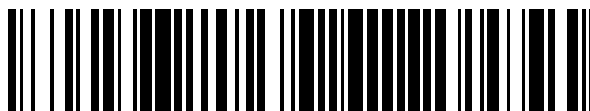


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 917**

51 Int. Cl.:

C07K 16/28 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2009** **E 16161244 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018** **EP 3064511**

54 Título: **Uso médico de anticuerpos humanos de alta afinidad dirigidos contra el receptor humano de IL-4**

30 Prioridad:

29.10.2008 US 260307

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

13.07.2018

73 Titular/es:

REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.
(100.0%)
777 Old Saw Mill River Road
Tarrytown, NY 10591, US

72 Inventor/es:

PAPADOPOULOS, NICHOLAS J;
FAIRHURST, JEANETTE L;
HUANG, TAMMY T y
MARTIN, JOEL H

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 675 917 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

Uso médico de anticuerpos humanos de alta afinidad dirigidos contra el receptor humano de IL-4

5 Antecedentes

La interleucina-4 (IL-4, conocida también como factor estimulante de células B o BSF-1) se caracterizó originalmente por su capacidad para estimular la proliferación de células B en respuesta a bajas concentraciones de anticuerpos dirigidos contra inmunoglobulinas de superficie. Se ha demostrado que la IL-4 posee un amplio espectro de actividades biológicas, incluyendo estimulación del crecimiento de células T, mastocitos, granulocitos, megacariocitos y eritrocitos. La IL-4 induce la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II en células B en reposo, y potencia la secreción de los isotipos IgE e IgG1 por células B estimuladas.

Las actividades biológicas de la IL-4 están mediadas por receptores de la superficie celular específicos de IL-4. Por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos No. 5.599.905, 5.767.065 y 5.840.869, se describe el receptor alfa humano de IL-4 (hIL-4R) (SEQ ID NO: 274). En las patentes de Estados Unidos No 5.717.072 y 7.186.809 se describen anticuerpos dirigidos contra el hIL-4R.

Para producir anticuerpos útiles como agentes terapéuticos en seres humanos los procedimientos incluyen generar anticuerpos quiméricos y anticuerpos humanizados (véase, por ejemplo, el documento US 6.949.245). Véanse, por ejemplo, los documentos WO 94/02602 y US 6.596.541, que describen procedimientos de generación de ratones transgénicos no humanos capaces de producir anticuerpos humanos.

En las patentes de Estados Unidos No 5.714.146; 5.985.280; y 6.716.587 se describen procedimientos para el uso de anticuerpos dirigidos contra el hIL-4R. El documento WO 2008/054606 desvela anticuerpos específicos para IL-4R humano y usos médicos de los mismos.

Breve resumen de la invención

La invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas. En un primer aspecto la divulgación proporciona anticuerpos humanos, preferentemente anticuerpos humanos recombinantes, que se unen específicamente al receptor humano de interleucina-4 (hIL-4R). Los anticuerpos humanos se caracterizan por unirse al hIL-4R con una alta afinidad y por la capacidad para neutralizar la actividad de la hIL-4. En realizaciones específicas, los anticuerpos humanos pueden bloquear el complejo hIL-13/hIL-13R1 uniéndose al hIL-4R, y por tanto inhiben la señalización por la hIL-13. Los anticuerpos pueden ser de longitud completa (por ejemplo, un anticuerpo IgG1 o IgG4) o pueden comprender sólo una parte de unión a antígeno (por ejemplo, un fragmento Fab, F(ab')₂ o scFv), y pueden modificarse para efectuar funcionalidades, por ejemplo, eliminar funciones efectoras residuales (Reddy et al. (2000) J. Immunol. 164:1925-1933).

En una realización general, la divulgación proporciona un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente al hIL-4R (SEQ ID NO: 274) con una K_D de aproximadamente 300 pM o menor, medida por resonancia de plasmón superficial en un ensayo monomérico o dimerico. En una realización más específica, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo presenta una K_D de aproximadamente 200 pM o menor, aproximadamente 150 o menor, aproximadamente 100 pM o menor, o aproximadamente 50 pM. En diversas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno bloquea la actividad de la hIL-4 con una CI₅₀ de aproximadamente 100 pM o menor, medida por bioensayo con luciferasa. En realizaciones más específicas, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno presenta una CI₅₀ de aproximadamente 50 pM o menor, aproximadamente 30 pM o menor, o aproximadamente 25 pM o menor, medida por bioensayo con STAT6 luciferasa. En diversas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno bloquea la actividad de la hIL-13 con una CI₅₀ de aproximadamente 100 pM o menor, aproximadamente 90 pM o menor, aproximadamente 50 pM o menor, o aproximadamente 20 pM o menor, medida por bioensayo con STAT6 luciferasa.

En un segundo aspecto, el anticuerpo de la divulgación comprende una secuencia de la región variable de la cadena pesada (HCVR) seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2, 18, 22, 26, 42, 46, 50, 66, 70, 74, 90, 94, 98, 114, 118, 122, 138, 142, 146, 162, 166, 170, 186, 190, 194, 210, 214, 218, 234, 238, 242, 258 y 262, o en una secuencia sustancialmente similar de las mismas.

En un tercer aspecto, el anticuerpo de la divulgación comprende una secuencia de la región variable de la cadena ligera (LCVR) seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 10, 20, 24, 34, 44, 48, 58, 68, 72, 82, 92, 96, 106, 116, 120, 130, 140, 144, 154, 164, 168, 178, 188, 192, 202, 212, 216, 226, 236, 240, 250, 260 y 264, o en una secuencia sustancialmente similar de las mismas.

En una realización, el anticuerpo, o fragmento de anticuerpo, de la divulgación comprende los pares de secuencias HCVR y LCVR (HCVR/LCVR) seleccionados del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2/10, 18/20, 22/24, 26/34, 42/44, 46/48, 50/58, 66/68, 70/72, 74/82, 90/92, 94/96, 98/106, 114/116, 118/120, 122/130, 138/140, 142/144, 146/154, 162/164, 166/168, 170/178, 186/188, 190/192, 194/202, 210/212, 214/216, 218/226, 234/236, 238/240,

242/250, 258/260 y 262/264. En una realización preferida, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo, comprende los pares de secuencias HCVR/LCVR SEQ ID NO: 162/164, 210/212 o 18/20; los anticuerpos ejemplares que tienen estos pares de pares de secuencias HCVR/LCVR incluyen los anticuerpos denominados H4H098P (SEQ ID NOs: 162/164), H4H083P (SEQ ID NOs: 210/212) y H4H095P (SEQ ID NOs: 18/20)

En un cuarto aspecto, la divulgación proporciona moléculas de ácido nucleico que codifican una HCVR, en el que la molécula de ácido nucleico es una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1, 17, 21, 25, 41, 45, 49, 65, 69, 73, 89, 93, 97, 113, 117, 121, 137, 141, 145, 161, 165, 169, 185, 189, 193, 209, 213, 217, 233, 237, 241, 257 y 261, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos un 95 % de homología con las mismas.

En un quinto aspecto, la divulgación proporciona moléculas de ácido nucleico que codifican una LCVR, en el que la molécula de ácido nucleico es una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 9, 19, 23, 33, 43, 47, 57, 67, 71, 81, 91, 95, 105, 115, 119, 129, 139, 143, 153, 163, 167, 177, 187, 191, 201, 211, 215, 225, 235, 239, 249, 259 y 263, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos un 95 % de homología con las mismas.

En una realización, el anticuerpo de la divulgación comprende una HCVR y una LCVR codificadas por un par de secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1/9, 17/19, 21/22, 25/33, 41 / 43, 45/47, 49/57, 65/67, 69/71, 73/81, 89/91, 93/95, 97/105, 113/115, 117/119, 121/129, 137/139, 141/143, 145/153, 161/163, 165/167, 169/177, 185/187, 189/191, 193/201, 209/211, 213/215, 217/225, 233/235, 237 / 239, 241/249, 257/259 y 261/263. En una realización preferida, el anticuerpo, o fragmento de anticuerpo, comprende secuencias de HCVR/LCVR codificadas por secuencias de ácido nucleico seleccionadas de SEQ ID NO: 161/163, 209/211 y 17/19. En una realización aún más preferida, el anticuerpo, o fragmento de anticuerpo, comprende secuencias de HCVR/LCVR codificadas por las secuencias de ácido nucleico SEQ ID NO: 161/163.

En un sexto aspecto, la divulgación proporciona un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno, que comprende una HCDR3 y una LCDR3, en el que el dominio de HCDR3 se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID NO: 8, 32, 56, 80, 104, 128, 152, 176, 200, 224 y 248; y el dominio de LCDR3 se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID NO: 16, 40, 64, 88, 112, 136, 160, 184, 208, 232 y 256. En una realización preferida, las secuencias HCDR3/LCDR3 son SEQ ID NO: 152/160, 8/16 o 200/208. En una realización aún más preferida, las secuencias HCDR3 y LCDR3 son SEQ ID NO: 152 y 160.

En una realización adicional, el anticuerpo, o fragmento de anticuerpo, comprende además una secuencia HCDR1 seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 4, 28, 52, 76, 100, 124, 148, 172, 196, 220 y 244, o una secuencia sustancialmente similar de las mismas; una secuencia HCDR2 seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 6, 30, 54, 78, 102, 126, 150, 174, 198, 222 y 246, o una secuencia sustancialmente similar de las mismas; una secuencia HCDR3 seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 8, 32, 56, 80, 104, 128, 152, 176, 200, 224 y 248, o una secuencia sustancialmente similar de las mismas; una secuencia LCDR1 seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 12, 36, 60, 84, 108, 132, 156, 180, 204, 228 y 252, o una secuencia sustancialmente similar de las mismas; una secuencia LCDR2 seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 14, 38, 62, 86, 110, 134, 158, 182, 206, 230 y 252, o una secuencia sustancialmente similar de las mismas; y una secuencia LCDR3 seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 16, 40, 64, 88, 112, 136, 160, 184, 208, 232 y 256 o una secuencia sustancialmente similar de las mismas. En una realización preferida, el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno, comprende las secuencias HCDR SEQ ID NO: 148, 150 y 152 y las secuencias LCDR SEQ ID NO: 156, 158 y 160; las secuencias HCDR SEQ ID NO: 4, 6 y 8 y las secuencias LCDR SEQ ID NO: 12, 14 y 16; y las secuencias HCDR SEQ ID NO: 196, 198 y 200 y las secuencias LCDR SEQ ID NO: 204, 206 y 208.

De acuerdo con determinadas realizaciones, la presente divulgación proporciona anticuerpos anti-hIL-4R, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, que tienen las secuencias HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3 seleccionadas del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 148/150/152/156/158/160; 4/6/8/12/14/16 y 196/198/200/204/206/208. Los anticuerpos ejemplares que tienen estas secuencias HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3 incluyen los anticuerpos denominados H4H098P (SEQ ID NOs: 148/150/152/156/158/160), H4H083 (SEQ ID NOs: 196/198/200/204/206/208) y H4H095P (SEQ ID NOs: 4/6/8/12/14/16).

En un séptimo aspecto, la divulgación presenta un anticuerpo humano, o fragmento de anticuerpo, que comprende una HCDR3 y una LCDR3, en la que la HCDR3 está codificada por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 7, 31, 55, 79, 103, 127, 151, 175, 199, 223 y 247, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos un 95 % de homología de las mismas; y la LCDR3 está codificada por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 15, 39, 63, 87, 111, 135, 159, 183, 207, 231 y 255, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos 95 % de homología de las mismas.

En una realización adicional, la divulgación presenta un anticuerpo humano, o fragmento de anticuerpo, que

comprende un dominio HCDR1 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 3, 27, 51, 75, 99, 123, 147, 171, 195, 219 y 243, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos un 95% de homología de las mismas; un dominio HCDR2 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 5, 29, 53, 77, 101, 125, 149, 173, 197, 221 y 245, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos 95% homología de las mismas; un dominio HCDR3 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 7, 31, 55, 79, 103, 127, 151, 175, 199, 223 y 247, o una secuencia sustancialmente similar que tiene al menos 95% homología de las mismas; un dominio LCDR1 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 11, 35, 59, 83, 107, 131, 155, 179, 203, 227 y 251, o una secuencia sustancialmente similar que tiene al menos 95% homología de las mismas; un dominio LCDR2 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 13, 37, 61, 85, 109, 133, 157, 181, 205, 229 y 253, o una secuencia sustancialmente similar que tiene al menos 95% homología de las mismas; y dominio LCDR3 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 15, 39, 63, 87, 111, 135, 159, 183, 207, 231 y 255, o una secuencia sustancialmente similar que tiene al menos 95% homología de las mismas. En una realización preferida, el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno, comprende secuencias HCDR y LCDR codificadas por las secuencias de nucleótidos SEQ ID NO: 147, 149, 151, 155, 157 y 159; 195, 197, 199, 203, 205 y 207; y 3, 5, 7, 11, 13 y 15.

En una realización específica, el anticuerpo anti-hIL-4R o fragmento de unión a antígeno de la divulgación comprende la HCVR que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 162 y la LCVR que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 164, y se caracteriza por una K_D de aproximadamente 100 pM o menor (sustrato monomérico) o 70 pM o menor (sustrato dimérico); una K_D de aproximadamente 160 pM o menor (sustrato monomérico) o 40 pM o menor (sustrato dimérico) a 25 °C y 37 °C, respectivamente; y una CI_{50} de aproximadamente 10 pM o menor (sustrato dimérico 25 pM) o de aproximadamente 100 pM o menor (sustrato monomérico 200 pM), que puede bloquear la actividad tanto de la hIL-4 como de la hIL-13 con una CI_{50} de aproximadamente 30 pM o menor (medida por bioensayo) y reacciona en cruzado con IL-4R de mono.

En una realización específica, el anticuerpo anti-hIL-4R o fragmento de unión a antígeno de la divulgación comprende la HCVR que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 18 y la LCVR que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 20, y se caracteriza por una K_D de aproximadamente 450 pM o menor (sustrato monomérico o dimérico); y una CI_{50} de aproximadamente 40 pM o menor (sustrato dímero 25 pM) o de aproximadamente 100 pM o menor (sustrato monomérico 200 pM), que puede bloquear la actividad tanto de la hIL-4 como de la hIL-13 con una CI_{50} de aproximadamente 100 pM o menor (medida por bioensayo).

En una realización específica, el anticuerpo anti-hIL-4R o fragmento de unión a antígeno de la divulgación comprende la HCVR que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 210 y la LCVR que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 212, y se caracteriza por una K_D de aproximadamente 50 pM o menor (sustrato monomérico) o 30 pM o menor (sustrato dimérico); una K_D de aproximadamente 200 pM o menor (sustrato monomérico) o 40 pM o menor (sustrato dimérico) a 25 °C y 37 °C, respectivamente; y una CI_{50} de aproximadamente 10 pM o menor (sustrato dimérico 25 pM) o de aproximadamente 90 pM o menor (sustrato monomérico 200 pM), que puede bloquear la actividad tanto de la hIL-4 como de la hIL-13 con una CI_{50} de aproximadamente 25 pM o menor (medida por bioensayo) y no reacciona en cruzado con IL-4R de mono.

En un octavo aspecto, la divulgación presenta un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que se une específicamente a hIL-4R, que comprende tres regiones determinantes de la complementariedad de cadena pesada y tres de cadena ligera (HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, LCDR3), en el que la HCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (SEQ ID NO: 265), en la que $X^1 = \text{Gly}$; $X^2 = \text{Phe}$; $X^3 = \text{Thr}$; $X^4 = \text{Phe}$; $X^5 = \text{Asp o Arg}$; $X^6 = \text{Asp o Ser}$; $X^7 = \text{Tyr}$; y $X^8 = \text{Ala o Gly}$; la HCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (SEQ ID NO: 266), en la que $X^1 = \text{Ile o Leu}$, $X^2 = \text{Ser}$, $X^3 = \text{Gly}$, $X^4 = \text{Tyr o Arg}$, $X^5 = \text{Ser}$, $X^6 = \text{Gly o Ser}$, $X^7 = \text{Gly}$, $X^8 = \text{Ser o Val}$, $X^9 = \text{Ser o Asn}$ y $X^{10} = \text{Thr}$, $X^{11} = \text{Lys o Ile}$; la HCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12} - X^{13} - X^{14} - X^{15} - X^{16} - X^{17} - X^{18}$ (SEQ ID NO: 267) en la que $X^1 = \text{Ala}$, $X^2 = \text{Lys}$, $X^3 = \text{Asp}$, $X^4 = \text{Glu o Trp}$, $X^5 = \text{Gly o Arg}$, $X^6 = \text{Leu}$, $X^7 = \text{Thr o Arg}$, $X^8 = \text{Gly}$, $X^9 = \text{Arg o Ser}$, $X^{10} = \text{Ile o Gly}$, $X^{11} = \text{Thr}$, $X^{12} = \text{Phe o Tyr}$, $X^{13} = \text{Ile}$, $X^{14} = \text{Asp o Phe}$, $X^{15} = \text{Arg}$, $X^{16} = \text{Tyr o Asp}$, $X^{17} = \text{Pro}$, $X^{18} = \text{Tyr o está ausente}$, $X^{19} = \text{Arg o está ausente}$, $X^{20} = \text{Tyr o está ausente}$, $X^{21} = \text{Gly o está ausente}$, $X^{22} = \text{Leu o está ausente}$, $X^{23} = \text{Asp o está ausente}$ y $X^{24} = \text{Val o está ausente}$; la LCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11}$ (SEQ ID NO: 268) en la que $X^1 = \text{Gln}$, $X^2 = \text{Asp}$, $X^3 = \text{Ser o Val}$, $X^4 = \text{Ile o Leu}$, $X^5 = \text{Ser}$, $X^6 = \text{Leu o Asn}$, $X^7 = \text{Asn}$, $X^8 = \text{Tyr o Ile}$, $X^9 = \text{Trp}$, $X^{10} = \text{Ser o Tyr}$; $X^{11} = \text{Ile o está ausente}$; $X^{12} = \text{Gly o está ausente}$; $X^{13} = \text{Tyr o está ausente}$; $X^{14} = \text{Asn o está ausente}$ y $X^{15} = \text{Tyr o está ausente}$; la LCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3$ (SEQ ID NO: 269) en la que $X^1 = \text{Leu}$, $X^2 = \text{Ala o Val}$, $X^3 = \text{Ala o Gly}$ y $X^4 = \text{Ser}$; y la LCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9$ (SEQ ID NO: 270) en la que $X^1 = \text{Gln o Met}$, $X^2 = \text{Gln}$, $X^3 = \text{Ala o Tyr}$, $X^4 = \text{Leu o Asn}$, $X^5 = \text{Gln o Ser}$, $X^6 = \text{Thr}$, $X^7 = \text{Phe o His}$, $X^8 = \text{Pro}$, $X^9 = \text{Tyr}$, $X^{10} = \text{Ile o Trp}$ y $X^{11} = \text{Thr}$. En una realización más específica, la HCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos

de fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (SEQ ID NO: 265), en la que $X^1 = \text{Gly}$; $X^2 = \text{Phe}$; $X^3 = \text{Thr}$; $X^4 = \text{Phe}$; $X^5 = \text{Arg}$; $X^6 = \text{Asp o Ser}$; $X^7 = \text{Tyr}$ y $X^8 = \text{Ala o Gly}$; la HCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (SEQ ID NO: 266), en la que $X^1 = \text{Ile}$, $X^2 = \text{Ser}$, $X^3 = \text{Gly o Tyr}$, $X^4 = \text{Ser o Thr}$, $X^5 = \text{Gly}$, $X^6 = \text{Gly o Ser}$, $X^7 = \text{Asn y X}^8 = \text{Thr o Lys}$; la HCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12} - X^{13} - X^{14} - X^{15} - X^{16} - X^{17} - X^{18}$ (SEQ ID NO: 267) en la que $X^1 = \text{Ala}$, $X^2 = \text{Lys}$, $X^3 = \text{Asp o Glu}$, $X^4 = \text{Gly o Arg}$, $X^5 = \text{Leu o Arg}$, $X^6 = \text{Gly o Ser}$, $X^7 = \text{Ile o Gly}$, $X^8 = \text{Thr o Phe}$, $X^9 = \text{Ile o Asp}$, $X^{10} = \text{Arg o Tyr}$, $X^{11} = \text{Pro o está ausente}$, $X^{12} = \text{Arg o está ausente}$, $X^{13} = \text{Tyr o está ausente}$, $X^{14} = \text{Tyr o está ausente}$, $X^{15} = \text{Gly o está ausente}$, $X^{16} = \text{Leu o está ausente}$, $X^{17} = \text{Asp o está ausente y X}^{18} = \text{Val o está ausente}$; la LCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11}$ (SEQ ID NO: 268) en la que $X^1 = \text{Gln}$, $X^2 = \text{Ser o Val}$, $X^3 = \text{Ile o Leu}$, $X^4 = \text{Leu o Asn}$, $X^5 = \text{Asn o Tyr}$, $X^6 = \text{Ser o Tyr}$, $X^7 = \text{Ile o está ausente}$; $X^8 = \text{Gly o está ausente}$; $X^9 = \text{Tyr o está ausente}$; $X^{10} = \text{Asn o está ausente y X}^{11} = \text{Tyr o está ausente}$; la LCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3$ (SEQ ID NO: 269) en la que $X^1 = \text{Leu o Ala}$, $X^2 = \text{Ala o Gly y X}^3 = \text{Ser}$; y la LCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9$ (SEQ ID NO: 270) en la que $X^1 = \text{Gln o Met}$, $X^2 = \text{Gln}$, $X^3 = \text{Ala o Tyr}$, $X^4 = \text{Leu o Asn}$, $X^5 = \text{Gln o Ser}$, $X^6 = \text{Thr o His}$, $X^7 = \text{Pro}$, $X^8 = \text{Tyr o Trp y X}^9 = \text{Thr}$.

En otra realización más específica, la HCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (SEQ ID NO: 265), en la que $X^1 = \text{Gly}$; $X^2 = \text{Phe}$; $X^3 = \text{Thr}$; $X^4 = \text{Phe}$; $X^5 = \text{Asp o Arg}$; $X^6 = \text{Asp}$; $X^7 = \text{Tyr y X}^8 = \text{Ala}$; la HCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (SEQ ID NO: 266), en la que $X^1 = \text{Ile o Leu}$, $X^2 = \text{Ser}$, $X^3 = \text{Gly o Arg}$, $X^4 = \text{Ser o Thr}$, $X^5 = \text{Gly o Ser}$, $X^6 = \text{Gly o Val}$, $X^7 = \text{Ser o Asn y X}^8 = \text{Thr o Ile}$; la HCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12} - X^{13} - X^{14} - X^{15} - X^{16} - X^{17} - X^{18}$ (SEQ ID NO: 267) en la que $X^1 = \text{Ala}$, $X^2 = \text{Lys}$, $X^3 = \text{Asp o Trp}$, $X^4 = \text{Gly o Arg}$, $X^5 = \text{Leu o Thr}$, $X^6 = \text{Arg o Ser}$, $X^7 = \text{Ile o Gly}$, $X^8 = \text{Thr o Tyr}$, $X^9 = \text{Ile o Phe}$, $X^{10} = \text{Arg o Asp}$, $X^{11} = \text{Pro}$, $X^{12} = \text{Tyr o está ausente}$, $X^{13} = \text{Arg o está ausente}$, $X^{14} = \text{Tyr o está ausente}$, $X^{15} = \text{Gly o está ausente}$, $X^{16} = \text{Leu o está ausente}$, $X^{17} = \text{Asp o está ausente y X}^{18} = \text{Val o está ausente}$; la LCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11}$ (SEQ ID NO: 268) en la que $X^1 = \text{Gln}$, $X^2 = \text{Asp o Ser}$, $X^3 = \text{Ile o Leu}$, $X^4 = \text{Ser o Leu}$, $X^5 = \text{Tyr o Ile}$, $X^6 = \text{Trp o Ser}$; $X^7 = \text{Ile o está ausente}$; $X^8 = \text{Gly o está ausente}$; $X^9 = \text{Tyr o está ausente}$; $X^{10} = \text{Asn o está ausente y X}^{11} = \text{Tyr o está ausente}$; la LCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3$ (SEQ ID NO: 269) en la que $X^1 = \text{Leu o Val}$, $X^2 = \text{Ala o Gly y X}^3 = \text{Ser}$; y la LCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9$ (SEQ ID NO: 270) en la que $X^1 = \text{Gln o Met}$, $X^2 = \text{Gln}$, $X^3 = \text{Ala}$, $X^4 = \text{Leu o Asn}$, $X^5 = \text{Gln o Ser}$, $X^6 = \text{Thr o Phe}$, $X^7 = \text{Pro}$, $X^8 = \text{Tyr o Ile y X}^9 = \text{Thr}$.

En un noveno aspecto, la divulgación proporciona un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno, que comprende secuencias de HCDR1 / HCDR2 / HCDR3 / LCDR1 / LCDR2 / LCDR3 de un par de HCVR y LCVR, en el que las secuencias de HCVR / LCVR se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 162/164, 210/212 y 18/20. En una realización más específica, las secuencias de CDR de cadena pesada y ligera son las contenidas en la HCVR SEQ ID NO: 162 y en la LCVR SEQ ID NO: 164. En otra realización más específica, las secuencias de CDR de cadena pesada y ligera son las contenidas en la HCVR SEQ ID NO: 18 y en la LCVR SEQ ID NO: 20. En otra realización adicional específica, las secuencias de CDR de cadena pesada y ligera son las contenidas en la HCVR SEQ ID NO: 210 y en la LCVR SEQ ID NO: 212.

La divulgación incluye anticuerpos anti-hIL-4R que tienen un modelo de glucosilación modificado. En algunas aplicaciones, para eliminar sitios de glucosilación no deseables puede ser útil la modificación, o un anticuerpo que carezca de un resto de fucosa presente en la cadena del oligosacárido, por ejemplo, para aumentar la función de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) (véase, Shield et al. (2002) JBC 277:26733). En otras aplicaciones, para modificar la citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) puede realizarse la modificación de una galactosilación.

En un décimo aspecto, la divulgación proporciona vectores de expresión recombinante portadores de moléculas de ácido nucleico de la divulgación, y células hospedadoras en las que se han incluido dichos vectores, como procedimientos para preparar los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de la divulgación, obtenidos cultivando las células hospedadoras de la divulgación. La célula hospedadora puede ser una célula procariota o eucariota, preferentemente la célula hospedadora es una célula de *E. coli* o una célula de mamífero, tal como una célula CHO.

En un undécimo aspecto, la divulgación presenta una composición que comprende un anticuerpo humano recombinante que se une específicamente al hIL-4R y un vehículo aceptable.

En un duodécimo aspecto, la divulgación proporciona procedimientos para inhibir la actividad de la hIL-4 usando un anticuerpo, o una parte de unión a antígeno del mismo, de la divulgación. En realizaciones específicas, los anticuerpos de la divulgación también bloquean el complejo hIL-13/hIL-13R1 uniéndose a hIL-4R. En una realización, el procedimiento comprende poner en contacto el hIL-4R con el anticuerpo de la divulgación, o parte de antígeno del mismo, de tal manera que la actividad de la hIL-4 o hIL-4/hIL-13 se inhibe. En otra realización, el procedimiento comprende administrar, a un ser humano que padece un trastorno que se mejora inhibiendo la actividad de la hIL-4 o hIL-4/hIL-13, un anticuerpo de la divulgación, o parte de unión a antígeno del mismo. El

trastorno tratado es cualquier enfermedad o afección que se alivie, se mejore, se inhíba o se impida por eliminación, inhibición o reducción de la actividad de la hIL-4 o hIL-4/hIL-13.

Los trastornos relacionados con la IL-4 que tratan los anticuerpos, o fragmentos de anticuerpo de la divulgación, incluyen, por ejemplo, artritis (incluyendo artritis séptica), dermatitis herpetiformis, urticaria idiopática crónica, esclerodermia, cicatrización hipertrófica, enfermedad de Whipple, hiperplasia prostática benigna, trastornos pulmonares, tales como asma leve, moderada o grave, trastornos inflamatorios tales como enfermedad intestinal inflamatoria, reacciones alérgicas, enfermedad de Kawasaki, enfermedad de células falciformes, síndrome de Churg-Strauss, enfermedad de Grave, pre-eclampsia, síndrome de Sjogren, síndrome linfoproliferativo autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, esófago de Barrett, uveítis autoinmune, tuberculosis y nefrosis.

Otros objetos y ventajas se pondrán de manifiesto a partir de una revisión de la siguiente descripción detallada.

Descripción detallada

Antes de describir los procedimientos de la presente invención, debe entenderse que la misma no está limitada a procedimientos particulares, y que las condiciones experimentales descritas, tales como los procedimientos y las condiciones, pueden variar. También debe entenderse que la terminología utilizada en el presente documento tiene la únicamente la finalidad de describir realizaciones particulares y no pretende ser limitante, dado que el alcance de la presente invención solo estará limitado por las reivindicaciones adjuntas.

A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado al normalmente entendido por un experto habitual en la técnica a la cual pertenece la presente invención. Aunque en la realización práctica o ensayo de la presente invención pueden usarse muchos procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, los procedimientos y materiales preferidos se describen a continuación.

Definiciones

La expresión "IL4R humano" (hIL-4R), como se usa en el presente documento, pretende referirse al IL-4R α (SEQ ID NO: 274), un receptor humano de citocina que se une específicamente a interleucina-4 (IL-4). La expresión "interleucina-13 humana" (hIL-13) se refiere a una citocina que se une específicamente al receptor de la IL-13, y "complejo hIL-13/hIL-13R1" se refiere al complejo formado por la unión de la hIL-13 al complejo hIL-13R1, cuyo complejo une el receptor de hIL-4 para iniciar la actividad biológica.

La expresión "anticuerpo", como se usa en el presente documento, pretende referirse a moléculas de inmunoglobulina que comprenden cuatro cadenas polipeptídicas, dos cadenas pesadas (H, *heavy*) y dos cadenas ligeras (L, *light*) interconectadas por enlaces disulfuro. Cada cadena pesada comprende una región variable de cadena pesada (HCVR o VH) y una región constante de cadena pesada. La región constante de cadena pesada comprende tres dominios, CH1, CH2 y CH3. Cada cadena ligera comprende una región variable de cadena ligera (LCVR o VL) y una región constante de cadena ligera. La región constante de la cadena ligera comprende un dominio (CL1). Adicionalmente, las regiones VH y VL pueden subdividirse en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de la complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones marco conservadas (FR, *framework regions*). Cada VH y VL se compone de tres CDR y cuatro FR, dispuestas desde el extremo amino al extremo carboxilo en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

La expresión "parte de unión a antígeno" de un anticuerpo (o simplemente "parte de anticuerpo" o "fragmento de anticuerpo"), como se usa en el presente documento, se refiere a uno o más fragmentos de un anticuerpo que conservan la capacidad de unirse específicamente a un antígeno (por ejemplo, hIL-4R). Se ha demostrado que la función de unión a antígeno de un anticuerpo puede realizarla fragmentos de un anticuerpo de longitud completa. Como ejemplos de fragmentos de unión incluidos dentro de la expresión "parte de unión a antígeno" de un anticuerpo se incluyen (i) un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste en los dominios VL, VH, CL1 y CH1; (ii) un fragmento F(ab')₂, un fragmento bivalente que comprende dos 'fragmentos F(ab)' unidos por un puente disulfuro en la región bisagra; (iii) un fragmento Fd que consiste en los dominios VH y CH1; (iv) un fragmento Fv que consiste en los dominios VL y VH de un solo brazo de un anticuerpo; (v) un fragmento dAb (Ward et al. (1989) Nature 241:544-546), que consiste en un dominio VH; y (vi) una CDR. Adicionalmente, aunque los dos dominios VL y VH, del fragmento Fv, están codificados por genes distintos, estos pueden unirse, usando procedimientos recombinantes, mediante un engarce sintético que los permite constituirse como una sola cadena contigua en la que el par de regiones VL y VH forman moléculas monovalentes (lo que se conoce como Fv monocatenario (scFv, *single chain Fv*); véase, por ejemplo, Bird et al. (1988) Science 242:423-426; y Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 85:5879-5883. Dichos anticuerpos monocatenarios también pretenden incluirse dentro de la expresión "parte de unión a antígeno" de un anticuerpo. También se incluyen otras formas de anticuerpos monocatenarios, tales como diacuerpos (véase, por ejemplo, Holliger et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 90:6444-6448).

Como se usa en el presente documento, un anticuerpo "neutralizante" o "bloqueante" pretende referirse a un

anticuerpo cuya unión al hIL-4R da como resultado la inhibición de la actividad biológica de hIL-4 y/o hIL-13. Esta inhibición de la actividad biológica de hIL-4 y/o hIL-13 puede evaluarse midiendo uno o más indicadores de la actividad biológica de hIL-4 y/o hIL-13 conocidos en la técnica, tales como activación celular inducida por hIL-4 y/o IL-13 y unión de la hIL-4 al hIL-4R (véanse los ejemplos más adelante).

Una "CDR", o región determinante de la complementariedad, es una región de hipervariabilidad intercalada dentro de regiones que están más conservadas, denominadas "regiones marco conservadas" (FR). En diferentes realizaciones del anticuerpo anti-hIL-4R o fragmento de la divulgación, las FR pueden ser idénticas a las secuencias de la línea germinal humana o pueden modificarse natural o artificialmente.

La expresión "resonancia de plasmón superficial", como se usa en el presente documento, se refiere a un fenómeno óptico que permite analizar interacciones en tiempo real detectando alteraciones en las concentraciones de las proteínas con una matriz biodetectora, por ejemplo, usando el sistema BIACORE™ (Pharmacia Biosensor AB).

El término "epítipo" se refiere a un determinante antigénico que interacciona con un sitio de unión a antígeno específico en la región variable de una molécula de anticuerpo conocido como paratopo. Un solo antígeno puede tener más de un epítipo. Los epítipos pueden ser conformacionales o lineales. Un epítipo conformacional se produce yuxtaponiendo espacialmente aminoácidos de diferentes segmentos de la cadena polipeptídica lineal. Un epítipo lineal es uno producido por residuos de aminoácidos adyacentes en una cadena polipeptídica. En algunas circunstancias, un epítipo puede incluir fracciones de sacáridos, grupos fosforilo, o grupos sulfonilo en el antígeno.

La expresión "identidad sustancial" o "sustancialmente idéntico", cuando se hace referencia a un ácido nucleico o a un fragmento del mismo, indica que, cuando se alinea óptimamente con inserciones o deleciones de nucleótidos apropiadas con otro ácido nucleico (o su cadena complementaria), existe una identidad de secuencia de nucleótidos de al menos aproximadamente un 95%, y más preferentemente al menos una identidad de secuencia de aproximadamente un 96%, 97%, 98% o 99% de las bases de nucleótidos, medida por cualquier algoritmo de identidad de secuencias bien conocido, tal como FASTA, BLAST o Gap, como se analiza más adelante.

Aplicada a polipéptidos, la expresión "similitud sustancial" o "sustancialmente similar" significa que, cuando dos secuencias peptídicas se alinean óptimamente, tal como mediante los programas GAP o BESTFIT usando pesos de hueco por defecto, comparten al menos una identidad de secuencia del 95%, incluso más preferentemente al menos una identidad de secuencia de al menos un 98% o 99%. Preferentemente, posiciones de residuos no idénticas difieren por sustituciones conservativas de aminoácidos. Una "sustitución conservativa de aminoácidos" es una en la que un residuo de aminoácido se sustituye por otro residuo de aminoácido que tiene una cadena lateral (grupo R) con propiedades químicas similares (por ejemplo, carga o hidrofobicidad). En general, una sustitución conservativa de aminoácidos no cambiará sustancialmente las propiedades funcionales de una proteína. En los casos en los que dos o más secuencias de aminoácidos difieran entre sí por sustituciones conservativas, el porcentaje de identidad de secuencia, o grado de similitud, puede ajustarse al alza para corregir la naturaleza de la sustitución conservativa. Los expertos en la técnica conocen bien medios para realizar este ajuste. Véase, por ejemplo, Pearson (1994) *Methods Mol. Biol.* 24: 307-331. Como ejemplos de grupos de aminoácidos que tienen cadenas laterales con propiedades químicas similares se incluyen (1) cadenas laterales alifáticas: glicina, alanina, valina, leucina e isoleucina; (2) cadenas laterales hidroxilo alifáticas: serina y treonina, (3) cadenas laterales que contienen amida: asparagina y glutamina; (4) cadenas laterales aromáticas: fenilalanina, tirosina y triptófano; (5) cadenas laterales básicas: lisina, arginina e histidina; (6) cadenas laterales ácidas: aspartato y glutamato y (7) cadenas laterales que contienen azufre son cisteína y metionina. Los grupos de aminoácidos de sustitución conservativa preferidos son: valina-leucina-isoleucina, fenilalanina-tirosina, lisina-arginina, alanina-valina, glutamato-aspartato, y asparagina-glutamina. Como alternativa, un reemplazo conservativo es cualquier cambio que tenga un valor positivo en la matriz PAM250 de probabilidades logarítmicas desvelada en Gonnet et al. (1992) *Science* 256: 1443-1445. Un reemplazo "moderadamente conservativo" es cualquier cambio que tenga un valor no negativo en la matriz PAM250 de probabilidades logarítmicas.

Para polipéptidos, similitud de secuencia, denominada también identidad de secuencia, se mide típicamente utilizando programas informáticos de análisis de secuencia. Los programas informáticos análisis de proteínas emparejan secuencias similares usando mediciones de similitud asignadas a diversas sustituciones, deleciones y otras modificaciones, incluyendo sustituciones conservativas de aminoácidos. Por ejemplo, el programa informático GCG contiene programas tales como Gap y Bestfit que pueden usarse con parámetros por defecto para determinar la homología de secuencia o identidad de secuencia entre polipéptidos estrechamente relacionados, tales como polipéptidos homólogos de diferentes especies de organismos o entre una proteína de tipo silvestre y una muteína de la misma. Véase, por ejemplo, la Versión 6,1 de GCG. Las secuencias polipeptídicas también pueden compararse usando FASTA que utiliza parámetros por defecto o recomendados, un programa en GCG Versión 6,1. FASTA (por ejemplo, FASTA2 y FASTA3) proporciona alineaciones y porcentajes de identidad de secuencia de las regiones del mejor solapamiento entre la secuencia problema y la secuencia buscada (Pearson (2000), citado anteriormente). Otro algoritmo preferido cuando se compara una secuencia de la divulgación con una base de datos que contiene un gran número de secuencias de diferentes organismos en el programa informático BLAST, especialmente BLASTP o TBLASTN, que utiliza parámetros por defecto. Véase, por ejemplo, Altschul et al. (1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-410 y Altschul et al. (1997) *Nucleic Acids Res.* 25:3389-402.

Preparación de anticuerpos humanos

Como procedimientos para generar anticuerpos humanos se incluyen, por ejemplo, los descritos en los documentos US 6.596.541, Green et al. (1994) Nature Genetics 7:13-21, US 5.545.807, US 6.787.637.

Los roedores pueden inmunizarse mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica (véase, por ejemplo, Harlow y Lane (1988) Antibodies: A Laboratory Manual 1988 Cold Spring Harbor Laboratory; Malik y Lillehoj (1994) Antibody Techniques, Academic Press, CA). Preferentemente, los anticuerpos de la divulgación se preparan utilizando la tecnología VELOCIMMUNE™ (documento US 6.596.541). Un ratón transgénico en el que las regiones variables de cadena pesada y ligera de inmunoglobulina endógena se han reemplazado por las regiones variables humanas correspondientes se expone al antígeno de interés, y se recuperan células linfáticas (tales como células B) de los ratones que expresan los anticuerpos. Las células linfáticas pueden fusionarse con una línea celular de mieloma para preparar líneas celulares inmortales de hibridoma y dichas líneas celulares de hibridoma se exploran y se seleccionan para identificar líneas celulares de hibridoma que produzcan anticuerpos específicos dirigidos contra el antígeno de interés. El ADN que codifica las regiones variables de la cadena pesada y de la cadena ligera puede aislarse y unirse a regiones constantes isotópicas deseables de la cadena pesada y cadena ligera. Dicha proteína de anticuerpo puede producirse en una célula, tal como una célula CHO. Como alternativa, el ADN que codifica los anticuerpos quiméricos específicos de antígeno o las regiones variables de las cadenas ligera y pesada puede aislarse directamente de linfocitos específicos de antígeno.

El ADN que codifica las regiones variables de las cadenas pesada y ligera del anticuerpo se aísla y se une operativamente al ADN que codifica las regiones constantes de la cadena pesada y ligera humana. Después, el ADN se expresa en una célula que pueda expresar el anticuerpo totalmente humano. En una realización específica, la célula es una célula CHO.

Los anticuerpos pueden ser terapéuticamente útiles bloqueando una interacción ligando-receptor o inhibiendo la interacción receptor-componente, en lugar de destruyendo células a través de la fijación del complemento (citotoxicidad dependiente del complemento) (CDC) y la participación de citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC). La región constante de un anticuerpo es importante en cuanto a la capacidad del anticuerpo para fijar el complemento y mediar la citotoxicidad dependiente de células. Por tanto, el isotipo de un anticuerpo puede seleccionarse en base a si es deseable para que el anticuerpo medie la citotoxicidad.

Las inmunoglobulinas humanas pueden existir en dos formas que están asociadas con la heterogeneidad de la región bisagra. En una forma, una molécula de inmunoglobulina comprende una construcción estable de cuatro cadenas de aproximadamente 150-160 kDa en la que los dímeros se sujetan entre sí mediante un enlace disulfuro de cadena pesada intercatenario. En una segunda forma, los dímeros no están unidos mediante enlaces disulfuro intercatenarios y se forma una molécula de aproximadamente 75-80 kDa compuesta por una cadena ligera y pesada covalentemente acopladas (medio anticuerpo). Estas formas son extremadamente difíciles de separar, incluso después de purificación por afinidad. La frecuencia de aparición de la segunda forma en diversos isotipos de IgG intactos se debe, pero sin limitación, a diferencias estructurales asociadas con el isotipo de la región bisagra del anticuerpo. De hecho, una sola sustitución de aminoácidos en la región bisagra de la bisagra de la IgG4 humana puede reducir significativamente la aparición de la segunda forma (Angal et al. (1993) Molecular Immunology 30:105) a niveles típicamente observados usando una bisagra de la IgG1 humana. La presente divulgación incluye anticuerpos que tienen una o más mutaciones en la región bisagra, CH2 o CH3, que pueden ser deseables, por ejemplo, en la producción, para mejorar el rendimiento de la forma del anticuerpo deseado.

Inicialmente, se aíslan anticuerpos quiméricos de alta afinidad que tienen una región variable humana y una región constante de ratón. Como se describe más adelante, los anticuerpos se caracterizan y se seleccionan por sus características deseables, incluyendo la afinidad de unión al hIL-4R, capacidad para bloquear la unión de la hIL-4 al hIL-4R y/o selectividad por la proteína humana. Las regiones constantes de ratón se reemplazan por regiones constantes humanas deseadas para generar los anticuerpos completamente humanos descritos en la divulgación, por ejemplo, IgG4 o IgG1 de tipo silvestre o modificada (por ejemplo, SEQ ID NO: 271, 272, 273). Aunque la región constante seleccionada puede variar de acuerdo con el uso específico, las características de unión al antígeno de alta afinidad y especificidad hacia la diana residen en la región variable.

Mapeo epitópico y tecnologías relacionadas

Para explorar anticuerpos que se unen a un epítipo particular, puede realizarse un ensayo de bloqueo cruzado rutinario tal y como se describe en Harlow y Lane, citado anteriormente. Otros procedimientos incluyen análisis de mutantes mediante alanina, transferencias con péptidos (Reineke (2004) Methods Mol Biol. 248:443-63), o escisión peptídica. Además, pueden emplearse procedimientos tales como escisión epitópica, extracción epitópica y modificación química de antígenos (Tomer (2000) Protein Science: 9:487-496).

El Perfilado Asistido con Modificación (MAP), también conocido como Perfilado de Anticuerpos basado en Estructuras de Antígenos (ASAP) es un procedimiento que categoriza grandes cantidades de anticuerpos monoclonales (mAb) dirigidos contra el mismo antígeno de acuerdo con las similitudes del perfil de unión de cada anticuerpo con superficies de antígeno químicamente o enzimáticamente modificadas (publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos No. 2004/0101920). Cada categoría puede reflejar un solo epítipo claramente diferente de, o solapando parcialmente con, un epítipo representado por otra categoría. Esta tecnología permite una filtración rápida de anticuerpos genéticamente idénticos, de tal manera que la caracterización puede centrarse en anticuerpos genéticamente distintos. Cuando se aplica a la exploración de hibridomas, el MAP puede facilitar la identificación de clones de hibridoma extraños con características deseadas. El MAP puede usarse para separar los anticuerpos hIL-4R de la divulgación en grupos de anticuerpos que se unen a diferentes epítopos.

Las enzimas, tales como, por ejemplo, enzimas proteolíticas y agentes químicos, son agentes útiles para alterar la estructura del antígeno inmovilizado. La proteína antigénica puede inmovilizarse en superficies de microplacas biodetectoras o en perlas de poliestireno. Las últimas pueden procesarse, por ejemplo, con un ensayo, tal como un ensayo de detección múltiple LUMINEX™ (Luminex Corp., TX). Debido a la capacidad de LUMINEX™ para manejar análisis múltiples hasta con 100 tipos de perlas diferentes, LUMINEX™ proporciona superficies antigénicas casi ilimitadas con diversas modificaciones, dando como resultado una resolución mejorada en el perfilado epitópico de los anticuerpos sobre un ensayo biodetector.

Biespecíficos

Los anticuerpos de la presente divulgación pueden ser monoespecíficos, biespecíficos, o multiespecíficos. Los anticuerpos multiespecíficos pueden ser específicos para diferentes epítopos de un polipéptido diana o pueden contener dominios de unión a antígeno específico para más de un polipéptido diana. Véase, por ejemplo, Tutt et al. (1991) J. Immunol. 147:60-69. Los anticuerpos anti-IL-4R humano pueden unirse a, o co-expresarse con, otra molécula funcional, por ejemplo, otro péptido o proteína. Por ejemplo, un anticuerpo o fragmento del mismo puede unirse funcionalmente (por ejemplo, por acoplamiento químico, fusión genética, asociación no covalente o de otra manera) a una o más entidades moleculares distintas, tales como otro anticuerpo o fragmento de anticuerpo, para producir un anticuerpo biespecífico o un anticuerpo multiespecífico con una segunda especificidad de unión.

Administración y formulaciones terapéuticas

La divulgación proporciona composiciones terapéuticas que comprenden los anticuerpos anti-IL-4R o fragmentos de unión a antígeno de los mismos de la presente divulgación. La administración de las composiciones terapéuticas de acuerdo con la divulgación se administrará con vehículos, excipientes, y otros agentes adecuados que se incorporan en las formulaciones para proporcionar una mejor transferencia, administración, tolerancia y similares. En el formulario conocido por todos los químicos farmacéuticos puede encontrarse una multitud de formulaciones apropiadas: Remington Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. Estas formulaciones incluyen, por ejemplo, polvos, pastas, pomadas, gelatinas, ceras, aceites, lípidos, vesículas que contienen lípidos (catiónicos o no catiónicos) (tales como, LIPOFECTINA), conjugados de ADN, pastas de absorción anhidra, emulsiones de aceite en agua y de agua en aceite, emulsiones carbowax (polietilenglicoles de diversos pesos moleculares), geles semisólidos, y mezclas semisólidas que contienen carbowax. Véase también Powell et al "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311.

La dosis puede variar dependiendo de la edad y de la talla del sujeto al cual se le va a administrar, de la enfermedad diana, afecciones, vía de administración y similares. Cuando el anticuerpo de la presente divulgación se usa para el tratamiento de diversas afecciones y enfermedades asociadas con el IL-4R, en un paciente adulto, es ventajoso administrar por vía intravenosa el anticuerpo de la presente divulgación normalmente a una sola dosis de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 7, de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 5, o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 3 mg/kg de peso corporal. Dependiendo de la gravedad de la afección, pueden ajustarse la frecuencia y la duración del tratamiento.

Se conocen diversos sistemas de administración y pueden usarse para administrar la composición farmacéutica de la divulgación, por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, células recombinantes que pueden expresar los virus mutantes, endocitosis mediada por receptores (véase, por ejemplo, Wu et al. (1987) J. Biol. Chem. 262:4429-4432). Los procedimientos de introducción incluyen, pero sin limitación, las vías intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural y oral. La composición puede administrarse mediante cualquier vía conveniente, por ejemplo por infusión o inyección en embolada, por absorción a través de los revestimientos epiteliales o mucocutáneos (por ejemplo, mucosa oral, mucosa rectal e intestinal, etc.) y puede administrarse junto con otros agentes biológicamente activos. La administración puede ser sistémica o local.

Las composiciones farmacéuticas también pueden administrarse en una vesícula, en particular un liposoma (véase Langer (1990) Science 249:1527-1533; Treat et al. (1989) in Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez Berestein y Fidler (eds.), Liss, Nueva York, páginas 353-365; Lopez-Berestein, citado anteriormente, páginas, 317-327; véase anteriormente en líneas generales.

En determinadas situaciones, la composición farmacéutica puede administrarse en un sistema de liberación controlado. En una realización, puede usarse una bomba (véase Langer, citado anteriormente; Sefton (1987) CRC Crit. Ref. Biomed. Ing. 14:201). En otra realización, pueden usarse materiales poliméricos (véase Medical Applications of Controlled Release, Langer y Wise (eds.), Pres CRC., Boca Ratón, Florida (1974). En otra realización más, puede colocarse un sistema de liberación controlado cerca de la diana de la composición, necesitando de esta manera solo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, citado anteriormente, vol. 2, páginas 115-138, 1984). Otros sistemas de liberación controlada se analizan en la revisión de Langer (1990) Science 249:1527-1533.

Las preparaciones inyectables pueden incluir formas de dosificación para inyecciones intravenosas, subcutáneas, intracutáneas e intramusculares, infusiones por goteo, etc. Estas preparaciones inyectables pueden prepararse mediante procedimientos públicamente conocidos. Por ejemplo, las preparaciones inyectables pueden prepararse, por ejemplo, disolviendo, suspendiendo o emulsionando el anticuerpo o su sal, descrito anteriormente, en un medio acuoso estéril o en un medio oleaginoso convencionalmente usado para inyecciones. Como un medio acuoso para inyección, se encuentra, por ejemplo, la solución salina fisiológica, una solución isotónica que contiene glucosa y otros agentes auxiliares, etc., que puede usarse en combinación con un agente solubilizante apropiado tal como un alcohol (por ejemplo, etanol), un polialcohol (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol), un tensioactivo no iónico [por ejemplo, polisorbato 80, HCO-50 (aducto de polioxietileno (50 mol) de aceite de ricino hidrogenado)], etc. Como medio oleaginoso, se emplea, por ejemplo, aceite de sésamo, aceite de semilla de soja, etc., que puede usarse en combinación con un agente solubilizante tal como benzoato de bencilo, alcohol bencílico, etc. La inyección preparada de esta manera se carga preferentemente en una ampolla apropiada.

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

Terapias sencillas y de combinación. Los anticuerpos y fragmentos de anticuerpo de la divulgación son útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos que se alivian, inhiben o mejoran reduciendo la actividad de la IL-4. Estos trastornos incluyen los caracterizados por una expresión anómala o excesiva de IL-4, o por una respuesta anómala del hospedador a la producción de IL-4. Los trastornos relacionados con la IL-4 que tratan los anticuerpos o fragmentos de anticuerpo de la invención incluyen, por ejemplo, artritis (incluyendo artritis séptica), dermatitis herpetiformis, urticaria crónica idiopática, esclerodermia, cicatrización hipertrófica, enfermedad de Whipple, hiperplasia prostática benigna, trastornos pulmonares tales como asma (leve, moderado o grave), trastornos inflamatorios tales como enfermedad intestinal inflamatoria, reacciones alérgicas, enfermedad de Kawasaki, enfermedad de las células falciformes, síndrome de Churg-Strauss, enfermedad de Grave, pre-eclampsia, síndrome de Sjogren, síndrome linfoproliferativo autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, esófago de Barrett, uveítis autoinmune, tuberculosis, dermatitis atópica, colitis ulcerosa, fibrosis, y nefrosis (véase el documento US 7.186.809).

La divulgación incluye terapias de combinación en las que el anticuerpo anti-IL-4R o fragmentos del mismo se administran en combinación con un segundo agente terapéutico. La coadministración y la terapia de combinación no se limitan a la administración simultánea, sino que incluyen regímenes de tratamiento en los que un anticuerpo anti-IL-4R o fragmentos de anticuerpo se administran al menos una vez durante un tramo del tratamiento que implica administrar al paciente al menos un agente terapéutico distinto. Un segundo agente terapéutico puede ser otro antagonista de IL-4, tal como otro anticuerpo/fragmento de anticuerpo, o un receptor de citocina soluble, un antagonista de IgE, una medicación contra el asma (corticosteroides, agentes no esteroideos, beta agonistas, antagonistas de leucotrieno, xantinas, fluticasona, salmeterol, albuterol) que puede administrarse por inhalación u otros medios apropiados. En una realización específica, el anticuerpo anti-IL-4R o fragmento del mismo de la divulgación puede administrarse con un antagonista de IL-1, tal como rilonacept, o un antagonista de IL-13. El segundo agente puede incluir uno o más antagonistas de receptores de leucotrieno para tratar trastornos tales como enfermedades inflamatorias alérgicas, por ejemplo, asma y alergias. Como ejemplos de antagonistas de receptores de leucotrieno se incluyen, pero sin limitación, montelukast, pranlukast y zafirlukast. El segundo agente puede incluir un inhibidor de citocina, tal como uno o más de un TNF (etanercept, ENBREL™), un antagonista de IL-9, IL-5 o IL-17.

La presente divulgación también incluye el uso de cualquier anticuerpo anti-IL-4R o fragmento de unión a antígeno descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno, en el que la enfermedad o trastorno se alivia, se mejora o se inhibe retirando, inhibiendo, reduciendo la actividad de la interleucina-4 humana (hIL-4). Como ejemplos de dichas enfermedades o trastornos se incluyen, por ejemplo, artritis, dermatitis herpetiformis, urticaria idiopática crónica, esclerodermia, cicatrización hipertrófica, enfermedad de Whipple, hiperplasia prostática benigna, trastornos pulmonares, tales como asma, trastornos inflamatorios, reacciones alérgicas, enfermedad de Kawasaki, enfermedad de células falciformes, síndrome de Churg-Strauss, enfermedad de Grave, pre-eclampsia, síndrome de Sjogren, síndrome linfoproliferativo autoinmune,

anemia hemolítica autoinmune, esófago de Barrett, uveítis autoinmune, tuberculosis, nefrosis, dermatitis atópica y asma.

Ejemplos

Se plantean los siguientes ejemplos para ofrecer a los expertos en la técnica una presentación y una descripción completa de cómo realizar y usar los procedimientos y las composiciones de la invención, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran como su invención. Se han realizado esfuerzos para garantizar precisión con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.) pero deben tenerse en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique de otra manera, las partes son partes en peso, el peso molecular es el peso molecular medio, la temperatura es en grados centígrados y la presión es, o es casi, la atmosférica.

Ejemplo 1. Generación de anticuerpos humanos contra el receptor humano de la IL-4.

Se inmunizaron ratones VELOCIMMUNE™ (Regeneron Pharmaceuticals, Inc; US 6.596.541) con el receptor humano de la IL-4 (hIL-4R, SEQ ID NO: 274) o con una combinación de hIL-4R y proteína o ADN de IL-4R de mono (*Macaca fascicularis*) (mIL-4R, SEQ ID NO: 275). Para obtener una respuesta inmunitaria óptima, a los animales se les administró posteriormente un refuerzo cada 3-4 semanas y se extrajo sangre 10 días después de cada refuerzo para evaluar la progresión de la respuesta anti-antígeno.

Cuando los ratones alcanzaron una respuesta inmunitaria máxima, se recogieron células B que expresaban el anticuerpo y se fusionan con células de mieloma de ratón para formar hibridomas. Como alternativa, se aislaron anticuerpos específicos de antígeno directamente de las células B sin fusionar con células de mieloma, como se describe en la publicación de patente de Estados Unidos 2007/0280945A1. A partir de los recombinantes apropiados aislados, se establecieron líneas de células CHO que expresaban el anticuerpo recombinante estable. Se seleccionaron anticuerpos monoclonales funcionalmente deseables mediante exploración de los medios acondicionados de los hibridomas o células transfectadas con respecto a la especificidad, afinidad de unión a antígeno y fuerza en el bloqueo de la unión de hIL-4 al hIL-4R (descrito más adelante).

Mediante los procedimientos anteriores, se obtuvieron diversos anticuerpos anti-hIL-4R que incluían los anticuerpos ejemplares denominados H4H083P, H4H094P y H4H095P, H4H098P y H4H099P. En los siguientes ejemplos, estos anticuerpos anti-hIL-4R ejemplares y sus propiedades biológicas, se describen con mayor detalle.

Ejemplo 2. Determinación de la afinidad de unión al antígeno.

La afinidad de unión (K_D) de los anticuerpos seleccionados con respecto al hIL-4R a 25°C o 37°C se determinó usando un ensayo de resonancia de plasmón superficial biodetector en tiempo real (BIAcore™ 2000). En resumen, el anticuerpo se capturó sobre una superficie de anticuerpo policlonal anti-hFc de cabra creada mediante acoplamiento directo con una microplaca BIAcore™ para formar una superficie de anticuerpo capturado. Se inyectaron diversas concentraciones (que variaban de 50 nM a 12,5 nM) de hIL-4R monomérico (R&D Systems) o hIL-4R-mFc dimérico sobre la superficie del anticuerpo capturado a 10 µl/min durante 2,5 min a 25°C o a 37°C. La unión del antígeno al anticuerpo y la disociación del complejo unido, se controlaron en tiempo real. Las constantes de disociación de equilibrio (K_D) y las constantes de velocidad de disociación se averiguaron realizando análisis cinético usando el programa informático de evaluación BIA. El programa informático de evaluación BIA también se usó para calcular la semivida ($T_{1/2}$) de la disociación del complejo antígeno/anticuerpo. En la Tabla 1 se muestran los resultados. NB (*No Binding*): En condiciones experimentales, no se observó unión de antígeno-anticuerpo. Control: anticuerpo anti-IL-4R completamente humano (patente de Estados Unidos N° 7.186, 809; SEQ ID NOS: 10 y 12).

Tabla 1

Anticuerpo	25°C				37°C			
	Monomérico		Dimérico		Monomérico		Dimérico	
	K_D (pM)	$T_{1/2}$ (min)	K_D (pM)	$T_{1/2}$ (min)	K_D (pM)	$T_{1/2}$ (min)	K_D (pM)	$T_{1/2}$ (min)
Control	1100	18	94	186	3970	4	114	158
H4H083P	48	361	28	245	183	87	38,1	163
H4H094P	NB	-	NB	-	NB	-	NB	-
H4H095P	274	131	302	156	437	49	314	116
H4H098P	94,1	243	67,6	237	157	129	38,8	158
H4H099P	NB	-	NB	-	NB	-	NB	-

También se determinó la afinidad de unión (K_D) de los anticuerpos seleccionados con respecto al IL-4R de mono (*Macaca fascicularis*) (mflL-4R) a 25°C o a 37°C usando un ensayo de resonancia de plasmón superficial biodetector en tiempo real descrito anteriormente con diversas concentraciones (que variaban de 100 nM a 25 nM) de mflL-4R-myc-myc-his monomérico (mflL-4R-mmh) o mflL-4R-mFc dimérico. Sólo el anticuerpo H4H098P pudo unirse al mflL-4R tanto monomérico como dimérico a 25°C con una K_D de 552 nM y 9,08 nM, respectivamente. Además, el anticuerpo H4H098P también se unió al mflL-4R dimérico a 37°C con una K_D de 24,3 nM. La unión de H4H083P al mflL-4R dimérico fue muy débil.

También se evaluó la afinidad de unión antígeno-anticuerpo usando un ensayo de competencia en solución basado en ELISA. En resumen, en primer lugar se revistió una placa MAXISORP™ de 96 pocillos con 5 µg/ml de avidina durante una noche seguido de BSA bloqueante durante 1 hora. Después, durante 2 horas, la placa revestida con avidina se incubó con 250 ng/ml de hIL4-biotina. La placa se usó para medir el hIL-4R-mFc (hIL-4R dimérico) libre o el hIL-4R-myc-myc-his (hIL4R-mmh, hIL4R monomérico) libre en las soluciones de muestra de titulación del anticuerpo. Para preparar la muestra de titulación de anticuerpo, previamente se mezcló una cantidad constante de 25 pM de hIL-4R-mFc o 200 pM de hIL-4R-mmh con diversas cantidades de anticuerpo, que variaban de 0 a aproximadamente 10 nM en diluciones en serie, seguido por una incubación de 1 h a temperatura ambiente para permitir que la unión antígeno-anticuerpo alcanzase el equilibrio. Las soluciones de muestra equilibrada se transfirieron después a las placas revestidas con hIL-4 para medir tanto el hIL-4R-mFc libre como el hIL-4R-mmh libre. Después de 1 hora de unión, la placa se lavó y el hIL-4R-mFc unido se detectó usando un anticuerpo policlonal anti-mFc de ratón conjugado con HRP o un anticuerpo anti-myc policlonal de cabra conjugado con HRP. Los valores CI_{50} se determinaron (Tabla 2).

Tabla 2

Anticuerpo	CI_{50} (pM)	
	hIL-4R-mFc 25 pM	hIL-4R-mmh 200 pM
Control	8,2	87
H4H083P	9,6	80
H4H094P	> 10, 000	> 10.000
H4H095P	40	90
H4H098P	8,8	74
H4H099P	> 10, 000	> 10, 000

El ensayo de competencia en solución basado en ELISA también se usó para determinar la reactividad cruzada de los anticuerpos contra el IL-4R de mono. El anticuerpo H4H098P presentó una CI_{50} para mflL-4R-mFc de 300 pM y una CI_{50} para mflL-4R-mmh de 20 nM.

Ejemplo 3. Neutralización del efecto biológico de hIL-4 y hIL-13 *in vitro*

Para determinar la capacidad de los anticuerpos anti-hIL-4R purificados de neutralizar la función celular mediada por hIL-4R *in vitro*, se desarrolló un bioensayo usando una línea celular HK293 modificada por ingeniería genética que contenía STAT6 humano y un indicador STAT6 luciferasa. La inhibición de la actividad luciferasa inducible por hIL-4R se determinó de la siguiente manera: las células se sembraron en placas de 96 pocillos en medios a una densidad de 1×10^4 células/pocillo y se incubaron durante una noche a 37°C, con CO₂ al 5%. Las proteínas de anticuerpo que variaban de 0 a 20 nM se añadieron en diluciones en serie a las células junto con hIL-4 10 pM o hIL-13 40 pM. Después las células se incubaron a 37°C, con CO₂ al 5% durante 6 horas. El grado de respuesta celular se midió en un ensayo con luciferasa (Promega Biotech). Los resultados se muestran en la Tabla 3. NB: En las condiciones experimentales descritas anteriormente, la actividad luciferasa no se bloqueó. Además, H4H098P pudo bloquear la función celular mediada por mflL-4R- en presencia de 360 fM de mflL con una CI_{50} de 150 nM.

Tabla 3

Anticuerpo	CI_{50} (pM)	
	hIL-4 10 pM	hIL-13 40 pM
Control	47	38
H4H083P	25	19
H4H094P	NB	NB
H4H095P	98	86
H4H098P	27	25

Anticuerpo	CI ₅₀ (pM)	
	hIL-4 10 pM	hIL-13 40 pM
H4H099P	NB	11,000

LISTADO DE SECUENCIAS

5 <110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
 <120> Uso médico de anticuerpos humanos de alta afinidad dirigidos contra el receptor humano de IL-4
 <130> N113477E
 10 <140> A asignar
 <141> 11-04-2013
 <150> EP12175412.1
 <151> 27-10-2009
 15 <160> 275
 <170> FastSEQ para Windows Versión 4.0
 20 <210> 1
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Sintética
 <400> 1
 cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttccgc tottatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcggtc atatcatatg atggaagtaa taaatattat 180
 atagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgaat 240
 ctgcaaatga acagcctgag acttgaggac acggctgtat attactgtgc gaaagagggg 300
 aggggggggat ttgactactg gggccaggga atcccggtca ccgtctcctc a 351
 30 <210> 2
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Sintética
 <400> 2
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ile Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Asn
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Leu Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ile Pro
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115
 40

	<210> 3	
	<211> 24	
	<212> ADN	
5	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Sintética	
10	<400> 3	
	ggattcacct tccgctctta tggc	24
	<210> 4	
	<211> 8	
15	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Sintética	
20	<400> 4	
	Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly	
	1 5	
	<210> 5	
25	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
30	<223> Sintética	
	<400> 5	
	atatcatatg atggaagtaa taaa	24
35	<210> 6	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Sintética	
	<400> 6	
	Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys	
	1 5	
45	<210> 7	
	<211> 30	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Sintética	
	<400> 7	
55	gcgaaagagg ggagggggggg atttgactac	30
	<210> 8	
	<211> 10	
	<212> PRT	
60	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Sintética	

<400> 8
Ala Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

5 <210> 9
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintética

<400> 9
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggcgagtc ggtcataaac aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagtcc ctaagtccct gatccatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

15 <210> 10
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintética

<400> 10
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Asn Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
His Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser His Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

25 <210> 11
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintética

<400> 11
caggtcataa acaattat 18

35 <210> 12
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Sintética

45 <400> 12

	Gln Val Ile Asn Asn Tyr	
	1 5	
5	<210> 13 <211> 9 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Sintética	
	<400> 13 gctgcatcc	9
15	<210> 14 <211> 3 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Sintética	
	<400> 14 Ala Ala Ser 1	
25	<210> 15 <211> 27 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Sintética	
35	<400> 15 caacagtata atagtcaccc gtggacg	27
40	<210> 16 <211> 9 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Sintética	
45	<400> 16 Gln Gln Tyr Asn Ser His Pro Trp Thr 1 5	
50	<210> 17 <211> 351 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Sintética	
55	<400> 17 cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctgggagggtc cctgagactc 60 tcctgtgcag cctctggatt caccttccgc tcttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcggtc atatcatatg atggaagtaa taaatattat 180 atagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgaat 240 ctgcaaataga acagcctgag acttgaggac acggctgtat attactgtgc gaaagagggg 300 aggggggggat ttgactactg gggccaggga accctgggtca ccgtctcctc a 351	

<210> 18
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Sintética

<400> 18
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ile Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Asn
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Leu Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

10

<210> 19
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Sintética

<400> 19
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtc ggtcataaac aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
 gggaaagtcc ctaagtcctt gatccatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
 aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactcttca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc acccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

20

<210> 20
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Sintética

30

<400> 20

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

<210> 21
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 21
 cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggagggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttccgc tcttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaataga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaagagggg 300
 aggggggggat ttgactactg gggccaggga accctgggtca ccgtctctctc a 351

<210> 22
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 22
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 23
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 23

```
gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggtcataaac aattatttag cctgggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaatcaa ac 322
```

<210> 24

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 24

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

<210> 25

<211> 351

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 25

```
cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcaga agctatggca tacactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgat aactgaggac acggctgtgt attattgtgt gaaagagggg 300
aggggggggt ttgactactg gggccaggga accacgggtca ccgtctcctc a 351
```

<210> 26

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 26

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
```

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

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

<220>
 <223> Sintética

<400> 27
ggattcacct tcagaagcta tggc

24

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

<220>
 <223> Sintética

<400> 28
Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly
 1 5

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

<220>
 <223> Sintética

<400> 29
atatcatatg atggaagtaa taaa

24

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

<220>
 <223> Sintética

<400> 30
Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
 1 5

<210> 31
 <211> 30

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 <400> 31
gtgaaagagg ggaggggggg gtttgactac 30

 <210> 32
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 <400> 32

Val Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr
 1 5 10

 <210> 33
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 <400> 33
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggtcattaat aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagtcc ctaagtccct gatccatgct gcatccagtt tgcaaagagg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaaaca tataatagtt acccgtggac gttcgggcaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

 <210> 34
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 <400> 34
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Asn Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
His Ala Ala Ser Ser Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

 <210> 35
 <211> 18

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
5	<223> Sintética	
	<400> 35	
	caggtcatta ataattat	18
10	<210> 36	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> Sintética	
	<400> 36	
	Gln Val Ile Asn Asn Tyr	
	1 5	
20	<210> 37	
	<211> 9	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
25	<220>	
	<223> Sintética	
	<400> 37	
30	gctgcatcc	9
	<210> 38	
	<211> 3	
	<212> PRT	
35	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Sintética	
40	<400> 38	
	Ala Ala Ser	
	1	
	<210> 39	
	<211> 27	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Sintética	
50	<400> 39	
	caacaatata atagttaccc gtggacg	27
	<210> 40	
55	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
60	<223> Sintética	
	<400> 40	

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 41
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 41
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctgggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcaga agctatggca tacactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tcagagaca attccaagaa cacactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgat aactgaggac acggctgtgt attattgtgt gaaagagggg 300
aggggggggt ttgactactg gggccaggga accctgggtca ccgtctcctc a 351

<210> 42
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 42
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
20 25 30
Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Ile Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 43
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 43
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca ggtcattaat aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagtcc ctaagtcctt gatccatgct gcatccagtt tgcaaagagg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaaaca tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaatcaa a 321

<210> 44
<211> 107

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 44

```

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

```

<210> 45
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Sintética

<400> 45

```

caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggct cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcaga agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgt gaaagagggg 300
aggggggggt ttgactactg gggccagga accctgggtca ccgtctctc a 351

```

<210> 46
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 46

```

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

```

<210> 47
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<223> Sintética

<400> 47
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggcgagtca ggtcattaat aattatttag cctgggttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaaaca tataatagtt acccgtggac gttcgggcaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

10

<210> 48
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<223> Sintética

<400> 48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Asn Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

20

<210> 49
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<223> Sintética

<400> 49
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cttgagactc 60
tcctgtgcag gctctggatt cacgttttaga gactatgccca tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtcgcatcg attagtgggt ccggtggtaa cacatacttc 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca aggggtccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

30

<210> 50
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35

<220>
<223> Sintética

40

	<400> 50	
	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly	
	1 5 10 15	
	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr	
	20 25 30	
	Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
	35 40 45	
	Ala Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Phe Ala Asp Ser Val	
	50 55 60	
	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
	65 70 75 80	
	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
	85 90 95	
	Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu	
	100 105 110	
	Asp Val Trp Gly Gln Gly Ser Thr Val Thr Val Ser Ser	
	115 120 125	
5	<210> 51	
	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Sintética	
	<400> 51	
	ggattcacgt ttagagacta tgcc	24
15	<210> 52	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Sintética	
	<400> 52	
	Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala	
	1 5	
25	<210> 53	
	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Sintética	
	<400> 53	
	attagtgggt cccgtggtaa caca	24
35	<210> 54	
	<211> 8	
	<212> PRT	
40	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Sintética	
45	<400> 54	
	Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr	
	1 5	
	<210> 55	

<211> 54
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Sintética

<400> 55
 gcgaaagatc gactctctat aacaattcgc ccacgctatt atggtttgga cgtc 54

10

<210> 56
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Sintética

<400> 56
 Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 1 5 10 15
 Asp Val

20

<210> 57
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Sintética

30

<400> 57
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctggttgaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtca ggccattaac aatcatttag cctggtttca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagtccct gatctttgct gtatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aagttcagcg gcagtggatc tgggacagac ttctactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

35

<210> 58
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <223> Sintética

<400> 58
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Asn Asn His
 20 25 30
 Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
 35 40 45
 Phe Ala Val Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 59

	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Sintética	
	<400> 59	
	caggccatta acaatcat	18
10	<210> 60	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> Sintética	
	<400> 60	
	Gln Ala Ile Asn Asn His	
20	1 5	
	<210> 61	
	<211> 9	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Sintética	
30	<400> 61	
	gctgtatcc	9
	<210> 62	
	<211> 3	
35	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Sintética	
40	<400> 62	
	Ala Val Ser	
	1	
	<210> 63	
45	<211> 27	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
50	<223> Sintética	
	<400> 63	
	caacagtata atagttaccc gtggacg	27
55	<210> 64	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
60	<220>	
	<223> Sintética	
	<400> 64	

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 65
<211> 372
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 65
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cttgagactc 60
tcctgtgcag gctctggatt cacgtttaga gactatgcca tgacctgggt cggccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtcgcatcg attagtgggt cgggtggtaa cacatacttc 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggagc totggggcca agggaccacg 360
gtcacogtct cc 372

<210> 66
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 66
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
20 25 30
Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Phe Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 67
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 67
gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgttggaga cagagtcacc 60
atcacttgctc gggcgagtca ggccattaac aatcatttag cctgggttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcctt gatctttgct gtatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 68
<211> 107

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Sintética

<400> 68

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

10 <210> 69
<211> 373
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Sintética

<400> 69

gaggtgcagc	tggtggagtc	tgggggaggc	ttggtacagc	ctgggggggtc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	cctctggatt	cacgtttaga	gactatgcca	tgagctgggt	ccgccaggct	120
ccagggaagg	ggctggagtg	ggtctcagct	attagtgggt	ccggtggtaa	cacatactac	180
gcagactccg	tgaagggccg	gttcaccatc	tccagagaca	attccaagaa	cacgctgtat	240
ctgcaaatga	acagcctgag	agccgaggac	acggccgtat	attactgtgc	gaaagatcga	300
ctctctataa	caattcgccc	acgctattat	ggtttggacg	tctggggcca	agggaccacg	360
gtcaccgtct	cct					373

20 <210> 70
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Sintética

<400> 70

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

<210> 71
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 71
 gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtca ggccattaac aatcatttag cctgggtttca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gtatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatacagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 72
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 72
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Asn Asn His
 20 25 30
 Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Val Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 73
 <211> 375
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 73

```
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cttgagactc 60
tcctgtgcag gctctggatt cacgtttaga gactatgccca tgacctgggt cgcgcaggct 120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtcgcatcg attagtgggt ccggtggtaa cacatacttc 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca aggggtccacg 360
gtcacogtct cctca 375
```

<210> 74

<211> 125

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 74

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

<210> 75

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 75

```
ggattcacgt ttagagacta tgcc 24
```

<210> 76

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 76

Gly	Phe	Thr	Phe	Arg	Asp	Tyr	Ala
1				5			

<210> 77

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

5 <400> 77
attagtgggt ccggtggtaa caca 24

10 <210> 78
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Sintética

<400> 78
Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr
1 5

20 <210> 79
<211> 54
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Sintética

<400> 79
gcgaaagatc gactctctat aacaattcgc ccacgctatt atggtttggga cgtc 54

30 <210> 80
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Sintética

<400> 80
Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
1 5 10 15
Asp Val

40 <210> 81
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Sintética

50 <400> 81
gaaatagtg tgcgcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccgggctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtattg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agtcagggca gtctccacag ctcccttatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggttt tattactgca tgcaagctct acaaactcog 300
tacacttttg gcccggggac caagctggag atcaaacga 339

55 <210> 82
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 82

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

5 Arg

<210> 83

<211> 33

<212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

15 <400> 83

cagagcctcc tgtatagtat tggatacaac tat

33

<210> 84

<211> 11

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

25 <400> 84

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ile Gly Tyr Asn Tyr
 1 5 10

<210> 85

30 <211> 9

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Sintética

<400> 85

ttgggttct

9

<210> 86

<211> 3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45 <220>

<223> Sintética

<400> 86

Leu Gly Ser
1

5 <210> 87
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintética

<400> 87
atgcaagctc tacaaactcc gtacact **27**

15 <210> 88
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sintética

<400> 88
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr
1 5

25 <210> 89
<211> 372
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Sintética

<400> 89
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cttgagactc 60
tcctgtgcag gctctggatt cacgtttaga gactatgccca tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtcgcacgc attagtgggt ccggtggtaa cacatacttc 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat gggttgagac tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cc 372

35 <210> 90
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Sintética

<400> 90

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

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

<220>
 <223> Sintética

<400> 91
 gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccggtca cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtattg gatacaacta tttggattgg 120
 tacctgcaga agtcagggca gtctccacag ctccttatct atttgggttc taatcggggc 180
 tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaac 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttgggttt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
 tacacttttg gcccggggac caagctggag atcaaa 336

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

<220>
 <223> Sintética

<400> 92
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30
 Ile Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Ser Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Phe Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 93
 <211> 373
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 93

```
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacgtttaga gactatgccca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtgggt ccggtggtaa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cct 373
```

<210> 94

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 94

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

<210> 95

<211> 337

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 95

```
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtattg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccaggga gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcggggc 180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggtgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337
```

<210> 96

<211> 112

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 96

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

<210> 97
 <211> 375
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 97
 cagggtgcagc tgggtggagtc tgaggggactc ttggaacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caactttaga gactttgccg tgacctgggt cggccagggt 120
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcatct attagtggta gtggtagtaa tacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaacca cacgctgtat 240
 ctgcgaatga acagcctgag agccgaagac acggccgtgt attactgtgc gaaagatcga 300
 ctctctataa caattcgccc acgctattac ggtctggacg tctgggggcca aggggtccacg 360
 gtcaccgtct cctca 375

<210> 98
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

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

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

<220>
 <223> Sintética

 <400> 99
 5 **ggattcaact ttagagactt tgcc** 24

 <210> 100
 <211> 8
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 15 <400> 100
 Gly Phe Asn Phe Arg Asp Phe Ala
 1 5

 <210> 101
 <211> 24
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética
 25
 <400> 101
 attagtggta gtggtagtaa taca 24

 <210> 102
 30 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 35 <223> Sintética

 <400> 102
 Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asn Thr
 1 5

 40 <210> 103
 <211> 54
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 45 <220>
 <223> Sintética

 <400> 103
 50 **gcgaaagatc gactctctat aacaattcgc ccacgctatt acggtctgga cgtc** 54

 <210> 104
 <211> 18
 <212> PRT
 55 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 <400> 104
 Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 1 5 10 15
 60 **Asp Val**

<210> 105
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 105
 gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcgagtca ggacattagc aattatcttg cctgggtatca gcagaagcca 120
 gggaaagtcc ctaagctcct gatctttgct gcatccactt tgcattocagg ggtcccatct 180
 cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactotca ccattogcag cctgcagcct 240
 gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaaa tatgacagtg cccogtacac ttttggccag 300
 gggaccaagg tggaaatcaa acga 324
 10
 <210> 106
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 106
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Phe Ala Ala Ser Thr Leu His Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105
 25
 <210> 107
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 107
 caggacatta gcaattat 18
 35
 <210> 108
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 108
 Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 1 5
 45

<210> 109
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 109
 10 **gctgcatcc** 9
 <210> 110
 <211> 3
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 20 <400> 110
Ala Ala Ser
1
 <210> 111
 <211> 27
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 30 <400> 111
caaaaatatg acagtgcgcc gtacact 27
 <210> 112
 35 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Sintética
 <400> 112
Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Pro Tyr Thr
1 5
 45 <210> 113
 <211> 372
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> Sintética
 <400> 113
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgaggggactc ttggaacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caactttaga gactttgcca tgacctgggt cgcgcagget 120
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcatct attagtggta gtggtagtaa tacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaacca cacgctgtat 240
 ctgcgaatga acagcctgag agccgaagac acggccgtgt attactgtgc gaaagatcga 300
 ctctctataa caattcgccc acgctattac ggtctggacg tctggggcca agggaccacg 360
 55 gtcaccgtct cc 372

<210> 114
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Sintética

<400> 114
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Glu Gly Leu Leu Glu Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Phe Arg Asp Phe
 20 25 30
 Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Asn His Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Arg Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 115 120

10

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

15

<220>
 <223> Sintética

<400> 115
 gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcgagtca ggacattagc aattattttg cctgggtatca gcagaagcca 120
 gggaaagtgc ctaagctcct gatctttgct gcatccactt tgcattccagg ggtcccatct 180
 cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattcgcag cctgcagcct 240
 gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaaa tatgacagtg ccccgtagac ttttggccag 300
 gggaccaagc tggagatcaa a 321

20

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

25

<220>
 <223> Sintética

30

<400> 116

```

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

```

<210> 117
 <211> 373
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 117

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caactttaga gactttgccca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaaag ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtagtaa tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattac ggtctggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cct                                     373

```

<210> 118
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 118

```

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

```

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

<220>

<223> Sintética

<400> 119

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcgagtc gacattagc aattatttag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagtcc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaatcagg ggtcccatct 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaaa tatgacagtg ccccgtagac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac 322
```

<210> 120

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 120

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

<210> 121

<211> 357

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 121

```
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cttctggatt cacccttaac aactttgtca tgaactgggt cogocagggt 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctctttt attagtgtca gtggtggtag tatatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca cttccaagaa cacattatat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgacgac acggccgtct attactgtgc gaaatccccg 300
tataactgga acccctttga ctattggggc cagggaacca cggtcaccgt ctctctca 357
```

<210> 122

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 122

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

<210> 123
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 123
ggattcacccc ttaacaactt tgtc

24

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

<220>
 <223> Sintética

<400> 124
Gly Phe Thr Leu Asn Asn Phe Val
 1 5

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

<220>
 <223> Sintética

<400> 125
attagtgccta gtggtggtag tata

24

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

<220>
 <223> Sintética

<400> 126
Ile Ser Ala Ser Gly Gly Ser Ile
 1 5

<210> 127

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

5 <220>
 <223> Sintética

<400> 127
 gcgaaatccc cgtataactg gaaccctttt gactat 36

10 <210> 128
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Sintética

<400> 128
 Ala Lys Ser Pro Tyr Asn Trp Asn Pro Phe Asp Tyr
 20 1 5 10

<210> 129
 <211> 327
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

30 <400> 129
 gacatccagt tgaccagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga acgagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtct gagggttagc agcaaattag cctggtacca gcagacacct 120

ggccaggctc ccagactcct catctatagt gectccacce gggccactgg tatcccagtc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
 gaagattttg cggtttatta ctgtcagcag tataatcatt ggcctccgta cacttttggc 300
 caggggacca aggtggagat caaacga 327

35 <210> 130
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Sintética

<400> 130
 Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Leu Ser Val Ser Ser Lys
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Val Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn His Trp Pro Pro
 85 90 95
 Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

45

5	<210> 131 <211> 18 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Sintética	
10	<400> 131 ctgagtgtta gcagcaaa <210> 132 <211> 6 <212> PRT <213> Secuencia artificial <220> <223> Sintética	18
15	<400> 132 Leu Ser Val Ser Ser Lys 1 5 <210> 133 <211> 9 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Sintética	
20	<400> 133 agtgcctcc <210> 134 <211> 3 <212> PRT <213> Secuencia artificial <220> <223> Sintética	9
25	<400> 134 Ser Ala Ser 1 <210> 135 <211> 30 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Sintética	
30	<400> 135 cagcagtata atcattggcc tccgtacact <210> 136 <211> 10 <212> PRT <213> Secuencia artificial <220> <223> Sintética	30
35	<210> 136 <211> 10 <212> PRT <213> Secuencia artificial <220> <223> Sintética	
40		
45		
50		
55		
60		

<400> 136
 Gln Gln Tyr Asn His Trp Pro Pro Tyr Thr
 1 5 10

5 <210> 137
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintética

<400> 137
 gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgtag cttctggatt cacccttaac aactttgtca tgaactgggt ccgccagggt 120
 ccagggaagg gactggagtg ggtctctttt attagtgtca gtggtggtag tatatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca cttccaagaa cacattatat 240
 ctgcaaataga acagcctgag agccgacgac acggccgtct attactgtgc gaaatccccg 300
 tataactgga acccctttga ctattggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

15 <210> 138
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintética

<400> 138
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asn Asn Phe
 20 25 30
 Val Met Asn Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Phe Ile Ser Ala Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ser Pro Tyr Asn Trp Asn Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

25 <210> 139
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintética

<400> 139
 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga acgagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtct gagtgttagc agcaaattag cctggtacca gcagacacct 120
 ggccaggctc ccagactcct catctatagt gcctccaccc gggccactgg tatcccagtc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
 gaagattttg cggtttatta ctgtcagcag tataatcatt ggcctccgta cacttttggc 300
 caggggacca agctggagat caaa 324

35

<210> 140
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Sintética

<400> 140

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

10

<210> 141
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Sintética

<400> 141

gaggtgcagc	tggtggagtc	tgggggaggc	ttggtacagc	ctgggggggtc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	cctctggatt	cacccttaac	aactttgtca	tgagctgggt	ccgccaggct	120
ccagggaagg	ggctggagtg	ggtctcagct	attagtgtca	gtggtggtag	tatatactac	180
gcagactccg	tgaagggccg	gttcaccatc	tccagagaca	attccaagaa	cacgctgtat	240
ctgcaaatga	acagcctgag	agccgaggac	acggccgtat	attactgtgc	gaaatccccg	300
tataactgga	acccctttga	ctattggggc	cagggaaccc	tggtcacccg	ctcctca	357

<210> 142
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Sintética

<400> 142

30

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

<210> 143
 <211> 325
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 143
 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtct gagtgttagc agcaaattag cctgggtacca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatagt gcctccacca gggccactgg tatccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtc 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataatcatt ggccctcgta cacttttggc 300
 caggggacca agctggagat caaac 325

<210> 144
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 144
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Leu Ser Val Ser Ser Lys
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn His Trp Pro Pro
 85 90 95
 Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 145
 <211> 375
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 145
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag gctctggatt cacctttaga gactatgcc a tgacctgggt ccgccagggt 120
ccaggggaagg gactggagtg ggtctcatct attagtgggt ccggtggtaa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca aggggtccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

5 <210> 146
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintética

<400> 146
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
20 25 30
Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Ser Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

15 <210> 147
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sintética

<400> 147
ggattcacct ttagagacta tgcc 24

25 <210> 148
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Sintética

<400> 148
Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala
1 5

35 <210> 149
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

40

<220>
<223> Sintética

<400> 149
5 **attagtgggtt ccggtggtaa caca** 24

<210> 150
<211> 8
<212> PRT
10 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

15 <400> 150
Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr
1 5

<210> 151
<211> 54
20 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

25 <400> 151
gcgaaagatc gactctctat aacaattcgc ccacgctatt atggtttgga cgtc 54

<210> 152
<211> 18
30 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

35 <400> 152
Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
1 5 10 15
Asp Val

<210> 153
<211> 339
40 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

45 <400> 153
gacatcgtgt tgacccagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtattg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agtcagggca gtctccacag ctcccttatct atttgggttc taatcggggc 180
tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggttt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaacga 339

50 <210> 154
<211> 113
<212> PRT
55 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 154

```

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

```

5 Arg

<210> 155

<211> 33

<212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

15 <400> 155

cagagcctcc tgtatagtat tggatacaac tat

33

<210> 156

<211> 11

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

25 <400> 156

```

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ile Gly Tyr Asn Tyr
 1           5           10

```

30 <210> 157

<211> 9

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Sintética

<400> 157

ttgggttct

9

40 <210> 158

<211> 3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45 <220>

<223> Sintética

<400> 158

Leu Gly Ser
1

5 <210> 159
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintética

<400> 159
atgcaagctc tacaaactcc gtacact **27**

15 <210> 160
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sintética

<400> 160
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr
1 5

25 <210> 161
<211> 372
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Sintética

<400> 161
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagggc ttggaacagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag gctctggatt cacctttaga gactatgcca tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatct attagtgggt ccggtggtaa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cc 372

35 <210> 162
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Sintética

<400> 162

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

<210> 163
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 163
 gacatcgtga tgaccagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtattg gatacaacta tttggattgg 120
 tacctgcaga agtcaggga gtctccacag ctcttatct atttgggttc taatcgggcc 180
 tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttgggttt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
 tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 164
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

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

<210> 165
 <211> 373
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 165

```
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttaga gactatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtgggt ccggtggtaa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cct 373
```

5

<210> 166

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Sintética

<400> 166

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

15

<210> 167

<211> 337

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Sintética

<400> 167

```
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtattg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatctc atttgggttc taatcggggc 180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337
```

<210> 168

<211> 112

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Sintética

35

<400> 168

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

<210> 169
 <211> 375
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 169
 caggtgcagc tgggtggagtc tggggggagtc ttggagcagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtacag cctctggatt cacctttaga gactatgccg tgacctgggt ccgccaggct 120
 ccaggaagg ggctggagtg ggtctcatct attagtggta gtggtggtaa tacatactac 180
 gcagactccg tgagggggccg gttcaccatc tccagagaca actccaacca cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaagac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
 ctctccataa caattcgccc acgctattac gggttggacg tctggggcca aggggtccacg 360
 gtcaccgtct cctca 375

<210> 170
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 170

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

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

	<220>		
	<223> Sintética		
	<400> 171		
5	ggattcacct ttagagacta tgcc		24
	<210> 172		
	<211> 8		
	<212> PRT		
10	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Sintética		
15	<400> 172		
	Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala		
	1 5		
	<210> 173		
	<211> 24		
20	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Sintética		
25	<400> 173		
	attagtggta gtggtggtaa taca		24
	<210> 174		
30	<211> 8		
	<212> PRT		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
35	<223> Sintética		
	<400> 174		
	Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr		
	1 5		
40	<210> 175		
	<211> 54		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
45	<220>		
	<223> Sintética		
	<400> 175		
50	gcgaaagatc gactctccat aacaattcgc ccacgctatt acggtttgga cgtc		54
	<210> 176		
	<211> 18		
	<212> PRT		
55	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Sintética		
	<400> 176		
60	Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu		
	1 5 10 15		
	Asp Val		

<210> 177
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 177
 gatattgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 attacttgcc gggcgagtca ggacattagc aattattttg cctgggtatca gcagaagcca 120
 gggaaagtgc ctaaaactcct gatcctttgct gcatccactt tgcattccagg ggtcccatct 180
 cgggttcagtgc gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattagtag cctgcagcct 240
 gaagatggtg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtgc ccccgtagac ttttggccag 300
 10 gggaccaagc tggaatcaa acga 324
 <210> 178
 <211> 108
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 20 <400> 178
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Phe Ala Ala Ser Thr Leu His Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105
 25 <210> 179
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Sintética
 <400> 179
 caggacatta gcaattat 18
 35 <210> 180
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Sintética
 <400> 180
 Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 1 5
 45

	<210> 181	
	<211> 9	
	<212> ADN	
5	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Sintética	
	<400> 181	
10	gctgcatcc	9
	<210> 182	
	<211> 3	
	<212> PRT	
15	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Sintética	
	<400> 182	
20	Ala Ala Ser	
	1	
	<210> 183	
	<211> 27	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Sintética	
30	<400> 183	
	caaaagtata acagtgcccc gtacact	27
	<210> 184	
35	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
40	<223> Sintética	
	<400> 184	
	Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Thr	
	1 5	
45	<210> 185	
	<211> 372	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Sintética	
	<400> 185	
	gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggagtc ttggagcagc ctgggggggtc cctgagactc 60	
	tcctgtacag cctctggatt cacctttaga gactatgcc a tgacctgggt ccgccagget 120	
	ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatct attagtggta gtgggtggtaa tacatactac 180	
	gcagactccg tgagggggccg gttcaccatc tccagagaca actccaacca cacgctgtat 240	
	ctgcaaatga acagcctgag agccgaagac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300	
	ctctccataa caattcgccc acgctattac ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360	
	gtcaccgtct cc	372
55		

<210> 186
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Sintética

<400> 186
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Leu Glu Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Asn His Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 115 120

10

<210> 187
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Sintética

20

<400> 187

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 attacttgcc gggcgagtca ggacattagc aattattttg cctggtatca gcagaagcca 120
 gggaaagttc ctaaactcct gatctttgct gcatccactt tgcattccagg ggtcccatct 180
 cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattagtag cctgcagcct 240
 gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg ccccgtagac ttttgccag 300
 gggaccaagc tggagatcaa a 321

25

<210> 188
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Sintética

<400> 188

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

<210> 189
 <211> 373
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 189
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttaga gactatgcc a tgagctgggt ccgccaggct 120
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtaa tacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
 ctctccataa caattcgccc acgctattac ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
 gtcaccgtct cct 373

<210> 190
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 190
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 115 120

<210> 191
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

ES 2 675 917 T3

<220>

<223> Sintética

<400> 191

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcgagtc ggacattagc aattatttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagtcc ctaagctcct gatctatgct gcattccactt tgcaatcagg ggtcccactc 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg ccccgtagac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac 322
```

<210> 192

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 192

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

100

105

<210> 193

<211> 355

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 193

```
gaagtgcacc tgggtggaatc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgagg cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccggggaagg gcctggaatg ggtctcaggt cttagtcgga caagtgtcag tataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctttat 240
ttggaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttat attactgtgc aaaatggggg 300
acccgggggt attttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcag 355
```

<210> 194

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 194

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

<210> 195

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 195

ggattcacct ttgatgatta tgcc

24

<210> 196

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 196

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 197

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 197

cttagtcgga caagtgtcag tata

24

<210> 198

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 198

Leu Ser Arg Thr Ser Val Ser Ile
1 5

<210> 199
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 199
 10 **gcaaaatggg ggacccgggg gtattttgac tac** 33
 <210> 200
 <211> 11
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 20 <400> 200
Ala Lys Trp Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10
 <210> 201
 <211> 322
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 30 <400> 201
gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca ggatattagt atttggttag cctggatatca gcagagtcca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatcaatgtt gcatcccggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacag tctgcagcct 240
gaagattttg taacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggcgaccaa ac 322
 <210> 202
 <211> 107
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Sintética
 <400> 202
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ile Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Ser Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Val Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Ala Thr Lys
100 105

5	<210> 203 <211> 18 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Sintética	
10	<400> 203 caggatatta gtatttgg	18
15	<210> 204 <211> 6 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Sintética	
20	<400> 204 Gln Asp Ile Ser Ile Trp 1 5	
25	<210> 205 <211> 9 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Sintética	
	<400> 205 gttgcattcc	9
35	<210> 206 <211> 3 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> Sintética	
	<400> 206 Val Ala Ser 1	
45	<210> 207 <211> 27 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
50	<220> <223> Sintética	
55	<400> 207 caacaggcta acagtttccc gatcacc	27
60	<210> 208 <211> 9 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Sintética	

<400> 208

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile Thr

1

5

<210> 209

<211> 355

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 209

```
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgagg cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccggggaagg gcctggaatg ggtctcaggt cttagtcgga caagtgtcag tataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctttat 240
ttggaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttat attactgtgc aaaatggggg 300
acccgggggt attttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctgag 355
```

<210> 210

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 210

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

<210> 211

<211> 322

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 211

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggatattagt atttggttag cctggtatca gcagagtcca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatcaatgtt gcatcccggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacag tctgcagcct 240
gaagattttg taacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac 322
```

<210> 212

<211> 107

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

5

<400> 212
Asp **Ile** **Gln** **Met** **Thr** **Gln** **Ser** **Pro** **Ser** **Ser** **Val** **Ser** **Ala** **Ser** **Val** **Gly**
 1 5 10 15
Asp **Arg** **Val** **Thr** **Ile** **Thr** **Cys** **Arg** **Ala** **Ser** **Gln** **Asp** **Ile** **Ser** **Ile** **Trp**
 20 25 30
Leu **Ala** **Trp** **Tyr** **Gln** **Gln** **Ser** **Pro** **Gly** **Lys** **Ala** **Pro** **Lys** **Leu** **Leu** **Ile**
 35 40 45
Asn **Val** **Ala** **Ser** **Arg** **Leu** **Gln** **Ser** **Gly** **Val** **Pro** **Ser** **Arg** **Phe** **Ser** **Gly**
 50 55 60
Ser **Gly** **Ser** **Gly** **Thr** **Asp** **Phe** **Thr** **Leu** **Thr** **Ile** **Asn** **Ser** **Leu** **Gln** **Pro**
 65 70 75 80
Glu **Asp** **Phe** **Val** **Thr** **Tyr** **Tyr** **Cys** **Gln** **Gln** **Ala** **Asn** **Ser** **Phe** **Pro** **Ile**
 85 90 95
Thr **Phe** **Gly** **Gln** **Gly** **Thr** **Arg** **Leu** **Glu** **Ile** **Lys**
 100 105

10 <210> 213
 <211> 355
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Sintética

<400> 213
gaagtgcagc **tggtggagtc** **tgggggaggc** **ttggtacagc** **ctggcaggtc** **cctgagactc** 60
tcctgtgcag **cctctggatt** **cacctttgat** **gattatgcc** **tgactgggt** **ccggcaagct** 120
ccagggaaag **gcctggagtg** **ggtctcaggt** **cttagtcgga** **caagtgtcag** **tataggctat** 180
gcggactctg **tgaagggccg** **attcaccatc** **tccagagaca** **acgccaagaa** **ctccctgtat** 240
ctgcaaatga **acagtctgag** **agctgaggac** **acggccttgt** **attactgtgc** **aaaatggggg** 300
acccgggggt **attttgacta** **ctggggccaa** **ggaaccctgg** **tcaccgtctc** **ctcag** 355

20 <210> 214
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Sintética

<400> 214
Glu **Val** **Gln** **Leu** **Val** **Glu** **Ser** **Gly** **Gly** **Gly** **Leu** **Val** **Gln** **Pro** **Gly** **Arg**
 1 5 10 15
Ser **Leu** **Arg** **Leu** **Ser** **Cys** **Ala** **Ala** **Ser** **Gly** **Phe** **Thr** **Phe** **Asp** **Asp** **Tyr**
 20 25 30
Ala **Met** **His** **Trp** **Val** **Arg** **Gln** **Ala** **Pro** **Gly** **Lys** **Gly** **Leu** **Glu** **Trp** **Val**
 35 40 45
Ser **Gly** **Leu** **Ser** **Arg** **Thr** **Ser** **Val** **Ser** **Ile** **Gly** **Tyr** **Ala** **Asp** **Ser** **Val**
 50 55 60
Lys **Gly** **Arg** **Phe** **Thr** **Ile** **Ser** **Arg** **Asp** **Asn** **Ala** **Lys** **Asn** **Ser** **Leu** **Tyr**
 65 70 75 80
Leu **Gln** **Met** **Asn** **Ser** **Leu** **Arg** **Ala** **Glu** **Asp** **Thr** **Ala** **Leu** **Tyr** **Tyr** **Cys**
 85 90 95
Ala **Lys** **Trp** **Gly** **Thr** **Arg** **Gly** **Tyr** **Phe** **Asp** **Tyr** **Trp** **Gly** **Gln** **Gly** **Thr**
 100 105 110
Leu **Val** **Thr** **Val** **Ser** **Ser**
 115

30

<210> 215
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<223> Sintética

<400> 215
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggatattagt atttggttag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgatcac cttcgggocaa 300
gggacacgac tggagattaa ac 322

10

<210> 216
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<223> Sintética

<400> 216
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ile Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

20

<210> 217
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<223> Sintética

<400> 217
gaggtgcagc tggttgagtc tgggggaggc ttgctacagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggaat caccttttagc acctatgcc a tgagctgggt ccgtcaggct 120
ccagggaggg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgatag cacatcctac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccagc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagtcata 300
gcagctcgtc ctcaactggaa cttcgatctc tggggccgtg gcaccctggt cactgtctcc 360
tca 363

30

<210> 218
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35

<220>
<223> Sintética

40

<400> 218
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Leu Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ser Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Val Ile Ala Ala Arg Pro His Trp Asn Phe Asp Leu Trp Gly
 100 105 110
 Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

5 <210> 219
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintética

<400> 219
ggaatcacct ttagcaccta tgcc 24

15 <210> 220
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintética

<400> 220
Gly Ile Thr Phe Ser Thr Tyr Ala
 1 5

25 <210> 221
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintética

<400> 221
attagtggta gtggtgatag caca 24

40 <210> 222
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

45 <400> 222
Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Thr
 1 5

<210> 223
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 223
 10 **gcgaaagtca tagcagctcg tctcactgg aacttcgac tc** 42
 <210> 224
 <211> 14
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 20 <400> 224
Ala Lys Val Ile Ala Ala Arg Pro His Trp Asn Phe Asp Leu
 1 5 10
 <210> 225
 <211> 324
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 30 <400> 225
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagt agatatttag cctggtatca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg gagtttatta ctgtcagcag cgtagtgtact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acgg 324
 <210> 226
 <211> 107
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Sintética
 <400> 226
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr
 20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80
Glu Asp Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asp Trp Pro Leu
 85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

	<210> 227	
	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Sintética	
	<400> 227	
10	cagagtgtta gtagatat	18
	<210> 228	
	<211> 6	
	<212> PRT	
15	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Sintética	
	<400> 228	
20	Gln Ser Val Ser Arg Tyr	
	1 5	
	<210> 229	
	<211> 9	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Sintética	
30	<400> 229	
	gatgcatcc	9
	<210> 230	
35	<211> 3	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
40	<223> Sintética	
	<400> 230	
	Asp Ala Ser	
	1	
45	<210> 231	
	<211> 27	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Sintética	
	<400> 231	
55	cagcagcgta gtgactggcc gctcact	27
	<210> 232	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
60	<220>	
	<223> Sintética	

<400> 232
Gln Gln Arg Ser Asp Trp Pro Leu Thr
1 5

5 <210> 233
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintética

<400> 233
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttgctacagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggaat cacccttagc acctatgcca tgagctgggt ccgtcaggct 120
ccagggaggg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgatag cacatcctac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccagc tccagagaca attccaagaa cacgtgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagtcata 300
gcagctcgtc ctactggaa ctccgatctc tggggccgtg gcacctggt cactgtctcc 360
tca 363

15 <210> 234
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintética

<400> 234
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Leu Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ser Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Val Ile Ala Ala Arg Pro His Trp Asn Phe Asp Leu Trp Gly
100 105 110
Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

25 <210> 235
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintética

<400> 235
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagt agatatttag cctggtatca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg gagtttatta ctgtcagcag cgtagtgact ggccgctcac ttccggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acgg 324

35

<210> 236
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Sintética

<400> 236
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asp Trp Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

10

<210> 237
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Sintética

<400> 237
 gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc cggggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggaat cacctttagc acctatgcca tgagctgggt ccgtcaggct 120
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgatag cacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagtcata 300
 gcagctcgtc ctcaactggaa cttcgatctc tggggccgtg gcaccctggt cactgtctcc 360
 tca 363

<210> 238

<211> 121

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Sintética

30

<400> 238

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

<210> 239
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 239
 gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtgttagt agatatttag cctggtatca acagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catccagacc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagtgtact ggccgctcac tttcggcgga 300
 ggaccaaagg tggagatcaa acgg 324

<210> 240
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 240

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

<210> 241
 <211> 366
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 241

```
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
acctgtgcag cctctggatt caccttcagt agtaatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt atatcatatg atggaaataa tcaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagca cacgctgtat 240
ctggaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtac aaaagccatc 300
tctataagtg gaacttacaa ctgggttcgat tcctggggcc aggggaaccct ggtcacccgc 360
tcctca
```

<210> 242

<211> 122

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 242

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

<210> 243

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 243

```
ggattcacct tcagtagtaa tggc 24
```

<210> 244

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 244

```
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asn Gly
1      5
```

<210> 245

<211> 24

<212> ADN

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Sintética	
5	<400> 245	
	atatcatatg atggaaataa tcaa	24
10	<210> 246	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> Sintética	
	<400> 246	
	Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Gln	
	1 5	
20	<210> 247	
	<211> 45	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
25	<220>	
	<223> Sintética	
	<400> 247	
	acaaaagcca tctctataag tggaacttac aactggttcg attcc	45
30	<210> 248	
	<211> 15	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Sintética	
	<400> 248	
	Thr Lys Ala Ile Ser Ile Ser Gly Thr Tyr Asn Trp Phe Asp Ser	
40	1 5 10 15	
45	<210> 249	
	<211> 324	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Sintética	
	<400> 249	
	gaaattgtat tgacacagtc tccagccatc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60	
	ctctcctgca gggccagtcg gagggttagc aggtacttag cctgggtacca acagaaacct 120	
	ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180	
	aggttcagtg gcagtggtgc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240	
	gaagattttg cagtttatta ctgtcaacag cgtagcaact ggccgctcac ttccggcgga 300	
	gggaccaagg tggagatcaa acgg	324
55	<210> 250	
	<211> 107	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	

	<220>	
	<223> Sintética	
	<400> 250	
	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
	1 5 10 15	
	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr	
	20 25 30	
5	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile	
	35 40 45	
	Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly	
	50 55 60	
	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro	
	65 70 75 80	
	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu	
	85 90 95	
	Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
	100 105	
10	<210> 251	
	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> Sintética	
	<400> 251	
	cagagtgtta gcaggtac	18
20	<210> 252	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
25	<220>	
	<223> Sintética	
	<400> 252	
	Gln Ser Val Ser Arg Tyr	
30	1 5	
	<210> 253	
	<211> 9	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Sintética	
	<400> 253	
40	gatgcatcc	9
	<210> 254	
	<211> 3	
	<212> PRT	
45	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Sintética	
50	<400> 254	

Asp Ala Ser
1

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

10 <220>
 <223> Sintética

<400> 255
caacagcgta gcaactggcc gctcact 27

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

20 <220>
 <223> Sintética

<400> 256
Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

25 <210> 257
 <211> 366
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintética

<400> 257
cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
acctgtgcag cctctggatt caccttcagt agtaatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt atatcatatg atggaaataa tcaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagca cacgctgtat 240
ctggaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtac aaaagccatc 300
tctataagtg gaacttacaa ctggttcgat tcctggggcc aggggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

35 <210> 258
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Sintética

<400> 258

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

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

<220>
 <223> Sintética

<400> 259
 gaaattgtat tgacacagtc tccagccatc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc aggtacttag cctggtacca acagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcaacag cgtagcaact ggccgctcac ttccggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa acgg 324

<210> 260
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 260

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

<210> 261
 <211> 366
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 261

```
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agtaatggca tgcactgggt cggccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaaataa tcaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtac aaaagccatc 300
tctataagtg gaacttacia ctgggttcgat tcctggggcc aggggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca
```

<210> 262

<211> 122

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 262

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

<210> 263

<211> 324

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 263

```
gaaattgtat tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagggttagc aggtacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
agggttcagt gcagtgggtc tgggacagac ttcactetca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacag cgtagcaact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acgg
```

<210> 264

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 264

```

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

```

<210> 265

5 <211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Sintética

<220>

<221> VARIANTE

<222> (1)...(8)

15 <223> Xaa = Cualquier aminoácido

<400> 265

```

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1           5

```

<210> 266

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

<220>

25 <223> Sintética

<220>

<221> VARIANTE

<222> (1)...(8)

30 <223> Xaa = Cualquier aminoácido

<400> 266

```

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1           5

```

<210> 267

35 <211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

40 <223> Sintética

<220>

<221> VARIANTE

<222> (1)...(18)

45 <223> Xaa = Cualquier aminoácido

<400> 267

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Xaa

5 <210> 268
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintética

15 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (1)...(11)
 <223> Xaa = Cualquier aminoácido

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

20 <210> 269
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Sintética

30 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (1)...(3)
 <223> Xaa = Cualquier aminoácido

35 <400> 269
Xaa Xaa Xaa
1

40 <210> 270
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Sintética

50 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (1)...(9)
 <223> Xaa = Cualquier aminoácido

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

55 <210> 271
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 271

Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
1				5					10					15	
Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
			20					25					30		
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
		35					40					45			
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
			50				55				60				
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
65					70					75					80
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
			85						90					95	
Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
			100					105					110		
Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
			115				120					125			
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
			130			135					140				
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
145					150					155					160
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
			165						170					175	
Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
			180					185					190		
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
		195					200					205			
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
			210			215					220				
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu
225					230					235					240
Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
			245						250					255	
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
			260					265					270		
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
		275					280					285			
Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
		290				295					300				
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
					310					315					320
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys						
				325					330						

5 <210> 272
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintética
 <400> 272

Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg
1				5					10					15	
Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
			20					25					30		
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
		35					40					45			
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
	50					55					60				
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr
65					70					75				80	
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
			85						90					95	
Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Ser	Cys	Pro	Ala	Pro
			100					105					110		
Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
	115						120					125			
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
	130						135					140			
Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
145				150						155					160
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe
			165					170						175	
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp
			180					185					190		
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu
	195						200					205			
Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg
	210					215					220				
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys
225					230					235					240
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp
			245						250					255	
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
		260						265					270		
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
		275					280					285			
Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
	290					295					300				
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
305					310					315					320
Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys									
				325											

<210> 273

<211> 327

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 273

Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg
1				5					10					15	
Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
			20					25					30		
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
		35					40					45			
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
	50					55					60				
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr
65					70					75					80
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
			85						90					95	
Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
			100					105					110		
Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
		115					120					125			
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
	130					135					140				
Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
145					150					155					160
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe
				165					170					175	
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp
			180					185					190		
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu
		195					200					205			
Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg
	210					215				220					
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys
225					230					235					240
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp
			245						250					255	
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
		260						265					270		
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
		275					280					285			
Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
	290					295					300				
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
305					310					315					320
Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys									
				325											

5 <210> 274
 <211> 207
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 274

```

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

```

<210> 275

<211> 231

<212> PRT

<213> *Macaca fascicularis*

<400> 275

```

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

```

5

ES 2 675 917 T3

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

REIVINDICACIONES

1. Uso de un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno, que se une específicamente al receptor humano de interleucina-4 (hIL-4R) (SEQ ID NO:274) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno,
 5 en el que la enfermedad o el trastorno se selecciona del grupo que consiste en trastornos pulmonares, trastornos inflamatorios y reacciones alérgicas,
 en el que el anticuerpo, o fragmento del mismo, comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO:162 y una región variable de cadena ligera (LCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO:164.
2. Uso de un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno, que se une específicamente al receptor humano de interleucina-4 (hIL-4R) (SEQ ID NO:274) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno,
 15 en el que la enfermedad o el trastorno se selecciona del grupo que consiste en trastornos pulmonares, trastornos inflamatorios y reacciones alérgicas,
 en el que el anticuerpo, o fragmento del mismo, comprende tres secuencias de la región determinante de la complementariedad de cadena pesada (HCDR) que comprenden las SEQ ID NOS:148, 150 y 152, respectivamente, y tres secuencias de la región determinante de la complementariedad de cadena ligera (LCDR) que comprenden las SEQ ID NOS:156, 158 y 160, respectivamente.
3. Uso de un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno, según la reivindicación 2, en el que el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:162.
4. Uso de un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno, según la reivindicación 2, en el que el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena ligera (LCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:164.
5. Uso de un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno, según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el anticuerpo, o fragmento del mismo, se administra en combinación con un segundo agente terapéutico seleccionado de montelukast, pranlukast, zafirlukast y rilonacept.
6. Un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente al receptor humano de interleucina-4 (hIL-4R) (SEQ ID NO:274) para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o un trastorno,
 35 en el que la enfermedad o el trastorno se selecciona del grupo que consiste en trastornos pulmonares, trastornos inflamatorios y reacciones alérgicas,
 en el que el anticuerpo, o fragmento del mismo, comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO:162 y una región variable de cadena ligera (LCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO:164.
7. Un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente al receptor humano de interleucina-4 (hIL-4R) (SEQ ID NO:274) para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o un trastorno,
 45 en el que la enfermedad o el trastorno se selecciona del grupo que consiste en trastornos pulmonares, trastornos inflamatorios y reacciones alérgicas,
 en el que el anticuerpo, o fragmento del mismo, comprende tres secuencias de la región determinante de la complementariedad de cadena pesada (HCDR) que comprenden las SEQ ID NOS:148, 150 y 152, respectivamente, y tres secuencias de la región determinante de la complementariedad de cadena ligera (LCDR) que comprenden las SEQ ID NOS:156, 158 y 160, respectivamente.
8. Un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno, para su uso en el método según la reivindicación 7, en el que el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:162.
9. Un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno, para su uso en el método según la reivindicación 7, en el que el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena ligera (LCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:164.
10. Un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno, para su uso en el método según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que el anticuerpo, o fragmento del mismo, se administra en combinación con un segundo agente terapéutico seleccionado de montelukast, pranlukast, zafirlukast y rilonacept.