380
 cagcctacca ttaagtgggt ttggcatccc tgcaaccaca accactcgga ggcgaggtgc 1440
 gacttttgca gcaacaacga agaatcgttc atccttgatg cagactcaaa catgggtaat 1500
 cggatcgaat cgatcaccca acgcatggct atcattgagg ggaagaataa gatggcatcg 1560
 actttggctg tggccgactc gcggatctca ggcatctaca tttgcatcgc aagcaacaaa 1620
 gtgggaacgg tcggacggaa catttcgttc tatatcactg atgtacccaa tgggtttcac 1680
 gtaaacctcg agaaaatgcc tacggaagga gaggatttga agctttcgtg caccgtgaac 1740
 aagtttctct accgcgatgt gacgtggatc ttgcttagaa cggtgaacaa caggacaatg 1800
 cactactcca tctcgaagca gaaaatggca atcactaaag aacatagcat tacgctcaac 1860
 ttgactatta tgaatgtatc gcttcaagat tcggggacct atgcatgtag agctcgcaac 1920
 gtctatacag gcgaagaaat tcttcaaaaag aaggagatta ctatccgggg tgagcactgc 1980
 aacaaaaagg cggctcttag ccgaatctca aagttcaaat cgactagaaa cgactgtaca 2040
 acgcagtcaa acgtcaagca ttagtaa 2067

<210> 5

ES 2 667 209 T3

<211> 2067
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Construcción sintética

<400> 5

atggtgtcct	actgggatac	cggcgtgctg	ctgtgtgcc	tgctgagctg	tctgctgctg	60
accggctcta	gcagcggcag	caagctgaag	gaccctgagc	tgagcctgaa	gggcaccag	120
cacatcatgc	aggccggcca	gacactgcat	ctgcagtgcc	ggggagaagc	cgcccacaaa	180
tggtcctgc	ctgagatggt	gtccaaagag	agcgagcggc	tgagcatcac	caagagcgcc	240
tgcggcagaa	acggcaagca	gttctgcagc	accctgacct	tgaataccgc	ccaggccaac	300
cacaccggct	tctacagctg	caagtacctg	gccgtgccca	ccagcaagaa	gaaagaaacc	360
gagagcgcca	tctacatctt	catcagcgac	accggcagac	ccttcgtgga	aatgtacagc	420
gagatccccg	agatcatcca	catgaccgag	ggccgcgagc	tcgtgatccc	ttgcagagtg	480
accagcccca	acatcacctg	gacactgaag	aagttcccc	tggacaccct	gatccccgac	540
ggcaagagaa	tcatctggga	cagccggaag	ggcttcatca	tcagcaacgc	cacctacaaa	600
gagatcggcc	tgctgacctg	cgaggccacc	gtgaatggcc	acctgtacaa	gaccaactac	660
ctgaccaca	gacagaccaa	caccatcatc	gacgtgcaga	tcagcaccct	cagaccctg	720
aagctgctga	gaggccacac	cctggtgctg	aattgcaccg	ccaccacccc	cctgaacacc	780
agagtgcaga	tgacctggtc	ctaccccgac	gagaagaaca	agagggccag	cgtgcggcgg	840
agaatcgacc	agagcaacag	ccacgccaac	atcttctact	ccgtgctgac	catcgacaag	900
atgcagaaca	aggacaaggg	cctgtacacc	tgtagagtgc	ggagcggccc	cagcttcaag	960
agcgtgaaca	cctccgtgca	catctacgac	aaggccttca	tcacagtgaa	gcaccggaag	1020
cagcaggtgc	tggaaaccgt	ggccggcaag	cggagctaca	gactgagcat	gaaagtgaaa	1080
gccttcccca	gccccgaggt	cgtgtggctg	aaagatggac	tgcccgccac	cgagaagtcc	1140
gccagatacc	tgaccagagg	ctacagcctg	atcatcaagg	acgtgaccga	agaggacgcc	1200
ggcaactaca	ccatcctgct	gtccatcaag	cagagcaacg	tgttcaagaa	cctgaccgcc	1260
acactgatcg	tgaacgtgaa	gccccagatc	tatgagaagg	ccgtgtccag	cttccccgac	1320
cccgtctgt	atcctctggg	cagcaggcag	atcctgacct	gcacagccta	cggcatcccc	1380
cagcccacca	tcaagtgggt	ctggcaccct	tgcaaccaca	accacagcga	ggccagatgc	1440
gacttctgct	ccaacaacga	ggaaagcttc	atcctggacg	ccgacagcaa	catgggcaac	1500
cggatcgagt	ccatcaccca	gagaatggcc	atcattgagg	gcaagaacaa	aatggcctct	1560
accctggtgg	tggccgactc	cagaatcagc	ggcatctata	tctgtatcgc	cagcaacaaa	1620
gtgggcaccg	tgggcccggaa	catcagcttc	tacatcaccg	atgtgcccaa	cggcttccac	1680

10

ES 2 667 209 T3

gtgaacctgg aaaagatgcc caccgagggc gaggacctga agctgtcctg taccgtgaac 1740
aagtttctgt accgcgacgt gacctggatt ctgctgcgga cagtgaacaa cgggaccatg 1800
cactacagca tcagcaagca gaagatggct atcaccaaag agcacagcat caccctgaat 1860
ctgaccatca tgaacgtgtc actgcaggac agcggcacct acgcctgcag agccagaaac 1920
gtgtacaccg gcgaggaaat cctgcagaaa aaagagatca ccatccgggg cgagcactgc 1980
aacaagaaag ccgtgttcag ccggatcagc aagttcaaga gcacccggaa cgactgcacc 2040
accagtcca atgtgaagca ctgatga 2067

<210> 6
<211> 2067
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<223> Construcción sintética

10

<400> 6

atggtgagct attgggatac aggagttctc ctctgtgcac tgctttcctg tctgttgctt 60
actggatcaa gctcaggttc taagcttaag gaccccgagt tgtccctgaa agggactcag 120
cacataatgc aagccgggtca gactttgcat ctgcagtgca ggggggaggc cgctcataaa 180
tggagccttc ccgagatggg gtccaaggag tccgagagac tgtcaatcac taaatcagct 240
tgtggcagga acggcaagca gttctgtagc aactgactt tgaacaccgc acaggccaat 300
cacactggct tctactcatg taaatatctg gcggttccca catctaaaaa aaaggaaacc 360
gaatcagcca tctatatatt tatttcagac accggccgcc ctttcgttga aatgtactcc 420
gagattcctg aaattattca tatgacagaa gggagggagc tggtgatacc gtgtagggta 480
accagcccca acatcactgt gactctcaa aaattcccc tggacacgct gatccccgat 540
ggaaagcgga ttatttggga ttcacggaaa gggtttatta tttccaacgc cacctacaag 600
gagatcggac tgctgacgtg tgaggcgact gtcaacggac acctgtacaa aaccaactat 660
ctgacacatc gccagaccaa taccatcata gatgtgcaaa tctcaacacc aaggcccggtg 720
aaactgctgc gcggtcacac tctggtgctc aattgactg caacgacgcc tctgaatacg 780
cgagtgcaga tgacttggtc ctatcccgat gagaaaaaca agcgcgcctc agtaagaaga 840
aggattgacc aaagcaacag ccatgccaac atcttctatt cagtcctgac aatcgacaaa 900
atgcaaaaaca aagataaggg cttttatact tgtcgcgtga ggagcgggtc atctttcaaa 960
agtgtaaata caagtgttca tttttatgat aaagctttca ttacagtga acaccgaaaa 1020
cagcaggtgc tggaaacagt ggctggcaag cgctcctacc gacttagcat gaaggtaaaa 1080
gcgttccctt ctctgaagt cgtgtggctg aaggacggcc tgccagctac agaaaagagc 1140
gctcgggtatt tgaccagagg ctacagcctg attatcaagg atgtgactga agaggacgcc 1200
ggcaattaca caattctgct ttccatcaag cagtcaaacg ttttcaaaaa tctgacagct 1260
acgttgatcg tgaacgtcaa acctcaaadc tacgagaaag ccgttagcag ctttccagac 1320

ES 2 667 209 T3

cctgctctct accccctcgg atctcggcaa atcctgacct gtactgcgta tggaatcccc 1380
 caaccaacca tcaagtgggt ttggcaccca tgtaatcaca atcattctga agcccgtgt 1440
 gatttctgct caaacaatga ggagtcctc atcctggacg cagacagcaa tatgggcaat 1500
 cggattgagt caatcacaca gaggatggca attatagagg gaaaaaaca aatggcgagc 1560
 accctggctg tggctgactc cagaatcagt ggcacttaca tctgtatcgc ctcaacaag 1620
 gtcgggacag tcggtcgcaa tatcagctc tatattacag acgtgcctaa cggttttcat 1680
 gtgaacctcg agaagatgcc tacagagga gaggatctga aactgtcatg cactgtaaac 1740
 aaattcttgt accgcgacgt cacttgatc ttgctgagaa cagtcaataa caggaccatg 1800
 cactactcaa ttagcaagca gaagatggct atcaccaaag agcactccat cacactgaac 1860
 ctgactatca tgaatgtctc cttgcaggac tctggcactt atgcttgctg ggcgaggaat 1920
 gtgtatacag gcgaggaaat cctccagaag aaggagatta caattagggg agaacattgt 1980
 aataagaaag cagtatttag tagaatcagt aaatttaagt ccaccaggaa cgactgtact 2040
 actcagtcca acgtaaaaca ttagtaa 2067

<210> 7
 <211> 2067
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Construcción sintética

10

<400> 7

atggtgtcct actgggacac cggagtgtg ctttgtgctc tgctttcttg cctgctgctt 60
 actggcagct cctcaggaag taagttgaaa gaccccagac ttagtctgaa gggaacacag 120
 cacatcatgc aagccggaca gacactgcat ctccagtgcc gaggcgaggc agctcacaag 180
 tggtcctg ccgagatgggt gtccaaagaa tctgagaggc tctcaatcac aaagagcgt 240
 tgtgggagga acggcaagca gttctgttcc aactgactc tgaatactgc acaagctaat 300
 cataccggat tttattcctg taaatatctg gccgtgccta ccagtaagaa aaaggaaacc 360
 gagagtcca tatatatctt cattagcgac acaggtcgcc ctttcgtgga gatgtactca 420
 gaaatccccg agatcatcca catgactgaa ggccgagaac tcgtgatacc ttgtcgggtg 480
 actagtccata atatcactgt cacactgaaa aagttcccc tcgatacact catccccgat 540
 ggaaaacgca ttatctggga cagtcgcaaa ggatttatta tttccaacgc tacatataag 600
 gaaatcgggt tgctcacctg cgaagctacc gtgaacgggc atctctataa gactaattat 660
 ctgaccaca ggcagactaa cacaattata gacgtacaga ttagcacacc cagacctgtc 720
 aagctgcttc gaggccatac tctggttctc aattgcaccg ctaccactcc cctgaatacc 780
 cgggtccaaa tgacatggtc atatccggat gagaagaaca aacgagctag cgtgcgccga 840
 cgcattgacc agtccaatag ccacgcgaac attttttatt ctgttcttac catcgacaag 900

ES 2 667 209 T3

atgcagaata aagataaggg gttgtatacg tgtcagagtca gaagcggggcc tagcttcaag 960
 agtgtcaaca catccgtcca catatacgat aaagccttta tcaactgtgaa gcaccgcaaa 1020
 caacaagtcc tggagacagt ggctggcaag cgatcctata ggctgagcat gaaggtaaag 1080
 gccttccccca gcccggagggt ggtgtggctt aaggatggcc tgcctgcgac agagaaatca 1140
 gcaagatatac tgaccagggg gtactctctt ataatacaaag acgtaacgga agaggatgcc 1200
 ggtaactaca ccatactgct cagcatcaaa cagagtaacg tttttaagaa tttgaccgca 1260
 accctgatag tcaatgtgaa acctcagatc tacgagaaag ccgtgtcttc attccccgac 1320
 cccgccctgt accccctggg ttctcgccag atccttactt gcaactgccta cggaattcct 1380
 cagcctacga ttaagtgggt ttggcatcct tgtaaccata accatagcga ggcacgggtgc 1440
 gacttctgta gcaataacga ggagtctttc attctggatg cagactctaa tatgggtaac 1500
 cgcattgagt ccatcacgca gaggatggcc attatcgaag ggaaaaataa gatggcctct 1560
 actctgggtg tggctgatag ccgcatctca ggcatttata tctgcatagc ttctaataaa 1620
 gttgggacag tggggaggaa tatctccttc tacattaccg atgtcccaaa cggattccat 1680
 gtgaaccttg aaaaaatgcc gactgagggc gaggatctta agctgtcatg cactgtcaat 1740
 aagtttctgt atcgagacgt gacttggata ctctgcgga ctgtgaataa cgggactatg 1800
 cattacagca tatctaagca gaaaatggcc atcactaagg aacactccat tacctgaac 1860
 ctaccataa tgaacgtcag cctccaagat tctggaacct acgcttgagc ggccccgaaat 1920
 gtctacacag gggaggagat actccagaag aaggaaatca ccattcgggg ggaacactgc 1980
 aataagaaag ctgtgttcag caggatttcc aagttcaaaa gcactcgaaa cgactgcacc 2040
 actcagtcaa acgtgaaaca ctagtaa 2067

<210> 8
 <211> 2067
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Construcción sintética

10

<400> 8

atggtctcat actgggatac tggggtcctg ctgtgcgccc tgctgagttg tctgctgctg 60
 actgggagtt ctagcgggct caagctgaaa gaccagagc tgagcctgaa ggggactcag 120
 cacattatgc aggctggaca gacctgcac ctccagtgcc gaggagaggc agctcacaaa 180
 tggtcctg ccgaaatggt gtccaaggag tctgaaagac tgagtatcac caaatcagca 240
 tgcggcagga acgggaagca gttctgttcc actctgacct tgaacacagc acaggccaat 300
 cataccggct tctactcttg caagtatctg gccgtgcca ccagtaagaa aaaggagaca 360
 gaatcagcta tctatatttt catcagcgat accggacggc cttttgtgga gatgtacagt 420
 gagatccctg aatcattca catgactgag ggcagggagc tggatcatccc atgtcgcgctc 480
 acctcacca atatcacagt gactctgaaa aagttccctc tggacaccct gattccagat 540

ES 2 667 209 T3

ggaaaacgca tcatttggga ctcccgaaag ggctttatca tctctaacgc aacatacaag 600
 gagatcgggc tgctgacctg cgaagccaca gtgaacggac atctgtacaa gactaattat 660
 ctgaccacaca gacagaccaa tacaatcatt gatgtgcaga tcagcacccc acggcctgtc 720
 aagctgctga gaggacatac tctggctctg aactgtaccg ccaccacacc tctgaatacc 780
 agagtgcaga tgacatggtc ttaccagac gagaaaaaca agagggctag tgtccggaga 840
 aggatcgacc agtctaacag tcacgcaa attttctata gcgtgctgac aatcgacaag 900
 atgcagaaca aagataaggg cctgtacact tgtcgcgtgc gaagtgggccc ttcattcaaa 960
 agcgtgaata cttccgtcca tatctatgac aaagccttca tcaccgtgaa acaccggaag 1020
 cagcaggtgc tggagacagt cgccgggaaa aggagctacc gcctgtccat gaaagtgaag 1080
 gcttttccat cccccgaggt ggtctggctg aaagatggcc tgccagccac agaaaagagc 1140
 gcccgatacc tgactcgggg gtattccctg atcattaagg acgtgaccga ggaagatgca 1200
 ggaaactaca caatcctgct gagcatcaag cagagtaacg tgttcaagaa tctgactgcc 1260
 accctgattg tgaatgtcaa accccagatc tacgagaagg ccgtgagcag cttccctgac 1320
 ccagcactgt atcctctggg cagccggcag atcctgacat gcaactgccta cggcatcccc 1380
 cagcctacca ttaagtgggt ctggcatcct tgtaaccaca atcatagtga agcaaggtgc 1440
 gatttctggt ccaacaatga ggaatctttt atcctggacg ccgatagtaa catgggcaat 1500
 cgaatcgagt caattacca gcggatggct atcattgaag ggaaaaaaca gatggcatct 1560
 aactgggtgg tcgccgactc ccgcatctct ggcattctaca tctgcattgc ctcaaaaaa 1620
 gtgggaacag tcggccgga taticagctt tacattactg atgtgccaaa cggatttcac 1680
 gtcaatctgg agaagatgcc caccgagggc gaagacctga aactgtcttg tacagtgaat 1740
 aagttcctgt atagggatgt cacttggatt ctgctgagaa ctgtgaacaa taggaccatg 1800
 cactactcaa tcagcaaaca gaagatggct atcaccaagg aacacagcat tacactgaac 1860
 ctgactatca tgaacgtgag cctccaggac agcgggacct acgcttgccg ggcaagaaac 1920
 gtgtatacag gagaggaaat cctccagaag aaggagatca caattcgcgg cgaacactgt 1980
 aacaagaagg ccgtgtttag ccgaatctcc aagttcaagt caaccaggaa tgattgtact 2040
 acccagtcaa atgtcaagca ctagtaa 2067

<210> 9
 <211> 2012
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Construcción sintética

10

<400> 9

atggtgtgct actgggatac cgggtgctgc tgtgcgccct gctgtgctgt ctgctgctga 60
 cggctccagc tgcggtgcaa gctgaaagac cctgagctga gcctgaaggg caccagcaca 120

ES 2 667 209 T3

tcatgcaggc cggcagacct gcatctgcag tgccggggga ggccgctcac aagtgggtccc 180
 tgcccgagat ggtgtccaag gagtgcgaga ggctgagcat caccaagtgc gctgcggcag 240
 gaacggcaag cagttctgct gcacctgacc ctgaacaccg ccaggccaat cacaccggct 300
 tctactcctg caagtatctg gccgtgcca ccagcaagaa gaaggaaacc gagtcgccat 360
 ctatatcttc atcagcgaca ccggccgccc ttcgtggaga tgtacagcga gatccccgag 420
 atcatccaca tgacgaaggc cggagctcgt gatccctgtc gggtagcagc cccaacatca 480
 ccgtgacctg aaaaagttcc ccctggacac ctgatccccg atggaaagcg catcatctgg 540
 gactgccgaa agggctttat catttccaac gccacctaca aggagatcgg ctgctgacct 600
 gcgaggccac cgtgaacggc acctgtacaa gaccaactat ctgaccaca gacagaccaa 660
 caccatcatg acgtgcagat cagcaccccc cggccgtgaa gctgctgaga ggccatactc 720
 tggctgaat tgcaccgcca ccaccccctg aataccagag tgcagatgac ctggtcctac 780
 ccgacgagaa gaacaagcgg gccagcgtgc ggcaagatt gaccagtgc acagccacgc 840
 caacatcttc tattccgtct gacatcgaca agatgcagaa caaagataag ggccctgtata 900
 cttgtcggtg aggagcggcc tgcttcaaaa gcgtgaacac ctgctccac atctacgaca 960
 aggccttcat cacgtgaagc accggaagca gcaggtgctg gagaccgtgg ccggcaagcg 1020
 gtcctaccgg ctgtgcatga aggtgaaggc tccccctccc ccgaggtcgt gtggctgaag 1080
 gatggcctgc ccgccacgag aagtgcgccg atatctgacc cgggctactg cctgatcatc 1140
 aaggacgtga cgaagaggat gccggcaact acaccatcct gctgtgcatc aagcagtgc 1200
 acgtgttcaa gaatctgacc gccaccctga tcgtgaatgt gaagccccag atctacgaga 1260
 aggccgtgag cagcttcccc gacccgctg taccctctgg gctgccgag atcctgacct 1320
 gcactgccta cggatcccc agcctaccat caagtggttt tggcaccct gtaaccacaa 1380
 ccattgcgag gccaggtgcg acttctgctc caacaacgag gagtccttca tcctggatgc 1440
 gacagcaaca tgggcaaccg gatcgagtcc atcaccagc ggatggccat catgagggaa 1500
 gaataagatg gcctgcaccc tgggtggggc cgactcccga tctgggcatc tacatctgca 1560
 tcgcctcaa caaagtggga cgtgggcgga atatcagctt ctatatcacc gatgtgcca 1620
 acggtttcac gtgaacctgg agaagatgcc accgagggcg aggatctgaa gctgtctgca 1680
 ccgtgaacaa gtttctgtac cgcgacgtga cttggattct gctgcggacg tgaacaacag 1740
 gaccatgcac tactgcatca gcaagcagaa gatggccatc accaaggagc acagcatcac 1800
 ctgaacctga ccatcatgaa tgtgtccctg caggactgcg gcacctacgc ctgcagggcc 1860
 agaaacgtgt acacaggcga ggaaatcctc cagaagaagg agatcaccat ccggggcgag 1920
 cactgcaaca agaaggccgt gttcagccgg atctgcaagt tcaagtgcac caggaacgac 1980
 tgtaccacc agtccaatgt aagcattagt aa 2012

<210> 10
 <211> 2211
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

ES 2 667 209 T3

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 10

5

atggctgccg atggttatct tccagattgg ctcgaggaca ctctctctga aggaataaga	60
cagtggtgga agctcaaacc tggcccacca ccaccaaacg cgcagagcg gcataaggac	120
gacagcaggg gtcttgtgct tcctgggtac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac	180
aaggagagc cggtaacga ggagacgcc gcggccctcg agcacgaca agcctacgac	240
cggcagctcg acagcggaga caaccgtac ctcaagtaca accacgccga cgcggagttt	300
caggagcgc ttaaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcggacgagc agtcttcag	360
gcgaaaaaga gggttcttga acctctgggc ctggttgagg aacctgttaa gacggctccg	420
ggaaaaaga ggccggtaga gcaactctct gtggagccag actcctcctc gggaaaccgga	480
aaggcgggcc agcagcctgc aagaaaaaga ttgaattttg gtcagactgg agacgcagac	540
tcagtacctg acccccagcc tctcggacag ccaccagcag cccctctgg tctgggaact	600
aatacgatgg ctacaggcag tggcgacca atggcagaca ataacgaggg cgccgacgga	660
gtgggtaatt cctcgggaaa ttggcattgc gattccacat ggatgggca cagagtcac	720
accaccagca cccgaacctg ggccctgcc acctacaaca accacctcta caaacaatt	780
tccagcgctt caacgggagc ctcgaacgac aatcactact ttggctacag cacccttgg	840
gggtattttg acttcaacag attccactgc cacttttcac cacgtgactg gcaaagactc	900
atcaacaaca actggggatt ccgacccaag agactcaact tcaagctctt taacattcaa	960
gtcaaagagg tcacgcagaa tgacggtacg acgacgattg ccaataacct taccagcag	1020
gttcaggtgt ttactgactc ggagtaccag ctcccgtagc tcctcggctc ggcgcatcaa	1080
ggatgcctcc cgccgttccc agcagacgct ttcattggtgc cacagtatgg atacctcacc	1140
ctgaacaacg ggagtcaggc agtaggacgc tcttcatttt actgcctgga gtactttcct	1200
tctcagatgc tgcgtaccgg aaacaacttt accttcagct acacttttga ggacgttcct	1260
ttccacagca gctacgctca cagccagagt ctggaccgtc tcatgaatcc tctcatcgac	1320
cagtacctgt attacttgag cagaacaaac actccaagtg gaaccaccac gcagtcaagg	1380
cttcagtttt ctcaggccgg agcagtgac attcgggacc agtctaggaa ctggcttcct	1440
ggaccctggt accgccagca gcgagtatca aagacatctg cggataacaa caacagtga	1500
tactcgtgga ctggagctac caagtaccac ctcaatggca gagactctct ggtgaatccg	1560
ggccccggcca tggcaagcca caaggacgat gaagaaaagt ttttctca gagcgggggtt	1620
ctcatctttg ggaagcaagg ctcaagagaaa acaaatgtgg acattgaaaa ggtcatgatt	1680
acagacgaag aggaaatcag gacaaccaat cccgtggcta cggagcagta tggttctgta	1740
tctaccaacc tccagagagg caacagacaa gcagctaccg cagatgtcaa cacacaaggc	1800

ES 2 667 209 T3

gttcttccag gcatggtctg gcaggacaga gatgtgtacc ttcaggggccc catctgggca 1860
 aagattccac acacggacgg acattttcac ccctctcccc tcatgggtgg attcggactt 1920
 aaacaccctc ctccacagat tctcatcaag aacacccccg tacctgcgaa tccttcgacc 1980
 accttcagtg cggcaaagtt tgcttcctc atcacacagt actccacggg acaggtcagc 2040
 gtggagatcg agtgggagct gcagaaggaa aacagcaaac gctggaatcc cgaaattcag 2100
 tacacttcca actacgcaa gtctgtcaat gtggacttta ctgtggacaa taatggcgtg 2160
 tattcagagc ctcgccccat tggcaccaga tacctgactc gtaatctgta a 2211

<210> 11
 <211> 2211
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Construcción sintética

10

<400> 11

atggctgccg atggttatct tccagattgg ctcgaggaca acctctctga gggcattcgc 60
 gagtgggtggg acttgaaac tggagccccg aagcccaaag ccaaccagca aaagcaggac 120
 gacggccggg gtctggtgct tcctggctac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac 180
 aaggggggagc ccgtcaacgc ggcggacgca gcggccctcg agcacgacaa ggcctacgac 240
 cagcagctca aagcgggtga caatccgtac ctgcggtata accacgccga cgccgagttt 300
 caggagcgtc tgcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcgggcgagc agtcttccag 360
 gccaagaagc gggttctcga acctctcggg ctgggttgagg aaggcgctaa gacggctcct 420
 ggaaagaaac gtccggtaga gcagtcgcca caagagccag actcctcctc gggcatcggc 480
 aagacaggcc agcagccccg taaaaagaga ctcaattttg gtcagactgg cgactcagag 540
 tcagtccccg atccacaacc tctcggagaa cctccagcaa cccccgctgc tgtgggacct 600
 actacaatgg cttcaggcgg tggcgacca atggcagaca ataacgaagg cgccgacgga 660
 gtgggtaatg cctcagaaa ttggcattgc gattccacat ggctgggcca cagagtcac 720
 accaccagca cccgcacctg ggccttgccc acctacaata accacctcta caagcaaadc 780
 tccagtgttt caacggggggc cagcaacgac aaccactact tcgggtacag caccctctgg 840
 gggatattttg atttcaacag attccactgc cacttttcac cacgtgactg gcagcgactc 900
 atcaacaaca attggggatt ccggccaag agactcaact tcaaactctt caacatccaa 960
 gtcaaggagg tcacgacgaa tgatggcgtc acaaccatcg ctaataacct taccagcacg 1020
 gttcaagtct tctcggactc ggagtaccag cttccgtacg tcctcggctc tgcgaccag 1080
 ggctgcctcc ctccgttccc ggcggacgtg ttcattgattc cgcaatacgg ctacctgacg 1140
 ctcaacaatg gcagccaagc cgtgggacgt tcatcctttt actgcctgga atatttcct 1200
 tctcagatgc tgagaacggg caacaacttt accttcagct acacctttga ggaagtgcct 1260
 ttccacagca gctacgcgca cagccagagc ctggaccggc tgatgaatcc tctcatcgac 1320

ES 2 667 209 T3

caatacctgt attacctgaa cagaactcaa aatcagtccg gaagtgccca aaacaaggac 1380
 ttgctgttta gccgtgggtc tccagctggc atgtctgttc agcccaaaaa ctggctacct 1440
 ggaccctggt atcggcagca gcgcgtttct aaaacaaaaa cagacaacaa caacagcaat 1500
 tttacctgga ctgggtgcttc aaaatataac ctcaatgggc gtgaatccat catcaaccct 1560
 ggcaactgcta tggcctcaca caaagacgac gaagacaagt tctttcccat gagcgggtgc 1620
 atgatttttg gaaaagagag cgccggagct tcaaactctg cattggacaa tgatcatgatt 1680
 acagacgaag aggaaattaa agccactaac cctgtggcca ccgaaagatt tgggaccgtg 1740
 gcagtcaatt tccagagcag cagcacagac cctgcgaccg gagatgtgca tgctatggga 1800
 gcattacctg gcatggtgtg gcaagataga gacgtgtacc tgcaggggtcc catttgggcc 1860
 aaaattcctc acacagatgg acactttcac ccgtctcctc ttatgggctg ctttggactc 1920
 aagaaccgc ctctcagat cctcatcaaa aacacgcctg ttcttgcgaa tcctccggcg 1980
 gagttttcag ctacaaagtt tgcttcattc atcacccaat actccacagg acaagtgagt 2040
 gtggaaattg aatgggagct gcagaaagaa aacagcaagc gctggaatcc cgaagtgcag 2100
 tacacatcca attatgcaaa atctgccaac gttgatttta ctgtggacaa caatggactt 2160
 tatactgagc ctgcgccat tggcaccgt taccttacc gtcccctgta a 2211

<210> 12
 <211> 2208
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Construcción sintética

10

<400> 12

atggctgccg atggttatct tccagattgg ctcgaggaca acctctctga gggcattcgc 60
 gagtgggtggg acttgaacc tggagccccg aagcccaaag ccaaccagca aaagcaggac 120
 gacggccggg gtctggtgct tcctggctac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac 180
 aagggggagc ccgtcaacgc ggcggacgca gcggccctcg agcacgacaa ggcctacgac 240
 cagcagctca aagcgggtga caatccgtac ctgcggtata accacgccga cgccgagttt 300
 caggagcgtc tgcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcgggagagc agtcttccag 360
 gccaagaagc gggttctcga acctctcggc ctggttgagg aaggcgctaa gacggctcct 420
 ggaaagaaac gtccggtaga gcagtcgcca caagagccag actcctcctc gggcatcggc 480
 aagacaggcc agcagccccg taaaaagaga ctcaattttg gtcagactgg cgactcagag 540
 tcagtccccg atccacaacc tctcggagaa cctccagcaa cccccgtgc tgtgggacct 600
 actacaatgg cttcaggcgg tggcgacca atggcagaca ataacgaagg cgccgacgga 660
 gtgggtaatg cctcaggaaa ttggcattgc gattccacat ggctgggcca cagagtcatc 720
 accaccagca cccgcacctg ggccttggcc acctacaata accacctcta caagcaaatc 780

ES 2 667 209 T3

tccagtgcctt caggggccag caacgacaac cactacttcg gctacagcac cccctggggg 840
tattttgatt tcaacagatt cactgcccac ttttcaccac gtgactggca gcgactcatc 900
aacaacaatt ggggattccg gcccaagaga ctcaacttca aactcttcaa catccaagtc 960
aaggagggtca cgacgaatga tggcgtcaca accatcgcta ataaccttac cagcagggtt 1020
caagtcttct cggactcgga gtaccagctt ccgtagctcc tcggctctgc gcaccagggc 1080
tgccctccctc cgttcccggc ggacgtgttc atgattccgc aatacggcta cctgacgctc 1140
aacaatggca gcccaagccgt gggacgttca tccttttact gcctggaata tttcccttct 1200
cagatgctga gaacgggcaa caactttacc ttcagctaca cctttgagga agtgcctttc 1260
cacagcagct acgcgcacag ccagagcctg gaccggctga tgaatcctct catcgaccaa 1320
tacctgtatt acctgaacag aactcaaaat cagtccggaa gtgcccacaa caaggacttg 1380
ctgttttagcc gtgggtctcc agctggcatg tctgttcagc ccaaaaactg gctacctgga 1440
ccctgttatc ggcagcagcg cgtttctaaa acaaaaacag acaacaaca cagcaatttt 1500
acctggactg gtgcttcaaa atataacctc aatgggcgtg aatccatcat caaccctggc 1560
actgctatgg cctcacacia agacgacgaa gacaagttct tccccatgag cgggtgcatg 1620
atTTTTGGAA aagagagcgc cggagcttca aactactgat tggacaatgt catgattaca 1680
gacgaagagg aaattaaagc cactaacctt gtggccaccg aaagatttgg gaccgtggca 1740
gtcaatttcc agagcagcag cacagaccct gcgaccggag atgtgcatgc tatgggagca 1800
ttacctggca tgggtgtggca agatagagac gtgtacctgc agggccccat ttgggccaaa 1860
attcctcaca cagatggaca ctttcaccg tctcctctta tgggcggctt tggactcaag 1920
aaccgcctc ctcatatcct catcaaaaac acgcctgttc ctgcgaatcc tccggcggag 1980
ttttcagcta caaagtttgc ttcatcatc acccaatact ccacaggaca agtgagtgtg 2040
gaaattgaat gggagctgca gaaagaaaac agcaagcgtt ggaatcccga agtgcagtac 2100
acatccaatt atgcaaaatc tgccaacgtt gattttactg tggacaacaa tggactttat 2160
actgagcctc gccccattgg caccggttac cttaccgctc ccctgtaa 2208

<210> 13
<211> 2211
5 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
10 <223> Construcción sintética

<400> 13

atggctgccc atggttatct tccagattgg ctcgaggaca acctctctga gggcattcgc 60
gagtgggtggg acttgaaacc tggagccccg aaacccaaag ccaaccagca aaagcaggac 120
gacggccggg gtctgggtgct tcctggctac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac 180
aaggggggagc cgtcaacgc ggcggatgca gcggccctcg agcacgacaa ggcctacgac 240
cagcagctca aagcgggtga caatccgtac ctgcggtata accacgccga cgccgagttt 300

ES 2 667 209 T3

caggagcgtc tgcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcgggagagc agtcttccag 360
 gccaagaaga gggttctcga accttttggg ctggttgagg aagggtgctaa gacggctcct 420
 ggaaagaaac gtccggtaga gcagtcgcca caagagccag actcctcctc gggcattggc 480
 aagacaggcc agcagcccgc taaaaagaga ctcaattttg gtcagactgg cgactcagag 540
 tcagtccccg acccacaacc tctcggagaa cctccagcaa cccccgctgc tgtgggacct 600
 actacaatgg cttcaggcgg tggcgacca atggcagaca ataacgaagg cgccgacgga 660
 gtgggtaatg cctcagaaa ttggcattgc gattccacat ggctgggcga cagagtcac 720
 accaccagca cccgaacatg ggccttgccc acctataaca accacctcta caagcaaadc 780
 tccagtgttt caacgggggc cagcaacgac aaccactact tcggctacag caccctctgg 840
 gggatattttg atttcaacag attccactgc catttctcac cacgtgactg gcagcgactc 900
 atcaacaaca attggggatt ccggccaag agactcaact tcaagctctt caacatccaa 960
 gtcaaggagg tcacgacgaa tgatggcgtc acgaccatcg ctaataacct taccagcacg 1020
 gttcaagtct tctcggactc ggagtaccag ttgccgtacg tcctcggctc tgcgcaccag 1080
 ggctgcctcc ctccgttccc ggcggacgtg ttcatgattc cgcagtacgg ctacctaacg 1140
 ctcaacaatg gcagccaggc agtgggacgg tcatcctttt actgcctgga atatttccca 1200
 tcgcagatgc tgagaacggg caataacttt accttcagct acaccttcga ggacgtgcct 1260
 ttccacagca gctacgcgca cagccagagc ctggaccggc tgatgaatcc tctcatcgac 1320
 cagtacctgt attacctgaa cagaactcag aatcagtcgg gaagtgccca aaacaaggac 1380
 ttgctgttta gccgggggtc tccagctggc atgtctgttc agcccaaaaa ctggctacct 1440
 ggaccctgtt accggcagca gcgcgtttct aaaacaaaaa cagacaacaa caacagcaac 1500
 ttacactgga ctggtgcttc aaaatataac cttaatgggc gtgaatctat aatcaaccct 1560
 ggactgcta tggcctcaca caaagacgac aaagacaagt tctttcccat gagcgggtgc 1620
 atgatttttg gaaaggagag cgccggagct tcaaactcag cattggacaa tgtcatgatc 1680
 acagacgaag aggaaatcaa agccactaac cccgtggcca ccgaaagatt tgggactgtg 1740
 gcagtcaatc tccagagcag cagcacagac cctgcgaccg gagatgtgca tgttatggga 1800
 gccttacctg gaatggtgtg gcaagacaga gacgtatacc tgcaggggtcc tatttgggcc 1860
 aaaattcctc acacggatgg acactttcac ccgtctcctc tcatgggcgg ctttggactt 1920
 aagcaccgc ctctcagat cctcatcaaa aacacgcctg ttcttgcgaa tcctccggca 1980
 gagttttcgg ctacaaagt ttgcttcattc atcaccagc attccacagg acaagtgagc 2040
 gtggagattg aatgggagct gcagaaagaa aacagcaaac gctggaatcc cgaagtgcag 2100
 tatacatcta actatgcaa atctgccaac gttgatttca ctgtggacaa caatggactt 2160
 tatactgagc ctgcgcccat tggcaccctg tacctcacc gcctccctgta a 2211

<210> 14
 <211> 2208
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

ES 2 667 209 T3

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 14

5

atggctgccg	atggttatct	tccagattgg	ctcgaggaca	acctctctga	gggcattcgc	60
gagtggtagg	acttgaaacc	tggagccccg	aaacccaaag	ccaaccagca	aaagcaggac	120
gacggccggg	gtctgggtct	tcctgggtac	aagtacctcg	gacccttcaa	cggactcgac	180
aagggggagc	ccgtcaacgc	ggcggatgca	gcggccctcg	agcacgacaa	ggcctacgac	240
cagcagctca	aagcgggtga	caatccgtac	ctgcggtata	accacgccga	cgccgagttt	300
caggagcgtc	tgcaagaaga	tacgtctttt	gggggcaacc	tcgggcgagc	agtcttccag	360
gccaagaaga	gggttctcga	accttttggg	ctggttgagg	aagggtgctaa	gacggctcct	420
ggaaagaaac	gtccggtaga	gcagtcgcca	caagagccag	actcctcctc	gggcattggc	480
aagacaggcc	agcagcccgc	taaaaagaga	ctcaattttg	gtcagactgg	cgactcagag	540
tcagtccccg	accacaacc	tctcggagaa	cctccagcaa	cccccgctgc	tgtgggacct	600
actacaatgg	cttcaggcgg	tggcgcacca	atggcagaca	ataacgaagg	cgccgacgga	660
gtgggtaatg	cctcaggaaa	ttggcattgc	gattccacat	ggctgggcga	cagagtcatc	720
accaccagca	cccgaacatg	ggccttgccc	acctataaca	accacctcta	caagcaaadc	780
tccagtgttt	caggggccag	caacgacaac	cactacttctg	gctacagcac	cccctggggg	840
tattttgatt	tcaacagatt	ccactgccat	ttctcaccac	gtgactggca	gagactcatc	900
aacaacaatt	ggggattccg	gccaagaga	ctcaacttca	agctcttcaa	catccaagtc	960
aaggaggcca	cgacgaatga	tggcgtcacg	accatcgcta	ataaccttac	cagcacggtt	1020
caagtcttct	cggactcgga	gtaccagtgt	ccgtacgtcc	tcggctctgc	gcaccagggc	1080
tgctccctc	cgttcccggc	ggacgtgttc	atgattccgc	agtacggcta	cctaacgctc	1140
aacaatggca	gccaggcagt	gggacggcca	tccttttact	gcctggaata	tttcccatcg	1200
cagatgctga	gaacgggcaa	taactttacc	ttcagctaca	ccttcgagga	cgtgcctttc	1260
cacagcagct	acgcgcacag	ccagagcctg	gaccggctga	tgaatcctct	catcgaccag	1320
tacctgtatt	acctgaacag	aactcagaat	cagtccggaa	gtgccccaaa	caaggacttg	1380
ctgttttagc	gggggtctcc	agctggcatg	tctgttcagc	ccaaaaactg	gctacctgga	1440
ccctgttacc	ggcagcagcg	cgtttctaaa	acaaaaacag	acaacaacaa	cagcaacttt	1500
acctggactg	gtgcttcaaa	atataacctt	aatgggcgtg	aatctataat	caaccctggc	1560
actgctatgg	cctcacacaa	agacgacaaa	gacaagttct	ttcccatgag	cggtgtcatg	1620
atTTTTGGAA	aggagagcgc	cggagcttca	aactactgcat	tggacaatgt	catgatcaca	1680
gacgaagagg	aatcaaagc	cactaacccc	gtggccaccg	aaagatttgg	gactgtggca	1740
gtcaatctcc	agagcagcag	cacagaccct	gcgaccggag	atgtgcatgt	tatgggagcc	1800

ES 2 667 209 T3

ttacctggaa tgggtgtggca agacagagac gtatacctgc agggtcctat ttgggcaaaa 1860
 attcctcaca cggatggaca ctttcacccg tctcctctca tgggcggctt tggacttaag 1920
 caccgcctc ctcagatcct catcaaaaac acgcctgttc ctgcgaatcc tccggcagag 1980
 ttttcggcta caaagtttgc ttcattcatc acccagtatt ccacaggaca agtgagcgtg 2040
 gagattgaat gggagctgca gaaagaaaac agcaaacgct ggaatcccga agtgcagtat 2100
 acatctaact atgcaaaatc tgccaacgtt gatttctactg tggacaacaa tggactttat 2160
 actgagcctc gccccattgg caccggttac ctcacccgtc ccctgtaa 2208

<210> 15
 <211> 2208
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

<400> 15

atggctgccg atggttatct tccagattgg ctcgaggaca acctctctga gggcattcgc 60
 gagtggtagg acttgaaaacc tggagccccg aaacccaaag ccaaccagca aaagcaggac 120
 gacggccggg gtctggtgct tcctggctac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac 180
 aagggggagc ccgtcaacgc ggcggatgca gcggccctcg agcacgacaa ggcctacgac 240
 cagcagctca aagcgggtga caatccgtac ctgcggtata accacgccga cgccgagttt 300
 caggagcgtc tgcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcgggcgagc agtcttccag 360
 gccaagaaga gggttctcga accttttggg ctggttgagg aagggtgctaa gacggctcct 420
 ggaaagaaac gtccggtaga gcagtcgcca caagagccag actcctcctc gggcattggc 480
 aagacaggcc agcagccccg taaaaagaga ctcaattttg gtcagactgg cgactcagag 540
 tcagtccccg acccacaacc tctcggagaa cctccagcaa cccccgctgc tgtgggacct 600
 actacaatgg cttcaggcgg tggcgcacca atggcagaca ataacgaagg cgccgacgga 660
 gtgggtaatg cctcaggaaa ttggcattgc gattccacat ggctgggcga cagagtcac 720
 accaccagca cccgaacatg ggccttgccc acctataaca accacctcta caagcaaac 780
 tccagtgtt caggggccag caacgacaac cactacttcg gctacagcac cccctggggg 840
 tattttgatt tcaacagatt cactgccat ttctcaccac gtgactggca gcgactcatc 900
 aacaacaatt ggggattccg gcccaagaga ctcaacttca agctcttcaa catccaagtc 960
 aaggaggtca cgacgaatga tggcgtcacg accatcgcta ataaccttac cagcaggtt 1020
 caagtcttct cggactcggg gtaccagttg ccgtacgtcc tcggctctgc gcaccagggc 1080
 tgctccctc cgttcccggc ggacgtgttc atgattccgc agtacggcta cctaacgctc 1140
 aacaatggca gccaggcagt gggacgggtca tccttttact gcctggaata tttcccatcg 1200
 cagatgctga gaacgggcaa taactttacc ttcagctaca ccttcgagga cgtgcctttc 1260

ES 2 667 209 T3

cacagcagct acgcgcacag ccagagcctg gaccggctga tgaatcctct catcgaccag 1320
 tacctgtatt acctgaacag aactcagaat cagtccggaa gtgcccacaaa caaggacttg 1380
 ctgttttagcc ggggggtctcc agctggcatg tctgttcagc ccaaaaactg gctacctgga 1440
 ccctgttacc ggcagcagcg cgtttctaaa acaaaaacag acaacaacaa cagcaacttt 1500
 acctggactg gtgcttcaaa atataacctt aatgggctg aatctataat caaccctggc 1560
 actgctatgg cctcacacaa agacgacgaa gacaagtctt ttcccatgag cgggtgcatg 1620
 atttttggaa aggagagcgc cggagcttca aacctgcat tggacaatgt catgatcaca 1680
 gacgaagagg aatcaaagc cactaacccc gtggccaccg aaagatttgg gactgtggca 1740
 gtcaatctcc agagcagcag cacagaccct gcgaccggag atgtgcatgt tatgggagcc 1800
 ttacctggaa tgggtgtggca agacagagac gtataacctg agggctctat ttgggcaaaa 1860
 attcctcaca cggatggaca ctttcacccg tctcctctca tgggaggctt tggacttaag 1920
 caccgcctc ctcagatcct catcaaaaac acgcctgttc ctgcgaatcc tccggcagag 1980
 ttttcggcta caaagtttgc ttcattcatc acccagtatt ccacaggaca agtgagcgtg 2040
 gagattgaat gggagctgca gaaagaaaac agcaaacgct ggaatcccga agtgagcgtat 2100
 acatctaact atgcaaaatc tgccaacggt gatttctactg tggacaacaa tggactttat 2160
 actgagcctc gccccattgg caccggttac ctcacccgtc ccctgtaa 2208

<210> 16
 <211> 897
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Construcción sintética

10

<400> 16

ctgggccttg cccacctaca ataaccacct ctacaagcaa atctccagtg cttcaacggg 60
 ggccagcaac gacaaccact acttcggcta cagcaccccc tgggggtatt ttgatttcaa 120
 cagattccac tgccactttt caccacgtga ctggcagcga ctcatcaaca acaattgggg 180
 attccggccc aagagactca acttcaaact cttcaacatc caagtcaagg aggtcacgac 240
 gaatgatggc gtcacaacca tcgctaataa cttaccagc acggttcaag tcttctcgga 300
 ctcggagtac cagcttccgt acgtcctcgg ctctgcgcac cagggctgcc tccctccggt 360
 cccggcggac gtgttcatga ttccgcaata cggctacctg acgctcaaca atggcagcca 420
 agccgtggga cgttcatcct tttactgcct ggaatatctt cttctcaga tgctgagaac 480
 gggcaacaac tttaccttca gctacacctt tgaggaagtg ctttccaca gcagctacgc 540
 gcacagccag agcctggacc ggctgatgaa tcctctcatc gaccaatacc tgtattacct 600
 gaacagaact caaatcagt ccggaagtgc ccaaaaacaag gacttgctgt ttagccgtgg 660
 gtctccagct ggcattgtctg ttcagcccaa aaactggcta cctggaccct gttatcggca 720
 gcagcgcggt tctaaaacaa aaacagacaa caacaacagc aattttacct ggactggtgc 780

ES 2 667 209 T3

	ttcaaaatat aacctcaatg ggcgtgaatc catcatcaac cctggcactg ctatggcctc	840
	acacaaagac gacgaagaca agttctttcc catgagcggg gtcatgattt ttggaaa	897
5	<210> 17 <211> 894 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Construcción sintética	
	<400> 17	
	ctgggccttg cccacctaca ataaccacct ctacaagcaa atctccagtg cttcaggggc	60
	cagcaacgac aaccactact tcggctacag caccctctgg gggatatttg atttcaacag	120
	attccactgc cacttttcac cacgtgactg gcagcgactc atcaacaaca attggggatt	180
	ccggccaag agactcaact tcaaactctt caacatcaa gtcaaggagg tcacgacgaa	240
	tgatggcgtc acaaccatcg ctaataacct taccagcacg gttcaagtct tctcggactc	300
	ggagtaccag cttccgtacg tcctcggctc tgcgcaccag ggctgcctcc ctccgttccc	360
	ggcggacgtg ttcattgatt cgcaatcgg ctacctgacg ctcaacaatg gcagccaagc	420
	cgtgggacgt tcattctttt actgcctgga atatttcct tctcagatgc tgagaacggg	480
	caacaacttt accttcagct acactttga ggaagtgcct ttccacagca gctacgcgca	540
	cagccagagc ctggaccggc tgatgaatcc tctcatcgac caatacctgt attacctgaa	600
	cagaactcaa aatcagtccg gaagtgccca aaacaaggac ttgctgttta gccgtgggtc	660
	tccagctggc atgtctgttc agcccaaaa ctggctacct ggaccctggt atcggcagca	720
	gcgcgtttct aaaacaaaa cagacaacaa caacagcaat ttacctgga ctggtgcttc	780
	aaaatataac ctcaatgggc gtgaatccat catcaacct ggcactgcta tggcctcaca	840
	caaagacgac gaagacaagt tctttcccat gagcgggtgc atgatttttg gaaa	894
15	<210> 18 <211> 897 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Construcción sintética	
	<400> 18	
	atgggccttg cccacctata acaaccacct ctacaagcaa atctccagtg cttcaacggg	60
	ggccagcaac gacaaccact acttcggcta cagcaccctc tgggggtatt ttgatttcaa	120
	cagattccac tgccatttct caccacgtga ctggcagcga ctcatcaaca acaattgggg	180
	attccggccc aagagactca acttcaagct cttcaacatc caagtcaagg aggtcacgac	240
	gaatgatggc gtcacgacca tcgctaataa ccttaccagc acggttcaag tcttctcgga	300
25	ctcggagtac cagttgccgt acgtcctcgg ctctgcgcac cagggctgcc tccctccggt	360

ES 2 667 209 T3

cccggcggac gtgttcatga ttccgcagta cggctaccta acgctcaaca atggcagcca 420
 ggcagtggga cggtcacctt tttactgcct ggaatatttc ccatcgcaga tgctgagaac 480
 gggcaataac tttaccttca gctacacctt cgaggacgtg cctttccaca gcagctacgc 540
 gcacagccag agcctggacc ggctgatgaa tcctctcadc gaccagtacc tgtattacct 600
 gaacagaact cagaatcagt ccggaagtgc ccaaaacaag gacttgctgt ttagccgggg 660
 gtctccagct ggcattgtctg ttcagcccaa aaactggcta cctggaccct gttaccggca 720
 gcagcgcggt tctaaaaca aaacagacaa caacaacagc aactttacct ggactggtgc 780
 ttcaaaatat aaccttaatg ggcgtgaatc tataatcaac cctggcactg ctatggcctc 840
 acacaaagac gacaaagaca agttctttcc catgagcggg gtcatgattt ttggaaa 897

5 <210> 19
 <211> 894
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 19

atgggccttg cccacctata acaaccacct ctacaagcaa atctccagtg cttcaggggc 60
 cagcaacgac aaccactact tcggctacag caccctctgg gggatatttg atttcaacag 120
 attccactgc catttctcac cacgtgactg gcagcgactc atcaacaaca attggggatt 180
 ccggcccaag agactcaact tcaagctctt caacatccaa gtcaaggagg tcacgacgaa 240
 tgatggcgtc acgaccatcg ctaataacct taccagcacg gttcaagtct tctcggactc 300
 ggagtaccag ttgccgtacg tcctcggctc tgcgcaccag ggctgcctcc ctccgttccc 360
 ggcggacgtg ttcattgattc cgcagtacgg ctacctaacg ctcaacaatg gcagccaggc 420
 agtgggacgg tcatcctttt actgcctgga atatttcca tcgcagatgc tgagaacggg 480
 caataacttt accttcagct acaccttca ggacgtgcct ttccacagca gctacgcgca 540
 cagccagagc ctggaccggc tgatgaatcc tctcatcgac cagtacctgt attacctgaa 600
 cagaactcag aatcagtccg gaagtgccca aaacaaggac ttgctgttta gccgggggtc 660
 tccagctggc atgtctgttc agcccaaaaa ctggctacct ggaccctggt accggcagca 720
 gcgcgtttct aaaacaaaaa cagacaacaa caacagcaac tttacctgga ctggtgcttc 780
 aaaatataac cttaatgggc gtgaatctat aatcaaccct ggcactgcta tggcctcaca 840
 caaagacgac aaagacaagt tctttcccat gagcgggtgc atgatttttg gaaa 894

15 <210> 20
 <211> 894
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 20

ES 2 667 209 T3

	atgggccttg cccacctata acaaccacct ctacaagcaa atctccagtg cttcaggggc	60
	cagcaacgac aaccactact tcggctacag caccccctgg gggatatttg atttcaacag	120
	attccactgc catttctcac cacgtgactg gcagcgactc atcaacaaca attggggatt	180
	ccggccaag agactcaact tcaagctctt caacatccaa gtcaaggagg tcacgacgaa	240
	tgatggcgtc acgaccatcg ctaataacct taccagcacg gttcaagtct tctcggactc	300
	ggagtaccag ttgccgtacg tcctcggctc tgcgcaccag ggctgcctcc ctccgttccc	360
	ggcggacgtg ttcatgattc cgcagtacgg ctacctaacg ctcaacaatg gcagccaggc	420
	agtgggacgg tcatcctttt actgcctgga atatttccca tcgcagatgc tgagaacggg	480
	caataacttt accttcagct acaccttcga ggacgtgcct ttccacagca gctacgcgca	540
	cagccagagc ctggaccggc tgatgaatcc tctcatcgac cagtacctgt attacctgaa	600
	cagaactcag aatcagtccg gaagtgccca aaacaaggac ttgctgttta gccgggggtc	660
	tccagctggc atgtctgttc agcccaaaaa ctggctacct ggaccctggt accggcagca	720
	gcgcgtttct aaaacaaaa cagacaacaa caacagcaac ttacctgga ctggtgcttc	780
	aaaatataac cttaatgggc gtgaatctat aatcaaccct ggactgcta tggcctcaca	840
	caaagacgac gaagacaagt tctttcccat gagcgggtgc atgatttttg gaaa	894
	<210> 21	
	<211> 187	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
10	<223> Construcción sintética	
	<400> 21	
	atgggccttg cccacctata acaaccacct ctacaagcaa atctccagtg cttcaggggc	60
	cagcaacgac aaccactact tcggctacag cacgtgaatc tataatcaac cctggcactg	120
	ctatggcctc acacaaagac gacgaagaca agttctttcc catgagcggg gtcattgattt	180
	ttgaaa	187
15	<210> 22	
	<211> 2208	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Construcción sintética	
	<400> 22	
	atggctgccg atggttatct tccagattgg ctcgaggaca ctctctctga aggaataaga	60
	cagtggtgga agctcaaacc tggcccacca ccaccaaagc ccgcagagcg gcataaggac	120
	gacagcaggg gtcttgtgct tcctgggtac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac	180
25	aagggagagc cgggtcaacga ggcagacgcc gcggccctcg agcacgacaa agcctacgac	240

ES 2 667 209 T3

cggcagctcg acagcggaga caacccgtac ctcaagtaca accacgccga cgcggagttt 300
 caggagcgcc ttaaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcggacgagc agtcttccag 360
 gcgaaaaaga gggttcttga acctctgggc ctggttgagg aacctgttaa gacggctccg 420
 ggaaaaaaga ggccggtaga gcaactctcct gtggagccag actcctcctc ggggaaccgga 480
 aaggcgggcc agcagcctgc aagaaaaaga ttgaattttg gtcagactgg agacgcagac 540
 tcagtacctg acccccagcc tctcggacag ccaccagcag cccctctgg tctgggaact 600
 aatacgatgg ctacaggcag tggcgcacca atggcagaca ataacgaggg cgccgacgga 660
 gtgggtaatt cctcgggaaa ttggcattgc gattccacat ggatgggca cagagtcac 720
 accaccagca cccgaacctg ggccctgccc acctacaaca accacctcta caaacaatt 780
 tccagccaat caggagcctc gaacgacaat cactactttg gctacagcac cccttggggg 840
 tttttgact tcaacagatt ccaactgccac ttttcaccac gtgactggca aagactcatc 900
 aacaacaact ggggattccg acccaagaga ctcaacttca agctctttaa cattcaagtc 960
 aaagaggcca cgcagaatga cggtagcagc acgattgccca ataaccttac cagcacggtt 1020
 caggtgttta ctgactcggg gtaccagctc ccgtacgtcc tcggctcggc gcatcaagga 1080
 tgcctcccgc cgttcccagc agacgtcttc atggtgccac agtatggata cctcacctg 1140
 aacaacggga gtcaggcagt aggacgtctt tcattttact gcctggagta ctttccttct 1200
 cagatgctgc gtaccggaaa caactttacc ttcagctaca cttttgagga cgttcctttc 1260
 cacagcagct acgctcacag ccagagtctg gaccgtctca tgaatcctct catcgaccag 1320
 tacctgtatt acttgagcag aacaacact ccaagtggaa ccaccacgca gtcaaggctt 1380
 cagttttctc aggccggagc gagtgacatt cgggaccagt ctaggaactg gcttctctgga 1440
 ccctgttacc gccagcagcg agtatcaaag acatctgcgg ataacaaca cagtgaatac 1500
 tcgtggactg gagctaccaa gtaccacctc aatggcagag actctctggt gaatccgggc 1560
 cgggccatgg caagccacaa ggacgatgaa gaaaagtttt ttcctcagag cggggttctc 1620
 atctttggga agcaaggctc agagaaaaca aatgtggaca ttgaaaaggc catgattaca 1680
 gacgaagagg aaatcaggac aaccaatccc gtggctacgg agcagtatgg ttctgtatct 1740
 accaacctcc agagaggcaa cagacaagca gctaccgagc atgtcaacac acaaggcggt 1800
 cttccaggca tggctctggca ggacagagat gtgtacctc aggggcccac ctgggcaaag 1860
 attccacaca cggacggaca ttttcacccc tctcccctca tgggtggatt cggacttaaa 1920
 caccctctc cacagattct catcaagaac accccggtag ctgcgaatcc ttcgaccacc 1980
 ttcagtgcgg caaagtttgc ttccttcatc acacagtact ccacgggaca ggtcagcgtg 2040
 gagatcgagt gggagctgca gaaggaaaac agcaaacgct ggaatcccga aattcagtac 2100
 acttccaact acaacaagtc tgtaaatgtg gactttactg tggacactaa tggcgtgtat 2160
 tcagagcctc gccccattgg caccagatac ctgactcgta atctgtaa 2208

<210> 23
 <211> 6001
 <212> ADN

ES 2 667 209 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

5

<400> 23

gggggggggg	ggggggggtg	gccactccct	ctctgcgcgc	tcgctcgctc	actgaggccg	60
ggcgacaaa	ggtcgcccga	cgcccgggct	ttgcccgggc	ggcctcagtg	agcgagcgag	120
cgcgcagaga	gggagtggcc	aactccatca	ctaggggttc	ctagatcttc	aatattggcc	180
attagccata	ttattcattg	gttatatagc	ataaatcaat	attggatatt	ggccattgca	240
tacgttgtat	ctatatcata	atatgtacat	ttatattggc	tcatgtccaa	tatgaccgcc	300
atgttggcat	tgattattga	ctagttatta	atagtaatca	attacggggt	cattagttca	360
tagcccatat	atggagtcc	gcgttacata	acttacggta	aatggcccgc	ctggctgacc	420
gcccacgac	ccccgccc	tgacgtcaat	aatgacgat	gttcccatag	taacgccaat	480
agggactttc	cattgacgtc	aatgggtgga	gtatttacgg	taaactgccc	acttggcagt	540
acatcaagtg	tatcatatgc	caagtccgcc	ccctattgac	gtcaatgacg	gtaaattggcc	600
cgctggcat	tatgccagt	acatgacctt	acgggacttt	cctacttggc	agtacatcta	660
cgtattagtc	atcgctatta	ccatggtcga	ggtgagcccc	acgttctgct	tactctccc	720
catctcccc	ccctccccac	ccccaat	gtatttattt	at	ttttta	780
agcgatggg	gcggggggg	ggggggggcg	cgcgccaggc	ggggcggggc	ggggcgaggg	840
gcggggcg	gcgaggcgga	gaggtgcggc	ggcagccaat	cagagcggcg	cgctccgaaa	900
gtttcctttt	atggcgaggc	ggcggcgggc	gcggccctat	aaaaagcgaa	gcgcgcggcg	960
ggcgggagtc	gctgcgacgc	tgccctcgcc	ccgtgccccg	ctccgcccgc	gcctcgcgcc	1020
gcccgccccg	gctctgactg	accgcgttac	tcccacaggt	gagcggggcg	gacggccctt	1080
ctcctccggg	ctgtaattag	ctgagcaaga	ggtaagggtt	taagggatgg	ttggttggtg	1140
gggtattaat	gtttaattac	ctggagcacc	tgctgaaat	cacttttttt	caggttggac	1200
cggtcgccac	catggaagac	gcaaaaaaca	taaagaaagg	cccggcgcca	ttctatccgc	1260
tggaagatgg	aaccgctgga	gagcaactgc	ataaggctat	gaagagatac	gccctggttc	1320
ctggaacaat	tgcttttaca	gatgcacata	tcgaggtgga	catcacttac	gctgagtact	1380
tcgaaatgtc	cgttcggttg	gcagaagcta	tgaaacgata	tgggctgaat	acaaatcaca	1440
gaatcgtcgt	atgcagttaa	aactctcttc	aattctttat	gccggtggtg	ggcgcggttat	1500
ttatcggagt	tgagttgcy	cccgcgaacg	acatttataa	tgaacgtgaa	ttgctcaaca	1560
gtatgggcat	ttcgagcct	accgtggtgt	tcgtttccaa	aaaggggttg	caaaaaattt	1620
tgaacgtgca	aaaaaagctc	ccaatcatcc	aaaaaattat	tatcatggat	tctaaaacgg	1680
attaccaggg	at	ttcagtcg	atgtacacgt	tcgtcacatc	tcatctacct	1740

ES 2 667 209 T3

atgaatacga	ttttgtgcc	gagtccttcg	atagggacaa	gacaattgca	ctgatcatga	1800
actcctctgg	atctactgg	ctgcctaaag	gtgtcgctct	gcctcataga	actgcctg	1860
tgagattctc	gcatgccaga	gatcctat	ttggcaatca	aatcattccg	gatactg	1920
ttttaagtgt	tgttccattc	catcacgg	ttggaatgt	tactacactc	ggatatttga	1980
tatgtggatt	tcgagtcg	ttaatgtata	gatttgaaga	agagctgt	ctgaggagcc	2040
ttcaggatta	caagattcaa	agtgcgctg	tggtgccaac	cctattctcc	ttcttcgcca	2100
aaagcactct	gattgacaaa	tacgatttat	ctaatttaca	cgaaattgct	tctggtggcg	2160
ctcccctctc	taaggaagtc	ggggaagcgg	ttgccaagag	gttccatctg	ccaggatatca	2220
ggcaaggata	tgggctcact	gagactacat	cagctattct	gattacaccc	gagggggatg	2280
ataaaccggg	cgcggtcgg	aaagttgttc	cattttttga	agcgaagg	gtggatctgg	2340
ataccgggaa	aacgctggc	gttaatcaaa	gaggcgaact	gtgtgtgaga	ggcctatga	2400
ttatgtccgg	ttatgtaa	aatccggaag	cgaccaacgc	cttgattgac	aaggatggat	2460
ggctacattc	tggagacata	gcttactggg	acgaagacga	acacttcttc	atcgttgacc	2520
gcctgaagtc	tctgattaag	tacaaaggct	atcaggtggc	tcccgctgaa	ttggaatcca	2580
tcttgctcca	acacccaac	atcttcgacg	caggtgtcgc	aggcttccc	gacgatgacg	2640
ccggtgaact	tcccgccgc	gttgttgttt	tggagcacgg	aaagacgatg	acggaaaaag	2700
agatcgtgga	ttacgtcgc	agtcaagtaa	caaccgcgaa	aaagttg	ggaggagttg	2760
tgtttgtgga	cgaagtaccg	aaaggtctta	ccggaaaact	cgacgcaaga	aaaatcagag	2820
agatcctcat	aaaggccaag	aagggcggaa	agatcgccgt	gtaagcggcc	gcggggatcc	2880
agacatgata	agatacattg	atgagtttgg	acaaaccaca	actagaatgc	agtgaaaaaa	2940
atgctttatt	tgtgaaat	gtgatgctat	tgctttat	gtaaccatta	taagctgcaa	3000
taaacaagtt	aacaacaaca	attgcattca	ttttatgt	caggttcagg	gggagatgtg	3060
ggaggttttt	taaagcaagt	aaaacctcta	caaatgtggt	aaaatcgata	aggatctagg	3120
aaccctagt	gatggagttg	gccactccct	ctctgcgcgc	tcgctcgctc	actgaggccg	3180
cccgggcaaa	gcccggcgt	cgggcgacct	ttggtcgc	ggcctcagtg	agcgagcgag	3240
cgcgagaga	gggagtggcc	aacccccccc	cccccccc	tgcagcctgg	cgtaatagcg	3300
aagaggccccg	caccgatcgc	ccttcccaac	agttgcgtag	cctgaatggc	gaatggcgcg	3360
acgcgccctg	tagcggcgca	ttaagcgcgg	cgggtgtggt	ggttacgcgc	agcgtgaccg	3420
ctacacttgc	cagcgccta	gcgcccgtc	ctttcgctt	cttcccttcc	tttctgcca	3480
cgttcgccgg	ctttccccgt	caagctctaa	atcgggggct	ccctttaggg	ttccgattta	3540
gtgctttacg	gcacctcgac	cccaaaaaac	ttgattaggg	tgatggttca	cgtagtgggc	3600
catcgccctg	atagacggtt	tttcgccctt	tgacgttga	gtccacgttc	tttaatagtg	3660
gactcttgtt	ccaaactgga	acaacactca	accctatctc	ggtctattct	tttgatttat	3720
aagggatttt	gccgatttcg	gcctattggt	taaaaaatga	gctgatttaa	caaaaattta	3780

ES 2 667 209 T3

acgcaattt taacaaaata ttaacgttta caatttcctg atgcgctatt ttctccttac 3840
 gcatctgtgc ggtatttcac accgcatatg gtgactctc agtacaatct gctctgatgc 3900
 cgcatagtta agccagcccc gacacccgcc aacacccgct gacgcgccct gacgggcttg 3960
 tctgctcccc gcatccgctt acagacaagc tgtgaccgtc tccgggagct gcatgtgtca 4020
 gaggttttca ccgtcatcac cgaaacgcgc gagacgaaag ggcctcgtga tacgcctatt 4080
 tttatagggt aatgtcatga taataatggt ttcttagacg tcagggtggca cttttcgggg 4140
 aatgtgctgc ggaaccccta tttgtttatt tttctaata ctttcaaata tgtatccgct 4200
 catgagacaa taaccctgat aaatgcttca ataatttga aaaaggaaga gtatgagtat 4260
 tcaacatttc cgtgtcgcct ttattccctt ttttgccgca ttttgccctc ctgtttttgc 4320
 tcaccagaa acgctggtga aagtaaaaga tgctgaagat cagttgggtg cacgagtggg 4380
 ttacatcgaa ctggatctca acagcggtaa gatccttgag agttttcgcc ccgaagaacg 4440
 tttccaatg atgagcactt ttaaagtctt gctatgtggc gcggtattat cccgtattga 4500
 cgccgggcaa gagcaactcg gtcgccgat aactattct cagaatgact tggttgagta 4560
 ctaccagtc acagaaaagc atcttacgga tggcatgaca gtaagagaat tatgcagtgc 4620
 tgccataacc atgagtgata aactgccc caacttactt ctgacaacga tcggaggacc 4680
 gaaggagcta accgcttttt tgcacaacat ggggatcat gtaactcgcc ttgatcgttg 4740
 ggaaccggag ctgaatgaag ccataccaaa cgacgagcgt gacaccacga tgctgtagc 4800
 aatggcaaca acgttgcgca aactattaac tggcgaacta cttactctag cttcccggca 4860
 acaattaata gactggatgg aggcggataa agttgcagga ccacttctgc gctcggccct 4920
 tccggctggc tggttttatt cgataaaatc tggagccggt gagcgtgggt ctcgcggtat 4980
 cattgcagca ctggggccag atggtaagcc ctcccgtatc gtagttatct acacgacggg 5040
 gagtcaggca actatggatg aacgaaatag acagatcgct gagatagggt cctcactgat 5100
 taagcattgg taactgtcag accaagttta ctcatatata ctttagattg atttaaaact 5160
 tcatttttaa tttaaaagga tctaggtgaa gatccttttt gataatctca tgacaaaat 5220
 ccctaacgt gagttttcgt tccactgagc gtcagacccc gtagaaaaga tcaaaggatc 5280
 ttcttgagat ctttttttc tgcgcgtaat ctgctgcttg caaacaaaaa aaccaccgct 5340
 accagcggtg gtttgtttgc cggatcaaga gctaccaact ctttttccga aggtaactgg 5400
 cttcagcaga gcgcagatac caaatactgt ctttctagt tagccgtagt taggccacca 5460
 cttcaagaac tctgtagcac cgcctacata cctcgtctg ctaatcctgt taccagtggc 5520
 tgctgccagt ggcgataagt cgtgtcttac cgggttgac tcaagacgat agttaccgga 5580
 taaggcgcag cggtcgggct gaacgggggg ttcgtgcaca cagccagct tggagcgaac 5640
 gacctacacc gaactgagat acctacagcg tgagcattga gaaagcgcca cgcttcccga 5700
 aggagaaaag gcggacaggt atccggtgaa cggcagggtc ggaacaggag agcgcacgag 5760

ES 2 667 209 T3

ggagcttcca ggggaaacg cctggtatct ttatagtcct gtcgggtttc gccacctctg 5820
acttgagcgt cgatTTTTgt gatgctcgtc aggggggCGG agcctatgga aaaacgccag 5880
caacgCGGcc tttttacggt tcctggcctt ttgctggcct tttgctcaca tgttctttcc 5940
tgcgttatcc cctgattctg tggataaccg tattaccgcc tttgagtgag ctgataccgc 6000
t 6001

<210> 24
<211> 6401
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción sintética

<400> 24

gggggggggg ggggggggtg gccactccct ctctgcgcgc tcgctcgctc actgaggccg 60
ggcgacaaa ggtcgccga cggccgggct ttgcccgggc ggcctcagtg agcgagcgag 120
cgcgagaga gggagtggcc aactccatca ctaggggttc ctagatcttc aatattggcc 180
attagccata ttattcattg gttatatagc ataaatcaat attggatatt ggccattgca 240
tacgttgat ctatatcata atatgtacat ttatattggc tcatgtccaa tatgaccgcc 300
atgttggcat tgattattga ctagttatta atagtaatca attacggggt cattagttca 360
tagcccatat atggagtcc gcgttacata acttacggta aatggcccgc ctggctgacc 420
gcccacgac ccccgccat tgacgtcaat aatgacgat gttcccatag taacgccaat 480
agggactttc cattgacgtc aatgggtgga gtattttacgg taaactgccc acttggcagt 540
acatcaagtg tatcatatgc caagtccgcc ccctattgac gtcaatgacg gtaaattggcc 600
cgctggcat tatgcccagt acatgacctt acgggacttt cctacttggc agtacatcta 660
cgtattagtc atcgtatta ccatggtcga ggtgagcccc acgttctgct tcaactctcc 720
catctcccc cctccccac cccaatttt gtattttattt attttttaat tttttgtgc 780
agcgatgggg gcgggggggg ggggggggCG cgcgccaggc ggggcggggc ggggcgaggg 840
gcggggcggg gcgaggcgga gaggtgcggc ggcagccaat cagagcggcg cgctccgaaa 900
gtttctttt atggcgaggc ggcggcggcg gcggccctat aaaaagcgaa gcgcgcggcg 960
ggcgggagtc gctgcgacgc tgccttcgcc ccgtgccccg ctccgcccgc gcctcgcgcc 1020
gcccgcccc gctctgactg accgcgttac tcccacaggc gagcgggCGG gacggccctt 1080
ctcctccggg ctgtaattag ctgagcaaga ggtaagggtt taagggatgg ttggttggtg 1140
gggtattaat gtttaattac ctggagcacc tgccctgaaat cacttttttt caggttggac 1200
cggtagcatg gtgagctact gggacaccgg cgtgctgctg tgcgccctgc tgagctgcct 1260
gctgctgacc ggcagcagca gcggcagcaa gctgaaggac cccgagctga gcctgaaggg 1320
caccagcac atcatgcagg ccggccagac cctgcacctg cagtgccgcg gcgaggccgc 1380
ccacaagtgg agcctgccc agatggtgag caaggagagc gagcgcctga gcatcaccaa 1440

ES 2 667 209 T3

gagcgcctgc ggccgcaacg gcaagcagtt ctgcagcacc ctgaccctga acaccgcca 1500
ggccaaccac accggcttct acagctgcaa gtacctggcc gtgcccacca gcaagaagaa 1560
ggagaccgag agcgccatct acatcttcat cagcgacacc ggccgcccct tcgtggagat 1620
gtacagcgag atccccgaga tcatccacat gaccgagggc cgcgagctgg tgatcccctg 1680
ccgcgtgacc agccccaaca tcaccgtgac cctgaagaag ttccccctgg acaccctgat 1740
ccccgacggc aagcgcatca tctgggacag ccgcaagggc ttcatcatca gcaacgccac 1800
ctacaaggag atcggcctgc tgacctgca ggccaccgtg aacggccacc tgtacaagac 1860
caactacctg acccaccgcc agaccaacac catcatcgac gtgcagatca gcaccccccg 1920
ccccgtgaag ctgctgcgcg gccacaccct ggtgctgaac tgaccgccca ccacccccct 1980
gaacaccgc gtgcagatga cctggagcta ccccgacgag aagaacaagc gcgccagcgt 2040
gcgccgccgc atcgaccaga gcaacagcca cgccaacatc ttctacagcg tgctgacat 2100
cgacaagatg cagaacaagg acaagggcct gtacacctgc cgcgctgca ggggccccag 2160
cttcaagagc gtgaacacca gcgtgcacat ctacgacaag gccttcatca ccgtaagca 2220
ccgcaagcag caggtgctgg agaccgtggc cggaagcgc agctaccgcc tgagcatgaa 2280
ggtgaaggcc ttccccagcc ccgaggtggt gtggctgaag gacggcctgc ccgccaccga 2340
gaagagcgcc cgctacctga cccgcggtca cagcctgatc atcaaggacg tgaccgagga 2400
ggacgccggc aactacacca tcctgctgag catcaagcag agcaacgtgt tcaagaacct 2460
gaccgccacc ctgatctgta acgtgaagcc ccagatctac gagaaggccg tgagcagctt 2520
ccccgacccc gccctgtacc ccctgggcag ccgccagatc ctgacctgca ccgcctacgg 2580
catccccag cccaccatca agtgggttctg gcacccctgc aaccacaacc acagcgaggc 2640
ccgctgcgac ttctgcagca acaacgagga gagcttcatc ctggacgccg acagcaacat 2700
gggcaaccgc atcgagagca tcaccagcg catggccatc atcgagggca agaacaagat 2760
ggccagcacc ctggtggtgg ccgacagccg catcagcggc atctacatct gcatcgccag 2820
caacaaggtg ggcaccgtgg gccgcaacat cagcttctac atcaccgacg tgcccaacgg 2880
cttccacgtg aacctggaga agatgcccac cgagggcgag gacctgaagc tgagctgcac 2940
cgtgaacaag ttctgtacc gcgacgtgac ctggattctg ctgcgaccg tgaacaaccg 3000
caccatgcac tacagcatca gcaagcagaa gatggccatc accaaggagc acagcatcac 3060
cctgaacctg accatcatga acgtgagcct gcaggacagc ggcacctacg cctgccgcgc 3120
ccgcaacgtg tacaccggcg aggagatcct gcagaagaag gagatcacca tccgcgcgga 3180
gactgcaac aagaaggccg tgttcagccg catcagcaag ttcaagagca cccgcaacga 3240
ctgcaccacc cagagcaacg tgaagcatta gtaaggatcc agacatgata agatacattg 3300
atgagtttg acaaaccaca actagaatgc agtgaaaaa atgctttatt tgtgaaattt 3360
gtgatgctat tgctttattt gtaaccatta taagctgcaa taaacaagtt aacaacaaca 3420

ES 2 667 209 T3

attgcattca ttttatgttt caggttcagg gggagatgtg ggagggttttt taaagcaagt 3480
 aaaacctcta caaatgtggt aaaatcgata aggatctagg aacccttagt gatggagttg 3540
 gccactccct ctctgcgcgc tcgctcgctc actgaggccg cccgggcaaa gcccgggcgt 3600
 cgggcgacct ttggtcgccc ggcctcagtg agcgagcgag cgcgagaga gggagtggcc 3660
 aacccccccc ccccccccc tgacagcctg cgtaatagcg aagaggcccc caccgatcgc 3720
 ccttccaac agttgcgtag cctgaatggc gaatggcgcg acgcccctg tagcggcgca 3780
 ttaagcgcgg cgggtgtggt ggttacgcgc agcgtgaccg ctacacttgc cagcgccta 3840
 gcgcccgtc ctttcgcttt cttcccttcc tttctcgcca cgttcgccgg ctttccccgt 3900
 caagctctaa atcgggggct cccttaggg ttccgattta gtgctttacg gcacctcgac 3960
 ccaaaaaaac ttgattaggg tgatggttca cgtagtgggc catcgccctg atagacggtt 4020
 tttcgccctt tgacgttga gtccacgtt tttaatagtg gactcttggt ccaaactgga 4080
 acaacactca accctatctc ggtctattct tttgatttat aagggtttt gccgatttcg 4140
 gcctattggt taaaaaatga gctgatttaa caaaaattta acggaattt taacaaaata 4200
 ttaacgttta caatttcctg atgcgctatt ttctccttac gcatctgtgc ggtatttcac 4260
 accgcatatg gtgactctc agtacaatct gctctgatgc cgcatagtta agccagcccc 4320
 gacaccgcc aacaccgct gacgcgccct gacgggcttg tctgctccc gcatccgctt 4380
 acagacaagc tgtgaccgtc tccgggagct gcatgtgtca gaggttttca ccgtcatcac 4440
 cgaaacgcgc gagacgaaag ggcctcgtga tacgcctatt tttataggtt aatgtcatga 4500
 taataatggt ttcttagacg tcaggtggca cttttcgggg aaatgtgcgc ggaacccta 4560
 tttgtttatt tttctaaata ctttcaaata tgtatccgct catgagacaa taaccctgat 4620
 aaatgcttca ataatttga aaaaggaaga gtatgagtat tcaacatttc cgtgtcggcc 4680
 ttattccctt ttttcggca ttttgccctc ctgtttttgc tcaccagaa acgctgggta 4740
 aagtaaaaga tgctgaagat cagttgggtg cacgagtggg ttacatcgaa ctggatctca 4800
 acagcggtaa gatccttgag agttttcgcc ccgaagaacg tttccaatg atgagcactt 4860
 ttaaagttct gctatgtggc gcggtattat cccgtattga cgccgggcaa gagcaactcg 4920
 gtcgccgcat aactattct cagaatgact tggttgagta ctcaccagtc acagaaaagc 4980
 atcttacgga tggcatgaca gtaagagaat tatgcagtgc tgccataacc atgagtgata 5040
 aactgcggc caacttactt ctgacaacga tcggaggacc gaaggagcta accgcttttt 5100
 tgcacaacat ggggatcat gtaactcgcc ttgatcgttg ggaaccggag ctgaatgaag 5160
 ccataccaaa cgacgagcgt gacaccacga tgctgtagc aatggcaaca acgttgcgca 5220
 aactattaac tggcgaacta cttactctag cttcccggca acaattaata gactggatgg 5280
 aggcggataa agttgcagga ccacttctgc gctcggccct tccggctggc tggtttattg 5340
 cggataaatc tggagccggt gagcgtgggt ctcgcggtat cattgcagca ctggggccag 5400
 atggtaagcc ctcccgtatc gtagttatct acacgacggg gagtcaggca actatggatg 5460

ES 2 667 209 T3

aacgaaatag acagatcgct gagataggtg cctcactgat taagcattgg taactgtcag 5520
 accaagttta ctcatatata ctttagattg atttaaaact tcatttttaa tttaaaagga 5580
 tctaggtgaa gatccttttt gataatctca tgaccaaagt cccttaacgt gagttttcgt 5640
 tccactgagc gtcagacccc gtagaaaaga tcaaaggatc ttcttgagat ctttttttc 5700
 tgcgcgtaat ctgctgcttg caaacaaaaa aaccaccgct accagcgggtg gtttgtttgc 5760
 cggatcaaga gctaccaact ctttttccga aggtaactgg cttcagcaga gcgagatac 5820
 caaatactgt ctttctagt tagccgtagt taggccacca cttcaagaac tctgtagcac 5880
 cgcctacata cctcgctctg ctaatcctgt taccagtggc tgctgccagt ggcgataagt 5940
 cgtgtcttac cgggttgac tcaagacgat agttaccgga taaggcgcag cggtcgggct 6000
 gaacgggggg ttcgtgcaca cagcccagct tggagcgaac gacctacacc gaactgagat 6060
 acctacagcg tgagcattga gaaagcgcca cgcttcccga aggagaaaag gcgacaggt 6120
 atccggtaag cggcagggtc ggaacaggag agcgcacgag ggagcttcca ggggaaacg 6180
 cctggtatct ttatagtcct gtcgggtttc gccacctctg acttgagcgt cgatttttgt 6240
 gatgctcgtc aggggggagg agcctatgga aaaacgccag caacgcggcc tttttacggt 6300
 tcctggcctt ttgctggcct tttgctcaca tgttctttcc tgcgttatcc cctgattctg 6360
 tggataaccg tattaccgcc tttgagtggc ctgataccgc t 6401

<210> 25
 <211> 6401
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Construcción sintética

10

<400> 25

gggggggggg gggggggttg gccactccct ctctgcgcgc tcgctcgtc actgaggccg 60
 ggcgacaaa ggtcgcccga cgcccgggct ttgcccgggc ggcctcagtg agcgagcgag 120
 cgcgcagaga gggagtggcc aactccatca ctaggggttc ctatagcttc aatattggcc 180
 attagccata ttattcattg gttatatagc ataaatcaat attggatatt ggccattgca 240
 tacgttgtat ctatatcata atatgtacat ttatattggc tcatgtccaa tatgaccgcc 300
 atgttggcat tgattattga ctagtatta atagtaatca attacggggt cattagttca 360
 tagcccatat atggagtcc gcgttacata acttacggta aatggcccgc ctggctgacc 420
 gcccaacgac ccccgcccat tgacgtcaat aatgacgtat gttcccatag taacgccaat 480
 aggactttc cattgacgtc aatgggtgga gtatttacgg taaactgcc acttggcagt 540
 acatcaagtg tatcatatgc caagtccgcc ccctattgac gtcaatgacg gtaaattggcc 600
 cgcctggcat tatgcccagt acatgacctt acgggacttt cctacttggc agtacatcta 660
 cgtattagtc atcgctatta ccatggtcga ggtgagcccc acgttctgct tcaactctccc 720

ES 2 667 209 T3

catctcccc	ccctccccac	cccgaatttt	gtatttattt	atTTTTtaat	tattttgtgc	780
agcgatgggg	gCGGGGGGG	ggggggggcg	cgCGCCaggc	ggggCGgggc	ggggCGaggg	840
gCGGGGCGgg	gCGagGCGga	gaggtGCGgc	ggcagccaat	cagagCGggc	cgctccgaaa	900
gtttcctttt	atggcgaggg	ggcggCGggc	gCGGCCctat	aaaaagCGaa	gCGCGCGggc	960
ggcgggagtc	gctGCGagc	tgccttCGcc	ccgtGCCCCg	ctccGccGcc	gcctGCGcc	1020
gcccGccccg	gctctgactg	accGcGttac	tcccacaggt	gagCGggCGg	gacGgCCctt	1080
ctcctccggg	ctgtaattag	ctgagcaaga	ggtaaggggt	taagggatgg	ttggttggtg	1140
gggtattaat	gtttaattac	ctggagcacc	tgcctgaaat	cactTTTTtt	caggttggac	1200
cggtaccatg	gtctcatact	gggatactgg	ggTcctGctg	tGCGCCctGc	tGagttGtct	1260
gctgctgact	gggagttcta	gCGggtccaa	gctGaaagac	ccagagctga	gcctgaaggg	1320
gactcagcac	attatgcagg	ctggacagac	cctGcacctc	cagTgCCgag	gagagGcagc	1380
tcacaaatgg	tcctGcccc	aaatggTgtc	caaggagtct	gaaagactga	gtatcaccaa	1440
atcagcatgc	ggcaggaacg	ggaagcagtt	ctgttccact	ctgaccctga	acacagcaca	1500
ggccaatcat	accggcttct	actcttGcaa	gtatctggcc	gtgcccacca	gtaagaaaaa	1560
ggagacagaa	tcagctatct	atattttcat	cagcgatacc	ggacggccct	ttgtggagat	1620
gtacagtgag	atccctgaaa	tcattcacat	gactgagggc	agggagctgg	tcatcccatg	1680
tcgCGtcacc	tcaccaata	tcacagtGac	tctGaaaaag	ttccctctgg	acaccctgat	1740
tccagatgga	aaacGcatca	tttgggactc	ccgaaagggc	tttatcatct	ctaacGcaac	1800
atacaaggag	atcgggctGc	tGacctGcga	agccacagtg	aacggacatc	tgtacaagac	1860
taattatctg	accacagac	agaccaatac	aatcattgat	gtGcagatca	gcacccacg	1920
gcctgtcaag	ctgctgagag	gacatactct	ggTcctGaac	tgtaccGcca	ccacacctct	1980
gaataccaga	gtGcagatga	catggTctta	cccagacgag	aaaaacaaga	gggctagtgt	2040
ccggagaagg	atcGaccagt	ctaacagTca	cgcaaatatt	ttctatagcg	tGctgacaat	2100
cgacaagatg	cagaacaaag	ataagggcct	gtacacttgt	cgCGTgcGaa	gtggGccttc	2160
attcaaaagc	gtgaatactt	ccgtccatat	ctatGacaaa	gccttcatca	ccgtGaaaca	2220
ccggaagcag	caggtGctgg	agacagTcGc	cgggaaaagg	agctaccGcc	tgtccatgaa	2280
agtgaaggct	tttccatccc	ccgaggtggT	ctggctGaaa	gatggcctGc	cagccacaga	2340
aaagagCGcc	cgatacctga	ctcgggggta	ttccctgatc	attaaggacg	tGaccgagga	2400
agatGcagga	aactacacaa	tcctGctgag	catcaagcag	agtaacgtgt	tcaagaatct	2460
gactGCCacc	ctgattgtga	atgtcaaacc	ccagatctac	gagaaggccg	tGagcagctt	2520
ccctGaccCa	gactgtatc	ctctggGcag	ccggcagatc	ctGacatGca	ctGcctacgg	2580
catccccag	cctaccatta	agtggTtctg	gcatccttgt	aaccacaatc	atagtgaagc	2640
aaggtGcgat	ttctgttcca	acaatgagga	atcttttatc	ctggacGccg	atagtaacat	2700
gggcaatcga	atcGagtcaa	ttaccagCG	gatggctatc	attgaagggg	aaaacaagat	2760

ES 2 667 209 T3

ggcatctaca ctggtggtcg ccgactcccc catctctggc atctacatct gcattgcctc 2820
 aaacaaagtg ggaacagtcg gccggaatat cagcttctac attactgatg tgccaaacgg 2880
 atttcacgtc aatctggaga agatgcccac cgagggcgaa gacctgaaac tgtcttgtag 2940
 agtgaataag ttcctgtata gggatgtcac ttggattctg ctgagaactg tgaacaatag 3000
 gaccatgcat tactcaatca gcaaacagaa gatggctatc accaaggaac acagcattac 3060
 actgaacctg actatcatga acgtgagcct ccaggacagc gggacctacg cttgccgggc 3120
 aagaaacgtg tatacaggag aggaaatcct ccagaagaag gagatcacia ttcgcggcga 3180
 aactgtaac aagaaggccg tgttttagccg aatctccaag ttcaagtcaa ccaggaatga 3240
 ttgtactacc cagtcaaagt tcaagcacta gtaaggatcc agacatgata agatacattg 3300
 atgagtttg acaaaccaca actagaatgc agtgaaaaaa atgctttatt tgtgaaatth 3360
 gtgatgctat tgctttatth gtaaccatta taagctgcaa taaacaagtt aacaacaaca 3420
 attgcattca ttttatgtht caggttcagg gggagatgtg ggaggthttt taaagcaagt 3480
 aaaacctcta caaatgtggt aaaatcgata aggatctagg aacccttagt gatggagttg 3540
 gccactccct ctctgcgctc tcgctcgtc actgaggccg cccgggcaaa gcccgggcgt 3600
 cgggcgacct ttggtcgcgc ggcctcagtg agcgagcgag cgcgcagaga gggagtggcc 3660
 aacccccccc ccccccccc tgcagcctgg cgtaatagcg aagaggcccc caccgatcgc 3720
 ccttccaac agttgcgtag cctgaatggc gaatggcgcg acgcgccctg tagcggcgca 3780
 ttaagcgcgg cgggtgtggt ggttacgctc agcgtgaccg ctacacttgc cagcgccta 3840
 gcgcccgtc ctttcgctth cttcccttcc tttctcgcca cgttcgccgg ctttccccgt 3900
 caagctctaa atcgggggct ccctttaggg ttccgattta gtgctttacg gcacctcgac 3960
 ccaaaaaaac ttgattaggg tgatggttca cgtagtgggc catcgccctg atagacggtt 4020
 tttcgccctt tgacgttga gtccacgtt tttaatagtg gactcttgtt ccaaactgga 4080
 acaacactca accctatctc ggtctattct tttgatttat aagggattth gccgatttcg 4140
 gcctattggt taaaaaatga gctgatttaa caaaaattta acgcgaattt taacaaaata 4200
 ttaacgttta caatttcctg atgcgctatt ttctccttac gcatctgtgc ggtatttcac 4260
 accgcatatg gtgcactctc agtacaatct gctctgatgc cgcatagtta agccagcccc 4320
 gacacccgcc aacacccgct gacgcgccct gacgggcttg tctgctcccc gcatccgctt 4380
 acagacaagc tgtgaccgtc tccgggagct gcatgtgtca gaggthttca ccgtcatcac 4440
 cgaaacgctc gagacgaaag ggcctcgtga tacgcctatt tttataggth aatgtcatga 4500
 taataatggt ttcttagacg tcagggtggca cttttcgggg aatgtgctc ggaaccccta 4560
 tttgtthatt tttctaaata ctttcaaata tgtatccgct catgagacaa taaccctgat 4620
 aaatgcttca ataatttga aaaaggaaga gtatgagtat tcaacatttc cgtgtcgcgc 4680
 ttattccctt ttttgcggca ttttgccttc ctgtthttgc tcaccagaa acgctggtga 4740

ES 2 667 209 T3

aagtaaaaga tgctgaagat cagttgggtg cacgagtggg ttacatcgaa ctggatctca 4800
 acagcggtaa gatccttgag agttttcgcc ccgaagaacg ttttccaatg atgagcactt 4860
 ttaaagttct gctatgtggc gcggtattat cccgtattga cgccgggcaa gagcaactcg 4920
 gtcgccgcat acactattct cagaatgact tggttgagta ctcaccagtc acagaaaagc 4980
 atcttacgga tggcatgaca gtaagagaat tatgcagtgc tgccataacc atgagtgata 5040
 aactgcggc caacttactt ctgacaacga tcggaggacc gaaggagcta accgcttttt 5100
 tgcacaacat gggggatcat gtaactcgcc ttgatcgttg ggaaccggag ctgaatgaag 5160
 ccataccaa cgacgagcgt gacaccacga tgcctgtagc aatggcaaca acgttgcgca 5220
 aactattaac tggcgaacta cttactctag cttcccggca acaattaata gactggatgg 5280
 aggcggataa agttgcagga ccacttctgc gctcggccct tccggctggc tggtttattg 5340
 cggataaatc tggagccggt gagcgtgggt ctcgcggtat cattgcagca ctggggccag 5400
 atggtaagcc ctcccgtatc gtagttatct acacgacggg gagtcaggca actatggatg 5460
 aacgaaatag acagatcgct gagataggtg cctcactgat taagcattgg taactgtcag 5520
 accaagtta ctcatatata ctttagattg atttaaaact tcatttttaa tttaaaagga 5580
 tctaggtgaa gatccttttt gataatctca tgacaaaat cccttaacgt gagttttcgt 5640
 tccactgagc gtcagacccc gtagaaaaga tcaaaggatc ttcttgagat cctttttttc 5700
 tgcgcgtaat ctgctgcttg caaacaaaaa aaccaccgct accagcgggtg gtttgtttgc 5760
 cggatcaaga gtaccaact ctttttccga aggtaactgg cttcagcaga gcgagatac 5820
 caaatactgt ccttctagtg tagccgtagt taggccacca cttcaagaac tctgtagcac 5880
 cgcctacata cctcgtctctg ctaatcctgt taccagtggc tgctgccagt ggcgataagt 5940
 cgtgtcttac cgggttgac tcaagacgat agttaccgga taaggcgag cggtcgggct 6000
 gaacgggggg ttcgtgcaca cagcccagct tggagcgaac gacctacacc gaactgagat 6060
 acctacagcg tgagcattga gaaagcgcca cgcttcccga agggagaaag gcgacaggt 6120
 atccggtaag cggcagggtc ggaacaggag agcgcacgag ggagcttcca gggggaaacg 6180
 cctggtatct ttatagtcct gtcgggtttc gccacctctg acttgagcgt cgatttttgt 6240
 gatgctcgtc agggggcg agcctatgga aaaacgccag caacgcggcc tttttacggt 6300
 tcctggcctt ttgctggcct tttgctcaca tgttctttcc tgcgttatcc cctgattctg 6360
 tgataaccg tattaccgcc tttgagtgag ctgataccgc t 6401

<210> 26
 <211> 687
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 26

10 Met Val Ser Tyr Trp Asp Thr Gly Val Leu Leu Cys Ala Leu Leu Ser
 1 5 10 15

ES 2 667 209 T3

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

ES 2 667 209 T3

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

Asp Lys Gly Leu Tyr Thr Cys Arg Val Arg Ser Gly Pro Ser Phe Lys
 305 310 315 320

Ser Val Asn Thr Ser Val His Ile Tyr Asp Lys Ala Phe Ile Thr Val
 325 330 335

Lys His Arg Lys Gln Gln Val Leu Glu Thr Val Ala Gly Lys Arg Ser
 340 345 350

Tyr Arg Leu Ser Met Lys Val Lys Ala Phe Pro Ser Pro Glu Val Val
 355 360 365

Trp Leu Lys Asp Gly Leu Pro Ala Thr Glu Lys Ser Ala Arg Tyr Leu
 370 375 380

Thr Arg Gly Tyr Ser Leu Ile Ile Lys Asp Val Thr Glu Glu Asp Ala
 385 390 395 400

Gly Asn Tyr Thr Ile Leu Leu Ser Ile Lys Gln Ser Asn Val Phe Lys
 405 410 415

Asn Leu Thr Ala Thr Leu Ile Val Asn Val Lys Pro Gln Ile Tyr Glu
 420 425 430

Lys Ala Val Ser Ser Phe Pro Asp Pro Ala Leu Tyr Pro Leu Gly Ser
 435 440 445

Arg Gln Ile Leu Thr Cys Thr Ala Tyr Gly Ile Pro Gln Pro Thr Ile
 450 455 460

Lys Trp Phe Trp His Pro Cys Asn His Asn His Ser Glu Ala Arg Cys
 465 470 475 480

Asp Phe Cys Ser Asn Asn Glu Glu Ser Phe Ile Leu Asp Ala Asp Ser
 485 490 495

Asn Met Gly Asn Arg Ile Glu Ser Ile Thr Gln Arg Met Ala Ile Ile
 500 505 510

Glu Gly Lys Asn Lys Met Ala Ser Thr Leu Val Val Ala Asp Ser Arg
 515 520 525

Ile Ser Gly Ile Tyr Ile Cys Ile Ala Ser Asn Lys Val Gly Thr Val
 530 535 540

Gly Arg Asn Ile Ser Phe Tyr Ile Thr Asp Val Pro Asn Gly Phe His

ES 2 667 209 T3

545					550						555				560
Val	Asn	Leu	Glu	Lys 565	Met	Pro	Thr	Glu	Gly 570	Glu	Asp	Leu	Lys	Leu 575	Ser
Cys	Thr	Val	Asn 580	Lys	Phe	Leu	Tyr	Arg 585	Asp	Val	Thr	Trp	Ile 590	Leu	Leu
Arg	Thr	Val 595	Asn	Asn	Arg	Thr	Met 600	His	Tyr	Ser	Ile	Ser 605	Lys	Gln	Lys
Met	Ala 610	Ile	Thr	Lys	Glu	His 615	Ser	Ile	Thr	Leu	Asn 620	Leu	Thr	Ile	Met
Asn 625	Val	Ser	Leu	Gln	Asp 630	Ser	Gly	Thr	Tyr	Ala 635	Cys	Arg	Ala	Arg	Asn 640
Val	Tyr	Thr	Gly	Glu 645	Glu	Ile	Leu	Gln	Lys 650	Lys	Glu	Ile	Thr	Ile 655	Arg
Gly	Glu	His	Cys 660	Asn	Lys	Lys	Ala	Val 665	Phe	Ser	Arg	Ile	Ser 670	Lys	Phe
Lys	Ser	Thr 675	Arg	Asn	Asp	Cys	Thr 680	Thr	Gln	Ser	Asn	Val 685	Lys	His	

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un gen de sFlt1 optimizado para su uso en el tratamiento de un trastorno ocular que causa neovascularización en un sujeto humano, en el que el gen optimizado se ha modificado para aumentar las secuencias de CG y reducir los motivos en cis respecto a un gen de tipo silvestre, en el que el gen optimizado se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2 y 8.
2. Un vector vírico que comprende el gen optimizado de la reivindicación 1.
- 10 3. El vector vírico de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el vector vírico se selecciona de cápsidas de AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11 o AAV12.
4. El gen optimizado para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el gen optimizado es la SEQ ID NO: 8.
- 15 5. Un proceso de expresión de un péptido sFlt1 optimizado que comprende:
transfectar una célula con polinucleótido que codifica el péptido sFlt1 optimizado para producir una célula hospedadora transformada, en el que el polinucleótido que codifica el gen sFlt1 optimizado se ha modificado para aumentar las secuencias de CG y reducir los motivos en cis respecto a un gen de tipo silvestre, en el que el polinucleótido que codifica el gen sFlt1 optimizado se ha seleccionado entre el grupo que consiste en las SEQ ID
20 NO: 2 y 8; y
mantener la célula hospedadora transformada en condiciones biológicas suficientes para la expresión del péptido.
6. El proceso de la reivindicación 5, en el que la célula es una célula de la retina.
- 25 7. Una composición farmacéutica que comprende una mezcla de:
un ácido nucleico aislado o purificado que comprende la secuencia de:
SEQ ID NO: 2, 8 o un complemento de las mismas; y
un vehículo farmacéuticamente aceptable.

sFLT1OPT8 - Genescript GACAGACCCCTGCACCTCCAGTCCGAGGAGAGGCGAGCTCACAATGGTCCCTGCCCCGAAA
sFLT1OPT2 - Genedesign GCCAGACCCCTGCACCTGCAGTCCGCGCGGAGGCCGCCACAAAGTGGAGCCCTGCCCCGAGA
sFLT1OPT4 - DNA2.0 GTCAGACGCTCCATCTGCAGTGTGCGGAGAAAGCTGCCACAAAGTGGAGCCCTGCCCCGAGA
sFLT1OPT5 - Geneart GCCAGACACTGCATCTGCAGTGC CGGGAGAAAGCCGCCACAAATGGTCCCTGCCCTGAGA
sFLT1OPT6 - IDT GTCAGACTTTCATCTGCAGTGCAGGGGGAGGCCGCTCATAAATGGAGCCTTCCCGAGA
sFLT1OPT3 - Genewiz GACAGACCCCTCCATCTCCAGTGCAGAGGCGAGGCCGCTCACAAGTGGTCCCTCCCTGAGA
sFLT1OPT7 - BlueHeron GACAGACACTGCATCTCCAGTCCGAGGCGAGGCCAGCTCACAAGTGGTCCCTGCCCCGAGA
sFLT1 - orf GCCAGACACTGCATCTCCAATGCAGGGGGAGAGCCCAATAAATGGTCTTTGGCCCTGAAA
Consenso GC--AGACCTGCATCTGCAGTGC CGGGG - GAGGCCGCTCACAAGTGGTCCCTGCCCCGAGA

sFLT1OPT8 - Genescript TGGTGTCCAAGGAGTCTGAAAGACTGAGTATCACCAAAATCAGCATGCGGCAGGAACGGGA
sFLT1OPT2 - Genedesign TGGTGAGCAAGGAGAGCGCGCTGAGCATCACC AAGAGCGCCCTGCCGCCCAACGGCA
sFLT1OPT4 - DNA2.0 TGGTGAGCAAGAGTCCGAGAGACTTTCGATCACGAAAATCCGCATGCCGGAAGAAATGGGA
sFLT1OPT5 - Geneart TGGTGTCCAAGAGAGCGGAGCGGCTGAGCATCACC AAGAGCGCCCTGCCGCCAAGAAATGGGA
sFLT1OPT6 - IDT TGGTGTCCAAGGAGTCCGAGAGACTGTCAATCATAATCAGCTTGTGGCAGGAACGGCA
sFLT1OPT3 - Genewiz TGGTGTCCAAGAAAGCGAGAGGCTGAGCATCACC AAGAGCGCTTGGCCAGGAATGGCA
sFLT1OPT7 - BlueHeron TGGTGTCCAAGAAATCTGAGAGGCTCTCAATCACA AAGAGCGCTTGGGAGGAACGGCA
sFLT1 - orf TGGTGAGTAAAGAAAGCGAAAGGCTGAGCATAACTAAATCTGCCCTGTGGAAGAAATGGCA
Consenso TGGTGTCCAAGGAGTCCGAGAGGCTGAGCATCACC AAGTGGC - TGGCGCAGGAACGGCA

sFLT1OPT8 - Genescript AGCAGTCTGTCCACTCTGACCCCTGAACACAGCACAGGCCAAATCATACCGGCTTCTACT
sFLT1OPT2 - Genedesign AGCAGTCTGCAGCACCCCTGACCCCTGAACACACCGCCAGGCCAAACACACCGGCTTCTACA
sFLT1OPT4 - DNA2.0 AACAGTCTGTCCACCCCTGACATTTGAATACCCGCGAGGCCAACCCACACTGGATTTCTATT
sFLT1OPT5 - Geneart AGCAGTCTGCAGCACCCCTGACCCCTGAATACCCGCCAGGCCAACCCACCGGCTTCTACA
sFLT1OPT6 - IDT AGCAGTCTGTAGCACACTGACTTTGAAACACCCGACAGGCCAAATCACA CTGGCTTCTACT
sFLT1OPT3 - Genewiz AACAGTCTGTCTCCACTCACCCTGAACACAGCTCAAGCCAAATCACACAGGCTTCTACT
sFLT1OPT7 - BlueHeron AGCAGTCTGTCTCCACTGACTCTGAAATACTGCAAAAGCTAATCATACCGGATTTTATT
sFLT1 - orf AACAAATCTGCAGTACTTTAAACCTTGAACACAGCTCAAGCCAAACCCACACTGGCTTCTACA
Consenso AGCAGTCTGTCTGCAC - CTGACCCCTGAACACCGC - CAGGCCAAATCACACCGGCTTCTACT

Figura 1 Cont. (i)

sFLT10PT8 - Genescript CTTGCAAGTATCTGGCCGTGCCACCAGTAAGAAAAGGAGACAGAAATCAGCTATCTATA
sFLT10PT2 - Genedesign GCTGCAAGTACCTGGCCGTGCCACCAGCAAGAAAGAGAGACCCGAGAGCCGCAATCTACA
sFLT10PT4 - DNA2.0 CGTGAAGTACTTGGCGGTGCCACCAGCAAAAAGAAAGAGACTGAGTCGGCGATCTACA
sFLT10PT5 - Geneart GCTGCAAGTACCTGGCCGTGCCACCAGCAAGAAAGAAAGAAACCAGAGCGCCATCTACA
sFLT10PT6 - IDT CATGAAAATATCTGGCGGTGCCACCATCTAAAATAAAGAAACCAGAAATCAGCCATCTATA
sFLT10PT3 - Genewiz CCTGCAAAATATCTGGCCGTGCCACCAGCAAGAAAGAAACAGAGTCCGCCATTTACA
sFLT10PT7 - BlueHeron CCTGTAATAATCTGGCCGTGCCACCAGTAAGAAAAGAAACCAGAGTGCATATATA
sFLT1 - orf GCTGCAAAATATCTAGCTGTACTTCAAGAAAGAAAGAAACAGAAATCTGCAATCTATA
Consenso CCTGCAAGTATCTGGCCGTGCCACCAGCAAGAAAGAAACCAGGT - CGCCATCTATA

sFLT10PT8 - Genescript TTTTCAATCAGCGATACCGGACGGCCCTTTGTGGAGATGTACAGTGAGATCCCTGAAAATCA
sFLT10PT2 - Genedesign TCTTCAATCAGCGACACCGGCCGCCCTTCTCGTGGAGATGTACAGCGAGATCCCCGGAGATCA
sFLT10PT4 - DNA2.0 TCTTTATCTCAGACACGGGGAGGCCCTTCTCGTGGAAATGTATTCGGAGATTCGCCGAGATCA
sFLT10PT5 - Geneart TCTTCAATCAGCGACACCGCGAGACCTTCTCGTGGAAATGTACAGCGAGATCCCCGGAGATCA
sFLT10PT6 - IDT TATTTATTTCAGACACCGGCCGCCCTTTCTGTTGAAATGTACTCCGAGATTCCTGAAAATTA
sFLT10PT3 - Genewiz TTTTCAATCTCCGATACCGCGAGGCCCTTCTCGTCAAATGTACAGCGAGATCCCCGGAGATCA
sFLT10PT7 - BlueHeron TCTTCAATAGCGACACAGTCTGCCCTTTCTCGTGGAGATGTACTCAGAAATCCCCGGAGATCA
sFLT1 - orf TATTTATTAGTGATACAGGTAGACCTTTCTCGTAGAGATGTACAGTGAATCCCCGAAAATTA
Consenso TCTTCAATCAGCGACACCGGCCG - CCTTCTCGTGGAGATGTACAGCGAGATCCCCGGAGATCA

sFLT10PT8 - Genescript TTCACATGACTGAGGGCAGGGAGCTGGTCAATCCCATGTCCGGTCACCTCACCCCAATATCA
sFLT10PT2 - Genedesign TCCACATGACCAGGGCCCGAGCTGGTGATCCCTGCGCGGTGACCCAGCCCAACATCA
sFLT10PT4 - DNA2.0 TCCACATGACAGAGGGCCGAGAGCTCGTCAATCCCGTGTCCGTAACCTCACCCCAACATCA
sFLT10PT5 - Geneart TCCACATGACCAGGGCCCGAGCTCGTGATCCCTTGCAGAGTGACCCAGCCCAACATCA
sFLT10PT6 - IDT TTCATATGACAGAGGGAGGGAGCTGGTGATACCCTGTAGGGTAACCCAGCCCAACATCA
sFLT10PT3 - Genewiz TCCATATGACCAGGAGCAGAGCTCGTCAATCCCTGCAGGGTACCCAGCCCAATATTA
sFLT10PT7 - BlueHeron TCCACATGACTGAAGGCCGAGAACTCGTGATACCTTGTCCGGTGACTAGTCCTAATATCA
sFLT1 - orf TACACATGACTGAAGGAAGGAGCTCGTCAATCCCTGCGGGTTACGTACCTAACATCA
Consenso TCCACATGACGAAGGCC - GGAGCTCGTGATCCC - TGTCGGGT - ACCAGCCCAACATCA

Figura 1 Cont. (ii)

sFLT10PT8 - Genescript CAGTGACTGTGAAAAAGTTCCCTCTGGACACCCCTGATTCAGATGGAAAAACGCATCATTT
sFLT10PT2 - Genedesign CCGTGACCCTGAAGAAAGTTCCCTCTGGACACCCCTGATCCCGGACGGCAAGCGCATCATCT
sFLT10PT4 - DNA2 . 0 CCGTGACACTCAAGAAAGTTCCACTGGACACACTGATTCCTCCGACGGAAAGCGGATCATCT
sFLT10PT5 - Geneart CCGTGACACTGAAGAAAGTTCCCTCTGGACACCCCTGATCCCGGACGGCAAGAGAAATCATCT
sFLT10PT6 - IDT CTGTGACTCTCAAAAAATTTCCCTCTGGACACCGCTGATCCCGATGGAAAGCGGATTAATTT
sFLT10PT3 - Genewiz CCGTGACCCTGAAAAAGTTCCCTCTGGATACACTCATTTCCCGACGGCAAGAGATCATCT
sFLT10PT7 - BlueHeron CTGTCAACTGAAAAAGTTCCCTCTGGATACACTCATTTCCCGATGGAAAAACGCATTAATCT
sFLT1 -orf CTGTTACTTTAAAAAGTTTCCACTTGACACTTTGATCCCTGATGGAAAAACGCATAATCT
Consenso CCGTGAC - CTGAAAAAGTTCCCTCTGGACA - CCTGATCCCGATGGAAAGCGCATCATCT

sFLT10PT8 - Genescript GGGACTCCGGAAGGGCTTTATCATCTTAACGCAACATACAAGGAGATCGGGCTGCTGA
sFLT10PT2 - Genedesign GGGACAGCCGCAAGGGCTTTCATCATCAGCAACGCCACCTACAAGGAGATCGGCCTGCTGA
sFLT10PT4 - DNA2 . 0 GGGATTCACGAAAGGGTTTATCATTTCCAAACGGACTTACAAGAGATCGGACTGCTGA
sFLT10PT5 - Geneart GGGACAGCCGGAAGGGCTTTCATCATCAGCAACGCCACCTACAAGAGATCGGCCTGCTGA
sFLT10PT6 - IDT GGGATTCACGGAAGGGTTTATTTATTTCCAAACGCCACCTACAAGGAGATCGGACTGCTGA
sFLT10PT3 - Genewiz GGGATTCAGAAAGGGCTTTCATTTAGCAATGCCACCTATAAGGAGATTTGGACTGCTGA
sFLT10PT7 - BlueHeron GGGACAGTCGCAAGGATTTATTTATTTCCAAACGTACATATAAGGAAATCGGGTTGCTCA
sFLT1 -orf GGGACAGTAGAAAGGGCTTTCATCATATAAATGCAACGTACAAGAAATAGGGCTTCTGA
Consenso GGGACTGCCGAAAGGGCTTTATCATTTCCAAACGCCACCTACAAGGAGATCGG - CTGCTGA

sFLT10PT8 - Genescript CCTGCGAAGCCACAGTGAACGGACATCTGTACAAGACTAATTAATGACCCACAGACAGA
sFLT10PT2 - Genedesign CCTGCGAGGCCACCGTGAACGGCCACCTGTACAAGACCAACTACTGACCCACCGCCAGA
sFLT10PT4 - DNA2 . 0 CGTGCAGGCCACCGTCAACGGACACCTCTATAAGACGAATTAATCTACGCACAGACAGA
sFLT10PT5 - Geneart CCTGCGAGGCCACCGTGAATGGCCACCTGTACAAGACCAACTACTGACCCACAGACAGA
sFLT10PT6 - IDT CGTGTGAGGGGACTGTCAACGGACACCTGTACAAAAACCAACTATCTGACACATCGCCAGA
sFLT10PT3 - Genewiz CCTGTGAGGCCACCGTGAACGGCCACCTCTACAAGACCAACTACTCACACACAGGCAGA
sFLT10PT7 - BlueHeron CCTGCGAAGCTACCGTGAACGGGCATCTCTATAAGACTAATTAATCTGACCCACAGGCAGA
sFLT1 -orf CCTGTGAAGCAACAGTCAATGGGCATTTGTATAAGACCAAACTATCTCACACATCGACAAA
Consenso CCTGCGAGGCCACCGTGAACGG - CACCTGTACAAGACCAACTATCTGACCCACAGACAGA

Figura 1 Cont. (iii)

sFLT1OPT8-Genescript CCAATACAATCATGTGTCAGATCAGCACCCACGGCCTGTCAAGCTGTGAGAGGAC
sFLT1OPT2-Genedesign CCAACACCATCATCGACGTGCAGATCAGCACCCCGCCCGTGAAGCTGTGCGCGGCC
sFLT1OPT4-DNA2.0 CCAACACCATCATCGACGTGCAGATCAGCACCCCGCCCGTGAAGCTGTGCGCGGCC
sFLT1OPT5-Genearth CCAACACCATCATCGACGTGCAGATCAGCACCCCGCCCGTGAAGCTGTGAGAGGCC
sFLT1OPT6-IDT CCAATACCATCATAGATGTGCAAAATCTCAACACCAAGGCCCGTGAACCTGTGCGCGGTC
sFLT1OPT3-Genewiz CCAACACCATCATAGATGTGCAAAATCTCAACACCAAGGCCCGTGAACCTGTGAGAGGCC
sFLT1OPT7-BlueHeron CTAACACAATTATAGACGTACAGATTAGCACACCCAGACCTGTCAAGCTGTTCGAGGCC
sFLT1-orf CCAATACAATCATAGATGTCCAAATAAGCACACACCCCGCCCGTCAAAATTACTTAGAGGCC
Consenso CCAACACCATCAT-GACGTGCAGATCAGCACCCCGCCCGCC-GTGAAGCTGTGAGAGGCC

sFLT1OPT8-Genescript ATACTCTGGTCCCTGAACTGTACCGCCACACACCTCTGAAATACCAGAGTGCAGATGACAT
sFLT1OPT2-Genedesign ACACCCCTGGTGTGAACTGCACCGCCACACCCCGCCCGTGAACACCCCGCGTGCAGATGACCT
sFLT1OPT4-DNA2.0 ACACGCTCGTACTGAAATTCACAGCAGCAGCGACGCGCCCTGAAATACGAGGTCAGATGACCT
sFLT1OPT5-Genearth ACACCCCTGGTGTGAAATTCACCGCCACACCCCGCCCGTGAACACCCAGAGTGCAGATGACCT
sFLT1OPT6-IDT ACACCTCTGGTGTCAAATTCGACTGCAACGACGCTCTGAAATACCGGAGTGCAGATGACTT
sFLT1OPT3-Genewiz ATACACTGGTCCCTAACTGCACAGCCACAACACCCCTGAAACACAAGGTCAGATGACCT
sFLT1OPT7-BlueHeron ATACTCTGGTTCCTAAATTCACCGCTACCTCCCTGAAATACCCGGTCCAAATGACAT
sFLT1-orf ATACTCTGTCTCAAATTTGTACTGCTACCTACCTCCCTTGAACACGAGAGTTCAAATGACCT
Consenso ATACTCTGGT-CTGAAATTCACCGCCACCCAC-CCCCCTGAAATACCAGAGTGCAGATGACCT

sFLT1OPT8-Genescript GGTTTACCCAGACGAGAAAACAAGAGGGCTAGTGTCCGGAGAAGGATCGACCAGTCTA
sFLT1OPT2-Genedesign GGAGCTACCCCGACGAGAAGAACAAGCGCCAGCGTGGCCGCAATCGACCAGAGCA
sFLT1OPT4-DNA2.0 GGTCGTACCCGGACGAAAAGAATAAGCGGGCTCGGTGCGGAGAAGGATCGACCAGTCTGA
sFLT1OPT5-Genearth GGTCCTACCCCGACGAGAAGAACAAGAGGGCCAGCGTCCGCGGAGAAATCGACCAGAGCA
sFLT1OPT6-IDT GGTCCTATCCCGATGAGAAAACAAGCGCCCTCAGTAAGAAGAAGGATTGACCACAAGCA
sFLT1OPT3-Genewiz GGAGCTACCCCTGACGAGAAAACAAGAGGGCCAGCGTGAAGAAGGAAATTGACCAGTCCA
sFLT1OPT7-BlueHeron GGTCATAATCCGGATGAGAAGAACAACGAGCTAGCGTGGCCGACGCAATGACCAGTCCA
sFLT1-orf GGAGTTACCCCTGATGAAAATAAATAAGAGAGCTTCCGTAAGCGGACGAAATTGACCACAAGCA
Consenso GGTCCTACCC-GACGAGAAGAACAAGCGGGCCAGCGTGGCCGGAAG-ATTGACCAGTGTGA

Figura 1 Cont. (iv)

sFLT10PT8 - Genescript ACAGTCACGCCAAATAATTTTCTATAGCGGTGCTGACAAATCGACAAGATGCAGAACAAAGATA
sFLT10PT2 - Genedesign ACAGCCACGCCAACATCTTCTACAGCGTGTGACCAATCGACAAGATGCAGAACAAAGGACA
sFLT10PT4 - DNA2.0 ATTACATGCTAATAATCTTCTACTCGGTACTCAGTACGATCGATAAAGATGCAGAACAAAGATA
sFLT10PT5 - Geneart ACAGCCACGCCAACATCTTCTACTCCGTGCTGACCAATCGACAAGATGCAGAACAAAGGACA
sFLT10PT6 - IDT ACAGCCATGCCAACATCTTCTATATTCAGTCCCTGACAAATCGACAAGATGCAGAACAAAGATA
sFLT10PT3 - Genewiz ACAGCCACGCTAACATCTTCTATATTCCTGCTGACAAATGACAAGATGCAGAACAAAGGATA
sFLT10PT7 - BlueHeron ATAGCCACGGAAACATTTTCTATCTGTCTTACCATCGACAAGATGCAGAACAAAGATA
sFLT1 - orf ATTCCCATGCCAACATATCTACAGTGTCTTACTATATGACAAAAATGCAGAACAAAGACA
Consenso ACAGCCACGCCAACATCTTCTATATTCCTG - -CTGACATCGACAAGATGCAGAACAAAGATA

sFLT10PT8 - Genescript AGGGCCTGTACACTTGTGCGGTGCGAAGTGGCCCTTCATTCAAAAGCGTGAATACTTCCG
sFLT10PT2 - Genedesign AGGGCCTGTACACCTGCGCGTGCAGCGGCCCCAGCTTCAAAGCGGTGAACACCAGCG
sFLT10PT4 - DNA2.0 AGGGTGTACACTTGTAGGTCAGGAGCGGGCCCTCGTTCAAAGCGTAAACACCAGCG
sFLT10PT5 - Geneart AGGGCCTGTACACCTGTAGAGTGCAGGAGCGGGCCCAAGCTTCAAAGAGCGTGAACACCTCCG
sFLT10PT6 - IDT AGGGCCTTATATACTTGTGCGGTGAGGAGCGGTCCATCTTCAAAGTGTAAATACAAGTG
sFLT10PT3 - Genewiz AGGGCCTTATACCTGCAGAGTCAGATCCGGACCCAGCTTTAAATCCGTGAATACCAGCG
sFLT10PT7 - BlueHeron AGGGTGTATACGTGTGAGTCAGAAAGCGGGCTAGCTTCAAAGAGTGTCAACACATCCG
sFLT1 - orf AAGGACTTATATACTTGTGCTGTAAGGAGTGGACCATCATTCAAAATCTGTTAAACACCTCAG
Consenso AGGGCCTGTATACTTGTGCTG -GTGAGGAGCGG - -CCTGCTTCAAAGCGTGAACACCTGCG

sFLT10PT8 - Genescript TCCATATCTATGACAAAGCCTTTCATCACCGTGAAACACCCGGAAGCAGCGTGTGGAGA
sFLT10PT2 - Genedesign TGCACATCTACGACAAAGCCCTTTCATCACCGTGAAGCACCGCAAGCAGCGTGTGGAGA
sFLT10PT4 - DNA2.0 TCCACATCTACGACAAAGCCCTTTCATCACCGTCAAGCATAGGAAGCAGCAAGTACTGGAAA
sFLT10PT5 - Geneart TGCACATCTACGACAAAGCCCTTTCATCACAGTGAAGCACCCGGAAGCAGCGTGTGGAAA
sFLT10PT6 - IDT TTCATATTTATGATAAAGCTTTCATTCAGTGAACACCCGGAACACAGCGTGTGGAAA
sFLT10PT3 - Genewiz TCCACATCTACGACAAAGCCCTTTCATCACAGTGAACACACAGGAAGCAGCGTGTTCGAGA
sFLT10PT7 - BlueHeron TCCACATATA CGATAAAGCCCTTTCATCTACTGTGAAGCACCCGCAACAAAGTCTTGGAGA
sFLT1 - orf TGCATATATATGATAAAGCATTCATCACCTGTGAAACATCGAAAACAGCAGGTGTGGAAA
Consenso TCCACATCTACGACAAAGCCCTTTCATCAC -GTGAAGCACCCGGAAGCAGCGTGTGGAGA

Figura 1 Cont. (v)

sFLT1OPT8 - Genescript CAGTCCCGGGAAAGGAGCTACCGCCGTGTCCATGAAGAAGTGAAGGCTTTTCCATCCCCCG
sFLT1OPT2 - Genedesign CCGTGGCCGGCAAGCGCAGCTACCGCCGTGAGCATGAAGGTGAAGGCTTCCCCAGCCCCCG
sFLT1OPT4 - DNA2.0 CTGTAGCAGGAAAGAGATCATATAGGTTGTCCATGAAAGTCAAGCGTTCCCATCCCCCG
sFLT1OPT5 - Geneart CCGTGGCCGGCAAGCGGAGCTACAGACTGAGCATGAAAGTGAAGCCTTCCCCAGCCCCCG
sFLT1OPT6 - IDT CAGTGGCTGGCAAGCGCTCCTACCGACTTAGCATGAAGGTAAAAGCGTTCCCTTCCCTG
sFLT1OPT3 - Genewiz CCGTGGCCGGCAAGAGGTCCACAGGCTGTCCATGAAGGTCAAAGCTTTCCCTTCCCCCG
sFLT1OPT7 - BlueHeron CAGTGGCTGGCAAGCGATCCTATAGGCTGAGCATGAAGGTAAAAGGCTTCCCCAGCCCCCG
sFLT1 -orf CCGTAGCTGGCAAGCGGTCTTACC GGCTCTCTATGAAAGTGAAGGCA TTTCCCTCGCCCG
Consenso CCGTGGCCGGCAAGCGGTCTTACC GGCTGTGCAATGAAGGTGAAGGC - TTCCCTTCCCCCG

sFLT1OPT8 - Genescript AGGTGGTCTGGCTGAAAGATGGCCCTGCCAGCCACAGAAAAGAGCGCCCCGATACCTGACTC
sFLT1OPT2 - Genedesign AGGTGGTGTGGCTGAAGGACGGCCCTGCCCGCCACCGAGAAAGAGCGCCCCGTACC TGACCC
sFLT1OPT4 - DNA2.0 AGTCCGTATGGCTTAAAGGACGGACTCCCGCCACGGAAAAGTCCGGCACGCTATT TGACCG
sFLT1OPT5 - Geneart AGTCCGTGTGGCTGAAAGATGGACTGCCCGCCACCGAGAAAGTCCCGCAGATACCTGACCA
sFLT1OPT6 - IDT AAGTCGTGTGGCTGAAAGGACGGCCCTGCCAGCTACAGAAAAGAGCGCTCGGTATT TGACCA
sFLT1OPT3 - Genewiz AAGTCGTGTGGCTCAAAGACGGCCCTCCCGCCACCGAGAAAAGCGCTAGATACCTCACC
sFLT1OPT7 - BlueHeron AAGTGGTGTGGCTTAAAGGATGGCCCTGCCCGACAGAGAAATCAGCAAGATATCTGACCA
sFLT1 -orf AAGTTGTATGGTTAAAAGATGGTTACCTGCCACTGAGAAAATCTGCTCGCTATT TGACTC
Consenso AAGTCCGTGTGGCTGAAAGGATGGCCCTGCCCGCCA - CGAGAAAGTGGCC - GATATCTGACCC

sFLT1OPT8 - Genescript GGGGGTATTCCTGATCATTAAGGACGTGACCGAGGAAGATGCAGGAAACTACACAATCC
sFLT1OPT2 - Genedesign GCGGCTACAGCCCTGATCATCAAGGACGTGACCGAGGAGGACCGCCGGCAACTACACCATCC
sFLT1OPT4 - DNA2.0 GGGGTTATTCGCTGATCATTAAGGATGTCACAGAAAGAGGATCGGGGAACTATACAATTC
sFLT1OPT5 - Geneart GAGGCTACAGCCCTGATCATCAAGGACGTGACCGAAGAGGACCGCCGGCAACTACACCATCC
sFLT1OPT6 - IDT GAGGCTACAGCCCTGATTAATCAAGGATGTGACTGAAGAGGACCGCCGGCAATTAACAATTC
sFLT1OPT3 - Genewiz GAGGCTACAGCCCTGATCATCAAGGACGTGACAGAAAGAGGATGTGGCAACTACACCATTC
sFLT1OPT7 - BlueHeron GGGGCTACTCTTTAATAATCAAGACGTTAACGGAAGAGGATGCCGGTAACTACACCATAC
sFLT1 -orf GTGGCTACTCGTTAATTAATCAAGGACGTTAACTGAAAGAGGATGCAGGGAATTAACAATCT
Consenso G-GGCTACTGCCCTGATCATCAAGGACGTTGA - CGAAGAGGATGCCGGCAACTACACCATCC

Figure 1 Cont. (vi)

sFL11OPT8-Genescript	TGCTGAGCATCAAGCAGAGTAACGTGTTC AAGAA TCTGACTGCCACCCTGATTGTGAATG
sFL11OPT2-Genedesign	TGCTGAGCATCAAGCAGAGCAACGTGTTC AAGAA CTTGACCGCCACCCTGATCGTGAACG
sFL11OPT4-DNA2.0	TTCTTTCCATCAAGCAGTCCAA TGTGTTC AAGAA TTTGACAGCAACCCTCATCGTAAACG
sFL11OPT5-Genear	TGCTGTCCATCAAGCAGAGCAACGTGTTC AAGAA CTTGACCGCCACCCTGATCGTGAACG
sFL11OPT6-IDT	TGCTTTCCATCAAGCAGTCAAACGTTTTC AAAAA TCTGACAGCTACGTTGATCGTGAACG
sFL11OPT3-Genewiz	TCCTGTCCATCAAGCAATCCAACGTTTC AAGAA CTTGACCGCCACCCTCATCGTGAATG
sFL11OPT7-BlueHeron	TGCTCAGCATCAAACAGAGTAAACGTTT TTAAGAA TTTGACCGCAACCCTGATAGTCAATG
sFL11-orf	TGCTGAGCATAAAAACAGTCAAA TGTGTTC TAAAAA CCTCACTGCCACTCTAA TTTGTCAATG
Consenso	TGCTGTGCATCAAGCAGTGCAAACGTTTC AAGAA TCTGACCGCCACCCTGATCGTGAATG
sFL11OPT8-Genescript	TCAAACCCAGATCTACGAGAAGGCCGTTGAGCAGCTTCCCTGACCCAGCACTGTATCCCTC
sFL11OPT2-Genedesign	TGAAGCCCCAGATCTACGAGAAGGCCGTTGAGCAGCTTCCCCGACCCCGCCCTGTACCCCC
sFL11OPT4-DNA2.0	TAAAGCCTCAAATCTACGAAAAGGCAGTGAAGCTCATTCCTTGACCCAGCGTTGTACCCCTC
sFL11OPT5-Genear	TGAAGCCCCAGATCTATGAGAAGGCCGTTGTCAGCTTCCCCGACCCCGCTCTGTATCCCTC
sFL11OPT6-IDT	TCAAACCTCAAATCTACGAGAAGGCCGTTAGCAGCTTTCAGACCCCTGCTCTCTACCCCC
sFL11OPT3-Genewiz	TCAAGCCCCAGATCTACGAGAAGGCCGTTGAGCAGCTTCCCCGATCCTGCCCTGTATCCCC
sFL11OPT7-BlueHeron	TGAAACCTCAGATCTACGAGAAGGCCGTTCTTCA TTTCCCCGACCCCGCCCTGTACCCCC
sFL11-orf	TGAAACCCAGATTTACGAAAAGGCCGTTGTCATCGTTTCCAGACCCGGCTCTCTACCCAC
Consenso	TGAAGCCCCAGATCTACGAGAAGGCCGTTGAGCAGCTTCCCCGACCC--GCCTGTACCCCC
sFL11OPT8-Genescript	TGGCAGCCGGCAGATCCTGACATGCACATGCCCTACGGCATCCCCAGCCFACCATTAAGT
sFL11OPT2-Genedesign	TGGCAGCCGGCCAGATCCTGACCTGCACCCGCTACGGCATCCCCAGCCACCACCATCAAGT
sFL11OPT4-DNA2.0	TGGCTCGAGACAGATCCTTACGTGTACTGCGTACGGGATTCGCCAGCCTACCATTAAGT
sFL11OPT5-Genear	TGGCAGCAGGCAGATCCTGACCTGCACAGCCTACGGCATCCCCAGCCACCACCATCAAGT
sFL11OPT6-IDT	TCGGATCTCGGCAAAATCCTGACCTGTACTGCGTATGGAATCCCCAACCAACCATCAAGT
sFL11OPT3-Genewiz	TCGGCTCCAGACAAATTCACACCTGCACCCGCTACGGAA TTTCCCCAGCCACCACCATCAAGT
sFL11OPT7-BlueHeron	TGGGTTCTCGCCAGATCCTTACTTGCACCTGCCCTACGGAA TTTCTCAGCCTACGATTAAGT
sFL11-orf	TGGCAGCAGACAAATCCTGACTTGTACTCCGCA TATGGTATCCTCTCAACCTACAATCAAGT
Consenso	TGGGCTGCCG-CAGATCCTGACCTGCACCTGCCTACGG-ATCCCCCAGCCFACCATCAAGT

Figura 1 Cont. (vii)

sFLT10PT8-Genescript GGTTCGGCATCCTTGTAACCACCAATCATAGTGAAGCAAGGTGCGATTCTGTCCAAACA
sFLT10PT2-Genedesign GGTTCGGCACCCCTGCAACCACCAACCACAGCGAGGCCGCTGCGACTTCTGCAGCAACA
sFLT10PT4-DNA2.0 GGTTTGGCATCCTGCAACCACCAACCACCTGGAGGCGAGGTGCGACTTTGTCAGCAACA
sFLT10PT5-Genearth GGTTCGGCACCCCTGCAACCACCAACCACAGCGAGGCCAGATGCGACTTCTGCTCCAAACA
sFLT10PT6-IDT GGTTTGGCACCCCATGTAATCACAATCATTTCTGAAGCCCGCTGTGATTTCTGCTCAAACA
sFLT10PT3-Genewiz GGTTTGGCACCCCTGCAACCACCAACCATTCCGAGGCCAGATCGGATTTCTGCTCCAATA
sFLT10PT7-BlueHeron GGTTTGGCATCCTTGTAACCATAACCATAGCGAGGCCAGGTGCGACTTCTGTAGCAATA
sFLT1-orf GGTTCGGCACCCCTGTAACCATAATCATTTCCGAAGCAAGGTGTGACTTTTGTCCAAATA
Consenso GGTTTGGCACCCCTGTAACCACCAACCATTGCGAGGCCAGGTGCGACTTCTGCTCCAAACA

sFLT10PT8-Genescript ATGAGGAATCTTTTATCCTGGACGCCGATAGTAACATGGGCAATCGAATCGAGTCAATTA
sFLT10PT2-Genedesign ACGAGGAGAGCTTCATCCTGGACGCCGACAGCAACATGGGCAACCGCATCGAGAGCATCA
sFLT10PT4-DNA2.0 ACGAAGAATCGTTTCATCCTTGATGCGAGACTCAAAACATGGGTAATCGGATCGAATCGATCA
sFLT10PT5-Genearth ACGAGGAAAGCTTCATCCTGGACGCCGACAGCAACATGGGCAACCCGGATCGAGTCCAATCA
sFLT10PT6-IDT ATGAGGAGTCTTTCATCCTGGACGCCGACAGCAATAATGGGCAATCGGATTGAGTCAATCA
sFLT10PT3-Genewiz ACGAGGAGTCTTTCATCCTCGATGCTGACAGCAACATGGGAAACAGGATCGAATCCATCA
sFLT10PT7-BlueHeron ACGAGGAGTCTTTCATCCTGGATGCGAGACTTAATAATGGGTAACCGCATTGAGTCCATCA
sFLT1-orf ATGAAGAGTCTTTTATCCTGGATGCTGACAGCAACATGGGAAACAGAAATGAGAGCATCA
Consenso ACGAGGAGTCTTTCATCCTGGATG-CGACAGCAACATGGGCAACCGGATCGAGTCCATCA

sFLT10PT8-Genescript CCCAGCGGATGGCTATCATTTGAAGGGA AAAACAAGATGGCATCTACACTGGTGGTGGCCG
sFLT10PT2-Genedesign CCCAGCGCATGGCCATCATCGAGGGCAAGAAACAAGATGGCCAGCACCCCTGGTGGTGGCCG
sFLT10PT4-DNA2.0 CCCAACGCATGGCTATCATTTGAGGGGAAGAAATAAGATGGCATCGACTTTGGTGGTGGCCG
sFLT10PT5-Genearth CCCAGAGAAATGGCCATCATTTGAGGGCAAGAAACAATAATGGCCCTCTACCCCTGGTGGTGGCCG
sFLT10PT6-IDT CACAGAGGATGGCAATTATAGAGGGGAAAACAATAATGGCGAGCACCCCTGGTGGTGGCTG
sFLT10PT3-Genewiz CCCAGAGGATGGCCATCATCGAGGGCAAAAATAAAAATGGCCAGCACCCCTGGTGGTGGCCG
sFLT10PT7-BlueHeron CGCAGAGGATGGCCATTAATCGAAGGGAAAATAAAGATGGCTTACTCTGCTGCTGGTGGCTG
sFLT1-orf CTCAGCGCATGGCAATAATAGAAGGAAAGAAATAAGATGGCTAGCACCCCTGGTGGTGGCTG
Consenso CCCAGCGGATGGCCATCAT--GAGGGAAAGAAATAAGATGGCCCTGCACCCCTGGTGGTGGCCG

Figura 1 Cont. (viii)

sFLT1OPT8 - Genescript ACTCCGCATCTGGCATCTACATCTGCATGCTCAAAACAAGTGGAAACAGTCGGCC
sFLT1OPT2 - Genedesign ACAGCCGCATCAGCGGCATCTACATCTGCATCGCCAGCAACAAGGTGGCACCCGTGGGCC
sFLT1OPT4 - DNA2.0 ACTCCGGATCTCAGGCATCTACATTTGCATCGCAAGCAACAAGTGGAAACCGTCCGGAC
sFLT1OPT5 - Geneart ACTCCAGAAATCAGCGGCATCTATACTGTATCGCCAGCAACAAGTGGCACCCGTGGGCC
sFLT1OPT6 - IDT ACTCCAGAAATCAGTGGCATCTACATCTGTATCGCCCTCAACAAGTGGGACAGTCGGTTC
sFLT1OPT3 - Genewiz ACAGCAGGATAGCGGCATCTACATTTGCATCGCCCTCAACAAGTGGCACCCGTGGGAA
sFLT1OPT7 - BlueHeron ATAGCCGCATCTCAGGCATTTATATCTGCATAGCTTCTAAATAAAGTTGGACAGTGGGGA
sFLT1 -orf ACTCTAGAAATTTCTGGAATCTACATTTGCATAGCTTCCAATAAAGTTGGGACTGTGGGAA
Consenso ACTCCCGATCTG--GGCATCTACATCTGCATCGCCCTCAACAACAAGTGGGACGT---GGGC

sFLT1OPT8 - Genescript GGAATATCAGCTTCTACATTAATGATGTGCCAAACGGATTTACGTCATCTGGAGAAGA
sFLT1OPT2 - Genedesign GCAACATCAGCTTCTACATCACCGACGTGCCCAACGGCTTCCACGTGAACCTGGAGAAGA
sFLT1OPT4 - DNA2.0 GGAACATTTCTGTTCTATATCACTGATGTACCCCAATGGTTTCCAGTAAACCTCGAGAAAA
sFLT1OPT5 - Geneart GGAACATCAGCTTCTACATCACCGATGTGCCCAACGGCTTCCACGTGAACCTGGAAAAAGA
sFLT1OPT6 - IDT GCAATATCAGCTTCTATATTAACAGACGTGCCAAACGGTTTTCATGTGAACCTCGAGAAGA
sFLT1OPT3 - Genewiz GGAATATCAGCTTCTATATCACCGACGTGCCCAACGGATTTACGTCATCTGGAGAAGA
sFLT1OPT7 - BlueHeron GGAATATCTCCTTCTACATTAACCGATGTCCCAACGGATTCATGTGAACCTTGAAAAAAA
sFLT1 -orf GAAACATAAGCTTTTATATCACAGATGTGCCAAATGGGTTTTCATGTAACTTGGAAAAAAA
Consenso GGAATATCAGCTTCTATATCACCGATGTGCCCAACGG--TTTTCACGTGAACCTGGAGAAGA

sFLT1OPT8 - Genescript TGCCACCGAGGGCGAAGACCTGAAACTGTCTTGTACAGTGAATAAGTTCCCTGTATAGGG
sFLT1OPT2 - Genedesign TGCCACCGAGGGCGAGGACCTGAAAGCTGAGCTGCACCGTGAACAAGTTCCCTGTACCCGGC
sFLT1OPT4 - DNA2.0 TGCCACCGAAGGAGAGGATTTGAAGCTTTCGTGCACCCGTGAACAAGTTTCTCTACCCGGC
sFLT1OPT5 - Geneart TGCCACCGAGGGCGAGGACCTGAAAGCTGTCTGTACCGTGAACAAGTTTCTGTACCCGGC
sFLT1OPT6 - IDT TGCCACAGAGGGAGAGGATCTGAAACTGTCACTGCACCTGTAAACAATAATCTTGTACCCGGC
sFLT1OPT3 - Genewiz TGCCACCGAGGGAGAGATCTCAAGCTCAGCTGCACCCGTCAACAAGTTTCTGTACAGGG
sFLT1OPT7 - BlueHeron TGCCGACTGAGGGCGAGGATCTTAAAGCTGTCACTGCACCTGTCAATAAAGTTTCTGTATCGAG
sFLT1 -orf TGCCGACGGAAGGAGAGGACCTGAAACTGTCTTGCACAGTTAAACAAGTTCTTATACAGAG
Consenso TG-CCACCGAGGGCGAGGATCTGAAAGCTGT-CTGCACCGTGAACAAGTTTCTGTACCCGGC

Figura 1 Cont. (ix)

sFL11OPT8 - Genescript ATGTCAC TTGGATTCTGCTGAGAACTGTGAACAATAGGACCATGCAATTACTCAATCAGCA
sFL11OPT2 - Genedesign ACGTGACCTGGATTCTGCTGGCACCCGTGAACAACCCGACCATGCACTACAGCATCAGCA
sFL11OPT4 - DNA2.0 ATGTGACGTGGATCTTGCTTAGAACGGTGAACAACAGGACAATGCAC TACTCCATCTCGA
sFL11OPT5 - Geneart ACGTGACCTGGATTCTGCTGCGGACAGTGAACAACCGGACCATGCAC TACAGCATCAGCA
sFL11OPT6 - IDT ACGTCAC TTGGATCTTGCTGAGAACTCAATAACAGSACCATGCAC TACTCAATTAGCA
sFL11OPT3 - Genewiz ACGTCACATGGATTCTGCTCAGGACCCTCAACAACAGGACCATGCAT TACTCCATTTCCA
sFL11OPT7 - BlueHeron ACGTGACTTGGATACTCCTGCGGACTGTGAATAACCGGACTATGCA TTACAGCATATCTA
sFL11 - orf ACGTTACTTTGGATTTACTGCGGACAGTTAATAACAGAAACAATGCAC TACAGTATTAGCA
Consenso ACGTGACTTGGATTCTGCTGCGGAC - GTGAACAACAGGACCATGCAC TACTGCAATCAGCA

sFL11OPT8 - Genescript AACAGAAATGGCTATCACCAAGGAACACAGCA TTACACTGAACTGACTATCATGAACG
sFL11OPT2 - Genedesign AGCAGAAATGGCCATCACCAAGGAGCACAGCA TCACCTGAACTGACCATCATGAACG
sFL11OPT4 - DNA2.0 AGCAGAAAATGGCAATCAC TAAAGAACATAGCA TTACGCTCAACTTGACTATTATGAATG
sFL11OPT5 - Geneart AGCAGAAATGGCTATCACCAAGAGACACAGCA TCACCTGAACTGACCATCATGAACG
sFL11OPT6 - IDT AGCAGAAATGGCTATCACCAAGAGCACTCCATCACACTGAACTGAACTGACTATCATGAATG
sFL11OPT3 - Genewiz AGCAGAAATGGCCATCACCAAGGAGCACAGCA TCACACTCAACTGACCATCATGAATG
sFL11OPT7 - BlueHeron AGCAGAAAATGGCCATCAC TAAAGAACACTCCAT TACCTGAACTCACCAATAATGAACG
sFL11 - orf AGCAAAAAATGGCCATCAC TAAAGGAGCACTCCATC ACTCTTAATCTTACCATCATGAATG
Consenso AGCAGAAATGGCCATCACCAAGGAGCACAGCA TCAC - CTGAACTGACCATCATGAATG

sFL11OPT8 - Genescript TGAGCCTCCAGGACAGGGACCCTACGCTTGCCGGGCAAGAAACGTGTATACAGGAGAGG
sFL11OPT2 - Genedesign TGAGCCTGCAGGACAGCGGCACCTACGCTTACGCTGCCGCCCGCAACCGTGTACACCCGGCGAGG
sFL11OPT4 - DNA2.0 TATCGCTTCAAGATTCCGGGACCCTATGCATGTAGAGCTCGCAACGCTTATACAGGCGAAG
sFL11OPT5 - Geneart TGTCACTGCAGGACAGCGGCACCTACGCTTGCAGAGCCAGAAAACGTTGTACACCCGGCGAGG
sFL11OPT6 - IDT TCTCCTTGCAGGACTCTGGCACTTATGCTTGTGCGGGCAGGAAATGTGTATACAGGCGGAGG
sFL11OPT3 - Genewiz TGTCCCTCCAGGACAGCGGAAACATACGCTTGCAGGGCCAGAAAACGCTTACACAGGCGGAAG
sFL11OPT7 - BlueHeron TCAGCCTCCAAGATTCTGGAACCTACGCTTGCAGGGCCCGAAAATGCTACACAGGGGAGG
sFL11 - orf TTTCCCTGCAAGATTCAGGCACCTATGCCTTGCAGAGCCAGGAAATGTATACACAGGGGGAAG
Consenso TGTCCCTGCAGGACTGCGGCACCTACGCTTACGCTTGCAGGGCCAGAAAACGTTGTACACAGGCGGAGG

Figura 1 Cont. (x)

```

sFLT1OPT8 - Genescript  AAATCCTCCAGAAGAAGGAGATCACAATTCGGGGGGAACACTGTAAACAAGAAGGCCGGTGT
sFLT1OPT2 - Genedesign  AGATCCTGCAGAAGAAGGAGATCACCATCCGGGGGAGCAGCTGCAACAAGAAGGCCGGTGT
sFLT1OPT4 - DNA2.0      AAATCCTTCAAAAAGAAGGAGATTACTATCCGGGGTGAAGCAGCTGCAACAACAAGGCCGGTCT
sFLT1OPT5 - Genear     AAATCCTGCAGAAAAGAAGAGATCACCATCCGGGGGAGCAGCTGCAACAAGAAGGCCGGTGT
sFLT1OPT6 - IDT        AAATCCTCCAGAAGAAGGAGATTACAATTAGGGGAGAACAATTGTAAATAAGAAAAGCAGTAT
sFLT1OPT3 - Genewiz    AGATCCTGCAGAAAAGAAGAGATCACCATCAGAGGGCAGCAGCTGCAACAAGAAGGCCGGTCT
sFLT1OPT7 - BlueHeron  AGATACCTCAGAAAAGAAGAAATCACCATTCGGGGGGAACACTGCAATAAGAAAAGCTGTGT
sFLT1 - orf            AAATCCTCCAGAAGAAGAAAATAACAATTACAATCAGAGGTGAGCAGCTGCAACAACAAGGCTGTTT
Consenso               AAATCCTCCAGAAGAAGGAGATCACCATCCGGGGGAGCAGCTGCAACAAGAAGGCCGGTGT

sFLT1OPT8 - Genescript  TTAGCCGAATCTCCAAGTTCAAGTCAACCAGGAATGATTGTACTACCCAGTCAAATGTCA
sFLT1OPT2 - Genedesign  TCAGCCGCATCAGCAAAGTTCAAGAGCACCCGCAACGACTGCACCCAGCAGCAACGTGA
sFLT1OPT4 - DNA2.0      TTAGCCGAATCTCAAAGTTCAAATCGACTAGAAAACGACTGTACAACGCAGTCAAACGTCA
sFLT1OPT5 - Genear     TCAGCCGGATCAGCAAAGTTCAAGAGCACCCGGAACGACTGCACCCAGTCCAATGTGA
sFLT1OPT6 - IDT        TTAGTAGAATCAGTAAATTTAAGTCCACCAGGAACGACTGTACTACTCAGTCCAACGTAA
sFLT1OPT3 - Genewiz    TCTCCAGGATCAGCAAAGTTCAAATCCACCAGGAACGACTGCACAAACCAATCCAATGTCA
sFLT1OPT7 - BlueHeron  TCAGCAGGATTCCAAAGTTCAAAGACACTCGAAAACGACTGCACCCAGTCAAACGTGA
sFLT1 - orf            TCTCTCGGATCTCCAAATTTAAAGCACAAAGGAATGATTGTACCCACACAAGTAATGTAA
Consenso               TCAGCCGGATCTGCAAAGTTCAAAGTGCACCAGGAACGACTGTACCCAGTCCAATGT-A

sFLT1OPT8 - Genescript  AGCACTAGTAAGGATCCCCAACACACACTCTGATCGATCGATCTGAGC
sFLT1OPT2 - Genedesign  AGCATTAGTAAGGATCCCCAACACACACTCTGATCGATCGATCTGAGC
sFLT1OPT4 - DNA2.0      AGCATTAGTAAGGATCCCCAACACACACTCTGATCGATCGATCTGAGC
sFLT1OPT5 - Genear     AGCACTGATGAGGATCCCCAACACACACTCTGATCGATCGATCTGAGC
sFLT1OPT6 - IDT        AACATTAGTAAGGATCCCCAACACACACTCTGATCGATCGATCTGAGC
sFLT1OPT3 - Genewiz    AGCATTAGTAAGGATCCCCAACACACACTCTGATCGATCGATCTGAGC
sFLT1OPT7 - BlueHeron  AACACTAGTAAGGATCCCCAACACACACTCTGATCGATCGATCTGAGC
sFLT1 - orf            AACATTAGTAA-----
Consenso               AGCATTAGTAAGGATCCCCAACACACACTCTGATCGATCGATCTGAGC

```

Figura 1 Cont. (xi)

Número	Nombre	clase	% de contenido de GC
sFLT-OPT-8	GeneScript	1	51
sFLT-OPT-2	Gene Design	2	63
sFLT-OPT-4	DNA2.0	3	50
sFLT-OPT-5	GeneArt	4	58
sFLT-OPT-6	IDT	5	47
sFLT-OPT-7	BlueHeron	6	49
sFLT-OPT-3	Genewiz	7	54
1	sin optimizar	8	43

Figura 2

atggctgccg atggttatct tccagattgg ctcgaggaca ctctctctga aggaataaga 60
 cagtgggtgga agctcaaacc tggcccacca ccaccaaagc cgcagagcg gcataaggac 120
 gacagcaggg gtcttgtgct tcttgggtac aagtacctcg gacccttaa cggactcgac 180
 aagggagagc cgggtcaacga ggacagacc gcggcctcg agcacgacaa agcctacgac 240
 cggcagctcg acagcggaga caaccgtac ctcaagtaca accacgccga cgcggagttt 300
 caggagcgcc ttaaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcggacgagc agtcttcag 360
 gcgaaaaaga gggttcttga acctctgggc ctggttgagg aacctgtta gacggctccg 420
 ggaaaaaaga ggccggtaga gcactctct gtggagccag actcctctc gggaaccgga 480
 aaggcgggccc agcagcctgc aagaaaaaga ttgaattttg gtcagactgg agacgcagac 540
 tcagtacctg acccccagcc tctcggacag ccaccagcag cccctctgg tctgggaact 600
 aatacagatgg ctacaggcag tggcgacca atggcagaca ataacgaggg cgccgacgga 660
 gtgggtaatt cctcgggaaa ttggcattgc gattccacat ggatgggcca cagagtcac 720
 accaccagca cccgaacctg ggcctgccc acctacaaca accacctca caaacaatt 780
 tccagcgctt caacgggagc ctcgaacgac aatcactact ttggctacag cacccttgg 840
 gggatatttg acttcaacag attccactgc cactttcac cacgtgactg gcaaagactc 900
 atcaacaaca actggggatt cggacccaag agactcaact tcaagctctt taacattcaa 960
 gtcaaagagg tcacgcagaa tgacggtacg acgacgattg ccaataacct taccagcagc 1020
 gttcaggtgt ttactgactc ggagtaccag ctcccgtacg tctcggctc ggcgcatcaa 1080
 ggatgcctcc cgccgttccc agcagacgtc tcatggtgc cacagtatgg atacctcacc 1140
 ctgaacaacg ggagtcaggc agtaggacgc tctcatttt actgcttga gtactttct 1200
 tctcagatgc tgcgtaccgg aaacaacttt acctcagct acactttga ggacgttct 1260
 ttccacagca gctacgtca cagccagagt ctggaccgtc tcatgaatcc tctcatcgac 1320
 cagtacctgt attacttgag cagaacaac actccaagtg gaaccaccac gcagtcaagg 1380
 cttcagtttt ctcaggccgg agcagtgac attcgggacc agtctaggaa ctggcttct 1440
 ggaccctgtt accgccagca gcgagtatca aagacatctg cggataacaa caacagtga 1500
 tactcgtgga ctggagctac caagtaccac ctcaatggca gagactctct ggtgaatccg 1560
 ggcccggcca tggcaagcca caaggacgat gaagaaaagt ttttctca gagcgggggtt 1620
 ctcatctttg ggaagcaagg ctacagaaaa acaaatgtgg acattgaaaa ggtcatgatt 1680
 acagacgaag aggaaatcag gacaaccaat cccgtggcta cggagcagta tggttctgta 1740
 tctaccaacc tccagagagg caacagacaa gcagctaccg cagatgtcaa cacacaaggc 1800
 gttcttcag gcatggtctg gcaggacaga gatgtgtacc ttcaggggcc catctgggca 1860
 aagattccac acacggacgg acattttcac ccctctccc tcatgggtgg attcggactt 1920
 aaacacctc ctccacagat tctcatcaag aacaccccgg tacctgcgaa tcttcgacc 1980
 acctcagtg cggcaaagtt tgcttcttc atcacacagt actccacggg acaggtcagc 2040
 gtggagatcg agtgggagct gcagaaggaa aacagcaaac gctggaatcc cgaaattcag 2100
 tacacttcca actacgcaa gtctgtcaat gtggacttta ctgtggacaa taatggcgtg 2160
 tattcagagc ctcgccccat tggcaccaga tacctgactc gtaatctgta a 2211

Figura 3

cápsida de AAV1

atggctgccgatggttatcttccagattggctcgaggacaacctctgagggcattcgcgagtggtgggactt
 gaaacctggagccccgaagcccaaagccaaccagcaaaagcaggacgacggccgggggtctggtgcttctg
 gctacaagtacctcggaccttcaacggactcgacaagggggagcccgtcaacgcgccggacgcagcggccc
 tcgagcacgacaaggcctacgaccagcagctcaaagcgggtgacaatccgtacctcggtataaccacgccg
 acgccgagtttcaggagcgtctgcaagaagatacgtcttttgggggcaacctcgggcgagcagcttccaggc
 caagaagcgggttctgaacctctcggctggttgaggaaaggcctaagacggctctggaaagaaacgtcc
 ggtagagcagtcgccacaagagccagactcctcctcgggcacatggcaagacaggccagcagcccgtaaaa
 agagactcaattttggtcagactggcgactcagagtcagtcctccgatccacaacctctcggagaacctccagc
 aacccccgctgctgtgggacctactacaatggcttcaggcgggtggcgcaccaatggcagacaataacgaagg
 cgccgacggagtgggtaatgcctcaggaaattggcattgcgattccacatggctggcgacagagtcacc
 accagaccccgacctgggccttggccacctacaataaccacctctacaagcaaatctccagtgcttaacgg
 gggccagcaacgacaaccactactcggctacagcaccacctgggggtatthtgattcaacagattccactgc
 cacttttaccacgtgactggcagcagctcatcaacaacaattggggattccggcccaagagactcaactca
 aactcttaacatccaagtcaaggaggtcacgacgaatgatggcgtcacaacctcgtataaaccttaccag
 cacggttaagtcttctcggactcggagttaccagcttccgtacgtcctcggctctgcgcaccagggtgctccc
 tccgttccggcggacgtgttcatgattccgcaatacggctacctgacgctcaacaatggcagccaagccgtgg
 gacgttcatcctttactgcctggaatatttcccttctcagatgctgagaacgggcaacaactttaccttcagcta
 cacctttgaggaagtgcctttccacagcagctacgcgcacagccagagcctggaccggctgatgaatcctctc
 atcgaccaatacctgtattacctgaacagaactcaaatcagtcgggaagtgccaaaacaaggacttgctgt
 ttagccgtgggtctccagctggcatgtctgttcagccaaaaactggctacctggacctgtatcggcagcag
 cgctttctaaaacaaaaacagacaacaacaacagcaatthtacctggactgggtgcttcaaaatataacctca
 atgggcgtgaatccatcatcaacctggcactgctatggcctcacacaagacgacgaagacaagttctttcc
 catgagcgggtgcatgatttttgaaaagagagcgcggagcttcaaacactgcattggacaatgtcatgatt
 acagacgaagaggaaattaaagccactaacctgtggccaccgaaagatttgggaccgtggcagtcaatthc
 cagagcagcagcacagacctgcgaccggagatgtgcatgctatgggagcattacctggcatggttggtgcaa
 gatagagacgtgtacctgcagggtcccatttgggcaaaaattctcacacagatggacactthcaccgctctcc
 tcttatgggaggctttggactcaagaacctcctcctcagatcctcatcaaaaacacgcctgttctcgaatcc
 tccggcggagtttcagctacaaagtttcttcattcatcaccaatactccacaggacaagtgagtggtgaa
 ttgaatgggagctgcagaaagaaaacagcaagcgtggaatcccgaagtgcagtacacatccaattatgca
 aatctccaacgttattttactgtggacaacaatggactttatactgagcctcggccattggcaccggttac
 ctaccctcccctgtaa

Figura 4

cápsida de AAV1/265del

atggctgccgatggttatctccagattggctcgaggacaacctctctgagggcattcgcgagtggtgggactt
 gaaacctggagccccgaagcccaaagccaaccagcaaaagcaggacgacggccgggtctggtgcttctg
 gctacaagtacctcggacccttaacggactcgacaagggggagcccgtcaacgcggcggaacgcagcggccc
 tcgagcacgacaaggcctacgaccagcagctcaaagcgggtgacaatccgtacctgcggtataaccacgccg
 acgccgagtttcaggagcgtctgcaagaagatacgtcttttgggggcaacctcgggcgagcagcttccaggc
 caagaagcgggttctgaacctctcggctctggttgaggaaggcgctaagacggctcctggaaagaaactcc
 ggtagagcagtcgccacaagagccagactcctcctcgggcatcggcaagacaggccagcagcccgctaaaa
 agagactcaatttggctcagactggcgactcagagtcagtcctccgatccacaacctctcggagaacctccagc
 aacccccgctgctgtgggaacctactacaatggcttcaggcgggtggcgaccaatggcagacaataacgaagg
 cggcgacggagtggttaatgcctcaggaaattggcattgcgattccacatggctgggcgacagagtcacacc
 accagcaccgcacctgggccttggccacctacaataaccacctctacaagcaaatctccagtgcttcagggg
 ccagcaacgacaaccactactcggctacagcaccctgggggtattttgattcaacagattccactgccac
 tttcaccacgtgactggcagcagctcatcaacaacaattggggattccggccaagagactcaactcaaac
 tcttcaacatccaagtcaaggaggtcacgacgaatgatggcgtcacaacctcgttaataaccttaccagcac
 ggttcaagtcttctcggactcggagtaccagcttcgtacgtcctcggctctgcgaccagggtgctcctcc
 gttcccggcgagcgtgttcatgattccgcaatacggctacctgacgctcaacaatggcagccaagccgtggga
 cgttcatcctttactgcctggaatatttcccttctcagatgctgagaacgggcaacaactttacctcagctaca
 cctttgaggaagtgcctttccacagcagctacgcgcacagccagagcctggaccggtgatgaatcctctcatc
 gaccaatacctgtattacctgaacagaactcaaaatcagtcgggaagtgccaaaacaaggacttgctgttta
 gccgtgggtctccagctggcatgtctgttcagccaaaaactggctacctggaccctgttatcggcagcagcgc
 gtttctaaaacaaaaacagacaacaacaacagcaattttacctggactggtgcttcaaaatataacctcaatg
 ggcgtgaatccatcatcaacctggcactgctatggcctcacaaaagacgacgaagacaagttctttccat
 gagcgggtgatgatttttggaaaagagagcgcgggagcttcaaacactgcattggacaatgtcatgattaca
 gacgaagaggaaattaaagccactaacctgtggccaccgaaagatttgggaccgtggcagtcatttccag
 agcagcagcacagacctgcgaccggagatgtgcatgctatgggagcattacctggcatggtgtggcaagat
 agagacgtgtacctgcagggtcccatttgggcaaaattcctcacacagatggacactttcacccgtctccttt
 atgggcggcttggactcaagaacccgctcctcagatcctcatcaaaaacacgcctgttctgcgaatcctcc
 ggccggagttttagctcaaaagtttcttattcatcaccatactccacaggacaagtgagtggtgaaattg
 aatgggagctgcagaaagaaaacagcaagcgtggaatcccgaagtgcagtacacatccaattatgcaaaa
 tctgccaacgttgattttactgtggacaacaatggactttatactgagcctcggccattggcaccggttacctta
 cccgtcccctgtaa

Figura 5

cápsida de AAV6

atggctgccgatggttatcttcagattggctcgaggacaacctctctgagggcattcgcgagtgggtgggactt
 gaaacctggagccccgaaacccaaagccaaccagcaaaagcaggacgacggccgggggtctggtgcttctg
 gctacaagtacctcggaccctcaacggactcgacaagggggagcccgtaacgcgggcggatgcagcggccc
 tcgagcagcacaaggcctacgaccagcagctcaaagcgggtgacaatccgtacctgcggtataaccacgccg
 acgccgagtttcaggagcgtctgcaagaagatacgtctttgggggcaacctcggcgagcagcttccaggc
 caagaagaggggtctcgaacctttggtctggttgaggaaggtgctaagacggctcctggaaagaaacgtccg
 gtagagcagtcgccacaagagccagactcctcctcgggcattggcaagacaggccagcagcccgtaaaaa
 gagactcaatthtggcagactggcgactcagagtcagtcctccgacccacaacctctcggagaacctccagca
 acccccgtgctggtggacactactacaatggcttcaggcgggtggcgaccaatggcagacaataacgaaggc
 gccgacggagtggttaatgcctcaggaaattggcattgcgattccacatggctggcgacagagtcacacca
 ccagcaccgaacatgggccttgccacctataacaaccacctctacaagcaaatctccagtgttcaacggg
 ggccagcaacgacaaccactactcggctacagcaccctgggggtatthtattcaacagattccactgcc
 atthtaccacgtgactggcagcagctcatcaacaacaattggggattccggcccaagagactcaacttcaa
 gctthtcaacatccaagtcaaggaggtcacgacgaatgatggcgtcacgacctcgtataaaccttaccagc
 acggttcaagtcttctcggactcggagtagcagttgcgtagctcctcggctctgcgcaccagggtgcctcct
 ccgttccggcgagcgtgttcatgattccgcagtagcggctacctaacgctcaacaatggcagccaggcagtg
 gacgggtcatcctthtactgcctggaatatttccatcgagatgctgagaacgggcaataactthtactcagct
 acaccttcgaggacgtgcctthtccacagcagctacgcgcacagccagagcctggaccggctgatgaatcctc
 atcgaccagtagctgtattacgtgaacagaactcagaatcagtcggaaagtccccaaaacaaggacttgcgt
 ttagccgggggtctccagctggcatgtctgttcagccaaaaactggctacctggaccctgttaccggcagcag
 cgcgtthtcaaaaaacagacaacaacaacagcaactthtactggactggtgcttcaaatataactta
 atgggcgtgaatctataatcaacctggcactgctatggcctcacacaaagacgacaaaagacaagttctthtcc
 catgagcgggtgtcatgattthtggaaaggagagcggcgagcttcaaacactgcattggacaatgtcatgatc
 acagacgaagaggaaatcaagccactaacccgtggccaccgaaagattgggactgtggcagtcattctc
 cagagcagcagcacagacctcgcaccggagatgtcatgttatgggagccttacctggaatggtgtggcaa
 gacagagacgtatactcaggggtcctattthtggccaaaattcctcacacggatggacactthtaccctctcc
 tctcatggcggttthtggacttaagcaccgcctcctcagatcctcatcaaaaacacgcctgttctcgaatcc
 tccggcagagthtthtggctacaaagthtcttcatcaccagtagtccacaggacaagtgagcgtggaga
 ttgaatgggagctgcagaaagaaaacagcaaacgctggaatccgaagtgcagtatacatctaactatgca
 aatctgccaacgttgatttactgtggacaacaatggactthtactgagcctcggccattggcaccctgta
 ctccccgtcccctgtaa

Figura 6

cápsida de AAV6/265del

atggctgccgatgggtatcttcagattggctcgaggacaacctctgagggcattcgcgagtggtgggactt
 gaaacctggagccccgaaacccaaagccaaccagcaaaagcaggacgacggccggggtctggtgcttcctg
 gctacaagtacctcggaccctcaacggactcgacaagggggagcccgtaacgcggcggatgcagcggccc
 tcgagcacgacaaggcctacgaccagcagctcaaagcgggtgacaatccgtacctgcggtataaccacgccg
 acgccgagtttcaggagcgtctgcaagaagatacgtctttgggggcaacctcgggcgagcagcttcaggc
 caagaagagggtctcgaacctttggtctggttgaggaaggtgtaagacggctcctggaaagaaacgtccg
 gtagagcagtcgccacaagagccagactcctcctcgggcattggcaagacaggccagcagcccgtaaaaa
 gagactcaatthttggtcagactggcgactcagagtcagtcctccgaccacaacctctcggagaacctccagca
 acccccgtgctggtggacactactacaatggcttcaggcgggtggcgaccaatggcagacaataacgaaggc
 gccgacggagtggttaatgcctcaggaaattggcattgcgattccacatggctgggcgacagagtcaccca
 ccagcaccgaaacatgggccttggccacctataacaaccaacctctacaagcaaatctcagtgcttcaggggc
 cagcaacgacaaccactacttcggctacagcaccctgggggtatthttgattcaacagattccactgccattt
 ctaccacgtgactggcagcagctcatcaacaacaattggggattccggccaagagactcaactcaagctc
 ttcaacatccaagtcaaggaggtcacgacgaatgatggcgtcacgacctcgtaataaccttaccagcacgg
 ttcaagtctctcggactcggagtaccagttgccgtacgtcctcggctctgcgaccagggtgcctccctcgtt
 cccggcggacgtgttcatgattccgcagtacggctacctaacgctcaacaatggcagccaggcagtgggacgg
 tcatcctttactgcctggaatatttccatcgagatgctgagaacgggcaataactttacctcagctacacc
 ttcgaggacgtgcctttcacagcagctacgcgcacagccagagcctggaccggctgatgaatcctctcatcga
 ccagtacctgtattacctgaacagaactcagaatcagtcgggaagtgccaaaacaaggacttgctgttagc
 cgggggtctcagctggcatgtctgttcagccaaaaactggctacctggaccctgttaccggcagcagcgcgt
 ttctaaaaaaaaacagacaacaacaacagcaactttacctggactggtgcttcaaatataaccttaatgg
 gcgtgaatctataatcaacctggcactgctatggcctcacacaaagacgacaaagacaagttctttccatg
 agcgggtcatgattttggaaaggagagcggcggagcttcaaacactgcattggacaatgtcatgatcacag
 acgaagaggaaatcaagccactaaccctggccaccgaaagatttgggactgtggcagtcactccaga
 gcagcagcacagaccctgcgaccggagatgtcatgttatgggagccttacctggaatggtgtggcaagaca
 gagacgtataacctgcagggtcctatttggccaaaattcctcacacggatggacactttaccctctcctctca
 tgggcggctttggacttaagcaccgcctcctcagatcctcatcaaaaacacgcctgttctgcaatcctccg
 cagagttttcggctacaaagtttcttcattcatcaccagattccacaggacaagtgcggtggagattgaa
 tgggagctgcagaaagaaaaacagcaaacgctggaatcccgaagtgcagtatacatctaactatgcaaaatc
 gccaacgttgatttactgtggacaacaatggactttatactgagcctcggccattggcacccttaccctcacc
 cgtcccctgtaa

Figura 7

cápsida de AAV6/265del/K531E

atggctgccgatggttatcttcagattggctcgaggacaacctctctgagggcattcgcgagtggtgggactt
 gaaacctggagccccgaaacccaaagccaaccagcaaaagcaggacgacggccggggcttggtgcttctg
 gctacaagtacctcggaccttcaacggactcgacaagggggagcccgtcaacgcggcggatgcagcggccc
 tcgagcacgacaaggcctacgaccagcagctcaaagcgggtgacaatccgtacctgcggtataaccacgccg
 acgccgagttcaggagcgtctgcaagaagatacgtctttgggggcaacctcgggcgagcagcttccaggc
 caagaagagggttctgaaccttttggtctggttgaggaaggtgctaagacggctcctggaaagaaacgtccg
 gtagagcagtcgccacaagagccagactcctcctcgggcattggcaagacaggccagcagcccgtaaaa
 gagactcaattttggtcagactggcgactcagagtcagtcctccgacccaacctctcggagaacctccagca
 acccccgtgctgtgggacctactacaatggcttcaggcgggtggcgaccaatggcagacaataacgaaggc
 gccgacggagtggttaatgcctcaggaaattggcattgcgattccacatggctggcgacagagtcacacca
 ccagcaccgaacatgggccttcccacctataacaaccaacctctacaagcaatctccagtgcttcaggggc
 cagcaacgacaaccactacttcggctacagcaccctgggggtatttgatttcaacagattccactgccattt
 ctaccacgtgactggcagcagctcatcaacaacaattggggattccggccaagagactcaacttcaagctc
 tcaacatccaagtcaaggaggtcacgacgaatgatggcgtcacgacctcgctaataaccttaccagcacgg
 ttcaagtcttctcggactcggagtaccagttgccgtacgtcctcggctctgcgaccagggtgcctccctcgtt
 cccggcggacgtgttatgattccgcagtcaggctacctaacgtcaacaatggcagccaggcagtgaggacgg
 tcatcctttactgcctggaatatttccatcgcagatgctgagaacgggcaataactttacctcagctacacc
 ttcgaggacgtgcctttccacagcagctacgcgacagccagagcctggaccggctgatgaatcctctcatcga
 ccagtacctgtattacctgaacagaactcagaatcagtcgggaagtgccaaaacaaggacttgctgttagc
 cgggggtctccagctggcatgtctgttcagccaaaaactggctacctggaccctgttaccggcagcagcgt
 ttctaaaaacaaaaacagacaacaacaacagcaactttacctggactgggtctcaaaatataacctaatgg
 gcgtgaatctataatcaacctggcactgctatggcctcacacaaagacgacgaagacaagttcttccatg
 agcgggtgcatgattttggaaaggagagcggcggagcttcaaacactgcattggacaatgtcatgatcacag
 acgaagaggaaatcaaagccactaaccctggccaccgaaagatttgggactgtggcagtcattctccaga
 gcagcagcacagacctgcgaccggagatgtgcatgttatgggagccttacctggaatgggtgtggcaagaca
 gagacgtataacctgcagggtcctatttgggcaaaaattcctcacacggatggacactttcaccgtctcctc
 tgggcccgtttggacttaagcaccgcctcctcagatcctcatcaaaaacacgcctgttctcgaatcctccgg
 cagagttttcggctacaaagtttgcttattcatcaccagattccacaggacaagtgagcgtggagattgaa
 tgggagctgcagaaagaaaacagcaaacgtggaatcccgaagtgcagtatacatctaactatgcaaaatct
 gccaacgttgatttactgtggacaacaatggactttatactgagcctcgccttggcacccttacctcacc
 cgtcccctgtaa

Figura 8

aav1c-738
aav6c-738
aav1/265d-738
aav6/265d-738
aav6/265d/k531E738
Consenso 738

aav1c
aav6c
aav1c/265d
aav6c/265d
aav6c/265d/k531E
Consenso

aav1c-1540
aav6c-1540
aav1c/265d-1537
aav6c/265d-1537
aav6c/265d/k531E-1537
Consenso-1540

aav1c
aav6c
aav1c/265d
aav6c/265d
aav6c/265d/k531E
Consenso

Ctgggccttgcccacctatacaataaacacctctacaagcaaaatctccagtgcttcaacggg
 Atgggccttgcccacctatacaaacacctctacaagcaaaatctccagtgcttcaacggg
 Ctgggccttgcccacctatacaataaacacctctacaagcaaaatctccagtgcttca--gg
 Atgggccttgcccacctatacaaacacctctacaagcaaaatctccagtgcttca--gg
 Atgggccttgcccacctatacaaacacctctacaagcaaaatctccagtgcttca--gg
 Atgggccttgcccacctatacaaacacctctacaagcaaaatctccagtgcttca--gg
 Atgggccttgcccacctatacaaacacctctacaagcaaaatctccagtgcttca--gg

 ggccagcaacgacaaccactacttcggctacagca 832
 ggccagcaacgacaaccactacttcggctacagca 832
 ggccagcaacgacaaccactacttcggctacagca 832
 ggccagcaacgacaaccactacttcggctacagca 832
 ggccagcaacgacaaccactacttcggctacagca 832
 ggccagcaacgacaaccactacttcggctacagca 832

 cgtgaatccatcataaacctggcactgctatggcctcacacaaagacgacgaaagacaag
 cgtgaatctataaacctggcactgctatggcctcacacaaagacgacgaaagacaag
 cgtgaatccatcataaacctggcactgctatggcctcacacaaagacgacgaaagacaag
 cgtgaatctataaacctggcactgctatggcctcacacaaagacgacgaaagacaag
 cgtgaatctataaacctggcactgctatggcctcacacaaagacgacgaaagacaag
 cgtgaatctataaacctggcactgctatggcctcacacaaagacgacgaaagacaag

 ttctttcccatgagcgggtgtcatgatttttgaaa 1634
 ttctttcccatgagcgggtgtcatgatttttgaaa 1634
 ttctttcccatgagcgggtgtcatgatttttgaaa 1634
 ttctttcccatgagcgggtgtcatgatttttgaaa 1634
 ttctttcccatgagcgggtgtcatgatttttgaaa 1634
 ttctttcccatgagcgggtgtcatgatttttgaaa 1634

Figura 9

Número	Nombre	Luciferasa (ULR)	ELISA (pg/ml)	ELISA/Luc	Aumento en la expresión
SEQ ID 1	Sin optimizar	1,49E+06	3,25E+04	2,18E-02	1,00
SEQ ID 2	Gene Design	1,31E+06	1,00E+05	7,64E-02	3,50
SEQ ID 3	Genewiz	1,38E+06	5,12E+04	3,72E-02	1,71
SEQ ID 4	DNA2.0	1,03E+03	4,79E+03	4,65E+00	212,83
SEQ ID 5	GeneArt	1,30E+06	8,53E+04	6,58E-02	3,01
SEQ ID 6	IDT	1,41E+06	6,34E+04	4,49E-02	2,06
SEQ ID 7	BlueHeron	1,69E+06	7,56E+04	4,49E-02	2,05
SEQ ID 8	GeneScript	8,50E+05	1,29E+05	1,52E-01	6,96

Figura 10

Nombre	Luciferasa (media, ULR)	ELISA (media, pg/ml)	ELISA/Luc (media, pg/ml/RLU)	Factor
1 Sin optimizar	1,89E+04	1,53E+04	8,77E-01	1,00
2Gene Design	1,84E+04	8,76E+04	4,96E+00	5,66
4DNA2.0	9,68E+03	2,67E+04	2,85E+00	3,25
8GeneScript	1,13E+04	8,49E+04	7,90E+00	9,01

Concentración de sFLT1 humano (pg/ml/ULR)

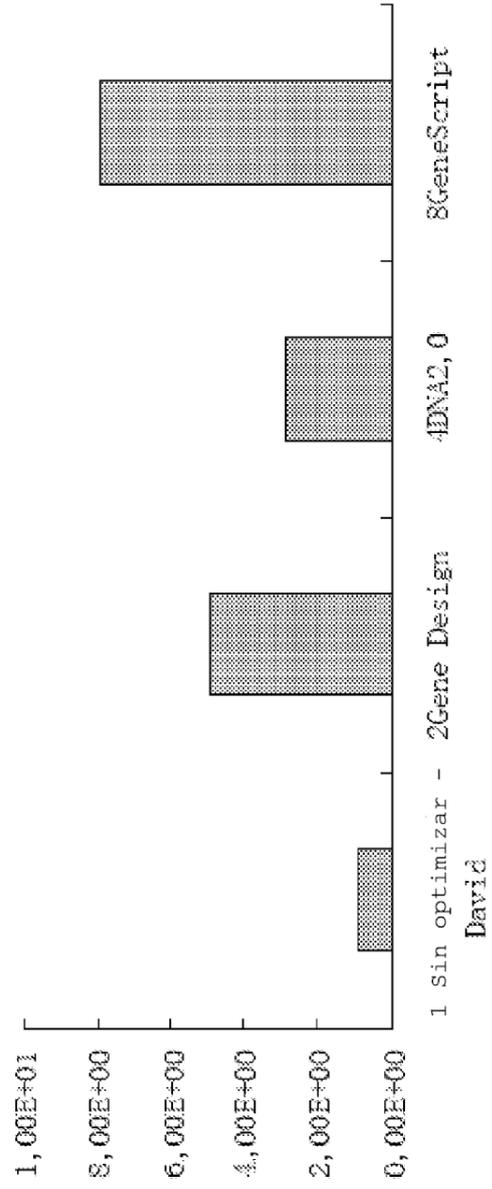
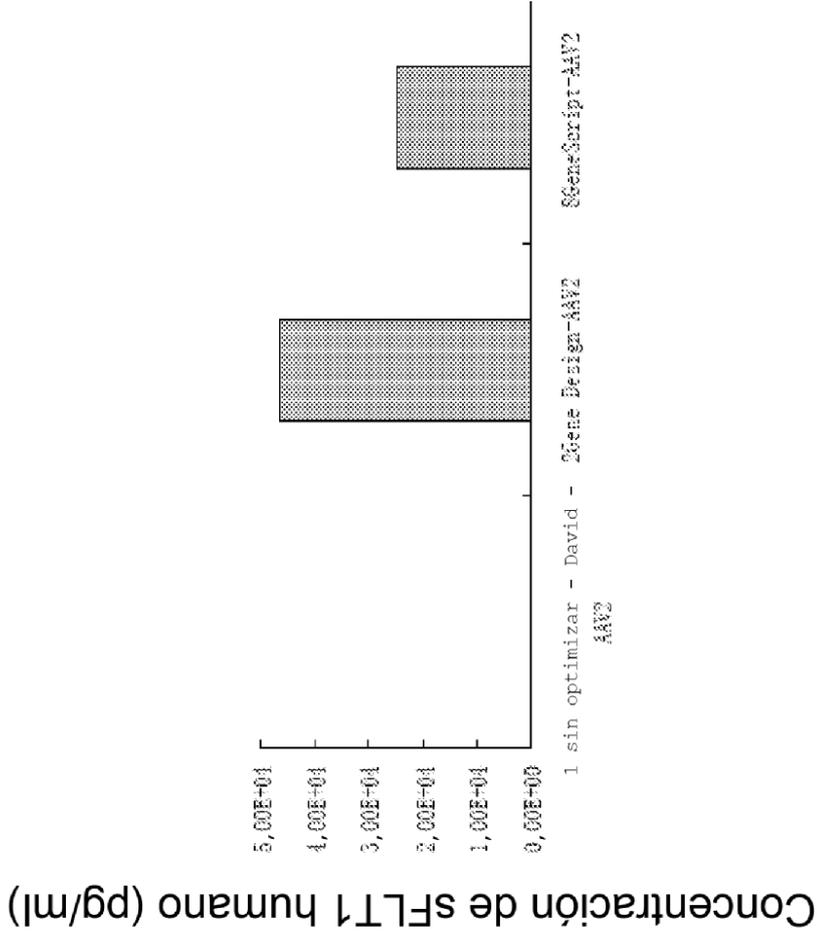


Figura 11



Concentración de sFLT1 humano (pg/ml)

nombres	ELISA (pg/ml)
1 sin optimizar - David-AAV2	4,12E+01
2 Gene Design-AAV2	4,64E+04
8 GeneScript-AAV2	2,48E+04

Figura 12

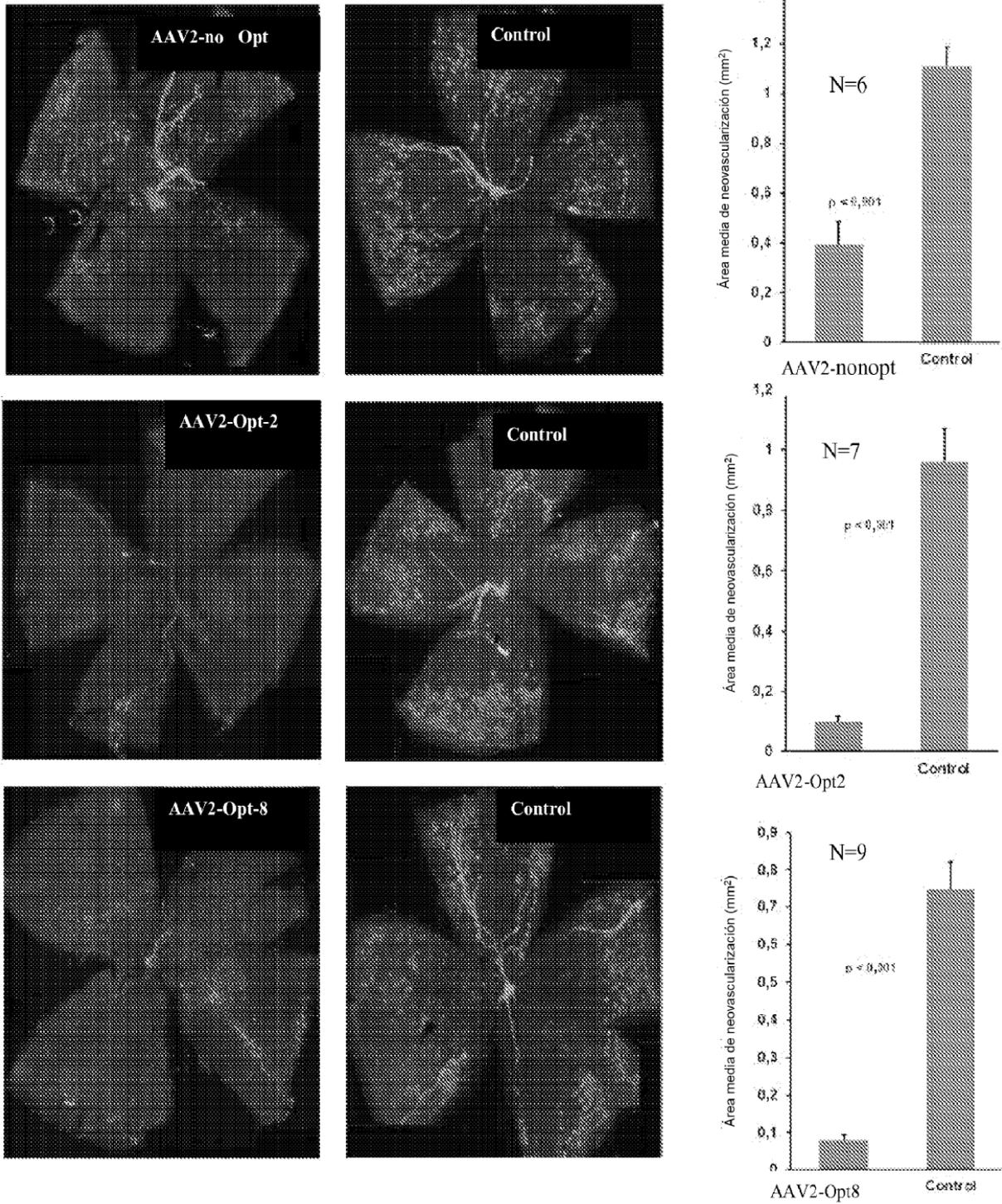


Figura 13

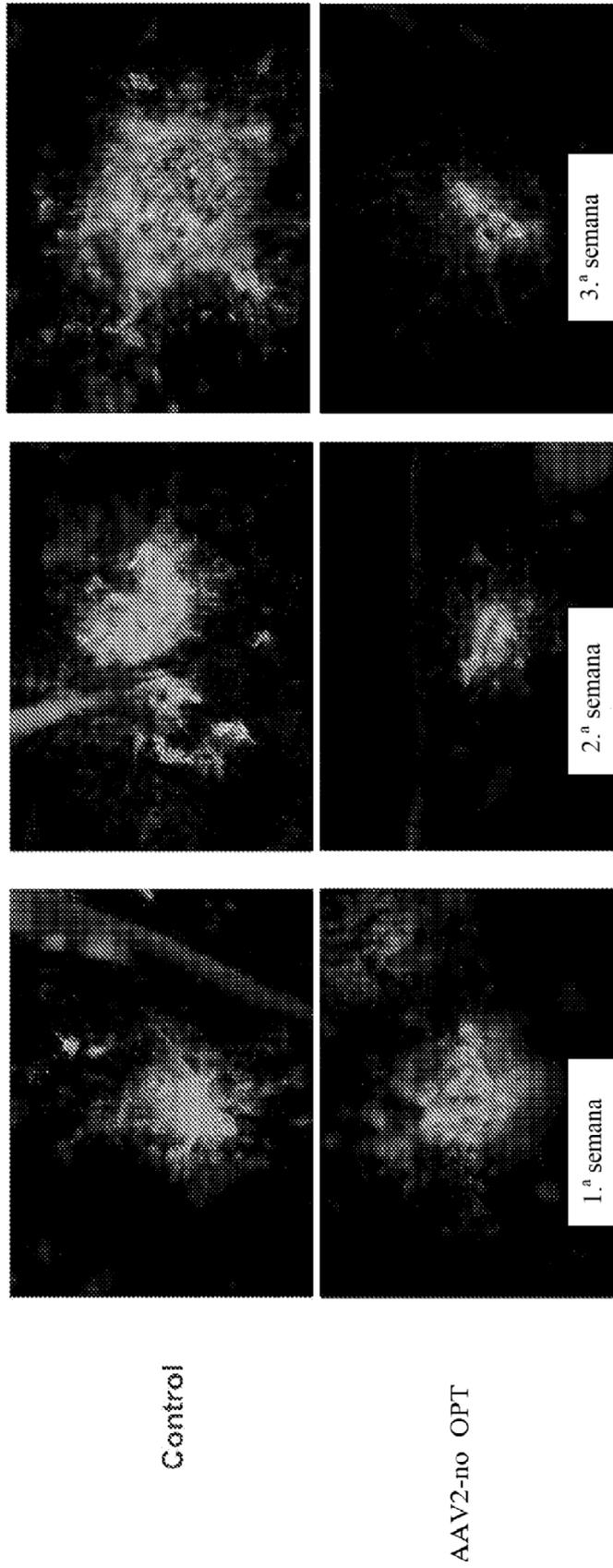


Figura 14

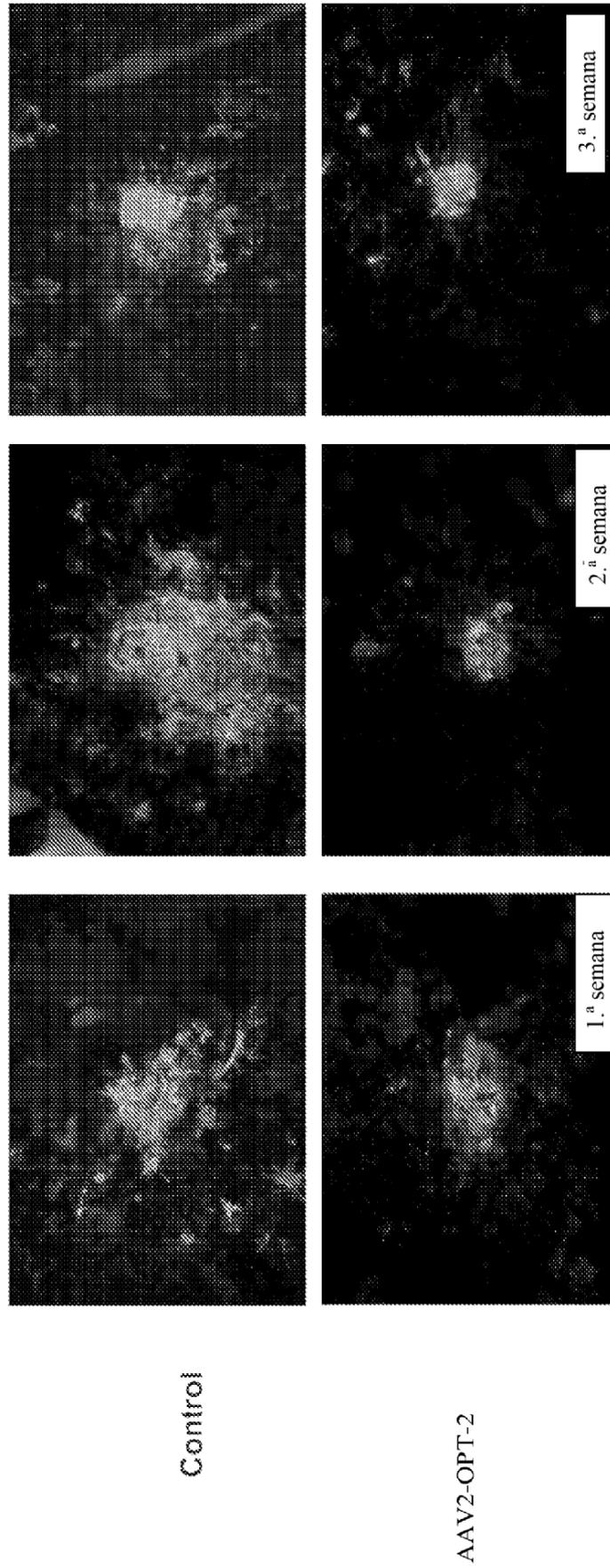


Figura 15

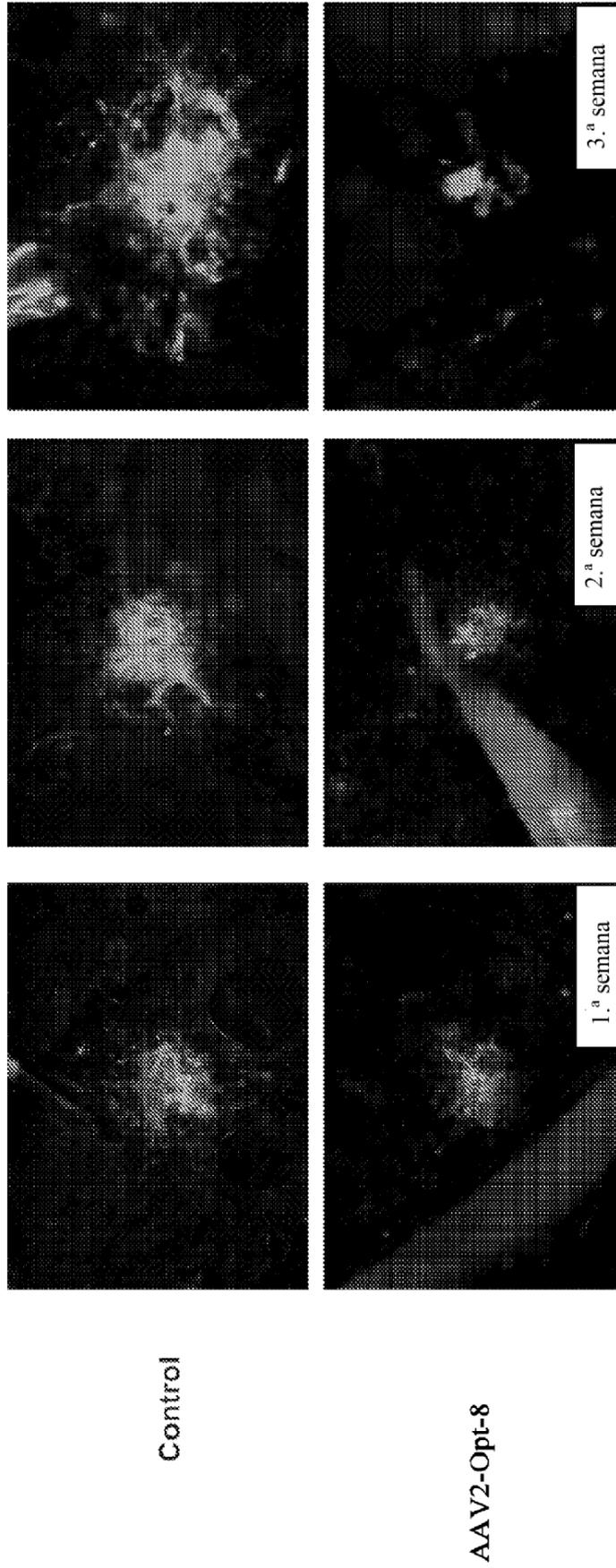


Figura 16

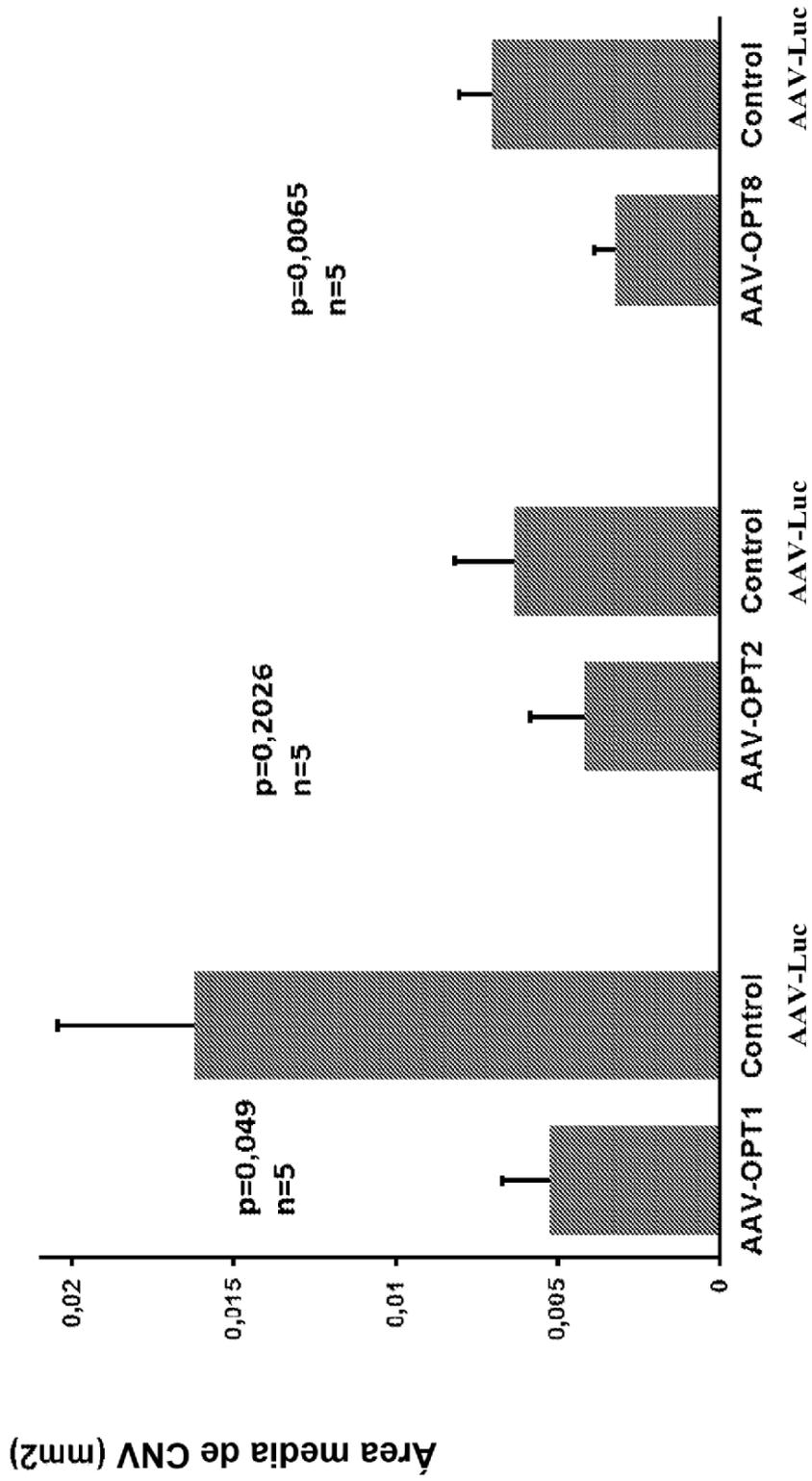


Figura 17

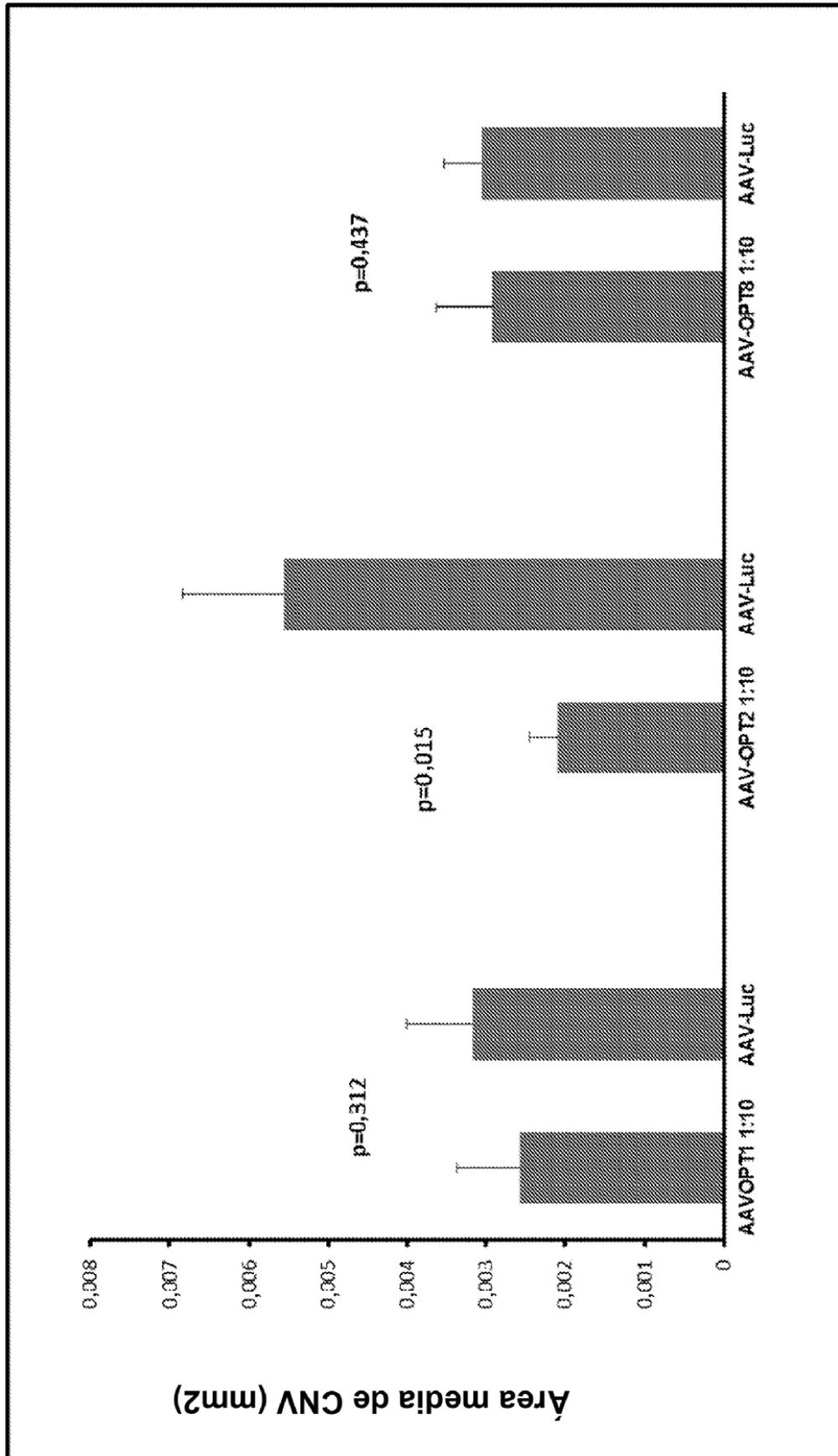


Figura 18

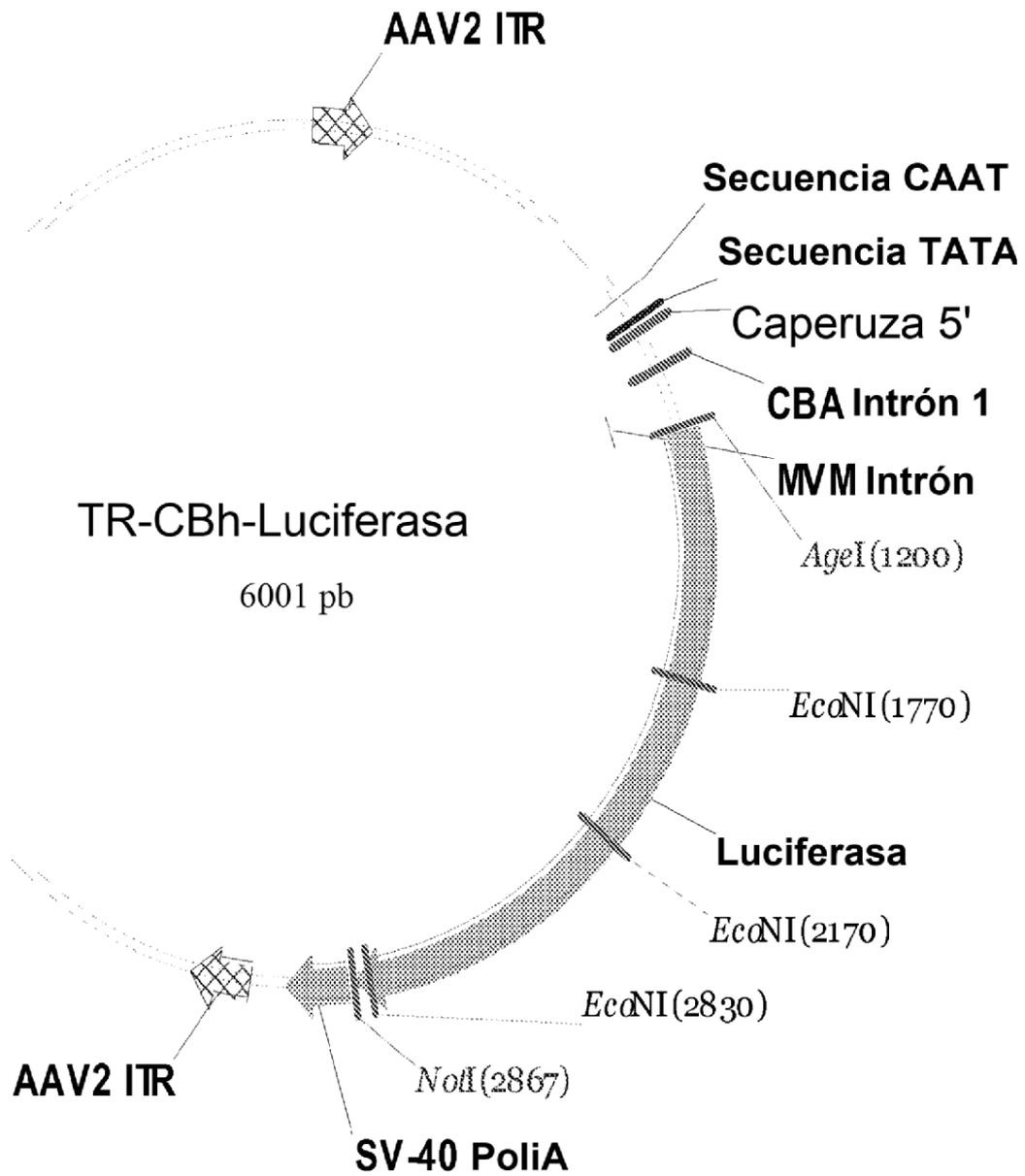


Figura 19

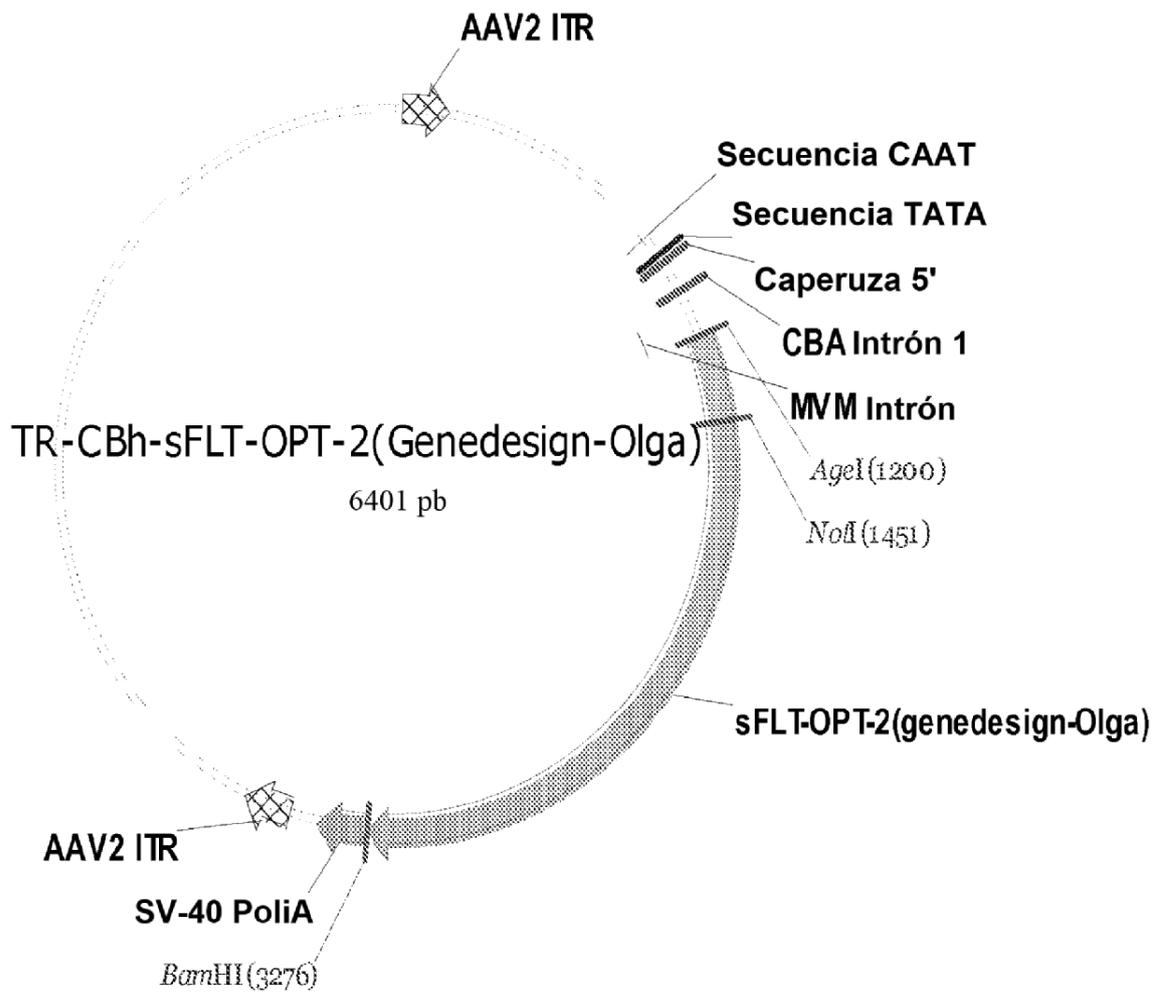


Figura 20

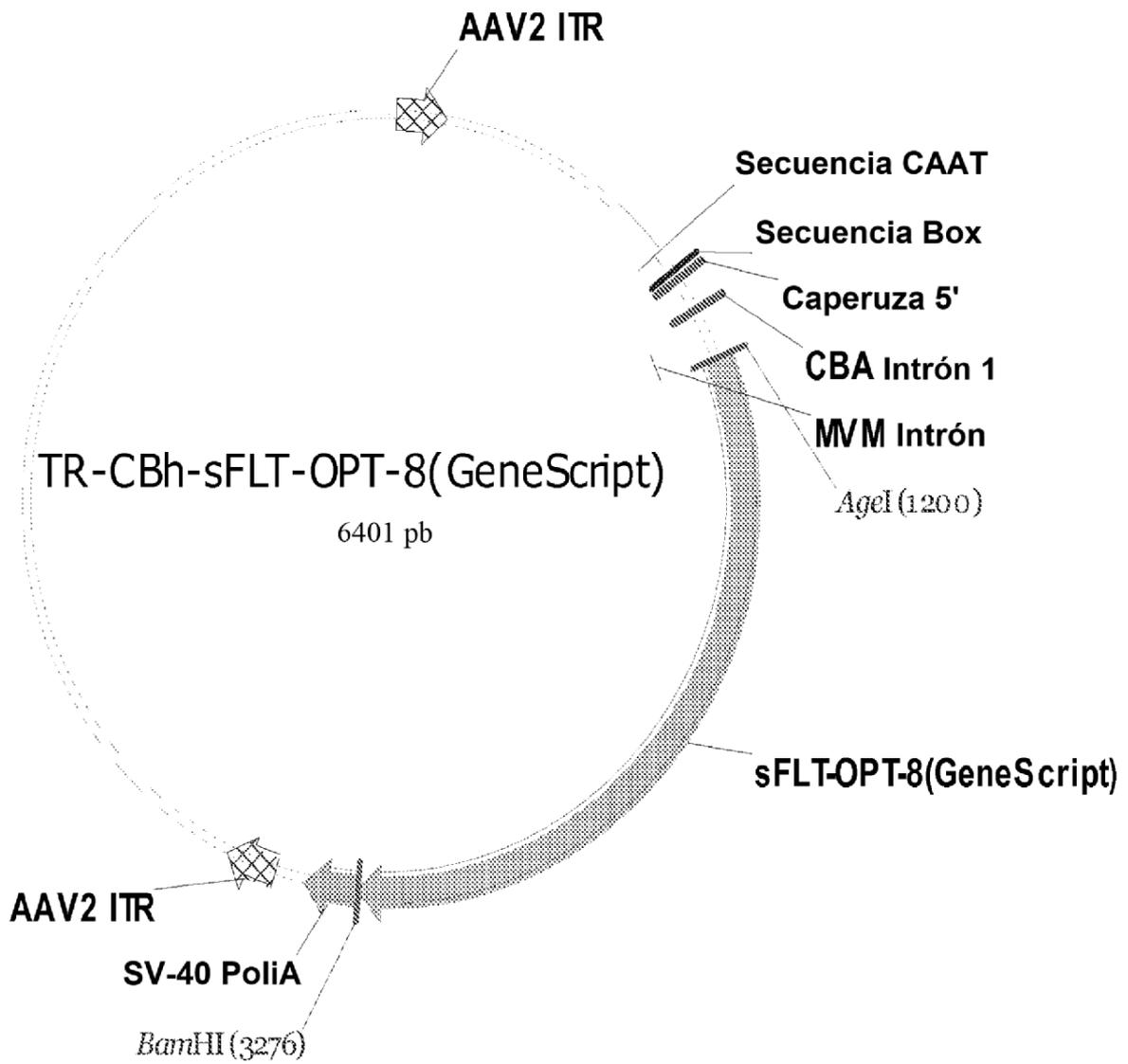


Figura 21