

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 679 374**

51 Int. Cl.:

C07K 14/65 (2006.01)

C07K 7/08 (2006.01)

C12N 1/00 (2006.01)

C12N 15/62 (2006.01)

A61K 38/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.11.2013** **PCT/US2013/072287**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.06.2014** **WO14085621**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.11.2013** **E 13802834 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.05.2018** **EP 2925776**

54 Título: **Proteínas de fusión terapéuticas dirigidas de enzima lisosómica y usos de las mismas**

30 Prioridad:

27.11.2012 US 201261730378 P

15.03.2013 US 201361788968 P

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

24.08.2018

73 Titular/es:

BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC. (100.0%)

105 Digital Drive

Novato, CA 94949, US

72 Inventor/es:

AOYAGI-SCHARBER, MIKA;

CHRISTIANSON, TERESA, MARGARET;

DVORAK-EWELL, MELITA;

WENDT, DANIEL, J.;

LONG, SHINONG;

LEBOWITZ, JONATHAN y

GOLD, DANIEL, SOLOMON

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 679 374 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proteínas de fusión terapéuticas dirigidas de enzima lisosómica y usos de las mismas

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere, en general, a proteínas de fusión terapéuticas útiles para tratar enfermedades de almacenamiento lisosómico y a métodos para tratar dichas enfermedades. Las proteínas de fusión terapéuticas comprenden enzima lisosómica, un resto de direccionamiento a lisosomas, por ejemplo, un péptido de IGF-II y un péptido espaciador. Se contempla que la enzima lisosómica sea alfa-N-acetilglucosaminidasa (Naglu) y la enfermedad sea mucopolisacaridosis de tipo IIIB (síndrome de Sanfilippo B).

Antecedentes

Normalmente, las enzimas lisosómicas de mamífero se sintetizan en el citosol y atraviesan el ER, donde se glucosilan con carbohidratos de tipo unidos en N altos en manosa. En el Golgi, el carbohidrato alto en manosa se modifica sobre las enzimas lisosómicas mediante la adición de manosa-6-fosfato (M6P) que dirige estas proteínas al lisosoma. Las proteínas modificadas con M6P se suministran al lisosoma mediante interacción con uno cualquiera de dos receptores de M6P. La forma más favorable de modificación es cuando se añaden dos M6P a un carbohidrato rico en manosa.

Más de cuarenta enfermedades de almacenamiento lisosómico (EAL) están causadas, directa o indirectamente, por la ausencia de una o más enzimas lisosómicas en el lisosoma. Se está persiguiendo activamente una terapia de reemplazo enzimático para las EAL. La terapia generalmente requiere que las proteínas de EAL se capten y suministren a los lisosomas de una variedad de tipos celulares de un modo dependiente de M6P. Una posible estrategia implica purificar una proteína de EAL y modificarse para que incorpore un resto de carbohidrato con M6P. Este material modificado puede captarse por las células de manera más eficaz que las proteínas de EAL no modificadas debido a la interacción con los receptores de M6P en la superficie celular.

Los inventores de la presente solicitud han desarrollado con anterioridad una tecnología de direccionamiento a base de péptidos que permite un suministro más eficaz de enzimas terapéuticas a los lisosomas. Esta tecnología patentada se denomina direccionamiento lisosómico independiente de glucosilación (GILT, por sus siglas en inglés) debido a que un marcador peptídico reemplaza a M6P como resto que se dirige a los lisosomas. Se describen detalles de la tecnología GILT en las Publicaciones de Solicitud de los Estados Unidos n.º 2003-0082176, 2004-0006008, 2003-0072761, 2005-0281805, 2005-0244400 y en las publicaciones internacionales WO 03/032913, WO 03/032727, WO 02/087510, WO 03/102583, WO 2005/078077, incorporándose las divulgaciones de estas al presente documento por referencia.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona una proteína de fusión terapéutica dirigida que comprende (a) una enzima lisosómica, (b) un marcador peptídico que tiene una secuencia de aminoácidos al menos un 70% idéntica a los aminoácidos 8-67 de IGF-II humano maduro y (c) un péptido espaciador entre la enzima lisosómica y el marcador peptídico de IGF-II, en donde el péptido espaciador comprende la secuencia de aminoácidos GGGPS (SEQ ID NO: 14).

La presente invención proporciona además una proteína de fusión terapéutica dirigida que comprende una secuencia de aminoácidos al menos un 85% idéntica a una proteína α -N-acetilglucosaminidasa, un marcador peptídico que tiene una secuencia de aminoácidos al menos un 70% idéntica a los aminoácidos 8-67 de IGF-II humano maduro y un péptido espaciador ubicado entre la secuencia de aminoácidos de Naglu y el marcador peptídico de IGF-II, en donde el espaciador comprende la secuencia de aminoácidos GGGGS (SEQ ID NO: 12) o GGGPS (SEQ ID NO: 14).

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica adecuada para tratar enfermedades de almacenamiento lisosómico que comprende una proteína de fusión terapéutica dirigida de acuerdo con la presente invención.

La presente invención proporciona además un ácido nucleico que codifica la proteína de fusión terapéutica dirigida de la presente invención.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una célula que contiene el ácido nucleico de la presente invención.

La presente invención también proporciona un método para producir una proteína de fusión terapéutica dirigida que comprende una etapa de: cultivar células de mamífero en un medio de cultivo celular, en donde las células de

mamífero portan el ácido nucleico de la presente invención; y el cultivo se lleva a cabo en condiciones que permiten la expresión de la proteína de fusión terapéutica dirigida.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento de una enfermedad de almacenamiento lisosómico en un sujeto que comprende una proteína de fusión que comprende una enzima lisosómica, un marcador peptídico que tiene una secuencia de aminoácidos al menos un 70% idéntica a los aminoácidos 8-67 de IGF-II humano maduro y un péptido espaciador ubicado entre la secuencia de aminoácidos de la enzima lisosómica y el marcador peptídico de IGF-II, en donde el péptido espaciador comprende la secuencia de aminoácidos GGGPS (SEQ ID NO: 14).

La presente invención proporciona además una composición para su uso en el tratamiento de la mucopolisacaridosis de tipo IIB (síndrome de Sanfilippo B) en un sujeto que comprende una proteína de fusión que comprende una secuencia de aminoácidos al menos un 85% idéntica a una proteína α -N-acetilglucosaminidasa (Naglu) humana, un marcador peptídico que tiene una secuencia de aminoácidos al menos un 70% idéntica a los aminoácidos 8-67 de IGF-II humano maduro y un péptido espaciador ubicado entre la secuencia de aminoácidos de Naglu y el marcador peptídico de IGF-II, en donde el espaciador comprende la secuencia de aminoácidos GGGGS (SEQ ID NO: 12) o GGGPS (SEQ ID NO: 14).

Las enzimas lisosómicas ejemplares contempladas en el presente documento incluyen las expuestas en la tabla 1.

En diversas realizaciones, el péptido espaciador comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en: (GGGGS)_n (SEQ ID NO: 12, 56, 58, 91-94), (GGGGS)_n-GGGPS (SEQ ID NO: 36, 95-100); en donde n es 1 a 7. En diversas realizaciones, n es 1 a 4.

En diversas realizaciones, la presente invención describe un péptido de IGF-II para su uso como marcador peptídico para dirigir el péptido o la proteína de fusión que comprende el péptido a un lisosoma de mamífero. En diversas realizaciones, la presente invención describe y proporciona una muteína de IGF-II. En diversas realizaciones, la invención proporciona una muteína de IGF-II resistente a furina que tiene una secuencia de aminoácidos al menos un 70% idéntica a IGF-II humano maduro (AYRPSETLCGGELVDTLQFVCGDRGFYFSRPASRVSRRSRGIVEECCFRSCDLALLETYCATPAKSE) (SEQ ID NO: 5) y una mutación que suprime al menos un sitio de escisión de la proteasa furina.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una muteína de IGF-II que comprende una secuencia de aminoácidos al menos un 70% idéntica a IGF-II humano maduro. En diversas realizaciones, el marcador peptídico de muteína de IGF-II comprende los aminoácidos 8-67 de IGF-II humano. En diversas realizaciones, la muteína de IGF-II comprende una mutación que reduce o disminuye la afinidad de unión por el receptor de insulina en comparación con el IGF-II humano de tipo silvestre.

En algunas realizaciones, la muteína de IGF-II tiene afinidad de unión reducida por el receptor de IGF-II en relación con la afinidad de IGF-II humano de origen natural por el receptor de IGF-I.

En diversas realizaciones, la presente invención proporciona una proteína de fusión terapéutica dirigida que contiene una enzima lisosómica; y una muteína de IGF-II que tiene una secuencia de aminoácidos al menos un 70% idéntica a IGF-II humano maduro, en donde la muteína de IGF-II es resistente a la escisión por furina y se une al receptor de manosa-6-fosfato independiente de cationes humano de una manera independiente de manosa-6-fosfato.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una proteína de fusión terapéutica dirigida que contiene una enzima lisosómica; y una muteína de IGF-II que tiene una secuencia de aminoácidos al menos un 70% idéntica a IGF-II humano maduro y que tiene afinidad de unión disminuida por el receptor de insulina en relación con la afinidad de un IGF-II humano de origen natural por el receptor de insulina. En una realización relacionada, la muteína de IGF-II es resistente a la escisión por furina y se une al receptor de manosa-6-fosfato independiente de cationes humano de una manera independiente de manosa-6-fosfato.

En diversas realizaciones, una muteína de IGF-II adecuada para la invención incluye una mutación con una región correspondiente a los aminoácidos 30-40 de IGF-II humano maduro. En algunas realizaciones, una muteína de IGF-II adecuada para la invención incluye una mutación con una región correspondiente a los aminoácidos 34-40 de IGF-II humano maduro, de tal forma que la mutación suprime al menos un sitio de escisión de la proteasa furina. En algunas realizaciones, una mutación adecuada es una sustitución, eliminación y/o inserción de aminoácidos. En algunas realizaciones, la mutación es una sustitución de aminoácidos en una posición correspondiente a Arg37 o Arg40 de IGF-II humano maduro. En algunas realizaciones, la sustitución de aminoácidos es una sustitución de Lys o Ala.

En algunas realizaciones, una mutación adecuada es una eliminación o reemplazo de restos de aminoácido correspondientes a posiciones seleccionadas entre el grupo que consiste en 30-40, 31-40, 32-40, 33-40, 34-40, 30-39, 31-39, 32-39, 33-39, 34-39, 35-39, 36-39, 37-40 de IGF-II humano maduro y combinaciones de los mismos.

En diversas realizaciones, una muteína de IGF-II de acuerdo con la invención contiene además una eliminación o un reemplazo de aminoácidos correspondiente a las posiciones 2-7 de IGF-II humano maduro. En diversas realizaciones, una muteína de IGF-II de acuerdo con la invención incluye además una eliminación o un reemplazo de aminoácidos correspondiente a las posiciones 1-7 de IGF-II humano maduro. En diversas realizaciones, una muteína de IGF-II de acuerdo con la invención contiene además una eliminación o un reemplazo de aminoácidos correspondiente a las posiciones 62-67 de IGF-II humano maduro. En diversas realizaciones, una muteína de IGF-II de acuerdo con la invención contiene además una sustitución de aminoácidos en una posición correspondiente a Tyr27, Leu43 o Ser26 de IGF-II humano maduro. En diversas realizaciones, una muteína de IGF-II de acuerdo con la invención contiene al menos una sustitución de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en Tyr27Leu, Leu43Val, Ser26Phe y combinaciones de las mismas. En diversas realizaciones, una muteína de IGF-II de acuerdo con la invención contiene los aminoácidos correspondientes a las posiciones 48-55 de IGF-II humano maduro. En diversas realizaciones, una muteína de IGF-II de acuerdo con la invención contiene al menos tres aminoácidos seleccionados entre el grupo que consiste en los aminoácidos correspondientes a las posiciones 8, 48, 49, 50, 54 y 55 de IGF-II humano maduro. En diversas realizaciones, una muteína de IGF-II de la invención contiene, en las posiciones correspondientes a las posiciones 54 y 55 de IGF-II humano maduro, aminoácidos que están cada uno sin cargar o cargados negativamente a pH 7,4. En diversas realizaciones, la muteína de IGF-II tiene afinidad de unión reducida por el receptor de IGF-II en relación con la afinidad de IGF-II humano de origen natural por el receptor de IGF-I. En diversas realizaciones, la muteína de IGF-II es IGF2 Δ 8-67 R37A (es decir, los aminoácidos 8-67 de IGF-II humano maduro con la Arg en la posición 37 de IGF-II humano maduro sustituida por Ala).

En diversas realizaciones, el marcador peptídico está unido al extremo N-terminal o al extremo C-terminal de la enzima lisosómica, por lo tanto, es un marcador N-terminal o un marcador C-terminal, respectivamente. En diversas realizaciones, el marcador peptídico es un marcador C-terminal.

En algunas realizaciones, una enzima lisosómica adecuada para la invención es alfa-N-acetilglucosaminidasa (Naglu) humana (figura 1) o un fragmento funcional o variante de la misma. En algunas realizaciones, una enzima lisosómica adecuada para la invención incluye los aminoácidos 1-743 de alfa-N-acetilglucosaminidasa humana o los aminoácidos 24-743 de alfa-N-acetilglucosaminidasa humana, que carece de una secuencia de señal.

En diversas realizaciones, una proteína de fusión terapéutica dirigida de la invención incluye además un espaciador entre la enzima lisosómica y la muteína de IGF-II.

En diversas realizaciones, el espaciador comprende una estructura alfa-helicoidal o una estructura rígida.

En algunas realizaciones, el espaciador se selecciona entre el grupo que consiste en GGGGS (SEQ ID NO: 12), GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGPS (SEQ ID NO: 36), GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 56) y GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 58). (SEQ ID NO: 65), GAPGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPS GAP (SEQ ID NO: 66), GGGGAGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGGAGGGPS (SEQ ID NO: 67), GAPGGGGAGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGGAGGGPSGAP (SEQ ID NO: 68), GGGGAGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGGAG GPPSGGGGAGGGGAGGGPS (SEQ ID NO: 69), GAPGGGGAGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGGAGGGPS GAP (SEQ ID NO: 70), GGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPS (SEQ ID NO: 71), GAPGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPSGAP (SEQ ID NO: 72), GGGGAGGGGAAAAASGGGGAGGGPS (SEQ ID NO: 73), GAPGGGGAGGGGAAAAASGGGGAGGGPSGAP (SEQ ID NO: 74), GGGGAGGGGAAAAASGGGGAGGGGAAAAASGGGGAGGGGAAAAASGGGPS (SEQ ID NO: 75),

GAPGGGGAGGGGAAAAASGGGGAGGGGAAAAASGGGGAGGGGAAAAASGGGPS

GAP (SEQ ID NO: 76),

GGGGAGGGGAAAAASGGGPSGGGGAAAAASGGGPSGGGGAAAAASGGGPS (SEQ ID NO: 77), GAPGGGGAGGGGAAAAASGGGPSGGGGAAAAASGGGPSGGGGAAAAASGGGPSG AP (SEQ ID NO: 78), GGGGAGGGGAGGGGA (SEQ ID NO: 79), GAPGGGGAGGGGAGGGGAGAP (SEQ ID NO: 80), GGGGAGGGGAGGGGAGGGGA (SEQ ID NO: 81), GAPGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGAP (SEQ ID NO: 82), GGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPS [o (GGGGA)₈GGGPS] (SEQ ID NO: 83), GGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPSH [o (GGGGA)₈GGGPSH] (SEQ ID NO: 84), GGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPS [o (GGGGA)₉GGGPS] (SEQ ID NO: 85), GGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPSH [o (GGGGA)₉GGGPSH] (SEQ ID NO: 86), GGGGPAPGPAPGPAPGPAGGGPS (SEQ ID NO: 87), GAPGGGPAPGPAPGPAPGPAGGGPGGAP (SEQ ID NO: 88), GGGGPAPGPAPGPAPGPAGGGPS (SEQ ID NO: 89) y GAPGGGPAPGPAPGPAPGPAGGGPGGAP (SEQ ID NO: 90).

En algunas realizaciones, el espaciador es GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGPS (SEQ ID NO: 36).

En diversas realizaciones, la proteína de fusión comprende además un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona ácidos nucleicos que codifican la muteína de IGF-II o la proteína de fusión terapéutica dirigida como se describe en las diversas realizaciones anteriores. La presente invención 5 proporciona además diversas células que contienen el ácido nucleico de la invención.

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas adecuadas para tratar enfermedades de almacenamiento lisosómico que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de una proteína de fusión terapéutica dirigida de la invención.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para producir una proteína de fusión terapéutica dirigida que incluye una etapa de cultivar células de mamífero en un medio de cultivo celular, en donde las células de mamífero portan el ácido nucleico de la invención, en particular, como se describe en diversas realizaciones del presente documento; y el cultivo se lleva a cabo en condiciones que permiten la expresión de la proteína de fusión terapéutica dirigida.

En diversas realizaciones, se contempla que algunas de las proteínas terapéuticas dirigidas que comprenden un espaciador como se describe en el presente documento muestren expresión aumentada de proteína activa cuando se expresan de manera recombinante en comparación con las proteínas terapéuticas dirigidas que comprenden un péptido espaciador diferente. En diversas realizaciones, también se contempla que las proteínas terapéuticas dirigidas descritas en el presente documento puedan tener una actividad aumentada en comparación con otras proteínas terapéuticas dirigidas del presente documento. Se contempla el uso para experimentación adicional de aquellas proteínas terapéuticas dirigidas que muestren una expresión aumentada de proteína activa y/o que tengan una actividad aumentada en comparación con otras proteínas terapéuticas dirigidas que comprenden un péptido espaciador diferente.

En diversas realizaciones, el péptido espaciador comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en: (GGGS)_n (SEQ ID NO: 12, 56, 58, 91-94), (GGGS)_n GGGPS (SEQ ID NO: 36, 95-100); en donde n es 1 a 7, opcionalmente, n es 1 a 4.

En diversas realizaciones, el péptido espaciador tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en GGGGS (SEQ ID NO: 12).

35 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGPS (SEQ ID NO: 36), GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 56) y
GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 58),
GAPGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGPSGAP (SEQ ID NO: 64),
GGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPS (SEQ ID NO: 65),
GAPGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPS GAP (SEQ ID NO: 66),
40 GGGGAGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGGAGGGPS (SEQ ID NO: 67),
GAPGGGGAGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGGAGGGPSGAP (SEQ ID NO: 68),
GGGGAGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGGAGGGPS (SEQ ID NO: 69),
GAPGGGGAGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGGAGGGPS GAP (SEQ ID NO: 70),
GGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPS (SEQ ID NO: 71), GAPGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPSGAP
45 (SEQ ID NO: 72), GGGGAGGGGAAAAASGGGAGGGPS (SEQ ID NO: 73),
GAPGGGGAGGGGAAAAASGGGAGGGPSGAP (SEQ ID NO: 74),
GGGGAGGGGAAAAASGGGAGGGGAAAAASGGGAGGGGAAAAASGGGPS (SEQ ID NO: 75).

GAPGGGGAGGGGAAAAASGGGGAGGGGAAAAASGGGGAGGGGAAAAASGGGPS

GAP (SEQ ID NO: 76),

50 GGGGAGGGGAAAAASGGGPSGGGGAAAAASGGGPSGGGGAAAAASGGGPS (SEQ ID NO: 77),
GAPGGGGAGGGGAAAAASGGGPSGGGGAAAAASGGGPSGGGGAAAAASGGGPSG AP (SEQ ID NO: 78),
GGGGAGGGGAGGGGA (SEQ ID NO: 79),
GAPGGGGAGGGGAGGGGAGAP (SEQ ID NO: 80), GGGGAGGGGAGGGGAGGGGA (SEQ ID NO: 81),
55 GAPGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGAP (SEQ ID NO: 82),
GGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGPS [o (GGGGA)₈GGGPS] (SEQ ID NO:
83),
GGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPSH [o (GGGGA)₈GGGPSH] (SEQ ID
NO: 84),
60 GGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGPS [o (GGGGA)₉GGGPS]
(SEQ ID NO: 85).

GGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPSH [o (GGGGA)₉GGGPSH]
 (SEQ ID NO: 86), GGGGPAPGPGPAPGPAPGPAGGGPS (SEQ ID NO: 87),
 GAPGGGGPAPGPGPAPGPAPGPAGGGPGGAP (SEQ ID NO: 88),

5 En diversas realizaciones, el péptido espaciador tiene una secuencia de aminoácidos GGGGSGGGSGGGSGGGSGGGPS (SEQ ID NO: 36),

10 Las enfermedades de almacenamiento lisosómico ejemplares contempladas por los métodos del presente documento incluyen aquellas expuestas en la tabla 1. Se contempla que la enfermedad de almacenamiento lisosómico se trate usando una proteína de fusión terapéutica dirigida que comprende la enzima deficiente en la enfermedad de almacenamiento lisosómico, también divulgada en la tabla 1.

15 En diversas realizaciones, el péptido espaciador comprende una o más secuencias de aminoácidos GGGGS (SEQ ID NO: 12) o una o más secuencias de aminoácidos GGGPS (SEQ ID NO: 14).

En diversas realizaciones, el péptido espaciador comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en: (GGGGS)_n (SEQ ID NO: 12, 56, 58, 91-94), (GGGGS)_n-GGGPS (SEQ ID NO: 36, 95-100), en donde n es 1 a 7, opcionalmente, en donde n es 1 a 4.

20 En diversas realizaciones, el dominio de direccionamiento lisosómico o el marcador peptídico de IGF-II comprende los aminoácidos 8-67 de IGF-II humano maduro (SEQ ID NO: 2, 4). En diversas realizaciones, el marcador peptídico de IGF-II comprende una mutación en el resto Arg37. En diversas realizaciones, la mutación es una sustitución de arginina por alanina. En diversas realizaciones, el dominio de direccionamiento lisosómico o el marcador peptídico de IGF-II comprende IGF2 Δ8-67 R37A.

25 En diversas realizaciones, la proteína de fusión comprende los aminoácidos 1-743 de Naglu humana (SEQ ID NO: 1, 3). En diversas realizaciones, la proteína de fusión comprende los aminoácidos 24-743 de Naglu humana.

30 En diversas realizaciones, la cantidad eficaz de proteína de fusión se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,1-1 mg/kg, aproximadamente 1-5 mg/kg, aproximadamente 2,5-20 mg/kg, aproximadamente 5-20 mg/kg, aproximadamente 10-50 mg/kg o aproximadamente 20-100 mg/kg de peso corporal del sujeto. En diversas realizaciones, la cantidad eficaz de proteína de fusión es de aproximadamente 2,5-20 mg por kilogramo de peso corporal del sujeto.

35 En diversas realizaciones, la proteína de fusión se administra por vía intratecal, intravenosa, intramuscular, parenteral, transdérmica o transmucosa. En diversas realizaciones, la proteína de fusión se administra por vía intratecal. En diversas realizaciones, la administración intratecal comprende además opcionalmente la administración de la proteína de fusión por vía intravenosa.

40 En diversas realizaciones, la administración intratecal comprende introducir la proteína de fusión en un ventrículo cerebral, el área lumbar o la cisterna magna.

45 En diversas realizaciones, la proteína de fusión se administra bimensualmente, mensualmente, trisemanalmente, bisemanalmente, semanalmente, a diario o a intervalos variables.

En diversas realizaciones, el tratamiento da como resultado la reducción de los niveles de glucosaminoglucano (GAG) en el tejido cerebral. Se contempla además que el tratamiento de como resultado una reducción de los gránulos de almacenamiento lisosómico en el tejido cerebral.

50 Breve descripción de los dibujos

Los dibujos tienen una finalidad únicamente ilustrativa, no limitante.

55 La figura 1 representa las secuencias de aminoácidos de una porción de una proteína de fusión terapéutica ejemplar que comprende (A) Naglu y (B) un péptido de IGF-II que comprende los restos 8-67 de IGF-II y que tiene una sustitución de aminoácidos en el resto 37, R37A (Arg37Ala).

60 La figura 2 representa las secuencias de nucleótidos de una porción de una proteína de fusión terapéutica ejemplar que comprende (A) Naglu y (B) un péptido de IGF-II que comprende los restos 8-67 de IGF-II y que tiene una sustitución de aminoácidos en el resto 37, R37A (Arg37Ala).

La figura 3 divulga secuencias espaciadoras ejemplares contempladas para su uso en la proteína de fusión terapéutica.

65

Definiciones

Mejorar: Como se usa en el presente documento, el término "mejorar" significa prevenir, reducir o paliar un estado o una mejora en el estado de un sujeto. La mejora incluye, pero no requiere, la recuperación completa o la prevención completa de una patología. En algunas realizaciones, la mejora incluye la reducción de los materiales acumulados dentro de los lisosomas de tejidos relevantes para la enfermedad.

Muteína de IGF-II resistente a furina: Como se usa en el presente documento, la expresión "muteína de IGF-II resistente a furina" se refiere a un péptido a base de IGF-II que contiene una secuencia de aminoácidos alterada que suprime al menos un sitio de escisión de la proteasa furina nativo o cambia una secuencia próxima o adyacente a un sitio de escisión de la proteasa furina nativo, de tal forma que se impide, inhibe, reduce o frena la escisión por furina en comparación con un péptido de IGF-II humano de tipo silvestre. Como se usa en el presente documento, una muteína de IGF-II resistente a furina también se refiere a una muteína de IGF-II que es resistente a la furina.

Sitio de escisión de la proteasa furina: Como se usa en el presente documento, la expresión "sitio de escisión de la proteasa furina" (también citado como "sitio de escisión de furina" o "secuencia de escisión de furina") se refiere a la secuencia de aminoácidos de un péptido o proteína que sirve como secuencia de reconocimiento para la escisión por proteasas enzimáticas mediante furina o proteasas similares a la furina. Típicamente, un sitio de escisión de la proteasa furina tiene una secuencia consenso Arg-X-X-Arg (SEQ ID NO: 6), X es cualquier aminoácido. El sitio de escisión se posiciona después del resto de arginina (Arg) carboxilo terminal en la secuencia. En algunas realizaciones, un sitio de escisión de furina puede tener una secuencia consenso Lys/Arg-X-X-X-Lys/Arg-Arg (SEQ ID NO: 7), X es cualquier aminoácido. El sitio de escisión se posiciona después del resto de arginina (Arg) carboxilo terminal en la secuencia.

Furina: Como se usa en el presente documento, el término "furina" se refiere a cualquier proteasa que pueda reconocer y escindir el sitio de escisión de la proteasa furina, como se ha definido en el presente documento, incluyendo furina o una proteasa similar a furina. La furina también se conoce como enzima de escisión de aminoácidos básicos emparejados (PACE). La furina pertenece a la familia de proproteína convertasa similar a subtilisina. El gen que codifica la furina se conocía como FUR (región cadena arriba de FES).

Células deficientes para furina: Como se usa en el presente documento, la expresión "células deficientes para furina" se refiere a cualquier célula cuya actividad de proteasa de furina se inhiba, reduzca o elimine. Las células deficientes para furina incluyen células tanto de mamífero como de no mamífero que no producen furina o producen una cantidad reducida de furina o una proteasa furina defectuosa.

Direccionamiento lisosómico independiente de glucosilación: Como se usa en el presente documento, la expresión "direccionamiento lisosómico independiente de glucosilación" (también citado como "GILT") se refiere al direccionamiento lisosómico que es independiente de manosa-6-fosfato.

Alfa-N-acetilglucosaminidasa humana: Como se usa en el presente documento, la expresión "alfa-N-acetilglucosaminidasa humana" (también citada como "Naglu") se refiere a una forma precursora (es decir, que contiene la secuencia nativa de péptido de señal de Naglu) o procesada (es decir, que carece de la secuencia nativa de péptido de señal de Naglu) de la forma de tipo silvestre de alfa-N-acetilglucosaminidasa humana o un fragmento funcional o variante de la misma, que es capaz de reducir los niveles de glucosaminoglucano (GAG) en los lisosomas de mamífero o que puede rescatar o mejorar uno o más síntomas de MPS IIIB (síndrome de Sanfilippo B). Como se usa en el presente documento, el término "funcional", en el sentido aplicado a Naglu, se refiere a una enzima Naglu que puede captarse por los lisosomas de mamífero y que tiene una actividad enzimática suficiente para reducir el material de almacenaje, es decir, glucosaminoglucano (GAG), en el lisosoma de mamíferos.

Muteína de IGF-II: Como se usa en el presente documento, la expresión "muteína de IGF-II" se refiere a un péptido a base de IGF-II que contiene una secuencia de aminoácidos alterada. Como se usa en el presente documento, la expresión "muteína de IGF-II resistente a furina" se refiere a un péptido a base de IGF-II que contiene una secuencia de aminoácidos alterada que suprime al menos un sitio de escisión de la proteasa furina nativo o cambia una secuencia próxima o adyacente a un sitio de escisión de la proteasa furina nativo, de tal forma que se impide, inhibe, reduce o frena la escisión por furina en comparación con un péptido de IGF-II humano de tipo silvestre. Como se usa en el presente documento, una muteína de IGF-II resistente a furina también se refiere a una muteína de IGF-II que es resistente a la furina.

Mejorar, aumentar o reducir: Como se usa en el presente documento, los términos "mejorar", "aumentar" o "reducir", o los equivalentes gramaticales, indican valores que son en relación con una medida basal, tal como una medida en el mismo individuo antes de iniciar el tratamiento descrito en el presente documento o una medida en un individuo de control (o múltiples individuos de control) en ausencia del tratamiento descrito en el presente documento. Un "individuo de control" es un individuo afectado por la misma forma de enfermedad de almacenamiento lisosómico (por ejemplo, MPS IIIB (síndrome de Sanfilippo B)) que el individuo que se está tratando, que tiene aproximadamente la misma edad que el individuo que se está tratando (para asegurarse de que sean comparables los estados de la enfermedad en el individuo tratado y en los individuos de control).

Individuo, sujeto, paciente: Como se usa en el presente documento, los términos "sujeto", "individuo" o "paciente" se refieren a un ser humano o a un sujeto mamífero no humano. El individuo (también citado como "paciente" o "sujeto") que se esté tratando es un individuo (feto, bebé, niño, adolescente o adulto humano) que padece una enfermedad de almacenamiento lisosómico, por ejemplo, MPS IIIB (síndrome de Sanfilippo B) (es decir, MPS IIIB de aparición en la infancia, la juventud o la edad adulta o de tipo grave/clásico o atenuado (síndrome de Sanfilippo B)) o que tiene el potencial de desarrollar una enfermedad de almacenamiento lisosómico (por ejemplo, MPS IIIB (síndrome de Sanfilippo B)).

Enfermedades de almacenamiento lisosómico: Como se usa en el presente documento, "enfermedades de almacenamiento lisosómico" se refiere a un grupo de trastornos genéticos que son el resultado de una deficiencia en al menos una de las enzimas (por ejemplo, hidrolasas ácidas) que son necesarias para degradar las macromoléculas en péptidos, aminoácidos, monosacáridos, ácidos nucleicos y ácidos grasos en los lisosomas. Como resultado, los individuos que padecen enfermedades de almacenamiento lisosómico tienen materiales acumulados en los lisosomas. Las enfermedades de almacenamiento lisosómico ejemplares se listan en la tabla 1.

Enzima lisosómica: Como se usa en el presente documento, la expresión "enzima lisosómica" se refiere a una enzima que es capaz de reducir los materiales acumulados en los lisosomas de mamífero o que pueden rescatar o mejorar uno o más síntomas de enfermedad de almacenamiento lisosómico. Las enzimas lisosómicas adecuadas para la invención incluyen enzimas lisosómicas tanto de tipo silvestre como modificadas y pueden producirse usando métodos recombinantes y sintéticos o purificarse de fuentes naturales. Las enzimas lisosómicas ejemplares se listan en la tabla 1.

Espaciador: Como se usa en el presente documento, el término "espaciador" (también citado como "enlazador") se refiere a una secuencia peptídica entre dos restos de proteína en una proteína de fusión. Normalmente, el espaciador se diseña para que sea flexible o para que interponga una estructura, tal como una alfa-hélice, entre dos restos de proteína. Un espaciador puede ser relativamente corto, tal como, por ejemplo, la secuencia Gly-Ala-Pro (GAP) (SEQ ID NO: 9), Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (GGGGS) (SEQ ID NO: 12), Gly-Gly-Gly-Gly-Ala (GGGGA) (SEQ ID NO: 60) o Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Pro (GGGGGP) (SEQ ID NO: 13) o puede ser más largo, tal como, por ejemplo, 10-25 aminoácidos de longitud, 25-50 aminoácidos de longitud o 35-55 aminoácidos de longitud. Las secuencias espaciadoras ejemplares se divulgan con más detalle en la descripción detallada.

Cantidad terapéuticamente eficaz: Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de una proteína de fusión terapéutica dirigida que confiere un efecto terapéutico al sujeto tratado, con una relación beneficio/riesgo razonable aplicada a cualquier tratamiento médico. El efecto terapéuticamente eficaz puede ser objetivo (es decir, medible mediante alguna prueba o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto proporciona una indicación de o percibe un efecto). En particular, la "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de una proteína de fusión o de una composición terapéutica eficaz para tratar, mejorar o prevenir una enfermedad o afección deseada o para mostrar un efecto terapéutico o preventivo detectable, tal como la mejora de los síntomas asociados con la enfermedad, la prevención o el retraso de la aparición de la enfermedad y/o también aminorar la gravedad o la frecuencia de los síntomas de la enfermedad. Una cantidad terapéuticamente eficaz se administra normalmente con una pauta posológica que puede comprender múltiples dosis unitarias. Para cualquier proteína de fusión terapéutica concreta, una cantidad terapéuticamente eficaz (y/o una dosis unitaria adecuada dentro de una pauta posológica eficaz) puede variar, por ejemplo, dependiendo de la vía de administración, en combinación con otros agentes farmacéuticos. Asimismo, la cantidad terapéuticamente eficaz específica (y/o la dosis unitaria) para cualquier paciente concreto puede depender de una serie de factores que incluyen el trastorno que se esté tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del agente farmacéutico concreto empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, estado de salud general, género y dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y/o la tasa de excreción o el metabolismo de la proteína de fusión específica empleada; la duración del tratamiento; y factores similares tal como se sabe bien en la práctica médica.

Tratamiento: Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" (también "tratar" o "tratando") se refiere a cualquier administración de una proteína de fusión o composición farmacéutica terapéutica que comprenda dicha proteína de fusión terapéutica que alivia, mejora, mitiga, inhibe, retrasa la aparición de, reduce la gravedad y/o reduce la incidencia de manera parcial o completa de uno o más síntomas de una enfermedad, trastorno y/o afección concreta. Dicho tratamiento puede ser de un sujeto que no muestra signos de la enfermedad, trastorno y/o afección relevante y/o para un sujeto que muestra únicamente signos tempranos de la enfermedad, trastorno y/o afección. Como alternativa o además, dicho tratamiento puede ser de un sujeto que muestra uno o más signos de la enfermedad, trastorno y/o afección relevante. Por ejemplo, el tratamiento puede referirse a la mejora del estado cardíaco (por ejemplo, aumento de los volúmenes diastólico final y/o sistólico final o reducción, mejora o prevención de la cardiomiopatía progresiva que normalmente se encuentra en, por ejemplo, la enfermedad de Pompe) o de la función pulmonar (por ejemplo, capacidad vital durante el llano frente a la capacidad basal y/o normalización de la desaturación de oxígeno durante el llanto); mejora en el neurodesarrollo y/o las capacidades motoras (por ejemplo, aumento en la puntuación de AIMS); reducción de los niveles de almacenamiento (por ejemplo, glucosaminoglucano (GAG)) en tejidos del individuo afectado por la enfermedad; o cualquier combinación de estos efectos. En algunas

realizaciones, el tratamiento incluye la mejora de la eliminación de glucosaminoglucano (GAG), en particular, una reducción o prevención de los síntomas neuronales asociados con la MPS IIIB (síndrome de Sanfilippo B).

- 5 Tal como se usa en la presente divulgación, los términos "alrededor de" y "aproximadamente" se usan como equivalentes. Cualquier numeral usado en la presente solicitud usado con o sin alrededor de/aproximadamente pretende abarcar cualquier fluctuación normal apreciada por un experto habitual en la materia relevante.

Descripción detallada de la invención

- 10 La presente invención proporciona métodos y composiciones mejoradas para dirigirse a enzimas lisosómicas basándose en la tecnología de direccionamiento lisosómico independiente de glucosilación (GILT). Entre otras cosas, la presente invención proporciona muteínas de IGF-II que son resistentes a la furina y/o que tienen una afinidad de unión reducida o disminuida por el receptor de insulina y/o tienen afinidad de unión reducida o disminuida por el receptor de IGF-I y proteínas de fusión terapéuticas dirigidas que contienen una muteína de IGF-II de la invención. La presente invención también proporciona métodos para producir y usar las mismas.

Diversos aspectos de la invención se describen en detalle en las secciones siguientes. Cada sección puede aplicarse a cualquier aspecto de la invención. En la presente solicitud, el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique otra cosa.

20 *Enzimas lisosómicas*

- 25 Una enzima lisosómica adecuada para la invención incluye cualquier enzima que sea capaz de reducir los materiales acumulados en los lisosomas de mamífero o que puedan rescatar o mejorar uno o más síntomas de una enfermedad de almacenamiento lisosómico. Las enzimas lisosómicas adecuadas incluyen enzimas lisosómicas tanto de tipo silvestre como modificadas y pueden producirse usando métodos recombinantes o sintéticos o purificarse a partir de fuentes naturales. Las enzimas lisosómicas ejemplares se listan en la tabla 1.

Tabla 1. Enfermedades de almacenamiento lisosómico y defectos enzimáticos asociados

A. Trastornos de la glucogenosis		
Nombre de la enfermedad	Defecto enzimático	Sustancia almacenada
Enfermedad de Pompe	α 1,4-glucosidasa ácida	Oligosacáridos de glucógeno unidos en α 1-4
B. Trastornos por glucolipidosis		
Nombre de la enfermedad	Defecto enzimático	Sustancia almacenada
Gangliosidosis de GM1	β -galactosidasa	Gangliósidos GM ₁
Enfermedad de Tay-Sachs	β -hexosaminidasa A	Gangliósido GM ₂
Gangliosidosis de GM2: Variante AB	Proteína activadora de GM ₂	Gangliósido GM ₂
Enfermedad de Sandhoff	β -hexosaminidasa A y B	Gangliósido GM ₂
Enfermedad de Fabry	α -galactosidasa A	Globósidos
Enfermedad de Gaucher	Glucocerebrosidasa	Glucosilceramida
Leucodistrofia metacromática	Arilsulfatasa A	Sulfatidas
Enfermedad de Krabbe	Galactosilceramidasa	Galactocerebrósido
Niemann-Pick, tipos A y B	Esfingomielinasa ácida	Esfingomielina
Niemann-Pick, tipo C	Defecto de esterificación del colesterol	Esfingomielina
Niemann-Pick, tipo D	Desconocido	Esfingomielina
Enfermedad de Farber	Ceramidasa ácida	Ceramida
Enfermedad de Wolman	Lipasa ácida	Ésteres de colesterol
C. Trastornos por mucopolisacáridos		
Nombre de la enfermedad	Defecto enzimático	Sustancia almacenada
C. Trastornos por mucopolisacáridos		
Síndrome de Hurler (MPS IH)	α -L-iduronidasa	Heparán y dermatán sulfatos
Síndrome de Scheie (MPS IS)	α -L-iduronidasa	Heparán y dermatán sulfatos
Hurler-Scheie (MPS IH/S)	α -L-iduronidasa	Heparán y dermatán sulfatos
Síndrome de Hunter (MPS II)	Iduronato sulfatasa	Heparán y dermatán sulfatos
Sanfilippo A (MPS IIIA)	Heparano N-sulfatasa	Heparán sulfato
Sanfilippo B (MPS IIIB)	α -N-acetilglucosaminidasa	Heparán sulfato
Sanfilippo C (MPS IIIC)	Acetil-CoA-glucosaminida acetiltransferasa	Heparán sulfato
Sanfilippo D (MPS IIID)	N-acetilglucosamina-6-sulfatasa	Heparán sulfato
Morquio A (MPS IVA)	Galactosamina-6-sulfatasa	Queratán sulfato
Morquio B (MPS IVB)	β -galactosidasa	Queratán sulfato
Maroteaux-Lamy (MPS VI)	Arilsulfatasa B	Dermatán sulfato
Síndrome de Sly (MPS VII)	β -glucuronidasa	

D. Trastornos de oligosacáridos/glicoproteínas		
Nombre de la enfermedad	Defecto enzimático	Sustancia almacenada
α -manosidosis	α -manosidasa	Manosa/oligosacáridos
β -manosidosis	β -manosidasa	Manosa/oligosacáridos
Fucosidosis	α -L-fucosidasa	Oligosacáridos de fucosilo
Aspartilglucosaminuria	N-aspartil- β -glucosaminidasa	Aspartilglucosamina asparaginas
Sialidosis (mucopolidosis I)	α -neuraminidasa	Oligosacáridos de sialilo
Galactosialidosis (síndrome de Goldberg)	Deficiencia de proteína protectora lisosómica	Oligosacáridos de sialilo
Enfermedad de Schindler	α -N-acetil-galactosaminidasa	
E. Trastornos del transporte de enzimas lisosómicas		
Nombre de la enfermedad	Defecto enzimático	Sustancia almacenada
Mucopolidosis II (enfermedad de la célula I)	N-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa	Heparán sulfato
Mucopolidosis III (pseudopolidistofia de Hurler)	Igual que ML II	
E. Trastornos del transporte de la membrana lisosómica		
Nombre de la enfermedad	Defecto enzimático	Sustancia almacenada
Cistinosis	Proteína de transporte de cistina	Cistina libre
Enfermedad de Salla	Proteína de transporte de ácido siálico	Ácido siálico libre y ácido glucurónico
Enfermedad por almacenamiento de ácido siálico infantil	Proteína de transporte de ácido siálico	Ácido siálico libre y ácido glucurónico
G. Otros		
Nombre de la enfermedad	Defecto enzimático	Sustancia almacenada
Enfermedad de Batten (lipofuscinosis ceroides neuronal juvenil)	Desconocido	Lipofuscinas
G. Otros		
Lipofuscinosis ceroides neuronal infantil	Palmitoil-proteína tioesterasa	Lipofuscinas
Lipofuscinosis ceroides neuronal infantil tardía	Tripeptidil peptidasa I	Lipofuscinas
Mucopolidosis IV	Desconocido	Gangliósidos y ácido hialurónico
Prosaposina	Saposinas A, B, C o D	

En algunas realizaciones, una enzima lisosómica contemplada en el presente documento incluye una secuencia de polipéptido que tiene un 50-100%, incluyendo un 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% y 100%, de identidad de secuencia respecto de la secuencia de polinucleótido de origen natural de una enzima humana mostrada en la tabla 1, mientras que sigue codificando una proteína que es funcional, es decir, capaz de reducir los materiales acumulados, por ejemplo, glucosaminoglucano (GAG), en lisosomas de mamífero o que puede rescatar o mejorar uno o más síntomas de una enfermedad de almacenamiento lisosómico.

El "porcentaje (%) de identidad de secuencia de aminoácidos" con respecto a las secuencias de enzima lisosómica se define como el porcentaje de restos de aminoácido en una secuencia candidata que son idénticos a los restos de aminoácido en la secuencia de enzima humana de origen natural, después de alinear las secuencias e introducir huecos, en caso necesario, para lograr el porcentaje máximo de identidad de secuencia y no considerar cualquier sustitución conservadora como parte de la identidad de secuencia. El alineamiento con el fin de determinar el porcentaje de identidad de secuencia de aminoácidos puede lograrse de varias maneras que se encuentran dentro de las capacidades de la técnica, por ejemplo, usando programas informáticos disponibles de manera pública, tales como los programas BLAST, ALIGN o Megalign (DNASTAR). Los expertos en la materia pueden determinar los parámetros adecuados para medir la alineación, incluyendo cualquier algoritmo necesario para lograr un alineamiento máximo a lo largo de la longitud completa de las secuencias que se estén comparando. Preferentemente, se usa el programa informático WU-BLAST-2 para determinar la identidad de secuencia de aminoácidos (Altschul et al., Methods in Enzymology 266, 460-480 (1996)). WU-BLAST-2 usa diversos parámetros de búsqueda, la mayoría de los cuales se configuran a los valores por defecto. Los parámetros ajustables se fijan con los siguientes valores: lapso de solapamiento=1, fracción de solapamiento=0,125, umbral de palabra (T)=11. La puntuación HSP (S) y los parámetros HSP S2 son valores dinámicos y los establece solo el programa, dependiendo de la composición de la secuencia particular, sin embargo, los valores mínimos pueden ajustarse y se fijan como se ha indicado anteriormente.

Alfa-N-acetilglucosaminidasa

La alfa-N-acetilglucosaminidasa, Naglu, se produce en forma de una molécula precursora que se procesa en una forma madura. Este proceso se produce generalmente eliminando el péptido de señal de 23 aminoácidos a medida que la proteína entra en el retículo endoplasmático. Típicamente, la forma precursora también se cita como precursor de longitud completa o proteína Naglu de longitud completa, que contiene 743 aminoácidos (SEQ ID NO: 1). Los 23 aminoácidos N-terminales se escinden a medida que la proteína precursora entra en el retículo endoplasmático, dando como resultado una forma madura o procesada. Por lo tanto, se contempla que normalmente no sean necesarios los 23 aminoácidos N-terminales para la actividad de la proteína Naglu. Las secuencias de aminoácidos de la forma madura y de la forma precursora de longitud completa de una proteína Naglu típica de tipo silvestre o de origen natural humana se muestran en la figura 1 y se exponen en la SEQ ID NO: 1. La secuencia de nucleótidos de la región codificante de Naglu humana se expone en la SEQ ID NO: 3. La secuencia de ARNm de Naglu humana se describe en el número de referencia de GenBank NM_000263. En diversas realizaciones, la Naglu es Naglu humana, con la secuencia de señal (aminoácidos 1-743) o sin ella (aminoácidos 24-743).

La Patente de los Estados Unidos n.º 6.255.096 describe que el peso molecular de alfa-N-acetilglucosaminidasa humana purificada (es decir, 82 kDa y 77 kDa) y de la alfa-N-acetilglucosaminidasa de mamífero recombinante producida en células CHO (es decir, 89 kDa y 79 kDa) es mayor que el peso molecular deducido del polipéptido de Naglu (es decir, 70 kDa), lo que sugiere que los polipéptidos purificados y recombinantes se modifican postraduccionalmente. Véase también Weber et al., Hum Mol Genet 5:771-777, 1996.

Mucopolisacaridosis II B (Síndrome de Sanfilippo B)

Una enfermedad de almacenamiento lisosómico ilustrativa es la mucopolisacaridosis II B (MPS IIIB), también conocida como síndrome de Sanfilippo de tipo B. La MPS IIIB, síndrome de Sanfilippo B, es un trastorno genético recesivo autosómico raro que se caracteriza por una deficiencia de la enzima alfa-N-acetil-glucosaminidasa (Naglu). En ausencia de esta enzima, los glucosaminoglucanos (GAG), por ejemplo, el GAG heparán sulfato y las moléculas de GAG parcialmente degradadas no pueden eliminarse del organismo y se acumulan en lisosomas de diversos tejidos, dando como resultado una disfunción somática progresiva ampliamente diseminada (Kakkis et al., N Engl J Med. 344(3):182-8, 2001). Se ha demostrado que los GAG se acumulan en lisosomas de neuronas y células gliales, con una menor acumulación fuera del cerebro.

Se han identificado cuatro formas distintas de MPS III, denominadas MPS IIIA, B, C y D. Cada una representa una deficiencia en una de las cuatro enzimas implicadas en la degradación del GAG, heparán sulfato (tabla 1). Todas las formas incluyen diversos grados de los mismos síntomas clínicos, incluyendo rasgos faciales toscos, hepatoesplenomegalia, opacidad corneal y deformidades esqueléticas. De manera más destacable, sin embargo, es la pérdida grave y progresiva de capacidades cognitivas, que está vinculada no solo a la acumulación de heparán sulfato en las neuronas, sino también a la consiguiente elevación de los gangliósidos GM2, GM3 y GD2 provocada por la acumulación primaria de GAG (Walkley et al., Ann N Y Acad Sci. 845:188-99, 1998).

Un rasgo clínico característico del síndrome de Sanfilippo B es la degeneración del sistema nervioso central (SNC), que da como resultado una pérdida o una incapacidad para alcanzar importantes etapas del desarrollo. El deterioro cognitivo progresivo culmina en demencia y mortalidad prematura. La enfermedad normalmente se manifiesta en niños pequeños y la esperanza de vida de un individuo afectado normalmente no supera el final de la adolescencia o principios de la veintena.

Las enfermedades MPS III tienen síntomas similares que normalmente se manifiestan en niños pequeños. Los niños afectados son aparentemente normales, aunque puede ser perceptible cierto dismorfismo facial leve. La rigidez articular, hirsutismo y el pelo grueso típicos de otras mucopolisacaridosis normalmente no aparecen hasta las etapas finales de la enfermedad. Tras un intervalo inicial sin síntomas, los pacientes presentan normalmente un declive a causa de problemas del desarrollo y/o de conducta, seguidos de un deterioro intelectual progresivo que da como resultado una demencia grave y una enfermedad motora progresiva. La adquisición del habla normalmente es lenta e incompleta. La enfermedad progresa hacia una alteración conductual progresiva que incluye rabietas, hiperactividad, destructividad, comportamiento agresivo, pica y alteraciones del sueño. Debido a que los niños afectados tienen una fuerza y movilidad muscular normal, las alteraciones conductuales son muy difíciles de controlar. En la fase final de la enfermedad, los niños se vuelven cada vez más inmóviles y letárgicos, a menudo necesitan sillas de ruedas y desarrollan dificultades para tragar y crisis epilépticas. La esperanza de vida de un niño afectado normalmente no supera el final de la adolescencia o el inicio de la veintena.

Una enzima alfa-N-acetilglucosaminidasa adecuada para tratar la MPS IIIB (síndrome de Sanfilippo B) incluye una alfa-N-acetilglucosaminidasa humana de tipo silvestre (SEQ ID NO: 1 o 3) o un fragmento funcional o una variante de secuencia de la misma que sigue pudiendo captarse en los lisosomas de mamíferos e hidrolizar enlaces alfa 1,4 en el resto terminal de N-acetil-D-glucosamina en los oligosacáridos lineales.

Puede medirse la eficacia del tratamiento de la MPS IIIB (síndrome de Sanfilippo B) usando proteínas de fusión terapéuticas dirigidas como se describen en el presente documento usando técnicas conocidas en la materia, así

como mediante análisis de biomarcadores lisosómicos y neuronales. Se han efectuado experimentos iniciales en animales con supresión génica de Naglu (véase Li et al., Proc Natl Acad Sci USA 96:14505-510, 1999). Los animales con supresión génica para Naglu presentan grandes cantidades de heparán sulfato en el hígado y riñón y una elevación de los gangliósidos en el cerebro.

Los ensayos incluyen el análisis de la actividad y la biodistribución de la enzima exógena, la reducción del almacenamiento de GAG en los lisosomas, en particular en células cerebrales y la activación de los astrocitos y la microglía. Los niveles de diversos biomarcadores lisosómicos o neuronales incluyen, pero sin limitación, proteína 1 de membrana asociada a lisosomas (LAMP1), glipicano, gangliósidos, colesterol, subunidad C de ATP sintasa mitocondrial (SCMAS), ubiquitina, P-GSK3b, beta amiloide y P-tau. También se lleva a cabo un análisis de supervivencia y conductual usando técnicas conocidas en el campo.

Los experimentos han demostrado que la proteína subunidad C de ATP sintasa mitocondrial (SCMAS) se acumula en los lisosomas de animales con MPS IIIB (Ryazantsev et al., Mol Genet Metab. 90(4): 393-401, 2007). También se ha demostrado que LAMP-1 y GM130 se encuentran elevadas en animales con MPS IIIB (Vitry et al., Am J Pathol. 177(6):2984-99, 2010).

En diversas realizaciones, el tratamiento de una enfermedad de almacenamiento lisosómico se refiere a una reducción del almacenamiento lisosómico (por ejemplo, de GAG) en diversos tejidos. En diversas realizaciones, el tratamiento se refiere a una reducción del almacenamiento lisosómico en tejidos diana cerebrales, neuronas de la médula espinal y/o tejidos diana periféricos. En determinadas realizaciones, el almacenamiento lisosómico se reduce en aproximadamente un 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100% o más en comparación con un control. En diversas realizaciones, el almacenamiento lisosómico se reduce al menos 1 vez, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 6 veces, 7 veces, 8 veces, 9 veces, 10 veces o más en comparación con un control.

En diversas realizaciones, el tratamiento se refiere a aumentar la actividad enzimática en diversos tejidos. En diversas realizaciones, el tratamiento se refiere a aumentar la actividad enzimática en tejidos diana cerebrales, neuronas de la médula espinal y/o tejidos diana periféricos. En diversas realizaciones, la actividad enzimática aumenta en aproximadamente un 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 200%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 1000% o más en comparación con un control. En diversas realizaciones, la actividad enzimática aumenta al menos 1 vez, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 6 veces, 7 veces, 8 veces, 9 veces, 10 veces o más en comparación con un control. En diversas realizaciones, la actividad enzimática aumentada es de al menos aproximadamente 10 nmol/h/mg, 20 nmol/h/mg, 40 nmol/h/mg, 50 nmol/h/mg, 60 nmol/h/mg, 70 nmol/h/mg, 80 nmol/h/mg, 90 nmol/h/mg, 100 nmol/h/mg, 150 nmol/h/mg, 200 nmol/h/mg, 250 nmol/h/mg, 300 nmol/h/mg, 350 nmol/h/mg, 400 nmol/h/mg, 450 nmol/h/mg, 500 nmol/h/mg, 550 nmol/h/mg, 600 nmol/h/mg o más. En diversas realizaciones, la enzima lisosómica es Naglu.

Terapia de reemplazo enzimático

La terapia de reemplazo enzimático (TRE) es una estrategia terapéutica para corregir una deficiencia enzimática infundiéndola la enzima ausente en el torrente sanguíneo. A medida que la sangre perfunde los tejidos del paciente, las células captan la enzima y la transportan al lisosoma, donde la enzima actúa eliminando material que se ha acumulado en los lisosomas debido a la deficiencia enzimática. Para que la terapia de reemplazo enzimático lisosómico sea eficaz, ha de administrarse la enzima terapéutica a los lisosomas en las células adecuadas donde se manifiesta el defecto de almacenamiento. Los agentes terapéuticos convencionales para el reemplazo enzimático lisosómico se suministran usando carbohidratos unidos de manera natural a la proteína para que se acople a receptores específicos sobre la superficie de las células diana. Un receptor, el receptor M6P independiente de cationes (CI-MPR), es particularmente útil para dirigir las enzimas lisosómicas de reemplazo debido a que CI-MPR está presente sobre la superficie de la mayoría de tipos celulares.

Las expresiones "receptor de manosa-6-fosfato independiente de cationes (CI-MPR)", "receptor de M6P/IGF-II", "receptor de CI-MPR/IGF-II", "receptor de IGF-II" o "receptor de IGF2", o las abreviaturas de las mismas, se usan de manera intercambiable en el presente documento, haciendo referencia al receptor celular que se une tanto a M6P como a IGF-II.

Terapia combinada para hacer al sujeto tolerante a la terapia de reemplazo enzimático

Se ha descubierto que durante la administración de agentes, tales como las proteínas recombinantes y otros agentes terapéuticos, un sujeto puede armar una respuesta inmunitaria contra estos agentes, dando lugar a la producción de anticuerpos que se unen a e interfieren con la actividad terapéutica, así como causar reacciones inmunológicas agudas o crónicas. Este problema es más significativo para proteínas terapéuticas, ya que las proteínas son antígenos complejos y en muchos casos, el sujeto es inmunológicamente virgen respecto de los antígenos. Por lo tanto, en ciertos aspectos de la presente invención, puede ser útil hacer que el sujeto que recibe la enzima terapéutica sea tolerante a la terapia de reemplazo enzimático. En este contexto, puede administrarse la terapia de reemplazo enzimático al sujeto en forma de una terapia combinada con un régimen para hacerle tolerante.

La Patente de los Estados Unidos 7.485.314 divulga el tratamiento de trastornos por almacenamiento lisosómico usando inducción de tolerancia inmunitaria. Brevemente, puede ser útil el uso de dicho régimen para hacer tolerante para evitar que el sujeto arme una respuesta inmunitaria contra la terapia de reemplazo enzimático y de este modo reducir o de otro modo hacer que sean ineficaces los potenciales efectos beneficiosos de la terapia de reemplazo enzimático.

En un método, la invención contempla reducir o prevenir una respuesta inmunitaria específica de antígeno clínicamente significativa contra una proteína de fusión terapéutica recombinante, por ejemplo, que comprende Naglu, usada para tratar un trastorno por almacenamiento lisosómico, por ejemplo, mucopolisacaridosis IIB (MPS IIIB o síndrome de Sanfilippo B), donde la proteína de fusión se administra por vía intratecal. El método emplea una pauta inicial de 30-60 días de un agente inmunosupresor de linfocitos T, tal como ciclosporina A (CsA) y un agente antiproliferativo, tal como, azatioprina (Aza), combinado con infusiones intratecales semanales de bajas dosis de la enzima, por ejemplo, Naglu. La normalmente fuerte respuesta de IgG a las infusiones semanales de enzima se reduce o previene en gran medida usando un régimen de 60 días de fármacos inmunosupresores, ciclosporina A (CsA) y azatioprina (Aza), combinado con infusiones semanales intratecales o intravenosas de bajas dosis de proteína de fusión que comprende la enzima. Usando dichos regímenes para aumentar la tolerancia, es posible hacer que el sujeto sea tolerante a dosis terapéuticas mayores de la proteína de fusión durante hasta 6 meses sin un aumento en el título de anticuerpo contra Naglu o de hecho, cualquier otra enzima que pudiera usarse para el reemplazo enzimático de una enfermedades de almacenamiento lisosómico. Dichos regímenes para aumentar la tolerancia se han descrito en la Patente de los Estados Unidos n.º 7.485.314.

Direccionamiento lisosómico independiente de glucosilación

Se desarrolló una tecnología de direccionamiento lisosómico independiente de glucosilación (por sus siglas en inglés, GILT, Glycosylation Independent Lysosomal Targeting) para dirigir las enzimas terapéuticas a los lisosomas. Específicamente, la tecnología GILT usa un marcador peptídico en lugar de M6P para acoplar el CI-MPR para el direccionamiento a lisosomas. Típicamente, un marcador de GILT es una proteína, péptido u otro resto que se une al CI-MPR de una manera independiente de manosa-6-fosfato. Ventajosamente, esta tecnología imita el mecanismo biológico normal para la captación de enzimas lisosómicas, aunque lo hace de una manera independiente de manosa-6-fosfato.

Un marcador de GILT preferido procede del factor de crecimiento insulínico II (IGF-II) humano. El IGF-II humano es un ligando de alta afinidad por el CI-MPR, que también se cita como receptor de IGF-II. La unión de enzimas terapéuticas marcadas para GILT al receptor de M6P/IGF-II dirige la proteína al lisosoma por la vía endocítica. Este método tiene numerosas ventajas frente a métodos que emplean glucosilación, incluyendo simplicidad y economía de costes, debido a que una vez que se aísla la proteína, no es necesario hacer modificaciones adicionales.

Puede encontrarse una descripción detallada de la tecnología GILT y del marcador de GILT en las Publicaciones de los Estados Unidos n.º 20030082176, 20040006008, 20040005309 y 20050281805, cuyas enseñanzas se incorporan al presente documento por referencia en su totalidad.

Marcador para GILT resistente a furina

Durante el transcurso del desarrollo de enzimas lisosómicas marcadas para GILT para tratar enfermedades de almacenamiento lisosómico, se ha evidenciado que el marcador para GILT derivado de IGF-II puede someterse a escisión proteolítica mediante furina durante la producción en células de mamífero (véase la sección de ejemplos). La proteasa furina normalmente reconoce y escinde un sitio de escisión que tiene una secuencia consenso Arg-X-X-Arg (SEQ ID NO: 6), X es cualquier aminoácido. El sitio de escisión se posiciona después del resto de arginina (Arg) carboxilo terminal en la secuencia. En algunas realizaciones, un sitio de escisión de furina tiene un secuencia consenso Lys/Arg-X-X-X-Lys/Arg-Arg (SEQ ID NO: 7), X es cualquier aminoácido. El sitio de escisión se posiciona después del resto de arginina (Arg) carboxilo terminal en la secuencia. Como se usa en el presente documento, el término "furina" se refiere a cualquier proteasa que pueda reconocer y escindir el sitio de escisión de la proteasa furina, como se ha definido en el presente documento, incluyendo furina o una proteasa similar a furina. La furina también se conoce como enzima escisora de aminoácidos básicos emparejados (por sus siglas en inglés, PACE, paired basic amino acid cleaving enzyme). La furina pertenece a la familia de proproteína convertasa similar a subtilisina que incluye PC3, una proteasa responsable de la maduración de la proinsulina en células de islote pancreáticas. El gen que codifica la furina se conocía como FUR (región cadena arriba de FES).

A continuación se muestra la secuencia peptídica de IGF-II humano maduro.

AYRPSETLCGGELVDTLQFVCGDRGFYFSRPAS**RVSR↑RSR↑**GIVEECCFRS

CDLALLETYC ATPAKSE (SEQ ID NO: 5)

Tal como se puede observar, el IGF-II humano maduro contiene dos sitios de escisión de furina solapantes potenciales entre los restos 34-40 (en negrita y subrayados). Las flechas se insertan en dos posiciones de escisión por furina potenciales.

Los marcadores para GILT modificados que son resistentes a la escisión por furina y que aún mantienen la capacidad para unirse al CI-MPR de una manera independiente de manosa-6-fosfato se divulgan en el documento US 20110223147. Específicamente, pueden diseñarse marcadores para GILT resistentes a furina mutando la secuencia de aminoácidos en uno o más sitios de escisión de furina, de tal forma que la mutación suprime al menos un sitio de escisión de furina. Por lo tanto, en algunas realizaciones, un marcador para GILT resistente a furina es una muteína de IGF-II resistente a furina que contiene una mutación que suprime al menos un sitio de escisión de la proteasa furina o cambia una secuencia adyacente al sitio de escisión de la proteasa furina, de tal forma que se impide, inhibe, reduce o frena la escisión por furina en comparación con un péptido de IGF-II de tipo silvestre (por ejemplo, IGF-II maduro humano de tipo silvestre). Típicamente, una mutación adecuada no tiene impacto en la capacidad del marcador para GILT resistente a furina para unirse al receptor de manosa-6-fosfato independiente de cationes. En particular, una muteína de IGF-II resistente a furina adecuada para la invención se une al receptor de manosa-6-fosfato independiente de cationes de una manera independiente de manosa-6-fosfato con una constante de disociación de 10^{-7} M o menor (por ejemplo, 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} , 10^{-11} o menor) a pH 7,4. En algunas realizaciones, una muteína de IGF-II resistente a furina contiene una mutación dentro de una región correspondiente a los aminoácidos 30-40 (por ejemplo, 30-40, 31-40, 32-40, 33-40, 34-40, 30-39, 31-39, 32-39, 34-37, 33-39, 34-39, 35-39, 36-39, 37-40) de IGF-II humano maduro. En algunas realizaciones, una mutación adecuada suprime al menos un sitio de escisión de la proteasa furina. Una mutación puede ser sustituciones, eliminaciones o inserciones de aminoácidos. Por ejemplo, puede sustituirse un aminoácido cualquiera dentro de la región correspondiente a los restos 30-40 (por ejemplo, 30-40, 31-40, 32-40, 33-40, 34-40, 30-39, 31-39, 32-39, 34-37, 33-39, 34-39, 35-39, 36-39, 37-40) de la SEQ ID NO: 5 por cualquier otro aminoácido o eliminarse. Por ejemplo, las sustituciones en la posición 34 pueden afectar al reconocimiento de furina del primer sitio de escisión. La inserción de uno o más aminoácidos adicionales dentro de cada sitio de reconocimiento puede suprimir uno o ambos sitios de escisión de furina. La eliminación de uno o más de los restos en las posiciones degeneradas también puede suprimir ambos sitios de escisión por furina.

En diversas realizaciones, una muteína de IGF-II resistente a furina contiene sustituciones de aminoácidos correspondientes a Arg37 o Arg40 de IGF-II humano maduro. En algunas realizaciones, una muteína de IGF-II resistente a furina contiene una sustitución a Lys o Ala en las posiciones Arg37 o Arg40. Son posibles otras sustituciones, incluyendo combinaciones de mutaciones a Lys y/o Ala en ambas posiciones 37 y 40 o sustituciones por aminoácidos distintos de Lys o Ala.

En diversas realizaciones, una muteína de IGF-II adecuada para su uso en el presente documento puede contener mutaciones adicionales. Por ejemplo, puede cambiarse hasta un 30% o más de los restos de la SEQ ID NO: 1 (por ejemplo, puede cambiarse hasta un 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30% o más de los restos). Por lo tanto, una muteína de IGF-II adecuada para su uso en el presente documento puede tener una secuencia de aminoácidos al menos un 70%, incluyendo al menos un 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o más idéntica a IGF-II humano maduro.

En diversas realizaciones, una muteína de IGF-II adecuada para su uso en el presente documento se dirige específicamente al CI-MPR. Son particularmente útiles las mutaciones en el polipéptido de IGF-II que dan como resultado una proteína que se une al CI-MPR con alta afinidad (por ejemplo, con una constante de disociación de 10^{-7} M o menos a pH 7,4) mientras que se unen a otros receptores a los que se sabe que IGF-II se une con una afinidad reducida en relación con IGF-II nativo. Por ejemplo, puede modificarse una muteína de IGF-II resistente a furina adecuada para la invención para que tenga afinidad de unión reducida por el receptor de IGF-I en relación con la afinidad de IGF-II humano de origen natural por el receptor de IGF-I. Por ejemplo, la sustitución de los restos de IGF-II Tyr 27 por Leu, Leu 43 por Val o Ser 26 por Phe reduce la afinidad del IGF-II por el receptor de IGF-I en 94, 56 y 4 veces, respectivamente (Torres et al. (1995) J. Mol. Biol. 248(2):385-401). La eliminación de los restos 1-7 de IGF-II humano dio como resultado una reducción de 30 veces en la afinidad por el receptor de IGF-I humano y un aumento concomitante de 12 veces en la afinidad por el receptor de IGF-II de rata (Hashimoto et al. (1995) J. Biol. Chem. 270(30):18013-8). La estructura de RMN de IGF-II muestra que Thr-7 está ubicado próximo a los restos Phe-48 y Ser-50, así como próximo al puente disulfuro en Cys-9-Cys-47. Se cree que la interacción de Thr-7 con estos restos puede estabilizar el hexapéptido N-terminal flexible necesario para la unión al receptor de IGF-I (Terasawa et al. (1994) EMBO J. 13(23):5590-7). Al mismo tiempo, esta interacción puede modular la unión al receptor de IGF-II. El truncamiento del extremo C-terminal de IGF-II (restos 62-67) también parece reducir la afinidad de IGF-II por el receptor de IGF-I en 5 veces (Roth et al. (1991) Biochem. Biophys. Res. Commun. 181(2):907-14).

Las superficies de unión por los receptores de IGF-I y de M6P independiente de cationes se encuentran en caras separadas de IGF-II. Basándose en datos estructurales y de mutación, pueden construirse dominios de unión a M6P independiente de cationes que sean sustancialmente más pequeños que IGF-II humano. Por ejemplo, pueden eliminarse o reemplazarse los aminoácidos amino-terminales (por ejemplo, 1-7 o 2-7) y/o los restos carboxilo-

terminales 62-67. Adicionalmente, pueden eliminarse o reemplazarse igualmente los aminoácidos 29-40 sin alterar el plegamiento del resto del polipéptido o la unión al receptor de M6P independiente de cationes. Por lo tanto, puede construirse un resto de direccionamiento que incluye los aminoácidos 8-28 y 41-61. Estas series de aminoácidos quizá podrían unirse directamente o separarse por un enlazador. Como alternativa, pueden proporcionarse los aminoácidos 8-28 y 41-61 en cadenas polipeptídicas separadas. Los dominios comparables de insulina, que es homóloga a IGF-II y tiene una estructura terciaria estrechamente relacionada con la estructura de IGF-II, tienen suficiente información estructural para permitir un replegamiento adecuado en la estructura terciaria adecuada, incluso cuando están presentes en cadenas polipeptídicas separadas (Wang et al. (1991) Trends Biochem. Sci. 279-281). Por lo tanto, por ejemplo, pueden fusionarse a una enzima lisosómica los aminoácidos 8-28 o una variante de sustitución conservativa de los mismos; la proteína de fusión resultante puede mezclarse con los aminoácidos 41-61 o una variante de sustitución conservativa de los mismos y administrarse a un paciente.

También puede modificarse IGF-II para minimizar la unión a proteínas séricas de unión a IGF (Baxter (2000) Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 278(6):967-76) para evitar el secuestro de construcciones de IGF-II/GILT. Una serie de estudios han localizado restos en IGF-II necesarios para la unión a proteínas de unión a IGF. Pueden explorarse construcciones con mutaciones en estos restos respecto de la conservación de la unión de alta afinidad al receptor M6P/IGF-II y respecto de su afinidad reducida por las proteínas de unión a IGF. Por ejemplo, se ha comunicado que el reemplazo de Phe-26 de IGF-II por Ser reduce la afinidad de IGF-II por IGFBP-1 y -6 sin efecto en la unión al receptor de M6P/IGF-II (Bach et al. (1993) J. Biol. Chem. 268(13):9246-54). También pueden ser ventajosas otras sustituciones, tales como Glu-9 por Lys. Las mutaciones análogas, por separado o en combinación, en una región de IGF-I que está altamente conservada con IGF-II dan como resultado grandes reducciones en la unión a IGF-BP (Magee et al. (1999) Biochemistry 38(48):15863-70).

Una estrategia alternativa es identificar regiones mínimas de IGF-II que puedan unirse con alta afinidad al receptor de M6P/IGF-II. Los restos que se han visto implicados en la unión de IGF-II al receptor de M6P/IGF-II se agrupan principalmente en una cara del IGF-II (Terasawa et al. (1994) EMBO J. 13(23):5590-7). Aunque normalmente se mantiene la estructura terciaria de IGF-II mediante tres enlaces disulfuro intramoleculares, puede diseñarse un péptido que incorpore la secuencia de aminoácidos en la superficie de unión al receptor de M6P/IGF-II de IGF-II para que se pliegue correctamente y tenga actividad de unión. Dicho péptido de unión mínimo es un dominio de direccionamiento lisosómico altamente preferido. Por ejemplo, un dominio de direccionamiento lisosómico preferido consta de los aminoácidos 8-67 de IGF-II humano. También son dominios de direccionamiento lisosómico deseables los péptidos diseñados, basados en la región alrededor de los aminoácidos 48-55, que se une al receptor de M6P/IGF-II. Como alternativa, puede explorarse una biblioteca aleatoria de péptidos respecto de su capacidad de unión al receptor de M6P/IGF-II ya sea mediante un ensayo de dos híbridos de levadura o mediante un ensayo de tipo presentación en fagos.

Afinidad de unión al receptor de insulina

Muchas muteínas de IGF-II, incluyendo muteínas de IGF-II resistentes a furina, descritas en el presente documento tienen una afinidad de unión al receptor de insulina reducida o disminuida. Por lo tanto, en algunas realizaciones, un marcador peptídico adecuado para la invención tiene una afinidad de unión al receptor de insulina reducida o disminuida en relación con la afinidad de IGF-II humano de origen natural por el receptor de insulina. En algunas realizaciones, los marcadores peptídicos con afinidad de unión al receptor de insulina reducida o disminuida adecuados para la invención incluyen marcadores peptídicos que tienen una afinidad de unión por el receptor de insulina que es más de 1,5 veces, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 6 veces, 7 veces, 8 veces, 9 veces, 10 veces, 12 veces, 14 veces, 16 veces, 18 veces, 20 veces, 30 veces, 40fold, 50 veces, 60 veces, 70 veces, 80 veces, 90 veces o 100 veces menor que la de IGF-II humano maduro de tipo silvestre. La afinidad de unión al receptor de insulina puede medirse usando diversos ensayos *in vitro* e *in vivo* conocidos en la técnica. En la sección de ejemplos se describen ensayos de unión ejemplares.

Mutagénesis

Pueden prepararse muteínas de IGF-II introduciendo cambios de nucleótidos adecuados en el ADN de IGF-II o mediante síntesis del polipéptido de IGF-II deseado. Pueden efectuarse variaciones en la secuencia de IGF-II, por ejemplo, usando cualquiera de las técnicas y guías para mutaciones conservativas y no conservativas expuestas, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos n.º 5.364.934. Las variaciones pueden ser una sustitución, eliminación o inserción de uno o más codones que codifican IGF-II que da como resultado un cambio en la secuencia de aminoácidos de IGF-II en comparación con una secuencia de origen natural de IGF-II humano maduro. Las sustituciones de aminoácidos pueden ser el resultado de reemplazar un aminoácido por otro aminoácido que tenga propiedades estructurales y/o químicas similares, tal como el reemplazo de una leucina por una serina, es decir, reemplazos conservativos de aminoácidos. Las sustituciones de aminoácidos también pueden ser el resultado de reemplazar un aminoácido por otro aminoácido que tenga propiedades estructurales y/o químicas disímiles, es decir, reemplazos no conservativos de aminoácidos. Las inserciones o eliminaciones pueden encontrarse opcionalmente en el intervalo de 1 a 5 aminoácidos. La variación permitida puede determinarse mediante la producción sistemática de inserciones, eliminaciones o sustituciones de aminoácidos en la secuencia y probando las

variantes resultantes respecto de su actividad en los ensayos *in vivo* o *in vitro* conocidos en la técnica (tales como ensayos de unión al CI-MPR o ensayos de escisión por furina).

También puede emplearse análisis de aminoácidos de barrido para identificar uno o más aminoácidos a lo largo de una secuencia contigua. Entre los aminoácidos de barrido preferidos se encuentran aminoácidos neutros relativamente pequeños. Dichos aminoácidos incluyen alanina, glicina, serina y cisteína. La alanina es normalmente un aminoácido de barrido preferido dentro de este grupo debido a que elimina la cadena lateral más allá del carbono beta y tiene menos probabilidades de alterar la conformación de cadena principal de la variante. También se prefiere típicamente la alanina debido a que es el aminoácido más común. Además, con frecuencia se encuentra en posiciones tanto enterradas como expuestas [Creighton, *The Proteins*, (W. H. Freeman & Co., N.Y.); Chothia, *J. Mol. Biol.*, 150:1 (1976)]. En caso de que la sustitución por alanina no proporcione cantidades suficientes de variante, puede usarse un aminoácido isotérico.

Las variaciones pueden efectuarse usando métodos conocidos en la técnica, tal como mutagénesis mediada por oligonucleótidos (de sitio dirigido), barrido de alanina y mutagénesis por PCR. La mutagénesis de sitio dirigido [Carter et al., *Nucl. Acids Res.*, 13:4331 (1986); Zoller et al., *Nucl. Acids Res.*, 10:6487 (1987)], la mutagénesis de casete [Wells et al., *Gene*, 34:315 (1985)], la mutagénesis por selección de restricción [Wells et al., *Philos. Trans. R. Soc. London SerA*, 317:415 (1986)] u otras técnicas conocidas pueden llevarse a cabo en el ADN clonado para producir muteínas de IGF-II.

Espaciador

Puede fusionarse un marcador de GILT al extremo N-terminal o C-terminal de una enzima lisosómica. El marcador de GILT puede fusionarse directamente a la enzima lisosómica o puede estar separado de la enzima lisosómica por un enlazador o un espaciador. Normalmente, un enlazador o espaciador de aminoácidos se diseña para que sea rígido, flexible o para que interponga una estructura, tal como una alfa-hélice, entre dos restos de proteína. Un enlazador o espaciador puede ser relativamente corto, tal como, por ejemplo, la secuencia Gly-Ala-Pro (GAP) (SEQ ID NO: 9), Gly-Gly-Gly-Gly-Ala (GGGGA) (SEQ ID NO: 60) o Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (GGGGS) (SEQ ID NO: 12) o puede ser más largo, tal como, por ejemplo, 10-25 aminoácidos de longitud, 25-50 aminoácidos de longitud o 35-55 aminoácidos de longitud. Debe seleccionarse cuidadosamente el sitio de una unión de fusión para promover el plegamiento adecuado y la actividad de ambos compañeros de fusión y para prevenir la separación prematura de un marcador peptídico de la enzima lisosómica, por ejemplo, alfa-N-acetilglucosaminidasa.

En diversas realizaciones, el péptido espaciador comprende la secuencia de aminoácidos GGGPS (SEQ ID NO: 14) y opcionalmente, comprende además GGGGS (SEQ ID NO: 12).

En diversas realizaciones, el péptido espaciador comprende la secuencia de aminoácidos GGGGS (SEQ ID NO: 12). En diversas realizaciones, el péptido espaciador comprende la secuencia de aminoácidos GGGPS (SEQ ID NO: 14).

En diversas realizaciones, el péptido espaciador comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en: (GGGGS)_n (SEQ ID NO: 12, 56, 58, 91-94), (GGGGS)_n-GGGPS (SEQ ID NO: 36, 95-100); en donde n es 1 a 7. En diversas realizaciones, n es 1 a 4.

En diversas realizaciones, el espaciador se selecciona entre el grupo que consiste en GGGGS (SEQ ID NO: 12), GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGPS (SEQ ID NO: 36), GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 56) y GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 58),

En diversas realizaciones, el espaciador es GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGPS (SEQ ID NO: 36),

Se han descrito detalladamente construcciones adicionales de proteínas alfa-N-acetilglucosaminidasa marcada para GILT que pueden usarse en los métodos y composiciones de la presente invención en las Publicaciones de los Estados Unidos n.º 20050244400 y 20050281805.

Células

De acuerdo con la presente invención, puede usarse cualquier célula o tipo celular de mamífero susceptible al cultivo celular y a la expresión de polipéptidos, tal como, por ejemplo, células de riñón embrionario humano (HEK) 293, de ovario de hámster chino (CHO), de riñón de mono (COS), HT1080, C10, HeLa, de riñón de cría de hámster (BHK), 3T3, C127, CV-1, HaK, NS/0 y L-929. Los ejemplos no limitantes de células de mamífero que pueden usarse de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, la línea de mieloma de ratón BALB/c (NS0/1, ECACC n.º: 85110503); retinoblastos humanos (PER.C6 (CruCell, Leiden, Países Bajos)); línea CV1 de riñón de mono transformada por SV40 (células COS-7, ATCC CRL 1651); la línea de riñón embrionario humano (293 o células 293 subclonadas para su crecimiento en cultivo en suspensión, Graham et al., *J. Gen Virol.*, 36:59 (1977)); células de riñón de cría de hámster (BHK, ATCC CCL 10); células de ovario de hámster chino +/-DHFR (CHO, Urlaub y Chasin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77:4216 (1980)); células de Sertoli de ratón (TM4, Mather, *Biol. Reprod.*, 23:243-251 (1980)); células de riñón de mono (CV1, ATCC CCL 70); células de riñón de mono verde africano (VERO-76, ATCC

CRL-1 587); células de carcinoma de cuello de útero humano (HeLa, ATCC CCL 2); células de riñón canino (MDCK, ATCC CCL 34); células de hígado de rata búfalo (BRL 3A, ATCC CRL 1442); células de pulmón humano (W138, ATCC CCL 75); células de hígado humano (Hep G2, HB 8065); tumor de mama de ratón (MMT 060562, ATCC CCL51); células TRI (Mather et al., *Annals N.Y. Acad. Sci.*, 383:44-68 (1982)); células MCR 5; células FS4; y una línea de hepatoma humano (Hep G2). En algunas realizaciones, la proteína de fusión de la presente invención se produce a partir de líneas celulares de CHO.

La proteína de fusión de la invención también puede expresarse en una serie de células hospedadoras no de mamífero, tales como, por ejemplo, insectos (por ejemplo, Sf-9, Sf-21, Hi5), plantas (por ejemplo, leguminosas, cereales o tabaco), levadura (por ejemplo, *S. cerevisiae*, *P. pastoris*), procariotas (por ejemplo, *E. coli*, *B. subtilis* y otros *Bacillus* spp., *Pseudomonas* spp., *Streptomyces* spp) u hongos.

En algunas realizaciones, puede producirse una proteína de fusión con o sin un marcador para GILT resistente a furina en células deficientes para furina. Como se usa en el presente documento, la expresión "células deficientes para furina" se refiere a cualquier célula cuya actividad de proteasa de furina se inhiba, reduzca o elimine. Las células deficientes para furina incluyen células tanto de mamífero como de no mamífero que no producen furina o que producen una cantidad reducida o defectuosa de la proteasa furina. Se conocen y encuentran disponibles para los expertos en la materia células deficientes para furina ejemplares, incluyendo, pero sin limitación, células FD11 (Gordon et al (1997) *Infection and Immunity* 65(8):3370 3375), y las células mutantes descritas en Moehring y Moehring (1983) *Infection and Immunity* 41(3):998 1009. Como alternativa, puede obtenerse una célula deficiente para furina exponiendo a las células de mamífero y de no mamífero anteriores a tratamiento de mutagénesis, por ejemplo, irradiación, bromuro de etidio, uridina bromada (BrdU) y otros, preferentemente mutagénesis química y más preferentemente, mutagénesis por sulfonato de etil metano, recuperando las células que sobreviven al tratamiento y seleccionando aquellas células que se observe que son resistentes a la toxicidad de la endotoxina A de *Pseudomonas* (véase Moehring y Moehring (1983) *Infection and Immunity* 41(3):998 1009).

En diversas realizaciones, se contempla que algunas de las proteínas terapéuticas dirigidas que comprenden un espaciador como se describe en el presente documento puedan mostrar expresión aumentada de proteína activa cuando se expresan de manera recombinante en comparación con las proteínas terapéuticas dirigidas que comprenden un péptido espaciador diferente. En diversas realizaciones, también se contempla que las proteínas terapéuticas dirigidas descritas en el presente documento puedan tener una actividad aumentada en comparación con otras proteínas terapéuticas dirigidas del presente documento. Se contempla el uso para experimentación adicional de aquellas proteínas terapéuticas dirigidas que muestren una expresión aumentada de proteína activa y/o que tengan una actividad aumentada en comparación con otras proteínas terapéuticas dirigidas que comprenden un péptido espaciador diferente.

Administración de proteínas terapéuticas

De acuerdo con la invención, normalmente se administra al individuo una proteína terapéutica de la invención sola o en composiciones o medicamentos que comprenden la proteína terapéutica (por ejemplo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad), como se describe en el presente documento. Las composiciones pueden formularse con un vehículo o excipiente fisiológicamente aceptable para preparar una composición farmacéutica. El vehículo y la composición pueden ser estériles. La formulación ha de ser adecuada para el modo de administración.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, pero sin limitación, agua, soluciones salinas (por ejemplo, NaCl), solución salina, solución salina tamponada, alcoholes, glicerol, etanol, goma arábiga, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, carbohidratos tales como lactosa, amilosa o almidón, azúcares, tales como manitol, sacarosa u otros, dextrosa, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, aceite esencial, ésteres de ácidos grasos, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, etc., así como combinaciones de los mismos. Si se desea, pueden mezclarse las preparaciones farmacéuticas con agentes auxiliares (por ejemplo, lubricantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, sustancias colorantes, saborizantes y/o aromáticas y similares) que no reaccionan de manera perjudicial con los compuestos activos o interfieren con su actividad. En una realización preferida, se usa un vehículo hidrosoluble adecuado para administración intravenosa.

La composición o medicamento, si se desea, también puede contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tamponadores del pH. La composición puede ser una solución líquida, suspensión, emulsión, comprimido, píldora, cápsula, formulación de liberación sostenida o un polvo. La composición también puede formularse en forma de un supositorio, con aglutinantes y vehículos convencionales, tales como triglicéridos. La formulación oral puede incluir vehículos convencionales, tales como grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio, etc.

La composición o medicamento puede formularse de acuerdo con procedimientos rutinarios en forma de una composición farmacéutica adaptada para su administración a seres humanos. Por ejemplo, en una realización preferida, una composición para administración intravenosa es normalmente una solución en tampón acuoso

isotónico estéril. Cuando sea necesario, la composición también puede incluir un agente solubilizante y un anestésico local para aliviar el dolor en el sitio de la inyección. En general, los ingredientes se suministran tanto por separado o se mezclan conjuntamente en forma de dosis unitaria, por ejemplo, como un polvo liofilizado seco o concentrado exento de agua en un recipiente herméticamente cerrado tal como una ampolla o sobrecillo que indica la cantidad de principio activo. Cuando la composición se va a administrar por infusión, puede dispensarse con una botella para infusión que contiene agua de grado farmacéutico estéril, suero salino o dextrosa/agua. Cuando la composición se administra por inyección, puede proporcionarse una ampolla de agua estéril para inyección o suero salino de tal forma que puedan mezclarse los ingredientes antes de la administración.

La proteína terapéutica puede formularse en sus formas neutras o de sal. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas con grupos amino libres, tales como aquellos procedentes de los ácidos clorhídrico, fosfórico, acético, oxálico, tartárico, etc. y aquellas formadas con grupos carboxilo libres, tales como los derivados de los hidróxidos de sodio, potasio, amonio, calcio y férricos, isopropilamina, trietilamina, 2-etilamino etanol, histidina, procaína, etc.

Una proteína terapéutica (o una composición o medicamento que contiene una proteína terapéutica) se administra por cualquier vía adecuada. En diversas realizaciones, una proteína terapéutica se administra por vía intravenosa. En otras realizaciones, una proteína terapéutica se administra por administración directa a un tejido diana, tal como el corazón o un músculo (por ejemplo, intramuscular) o al sistema nervioso (por ejemplo, inyección directa en el cerebro; por vía intraventricular; por vía intratecal). En diversas realizaciones, una proteína terapéutica se administra por vía intratecal. Como alternativa, una proteína terapéutica (o una composición o medicamento que contiene una proteína terapéutica) puede administrarse por vía parenteral, transdérmica o transmucosa (por ejemplo, por vía oral o nasal). Se puede usar de manera concurrente más de una vía, si se desea, por ejemplo, se administra una proteína terapéutica por vía intravenosa e intratecal. La administración intravenosa e intratecal concurrente no es necesariamente simultánea, pero puede ser secuencial.

Una proteína terapéutica (o una composición o medicamento que contiene una proteína terapéutica) puede administrarse sola o junto con otros agentes, tales como antihistamínicos (por ejemplo, difenhidramina) o inmunosupresores u otros agentes inmunoterapéuticos que contrarrestan los anticuerpos anti-enzima lisosómica marcada para GILT. La expresión "junto con" indica que el agente se administra antes de, aproximadamente al mismo tiempo que o después de la proteína terapéutica (o una composición o medicamento que contiene la proteína terapéutica). Por ejemplo, puede mezclarse el agente en una composición que contiene la proteína terapéutica y de este modo se administra de manera contemporánea con la proteína terapéutica; como alternativa, el agente puede administrarse de manera contemporánea, sin mezclar (por ejemplo, mediante infusión intravenosa en Y del agente en la vía intravenosa por la que también se administra la proteína terapéutica, o viceversa). En otro ejemplo, el agente puede administrarse por separado (por ejemplo, sin mezclar), pero en un espacio corto de tiempo (por ejemplo, menos de 24 horas) desde la administración de la proteína terapéutica.

La proteína terapéutica (o la composición o medicamento que contiene la proteína terapéutica) se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz (es decir, una cantidad de dosis que, cuando se administra a intervalos regulares, es suficiente para tratar la enfermedad, tal como la mejora de los síntomas asociados con la enfermedad, la prevención o el retraso de la aparición de la enfermedad y/o también aminorar la gravedad o la frecuencia de los síntomas de la enfermedad, como se ha descrito anteriormente). La dosis que será terapéuticamente eficaz para el tratamiento de la enfermedad dependerá de la naturaleza y el alcance de los efectos de la enfermedad y puede determinarse mediante técnicas clínicas convencionales. Además, se pueden utilizar de manera opcional ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar los intervalos de dosificación óptimos usando métodos conocidos en la técnica. La dosis precisa que se empleará también dependerá de la vía de administración y de la gravedad de la enfermedad y debe decidirse de acuerdo con el criterio de un médico experto y según las circunstancias de cada paciente. Las dosis eficaces se pueden extrapolar a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de ensayo de modelos *in vitro* o animales. La cantidad de dosis terapéuticamente eficaz puede ser de, por ejemplo, aproximadamente 0,1-1 mg/kg, aproximadamente 1-5 mg/kg, aproximadamente 2,5-20 mg/kg, aproximadamente 5-20 mg/kg, aproximadamente 20-50 mg/kg o aproximadamente 20-100 mg/kg o aproximadamente 50-200 mg/kg o de aproximadamente 2,5 a 20 mg/kg de peso corporal. Puede variarse con el paso del tiempo la dosis eficaz para un individuo particular (por ejemplo, aumentarse o reducirse), dependiendo de las necesidades del individuo. Por ejemplo, en los momentos de enfermedad o estrés físico o en caso de que empeoren los síntomas de la enfermedad, puede aumentarse la cantidad de dosis.

La cantidad terapéuticamente eficaz de la proteína terapéutica (o la composición o medicamento que contiene la proteína terapéutica) se administra a intervalos regulares, dependiendo de la naturaleza y del alcance de los efectos de la enfermedad y de una manera continua. La administración dentro de un "intervalo", tal como se usa en el presente documento, indica que la cantidad terapéuticamente eficaz se administra de manera periódica (a diferencia de una sola dosis). El intervalo puede determinarse mediante técnicas clínicas convencionales. En algunas realizaciones, la proteína terapéutica se administra bimensualmente, mensualmente, tres veces al mes, trisemanalmente, bisemanalmente, semanalmente, dos veces a la semana, tres veces a la semana o a diario. El intervalo de administración para un solo individuo no es necesariamente un intervalo fijo, sino que puede variarse con el paso del tiempo, dependiendo de las necesidades del individuo. Por ejemplo, en los momentos de

enfermedad o estrés físico o en caso de que empeoren los síntomas de la enfermedad, puede reducirse el intervalo entre dosis.

Como se usa en el presente documento, el término "bimensualmente" significa administración una vez por cada dos meses (es decir, una vez cada dos meses); el término "mensualmente" significa administración una vez al mes; el término "trisemanalmente" significa administración una vez por cada tres semanas (es decir, una vez cada tres semanas); el término "bisemanalmente" significa administración una vez por cada dos semanas (es decir, una vez cada dos semanas); el término "semanalmente" significa administración una vez a la semana; y la expresión "a diario" significa administración una vez al día.

La divulgación se refiere además a una composición farmacéutica que comprende una proteína terapéutica, como se describe en el presente documento, en un recipiente (por ejemplo, un vial, frasco, bolsa para administración intravenosa, jeringa, etc.) con una etiqueta que contiene instrucciones para la administración de la composición para el tratamiento de la mucopolisacaridosis de tipo IIB (síndrome de Sanfilippo B), tal como mediante los métodos descritos en el presente documento.

Administración intratecal de las formulaciones farmacéuticamente aceptables

En diversas realizaciones, la proteína de fusión enzimática se administra mediante introducción en el sistema nervioso central del sujeto, por ejemplo, en el fluido cefalorraquídeo del sujeto. En determinados aspectos de la invención, la enzima se introduce por vía intratecal, por ejemplo, en el área lumbar o la cisterna magna o por vía intraventricular (o intracerebroventricular) en un espacio ventricular cerebral. Se describen métodos para la administración de una enzima lisosómica por vía intratecal en la Patente de los Estados Unidos 7.442.372.

Los expertos en la materia conocen dispositivos que pueden usarse para efectuar la administración intratecal de una composición terapéutica. Por ejemplo, puede administrarse la terapia usando un depósito Ommaya, que es de uso común para administrar por vía intratecal fármacos contra la carcinomatosis meníngea (Ommaya AK, Lancet 2: 983-84, 1963). Más específicamente, en este método, se inserta un tubo ventricular a través de un agujero formado en el asta anterior y se conecta a un depósito de Ommaya instalado bajo el cuero cabelludo y el depósito se perfora por vía subcutánea para suministrar por vía intratecal la enzima concreta que se esté reemplazando, que se inyecta dentro del depósito. En la patente de los Estados Unidos n.º 6.217.552 se describen otros dispositivos para la administración intratecal de composiciones terapéuticas. Como alternativa, la composición puede administrarse por vía intratecal, por ejemplo, mediante una sola inyección o mediante infusión continua. Cabe destacar que la dosis de tratamiento puede estar en forma de administración de una sola dosis o de múltiples dosis.

Como se usa en el presente documento, se pretende que la expresión "administración intratecal" incluya el suministro de una composición farmacéutica directamente en el fluido cefalorraquídeo de un sujeto, mediante técnicas que incluyen inyección cerebroventricular lateral (por ejemplo, por vía intracerebroventricular) mediante una trepanación o punción cisternal o lumbar o similares (como se describe en Lazorthes et al. Advances in Drug Delivery Systems and Applications in Neurosurgery, 143-192 y Omayya et al., Cancer Drug Delivery, 1: 169-179. La expresión "región lumbar" pretende incluir el área entre las vértebras lumbares tercera y cuarta (espalda baja) y, de manera más inclusiva, la región L2-S1 de la columna vertebral. La expresión "cisterna magna" pretende incluir el acceso al espacio alrededor y por debajo del cerebelo a través de la abertura entre el cráneo y la parte superior de la columna vertebral. La expresión "ventrículo cerebral" pretende incluir las cavidades en el cerebro que son continuas respecto del canal central de la médula espinal. Puede lograrse la administración de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención a cualquiera de los sitios anteriormente mencionados mediante inyección directa de la composición o mediante el uso de bombas de infusión. Para la inyección, las composiciones de la invención pueden formularse en soluciones líquidas, preferentemente, en tampones fisiológicamente compatibles, tales como solución de Hank, solución de Ringer o tampón fosfato. Además, la enzima puede formularse en forma sólida y se vuelve a disolver o suspender inmediatamente antes de su uso. También se incluyen formas liofilizadas. La inyección puede ser, por ejemplo, en forma de una inyección embolada o de infusión continua (por ejemplo, usando bombas de infusión) de la enzima.

En diversas realizaciones de la invención, la enzima se administra mediante inyección cerebroventricular lateral al interior del cerebro del sujeto. La inyección puede efectuarse, por ejemplo, a través de una trepanación practicada en el cráneo del sujeto. En otra realización, la enzima y/o la formulación farmacéutica se administra a través de una derivación insertada quirúrgicamente en el ventrículo cerebral de un sujeto. Por ejemplo, la inyección puede efectuarse en los ventrículos laterales, que son mayores, aunque también puede efectuarse la inyección en los ventrículos tercero y cuarto, más pequeños.

En diversas realizaciones, las composiciones farmacéuticas usadas en la presente invención se administran por inyección dentro de la cisterna magna o el área lumbar de un sujeto. En otra realización del método de la invención, la formulación farmacéuticamente aceptable proporciona un suministro sostenido, por ejemplo, una "liberación lenta" de la enzima o de otra composición farmacéutica usada en la presente invención, a un sujeto durante al menos una, dos, tres, cuatro semanas o periodos de tiempo más largos después de que se administre la formulación farmacéuticamente aceptable al sujeto.

En diversas realizaciones, se suministra una proteína de fusión terapéutica a uno o más tejidos superficiales o poco profundos del cerebro o la médula espinal. Por ejemplo, en diversas realizaciones, se suministra una proteína de fusión terapéutica a uno o más tejidos superficiales o poco profundos del cerebro o la médula espinal. En algunas realizaciones, los tejidos superficiales o poco profundos diana del cerebro o la médula espinal están ubicados a menos de 4 mm de la superficie del cerebro. En algunas realizaciones, los tejidos superficiales o poco profundos diana del cerebro se seleccionan entre los tejidos de la piamadre, los tejidos de la banda cerebral cortical, el hipocampo, el espacio de Virchow-Robin, los vasos sanguíneos dentro del espacio de VR, el hipocampo, partes del hipotálamo en la superficie inferior del cerebro, los nervios y tractos ópticos, el bulbo olfatorio y sus proyecciones y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, se suministra una proteína de fusión terapéutica a uno o más tejidos profundos del cerebro o la médula espinal. En algunas realizaciones, los tejidos profundos diana del cerebro o la médula espinal están ubicados a 4 mm (por ejemplo, 5 mm, 6 mm, 7 mm, 8 mm, 9 mm o 10 mm) por debajo (o dentro de) la superficie del cerebro. En algunas realizaciones, los tejidos profundos diana del cerebro incluyen la banda cortical cerebral. En algunas realizaciones, los tejidos profundos diana del cerebro incluyen uno o más del diencéfalo (por ejemplo, el hipotálamo, tálamo, pretálamo, subtálamo, etc.), el metencéfalo, los núcleos lentiformes, los ganglios basales, caudados, putamen, amígdala, globus pallidus y combinaciones de los mismos.

En diversas realizaciones, un tejido diana o poco profundo diana de la médula espinal contiene piamadre y/o los tractos de la materia blanca. En diversas realizaciones, un tejido profundo diana de la médula espinal contiene la materia gris de la médula espinal y/o células ependimarias. En algunas realizaciones, se suministra una proteína de fusión terapéutica a neuronas de la médula espinal.

En diversas realizaciones, se suministra una proteína de fusión terapéutica a uno o más tejidos del cerebelo. En determinadas realizaciones, los uno o más tejidos diana del cerebelo se seleccionan entre el grupo que consiste en tejidos de la capa molecular, tejidos d la capa celular de Purkinje, tejidos d la capa celular granular, pedúnculos cerebelares y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos (por ejemplo, enzimas) se suministran a uno o más tejidos profundos del cerebelo que incluyen, pero sin limitación, tejidos d la capa celular de Purkinje, tejidos d la capa celular granular, tejido de la materia blanca cerebelar profunda (por ejemplo, profundo en relación con la capa de células granulares) y tejido de los núcleos cerebelares profundos.

En diversas realizaciones, se suministra una proteína de fusión terapéutica a uno o más tejidos del tallo cerebral. En algunas realizaciones, los uno o más tejidos diana del tallo cerebral incluyen tejido de la materia blanca del tallo cerebral y/o tejido de los núcleos del tallo cerebral.

En diversas realizaciones, se suministra una proteína de fusión terapéutica a diversos tejidos cerebrales que incluyen, pero sin limitación, materia gris, materia blanca, áreas periventriculares, piara-aracnoides, meninges, neocórtex, cerebelo, tejidos profundos en la corteza cerebral, capa molecular, región caudada/putamen, cerebro medio, regiones profundas del puente de Varolio o la médula y combinaciones de los mismos.

En diversas realizaciones, se suministra una proteína de fusión terapéutica a diversas células en el cerebro, incluyendo, pero sin limitación, neuronas, células gliales, células perivasculares y/o células meníngeas. En algunas realizaciones, se suministra una proteína terapéutica a oligodendrocitos de la materia blanca profunda.

Kits para su uso en los métodos de la invención

Los agentes utilizados en los métodos de la invención pueden proporcionarse en un kit, pudiendo incluir dicho kit instrucciones para su uso. Dicho kit comprenderá una proteína de fusión como se ha descrito en el presente documento que comprende una enzima para su uso en el tratamiento de una enfermedad de almacenamiento lisosómico y un resto de direccionamiento a lisosomas, normalmente en una dosis y forma adecuada para su administración al hospedador. En diversas realizaciones, el kit comprenderá normalmente un dispositivo para suministrar la enzima por vía intratecal.

También puede proporcionarse un kit para la conjugación de un antígeno, en particular un antígeno polipeptídico, a un resto de alta captación, para generar una composición terapéutica. Por ejemplo, puede proporcionarse un resto, tal como una muteína de IGF-II, conjugado o no a un enlazador adecuado para unir polipéptidos, como se ha descrito anteriormente. El resto de alta captación también pueden proporcionarse en forma no conjugada, en combinación con un enlazador adecuado e instrucciones para su uso.

Otro kit puede comprender instrucciones para la administración intratecal de las composiciones terapéuticas de la presente invención, además de las composiciones terapéuticas. En determinadas realizaciones, los kits de la invención pueden comprender catéteres u otros dispositivos para la administración intratecal de la terapia de reemplazo enzimático que están precargados con las composiciones terapéuticas de la presente invención. Por ejemplo, se contemplan específicamente catéteres precargados con 0,001-0,01 mg, 0,01-0,1 mg, 0,1-1,0 mg, 1,0-10 mg, 10-100 mg o más de una proteína de fusión terapéutica que comprende una enzima lisosómica y un resto de direccionamiento lisosómico, tal como Naglu y muteína de IGF-II, en una formulación farmacéuticamente aceptable.

Los catéteres ejemplares pueden ser catéteres de un solo uso que pueden desecharse tras usarlos. Como alternativa, los catéteres precargados pueden ser rellenables y presentarse en kits que tienen cantidades adecuadas de la enzima para rellenar dichos catéteres.

- 5 La invención se describirá adicional y más específicamente mediante los siguientes ejemplos. Sin embargo, los ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos y no limitantes.

EJEMPLO 1 - GENERACIÓN DE SECUENCIAS ESPACIADORAS

- 10 Se han divulgado enzimas lisosómicas que comprenden marcadores para GILT y espaciadores en las Publicaciones de Patente de los Estados Unidos n.º 20030082176, 20040006008, 20040005309 y 20050281805. Se divulgan proteínas de fusión de alfa-N-acetilglucosaminidasa (Naglu) que comprenden péptidos espaciadores en la Publicación de Patente de los Estados Unidos n.º 201120232021. Se desarrollaron como se describe a continuación péptidos espaciadores adicionales para su uso en proteínas de fusión terapéuticas dirigidas que comprenden una enzima lisosómica y un marcador para GILT.

- Los espaciadores pueden desarrollarse para unirse tanto a muteínas de IGF-II como a muteínas de IGF-II resistentes a furina. Los espaciadores ejemplares incluyen las siguientes secuencias de aminoácidos: EFGGGGSTR (SEQ ID NO: 22) GAP (SEQ ID NO: 9), GGGGS (SEQ ID NO: 12), GGGGA (SEQ ID NO: 60), GPSGSPG (SEQ ID NO: 23), GPSGSPGT (SEQ ID NO: 24), GPSGSPH (SEQ ID NO: 25), GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGPS (SEQ ID NO: 36), GGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPS (SEQ ID NO: 71), GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGPST (SEQ ID NO: 26), GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGPSH (SEQ ID NO: 27) y GGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPSH (SEQ ID NO: 62).

- Se generaron construcciones que comprenden un espaciador, Naglu de longitud completa (incluyendo la secuencia de señal) y un péptido de IGF-II en las que la secuencia espaciadora (espaciador EFGGGGSTR (SEQ ID NO: 22), espaciador GAP (SEQ ID NO: 9), espaciador GGGGS (SEQ ID NO: 12), espaciador GPSGSPG (SEQ ID NO: 23) o espaciador GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGPS (SEQ ID NO: 36)) se insertó entre Naglu de longitud completa e IGF2 8-67 R37A (SEQ ID NO: 560-564).

- Se prepararon enlazadores adicionales basándose en el método de XTEN, como se describe en Schellenberger et al. (Nat Biotech 27:1186-1190, 2009). Los enlazadores de tipo XTEN pueden proporcionar una mayor semivida para la proteína de fusión generada en comparación con otros enlazadores. Los espaciadores ejemplares tienen las secuencias de aminoácidos GGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPGPS (SEQ ID NO: 44), GAPGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPGPSGAP (SEQ ID NO: 45), GGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTGPS (SEQ ID NO: 46) y GAPGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTGPSGAP (SEQ ID NO: 47). El espaciador puede insertarse entre Naglu y la muteína de IGF-2, opcionalmente, a través de los sitios de Ascl en las construcciones.

- La expresión de proteínas se ha asociado con el codón de ADN usado para codificar un aminoácido particular, por ejemplo, el cambio del codón para un aminoácido puede aumentar la expresión de la proteína sin cambiar la secuencia de aminoácidos de la proteína (Trinh et al., Mol. Immunol 40:717-722, 2004). La alteración de los codones que codifican el péptido dio como resultado niveles aumentados de producción de proteína de fusión recombinante. Usando esta técnica, se desarrollaron secuencias espaciadoras adicionales para su uso en la proteína de fusión terapéutica con enzima lisosómica, tales como GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 56), GAPGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGAP (SEQ ID NO: 57), GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 58) y GAPGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGAP (SEQ ID NO: 59). Las secuencias espaciadoras adicionales son GGGGAGGGGAGGGGA (SEQ ID NO: 79), GAPGGGAGGGGAGGGGAGAP (SEQ ID NO: 80), GGGGAGGGGAGGGGAGGGGA (SEQ ID NO: 81) y GAPGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGAP (SEQ ID NO: 82). Se inserta uno cualquiera de estos espaciadores entre Naglu y la muteína de IGF-II, opcionalmente, a través de los sitios de Ascl en las construcciones.

- Un enlazador rígido ejemplar que comprende múltiples prolinas que contribuyen a la rigidez, tiene la siguiente secuencia GGGSPAPTPTAPTPAPTAPAGGGPS (SEQ ID NO: 48), GAPGGGSPAPTPTAPTPAPTAPAGGGPSGAP (SEQ ID NO: 49), GGGSPAPTPTAPTPAPTAPAGGGPS (SEQ ID NO: 50) o GAPGGGSPAPTPTAPTPAPTAPAGGGPSGAP (SEQ ID NO: 51), mientras que un enlazado helicoidal ejemplar tiene la siguiente secuencia GGGSAEAAAKEAAAKEAAAKAGGPS (SEQ ID NO: 52), GAPGGGSAEAAAKEAAAKEAAAKAGGPSGAP (SEQ ID NO: 53), GGGSPAEEAAAKEAAAKEAAAKEAAAKAPSGGG (SEQ ID NO: 54) o

GAPGGGSPAEEAAKEAAKEAAKEAAKEAAKAPSGGGGAP (SEQ ID NO: 55). Se inserta uno cualquiera de estos espaciadores entre Naglu y la muteína de IGF-II, opcionalmente, a través de los sitios de Ascl en las construcciones.

5 Pueden generarse espaciadores adicionales usando optimización de codones aplicando la tecnología desarrollada por DNA 2.0 (Menlo Park, CA). Los espaciadores contemplados incluyen

GGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGPS (SEQ ID NO: 32),
 GAPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGPSGAP (SEQ ID NO: 33),
 GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGPS (SEQ ID NO:28),
 10 GAPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGPSGAP (SEQ ID NO: 29),
 GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGPS (SEQ ID NO: 30),

GAPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGPSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGPSGA

P (SEQ ID NO: 31),

GGGGSGGGSGGGSGGGSGGGPSGGGGSGGGSGGGPSGGGGSGGGSGGGPS (SEQ ID NO: 34),
 15 GAPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGPSGGGGSGGGSGGGPSGGGGSGGGSGGGPSGA P (SEQ ID NO: 35),
 GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGPS (SEQ ID NO: 36),
 GAPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGPSGAP (SEQ ID NO: 37),
 GGGSGGGGSAAAASGGGGSGGGPS (SEQ ID NO: 38),
 GAPGGGGSGGGGSAAAASGGGGSGGGPSGAP (SEQ ID NO: 39),
 20 GGGSGGGGSAAAASGGGGSGGGGSAAAASGGGGSGGGGSAAAASGGGPS (SEQ ID NO: 40),

GAPGGGGSGGGGSAAAASGGGGSGGGGSAAAASGGGGSGGGGSAAAASGGGPSG

AP (SEQ ID NO: 41),

GGGGSGGGGSAAAASGGGPSGGGGSAAAASGGGPSGGGGSAAAASGGGPS (SEQ ID NO: 42),
 25 GAPGGGGSGGGGSAAAASGGGPSGGGGSAAAASGGGPSGGGGSAAAASGGGPSGA P (SEQ ID NO: 43),
 GGGGAGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGGAGGGPS (SEQ ID NO: 67),
 GAPGGGGAGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGGAGGGPSGAP
 (SEQ ID NO: 68), GGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGPS
 (SEQ ID NO: 63), GAPGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGPSGAP (SEQ ID NO:64),
 30 GGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPS (SEQ ID NO: 65),

GAPGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPS

GAP (SEQ ID NO:66),

GGGGAGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGGAGGGPS (SEQ ID NO: 69),
 35 GAPGGGGAGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGGAGGGPS GAP (SEQ ID NO: 70),
 GGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPS (SEQ ID NO: 71),
 GAPGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPSGAP (SEQ ID NO: 72),
 GGGGAGGGGAAAAASGGGGAGGGPS (SEQ ID NO: 73),
 GAPGGGGAGGGGAAAAASGGGGAGGGPSGAP (SEQ ID NO: 74),
 40 GGGGAGGGGAAAAASGGGGAGGGGAAAAASGGGGAGGGGAAAAASGGGPS (SEQ ID NO: 75),

GAPGGGGAGGGGAAAAASGGGGAGGGGAAAAASGGGGAGGGGAAAAASGGGPS

GAP (SEQ ID NO: 76),

GGGGAGGGGAAAAASGGGPSGGGGAAAAASGGGPSGGGGAAAAASGGGPS (SEQ ID NO: 77),
 45 GAPGGGGAGGGGAAAAASGGGPSGGGGAAAAASGGGPSGGGGAAAAASGGGPSG AP (SEQ ID NO: 78),
 GGGGPAPGPAPGPAPGPAGGGPS (SEQ ID NO: 87),
 GAPGGGGPAPGPAPGPAPGPAGGGPGGAP (SEQ ID NO: 88),
 GGGGPAPGPAPGPAPGPAPAGGGPS (SEQ ID NO: 89) y
 GAPGGGGPAPGPAPGPAPGPAPAGGGPGGAP (SEQ ID NO: 90). Se inserta uno cualquiera de estos
 50 espaciadores entre Naglu y la muteína de IGF-II, opcionalmente, a través de los sitios de Ascl en las construcciones.

En ciertas realizaciones, en caso de usar la secuencia de péptido de señal de la proteína de la matriz extracelular BM-40 (Nischt et al., Eur J. Biochem 200:529-536, 1991), la Naglu en la construcción no comprende su propia

secuencia de señal. El espaciador se inserta entre la secuencia de Naglu y la secuencia de la muteína de IGF-II (por ejemplo, IGF2 8-67 R37A). Una secuencia de péptido de señal de BM-40 ejemplar es MRAWIFFLLCLAGRALA (SEQ ID NO: 8). Puede añadirse un péptido de GAP al espaciador para facilitar la clonación y la adición de un sitio de clonación de Ascl. En determinadas realizaciones, en caso de que se use la secuencia de péptido de señal de Naglu nativa (Weber et al., Hum Mol Genet 5:771-777, 1996), la Naglu es Naglu de longitud completa y el espaciador se inserta entre la Naglu de longitud completa y la secuencia de la muteína de IGF-II (por ejemplo, IGF2 8-67 R37A). Puede añadirse un péptido de GAP al espaciador para facilitar la clonación y la adición de un sitio de clonación de Ascl.

En construcciones ejemplares, la Naglu humana se ha "optimizado por codones" usando la tecnología DNA 2.0. Se contempla que la Naglu comprenda los aminoácidos 1-743 o los aminoácidos 24-743 de Naglu humana. En una construcción ejemplar, el espaciador comprende opcionalmente un espaciador GAP (sitio para la enzima de restricción AclI usado para clonación) o cualquiera de las siguientes secuencias: EFGGGGSTR (SEQ ID NO: 22), GAP (SEQ ID NO: 9), GGGGS (SEQ ID NO: 12), GPSGSPG (SEQ ID NO: 23), GPSGSPGT (SEQ ID NO: 24), GGSGSPGH (SEQ ID NO: 25), GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGSPST (SEQ ID NO: 26), GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGPSH (SEQ ID NO: 27), GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGPSGGGGSGGGPS (SEQ ID NO: 28), GAPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGPSGGGGSGGGPSGAP (SEQ ID NO: 29), GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGPSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGPS (SEQ ID NO: 30), GAPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGPSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGPSGA P (SEQ ID NO: 31), GGGGSGGGGSGGGGSGGGPSGGGGSGGGGSGGGPS (SEQ ID NO: 32), GAPGGGGSGGGGSGGGGSGGGPSGGGGSGGGGSGGGPSGAP (SEQ ID NO: 33), GGGGSGGGGSGGGGSGGGPSGGGGSGGGGSGGGPSGGGGSGGGGSGGGPS (SEQ ID NO: 34), GAPGGGGSGGGGSGGGGSGGGPSGGGGSGGGGSGGGPSGGGGSGGGGSGGGPSGA P (SEQ ID NO: 35), GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGPS (SEQ ID NO: 36), GAPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGPSGAP (SEQ ID NO: 37), GGGGSGGGGSAAAASGGGGSGGGPS (SEQ ID NO: 38), GAPGGGGSGGGGSAAAASGGGGSGGGPSGAP (SEQ ID NO: 39), GGGGSGGGGSAAAASGGGGSGGGGSAAAASGGGGSGGGGSAAAASGGGPS (SEQ ID NO: 40), GAPGGGGSGGGGSAAAASGGGGSGGGGSAAAASGGGGSGGGGSAAAASGGGPSG AP (SEQ ID NO: 41), GGGGSGGGGSAAAASGGGPSSGGGSAAAASGGGPSGGGSAAAASGGGPS (SEQ ID NO: 42), GAPGGGGSGGGGSAAAASGGGPSGGGSAAAASGGGPSGGGSAAAASGGGPSGA P (SEQ ID NO: 43), GGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPGPS (SEQ ID NO: 44), GAPGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPGPSGAP (SEQ ID NO: 45), GGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTGPS (SEQ ID NO: 46), GAPGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTGPSGAP (SEQ ID NO: 47), GGGSPAPTPTPAPTAPTPAGGGPS (SEQ ID NO: 48), GAPGGSPAPTPTPAPTAPTPAGGGPSGAP (SEQ ID NO: 49), GGGSPAPTPTPAPTAPAPAGGGPS (SEQ ID NO: 50), GAPGGGSPAPTPTPAPTAPAGGGPSGAP (SEQ ID NO: 51), GGGSAEAAAKEAAAKEAAAKAGGPS (SEQ ID NO: 52), GAPGGGSAEAAAKEAAAKEAAAKAGGPSGAP (SEQ ID NO: 53), GGGSPAEEAAAKEAAAKEAAAKEAAAKEAAKAPSGGG (SEQ ID NO: 54), GAPGGGSPAEEAAAKEAAAKEAAAKEAAAKEAAKAPSGGGGAP (SEQ ID NO: 55), GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 56), GAPGGGSGGGGSGGGGSGGGGAP (SEQ ID NO: 57), GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 58), GAPGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGAP (SEQ ID NO: 59), GGGGA (SEQ ID NO: 60), GGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPST (SEQ ID NO: 61), GGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPSH (SEQ ID NO: 62), GGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGPS (SEQ ID NO: 63), GAPGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGPSGAP (SEQ ID NO: 64), GGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPS (SEQ ID NO: 65), GAPGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAP (SEQ ID NO: 66), GGGGAGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGGAGGGPS (SEQ ID NO: 67), GAPGGGGAGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGGAGGGPSGAP (SEQ ID NO: 68), GGGGAGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGGAGGGPS (SEQ ID NO: 69), GAPGGGGAGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGGAGGGPS GAP (SEQ ID NO: 70), GGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPS (SEQ ID NO: 71), GAPGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPSGAP (SEQ ID NO: 72), GGGGAGGGGAAAAASGGGAGGGPS (SEQ ID NO: 73), GAPGGGAGGGGAAAAASGGGAGGGGAGGGPSGAP (SEQ ID NO: 74), GGGGAGGGGAAAAASGGGAGGGGAAAAASGGGAGGGGAAAAASGGGPS (SEQ ID NO: 75).

GAPGGGGAGGGGAAAAASGGGGAGGGGAAAAASGGGGAGGGGAAAAASGGGPS

GAP (SEQ ID NO: 76),

GGGGAGGGGAAAAASGGGPSGGGGAAAAASGGGPSGGGGAAAAASGGGPS (SEQ ID NO: 77),
 GAPGGGGAGGGGAAAAASGGGPSGGGGAAAAASGGGPSGGGGAAAAASGGGPS AP (SEQ ID NO: 78),
 5 GGGGAGGGGAGGGGA (SEQ ID NO: 79),
 GAPGGGGAGGGGAGGGGAGAP (SEQ ID NO: 80), GGGGAGGGGAGGGGAGGGGA (SEQ ID NO: 81),
 GAPGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGAP (SEQ ID NO: 82),
 GGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGPS [o (GGGGA)₈GGGPS] (SEQ ID NO:
 83), GGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGPSH [o (GGGGA)₈GGGPSH] (SEQ ID
 10 NO: 84),
 GGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGPS [o (GGGGA)₉GGGPS] (SEQ ID
 NO: 85),
 GGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGPSH [o (GGGGA)₉GGGPSH]
 (SEQ ID NO: 86), GGGGPAPGPAPGPAPGPAGGGGPS (SEQ ID NO: 87),
 15 GAPGGGGPAPGPAPGPAPGPAGGGPGGAP (SEQ ID NO: 88), GGGGPAPGPAPGPAPGPAGGGGPS (SEQ
 ID NO: 89) y
 GAPGGGGPAPGPAPGPAPGPAGGGPGGAP (SEQ ID NO: 90). Los espaciadores anteriores están
 opcionalmente "optimizados por codones" usando la tecnología DNA 2.0.

20 Cualquiera de las muteínas de IGF-II descritas en el presente documento, que opcionalmente están "optimizadas por
 codones" usando la tecnología DNA 2.0, es útil en las presentes construcciones. En construcciones ejemplares, la
 muteína de IGF-II es una muteína de IGF-II resistente a furina, IGF2 Δ8-67 R37A.

EJEMPLO 2 - EXPRESIÓN Y PURIFICACIÓN DE CONSTRUCCIONES

25 Se preparan y expresan de manera recombinante construcciones que comprenden los espaciadores anteriores, la
 enzima Naglu y el péptido de direccionamiento a IGF-II. En determinadas realizaciones, las construcciones
 comprenden un péptido de señal. Los péptidos de señal ejemplares incluyen, por ejemplo y sin limitación, el péptido
 de señal de Naglu que comprende los aminoácidos 1-23 de Naglu de longitud completa (Weber et al., Hum Mol
 30 Genet 5:771-777, 1996) o un péptido de señal procedente de la proteína de la matriz extracelular BM-40 (Nischt et
 al., Eur J Biochem 200:529-536, 1991).

Los ADN que codifican la secuencia de Naglu, la muteína de IGF-II y el péptido espaciador se insertan en un vector
 de expresión adecuado, tal como los vectores de expresión pEE y pXC GS (Lonza Biologics, Berkshire, R. U.) y el
 35 vector de expresión pC3B (BioMarin, propio). Puede insertarse un sitio de restricción de AclI (ggcgccc (SEQ ID
 NO: 570)) en el vector para ayudar en la clonación de las proteínas de fusión terapéuticas descritas en el presente
 documento.

40 Una construcción ejemplar comprende la secuencia de Naglu de longitud completa (figura 1 y figura 2), incluyendo el
 péptido de señal, un péptido espaciador (figura 3) y un péptido de IGF-II que comprende los restos 8-67 y que tiene
 una sustitución por el aminoácido Ala en el resto Arg-37, R37A (figuras 1 y 2), que confiere resistencia a la furina al
 péptido de IGF-II.

45 Se evalúan diversas secuencias enlazadoras o espaciadoras descritas en el ejemplo 1 que conectan la Naglu y el
 péptido de IGF-II usando un sistema de expresión transitoria. Los plásmidos de Naglu marcados para GILT
 (pXC17.4, Lonza) se transfectan en células CHOK1SV GS KO en suspensión (Lonza). Se transfectan 15 µg de ADN
 plasmídico en 10⁶ células usando electroporación. Se intercambia por completo el medio a las 24 horas después de
 la transfección. Las células transfectadas se siembran en matraces de agitación a razón de 1,5 x 10⁶ células/ml sin
 50 selección. Se determinan, a medida que crecen las células, el crecimiento celular, la viabilidad, el título y la
 productividad específica a 30°C durante hasta 14 días.

Los plásmidos de Naglu marcados para GILT se transfectan en células CHOK1SV en suspensión (Lonza). Las
 células se cultivan en medio CDCHO (Invitrogen) con glutamina 6 mM en matraces de agitación a 37°C y CO₂ al 8%.
 Se transfectan dentro de las células 30 µg de ADN plasmídico linealizado en 1 x 10⁷ células usando electroporación.
 55 Las células se siembran a razón de 5000 células/pocillo en medio CDCHO + MSX 40 µM 48 horas después de la
 transfección. Las placas se incuban a 37°C y CO₂ al 8% durante aproximadamente 4-6 semanas para identificar el
 crecimiento clonal. Después, se seleccionan las colonias según la actividad del ensayo 4MU para Naglu (véase el
 ejemplo 3) y se transfieren las colonias con expresión más alta a placas de 24 pocillos en medio CDCHO + MSX 40
 µM y después se continúa pasando los clones con expresión más alta a placas de 6 pocillos, y después a matraces
 60 de agitación para identificar los clones con expresión más alta para producir proteínas de fusión de Naglu marcadas
 para GILT.

La purificación se lleva a cabo usando técnicas de purificación de proteínas convencionales. Por ejemplo, en un método de purificación ejemplar, se descongela material de partida de sobrenadante de cultivo de células de mamífero, como se ha descrito anteriormente, de su almacenamiento a -80°C. El material se ajusta con NaCl hasta que alcanza una concentración final de 1 M, seguido de esterilización por filtración de 0,2 µm.

El material filtrado se carga sobre una columna de interacción hidrófoba de butilo, preequilibrada con tampón de carga de butilo (Tris 20 mM, NaCl 1 M, pH 7,5). Los materiales unidos se eluyen con un gradiente lineal a lo largo de 10 volúmenes de columna, usando tampón de elución de butilo (Tris 20 mM, pH 7,5). Las muestras de los picos de elución se agrupan, se intercambia el tampón en Tris 20 mM, pH 7,5 y se cargan en una columna de intercambio aniónico Q. Después, se eluyen las proteínas unidas con un gradiente lineal (10 volúmenes de columna) usando tampón de elución Q (Tris 20 mM, NaCl 1 M, pH 7,5). Después, se intercambia el tampón de las muestras purificadas usando concentradores de giro centrífugo y se esterilizan por filtración para su almacenamiento.

Construcción, expresión, producción, purificación y formulación de una proteína de fusión de Naglu ejemplar: Naglu-(GGGGS)₄GGGPS-IGF-II (SEQ ID NO: 568). Se generó una construcción de ADN que codificaba Naglu-(GGGGS)₄GGGPS-IGF-II (SEQ ID NO: 568) mediante métodos de ADN recombinante convencionales. Naglu corresponde a los aminoácidos 1-743 de Naglu humana de longitud completa e IGF-II corresponde a la muteína de IGF-II que comprende los aminoácidos 8-67 de IGF-II humano maduro con la sustitución de aminoácidos R37A que confiere resistencia a la furina. Se transfectaron células CHOK1SV con la construcción de ADN y se aisló un clon que expresa de manera estable la proteína de fusión de Naglu-IGF-II marcada para GILT como se ha descrito anteriormente.

Las células que expresaban Naglu-(GGGGS)₄GGGPS-IGF-II (SEQ ID NO: 568) se cultivaron en un biorreactor y la proteína de fusión de Naglu se purificó del medio de cultivo del siguiente modo. Se ajustó la salinidad de la recogida a NaCl 1 M, después se cargó en una columna de butil Sepharose 4 FF. Se eluyó con gradiente salino la proteína de fusión de Naglu de la columna de butil Sepharose 4 FF, se recogió y se dializó y después se cargó sobre una columna de heparina Sepharose 6 FF. La proteína de fusión de Naglu se recogió en la fracción de flujo pasante y se cargó en una columna Q Sepharose HP. Se eluyó con gradiente salino la proteína de fusión de Naglu de la columna Q Sepharose HP, se concentró y después se refinó mediante cromatografía de exclusión por tamaños preparativa en Sephacryl S300.

Usando este procedimiento de purificación, se produjo una proteína de fusión de Naglu altamente purificada y enzimáticamente activa, Naglu-(GGGGS)₄GGGPS-IGF-II (SEQ ID NO: 568). La proteína de fusión de Naglu se formuló a 20 mg/ml en CSF artificial (fosfato de sodio 1 mM, cloruro de sodio 148 mM, cloruro de potasio 3 mM, cloruro de magnesio 0,8 mM, cloruro de calcio 1,4 mM, pH 7,2).

Construcción, expresión, producción, purificación y formulación de proteínas de fusión de Naglu ejemplares. Se generaron construcciones de ADN que codificaban Naglu-(GGGGA)₄GGGPS-IGF-II (SEQ ID NO: 569), Naglu-Rígido-IGF-II (SEQ ID NO: 566), Naglu-Helicoidal-IGF-II (SEQ ID NO: 567) y Naglu-XTEN-IGF-II (SEQ ID NO: 565) mediante métodos de ADN recombinante convencionales. Naglu corresponde a los aminoácidos 1-743 de Naglu humana de longitud completa e IGF-II corresponde a la muteína de IGF-II que comprende los aminoácidos 8-67 de IGF-II humano maduro con la sustitución de aminoácidos R37A que confiere resistencia a la furina. Los enlazadores Rígido, Helicoidal y de XTEN ejemplares se describen en el ejemplo 1. Se transfectaron células CHOK1SV con las construcciones de ADN y se aislaron los clones que expresaban de manera estable la proteína de fusión de Naglu-IGF-II marcada para GILT como se ha descrito anteriormente.

Las células que expresaban las proteínas de fusión de Naglu-IGF-II se cultivaron en un biorreactor. En ciclos de producción discontinua-alimentada típicos (10~16 días), todas las construcciones de Naglu-IGF-II con los diversos enlazadores alcanzaron títulos por encima de 30 mg/l con una alta viabilidad celular por encima del 80%.

Las proteínas de fusión de Naglu se purificaron del medio de cultivo como se ha descrito anteriormente. Usando este procedimiento de purificación, las proteínas enzimáticamente activas de Naglu sin marcar y las proteínas de fusión de Naglu-IGF-II, tales como Naglu-Rígido-IGF-II (SEQ ID NO: 566), Naglu-Helicoidal-IGF-II (SEQ ID NO: 567), Naglu-XTEN-IGF-II (SEQ ID NO: 565) y Naglu-(GGGGA)₄GGGPS-IGF-II (SEQ ID NO: 569) se purificaron hasta una pureza de ~99%, según se determinó mediante HPLC de fase reversa. Las proteínas Naglu sin marcar y de fusión de Naglu purificadas se formularon a 20 mg/ml en CSF artificial (fosfato de sodio 1 mM, cloruro de sodio 148 mM, cloruro de potasio 3 mM, cloruro de magnesio 0,8 mM, cloruro de calcio 1,4 mM, pH 7,2).

Se contempla que las proteínas de fusión como se describen en el presente documento que demuestren mayores niveles de expresión recombinante de proteína activa y/o una actividad enzimática aumentada en comparación con las proteínas de fusión que comprenden un péptido espaciador diferente puedan usarse en experimentación adicional, tal como en ensayos de actividad, ensayos de unión, ensayos de captación y ensayos de actividad *in vivo*, tal como se describe en más detalle a continuación.

EJEMPLO 3 - ENSAYOS DE ACTIVIDAD

Para determinar la actividad enzimática de las proteínas de fusión de Naglu, se lleva a cabo un ensayo de actividad de Naglu *in vitro* usando un sustrato sintético marcado con fluorescencia.

Los materiales usados en el ensayo incluyen: 4-metilumbeliferil-N-acetil- α -D-glucosaminida (sustrato de 4MU-NaGlu) (Calbiochem, n.º de cat. 474500) preparado a una concentración final de 20 mM en DMSO al 10% en el tampón de ensayo (acetato de sodio 0,2 M, con o sin 1 mg/ml de BSA y Tween 20 al 0,005%, pH 4,3-4,8) y almacenado a -80°C. La solución madre de 4-metilumbeliferona (patrón de 4-MU) (Sigma, n.º de cat. M1381) se prepara a 10 mM en DMSO y se almacena a -20°C en pequeñas alícuotas. Un control de rhNaglu-His6 (0,5 mg/ml, R&D Systems, n.º de cat. 7096-GH) se diluye a 10 μ g/ml en Tris 25 mM, NaCl 125 mM, Tween 20 al 0,001%, pH 7,5 y se almacena a -80°C en pequeñas alícuotas.

En una placa de dilución de 96 pocillos transparente (Greiner), se usan diluciones seriadas 2x de patrones en tampón de dilución (PBS 1 x con o sin 1 mg/ml de BSA, Tween 20 al 0,005%, pH 7,4, de 200 μ M a 1,563 μ M más un blanco. En una placa de dilución transparente, se preparan las muestras en varias diluciones (en tampón de dilución) para asegurar que se encuentran dentro de la curva patrón.

Se transfieren 10 μ l de patrones (200 μ M a 1,563 μ M), control y muestras de trabajo a una placa de poliestireno negra de 96 pocillos no tratada (Costar, n.º de cat. 3915). Se añaden a cada pocillo 75 μ l de sustrato (2 mM), seguido de incubación durante 30 minutos a 37°C. Después, se inactiva la reacción mediante la adición de 200 μ l de tampón de parada (glicina/NaOH 0,5 M, pH 10,7). Las placas se leyeron en un lector de placas de fluorescencia para 96 pocillos Ex355 Em460 con un corte de 455.

Usando este ensayo, se demostró que las proteínas de fusión de Naglu ejemplares, incluyendo Naglu-(GGGGS)₄GGGPS-IGF-II (SEQ ID NO: 568), Naglu-(GGGGA)₄GGGPS-IGF-II (SEQ ID NO: 569), Naglu-Rígido-IGF-II (SEQ ID NO: 566), Naglu-Helicoidal-IGF-II (SEQ ID NO: 567) y Naglu-XTEN-IGF-II (SEQ ID NO: 565) tienen actividad enzimática *in vitro*, con actividades específicas frente al sustrato sintético 4MU-Naglu en el intervalo de -175.000 a -220.000 nmol/h/mg. La actividad enzimática de las proteínas de fusión de Naglu fue comparable a la de la proteína Naglu no marcada (-190.000 nmol/h/mg). Los datos de actividad enzimática para las proteínas de fusión de Naglu se proporcionan en la tabla 2.

Tabla 2. Actividad de proteínas de fusión de Naglu

Naglu ¹	Enlazador ²	Act. Esp. ³	CI ₅₀ ⁴	K _{captación} ⁵	t _{1/2} ⁵
Naglu no marcada	-	190.000	-	-	9,7
Naglu-(GGGGS) ₄ GGGPS-IGF-II	36	190.000	0,27, 0,23	5,4	ND
Naglu-(GGGGA) ₄ GGGPS-IGF-II	71	220.000	0,36	6,3	ND
Naglu-Rígido-IGF-II	51	190.000	0,23	2,4	9,5
Naglu-Helicoidal-IGF-II	55	175.000	0,25	2,3	9,4
Naglu-XTEN-IGF-II	47	170.000	0,24	3,7	ND

¹Las proteínas Naglu no marcada y de fusión de Naglu se construyeron, expresaron y purificaron como se describe en el ejemplo 2;

los enlazadores Rígido, Helicoidal y de XTEN ejemplares se describen en el ejemplo 1

²SEQ ID NO: de enlazadores en las proteínas de fusión de Naglu probadas en los ejemplos 3 a 5

³La actividad específica (nmol/h/mg) para las proteínas Naglu se midió como se describe en el ejemplo 3

⁴La CI₅₀ para las proteínas Naglu por la unión competitiva a IGF2R se midió como se describe en el ejemplo 4

⁵La K_{captación} y t_{1/2} semivida (t_{1/2}) para las proteínas Naglu en fibroblastos con MPS-IIIIB se midieron como se describe en el ejemplo 5

EJEMPLO 4 - ENSAYOS DE UNIÓN

Los ensayos de unión para determinar la unión de las proteínas de fusión de Naglu a los receptores de IGF-I, IGF-II e insulina se llevaron a cabo de manera general como se describe en el documento US 20120213762. Brevemente, se prueba la afinidad de unión de las construcciones de proteína de fusión por el receptor de insulina en un ensayo que mide la competición de insulina biotinilada a insulina unida a la placa. Se lleva a cabo un ensayo de unión al receptor de insulina haciendo competir insulina, IGF-II y proteína de fusión con la unión de insulina biotinilada al receptor de insulina (Insulina-R).

Específicamente, se recubren placas Reacti-Bind con Insulina-R a una concentración de 1 μ g/pocillo/100 μ l (38,4 nM). Las placas recubiertas se incuban durante una noche a temperatura ambiente, después se lavan 3x con tampón de lavado (300 μ l/pocillo). Después, se bloquean las placas con tampón de bloqueo (300 μ l/pocillo) durante 1 hora. Las etapas de lavado se repiten y se elimina cualquier resto de solución en las placas. Se mezcla insulina biotinilada a 20 nM con diferentes concentraciones de insulina, IGF-II o proteína de fusión, mediante diluciones seriadas. Se añaden 100 μ l de insulina diluida, IGF-II o proteína de fusión de Naglu en insulina-biotina 20 nM en las placas recubiertas y se incuban las placas a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se lavan las placas 3 veces con tampón de lavado. Se añaden 100 μ l de solución de trabajo de estreptavidina-HRP (50 μ l de

estreptavidina-HRP en 10 ml de tampón de bloqueo) y las placas se incuban a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añaden 100 µl de solución de trabajo Elisa-Pico que contiene el sustrato quimioluminiscente Elisa-Pico y se mide la quimioluminiscencia a 425 nm.

5 *Ensayo de unión competitiva de IGF2R*

Para medir la capacidad de las construcciones de proteína de fusión de Naglu para unirse al receptor de IGF-II, se lleva a cabo un ensayo de unión competitiva. Un fragmento del IGFIIR implicado en la unión a IGF-II (dominios 10-13, denominado proteína 1288) se recubre sobre placas de 96 pocillos. Se incuban IGF-II biotinilado con el receptor en presencia de cantidades crecientes de competidores: IGF-II de control (sin biotinar) o muestra de proteína de fusión (que contiene un marcador epitópico de GILT derivado de IGF-II). El IGF-II biotinilado unido al receptor se detecta con estreptavidina conjugada a peroxidasa de rábano picante (HRP) y un sustrato de HRP quimioluminiscente. La capacidad de la proteína de fusión para inhibir la unión de IGF-II biotinilado al IGFIIR se calcula a partir de las curvas de inhibición y se indica como un valor de CI_{50} (concentración necesaria para lograr una inhibición de la unión del 50%).

Para el ensayo, se recubre con IGFIIR una placa blanca Reacti-bind (Pierce, n.º de cat. 437111) a razón de 0,5 µg/pocillo en un volumen de 100 µl (69,6 nM/pocillo) en tampón de recubrimiento. La placa se sella y se incuban durante una noche a temperatura ambiente. Después, la placa se lava 3X con tampón de lavado, se bloquea con tampón de bloqueo y después se lava de nuevo 3X con tampón de lavado (300 µl/pocillo).

A continuación, se mezcla IGF-II-biotina 8 nM con diferentes concentraciones de competidores (IGF-II (sin biotinar), proteína de referencia o muestras de proteína de fusión de Naglu) y se añaden a una placa recubierta con IGFIIR en diluciones seriadas 2X.

La placa se incuban a temperatura ambiente durante 2 horas, seguido del lavado de la placa 3X con tampón de lavado. Se prepara la estreptavidina-HRP en tampón de bloqueo (dilución 1:200) y se añaden 100 µl/pocillo a la placa. La actividad de unión de IGF-II-biotina se detecta mediante estreptavidina-HRP usando reactivos de Pico-Elisa. Brevemente, se añade la solución de trabajo de Pico-Elisa preparada a cada pocillo (100 µl/pocillo) y se incuban a temperatura ambiente durante 5 minutos con mecido suave y después, se mide la quimioluminiscencia a 425 nm.

Se calculan las CI_{50} de las muestras usando el porcentaje de IGF-II-biotina unido para cada concentración de inhibidor.

Usando este ensayo de unión a IGFIIR competitivo, se demostró que las proteínas de fusión de Naglu ejemplares, incluyendo Naglu-(GGGGS)₄GGGPS-IGF-II (SEQ ID NO: 568), Naglu-(GGGGA)₄GGGPS-IGF-II (SEQ ID NO: 569), Naglu-Rígido-IGF-II (SEQ ID NO: 566), Naglu-Helicoidal-IGF-II (SEQ ID NO: 567) y Naglu-XTEN-IGF-II (SEQ ID NO: 565) tienen un valor de CI_{50} de 0,23-0,36 nM. La proteína Naglu no marcada no tuvo unión detectable en este ensayo. Los datos de unión competitiva a IGF2R para las proteínas de fusión de Naglu se proporcionan en la tabla 2.

EJEMPLO 5 - ENSAYOS DE CAPTACIÓN

Para medir la capacidad de una enzima de enfermedad de almacenamiento lisosómico para entrar en las células por endocitosis mediada por receptor, se lleva a cabo un ensayo de captación que mide la captación enzimática usando el receptor CI-MPR en células de mioblasto de rata L6 o en fibroblastos humanos con MPS IIIB. Se usan manosa-6-fosfato (M6P) e IGF-II como inhibidores para determinar el sitio de unión al receptor CI-MPR. Los datos se recogen para generar una curva de saturación para la captación enzimática y determinar el parámetro cinético, $K_{captación}$, del proceso.

Antes del ensayo de captación (24 horas), se siembran células L6 (mioblastos de rata L6, ATCC n.º CRL-1458) o fibroblastos humanos con MPS IIIB a una densidad de 1×10^5 células por pocillo en placas de 24 pocillos (VWR, n.º 62406-183) y se siembran 0,5 ml por pocillo. En la mañana del ensayo, se mezcla la enzima con medio de captación (1 l de DMEM, 1,5 g de bicarbonato sódico, 0,5 g de albúmina sérica bovina, 20 ml de L-glutamina (200 mM (Gibco, n.º 25030-081), 20 ml de HEPES 1 M (Gibco, n.º 1563080)) (final de 20 mM), pH 7,2) en una campana para cultivo tisular. Las cantidades de enzima pueden variar entre 2-500 nM. El volumen final de medio de captación + enzima es de 0,5 ml por pocillo. Se añaden M6P (concentración final de 5 mM) y/o IGF-II (concentración final de 2,4 µM o 18 µg/ml) a las muestras adecuadas. Para la inhibición de la captación, se añaden 18 µl de solución madre de IGF-II (1 mg/ml, 133,9 µM) por ml de medio de captación.

El medio de crecimiento se aspira de las células y se añaden 0,450 ml de enzima en medio de captación a cada pocillo. Se indica la hora y se devuelve las células a la incubadora durante 18 horas. Se retira la placa de la incubadora y se aspira el tampón de captación de las células. Las placas se lavan 4x mediante la adición de 0,5 ml de PBS de Dulbecco y aspirándolo. Se añaden 200 µl de tampón de lisis CellLytic M (Sigma) a las placas y se agitan a temperatura ambiente durante 20-30 minutos. Se retira el lisado de las células y se almacena en una placa de 96 pocillos cubierta con película (VWR) a -80°C hasta que está lista para el ensayo.

Para el ensayo enzimático, se añaden 5 µl de cada lisado por duplicado a 15 µl de mezcla de reacción enzimática (por ejemplo, ensayos de Naglu+4MU) en una placa negra de 96 pocillo (VWR) (véase más arriba) y se determinan las unidades de enzima/ml/h en cada lisado.

5 Para el ensayo de lisado de proteína, se ensayan por duplicado 10 µl de cada lisado usando un kit de ensayo de proteína BCA de Pierce de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Para medir la absorbancia, se lee la absorbancia a 562 nm con un lector de placas (lector de placas BMG FluoStar Optima) y se determina la concentración en µg/ml.

10 Para cada carga enzimática, la captación es unidades de actividad enzimática/mg de lisado. Para determinar la captación, se dividen las unidades de enzima/ml entre los µg/ml de proteína y se multiplica por 1000 (restando la captación de los pocillos de blanco). Los resultados de los ensayos con o sin inhibidores se comparan para determinar la especificidad de captación del receptor.

15 Para las curvas de saturación, se usan 10 concentraciones de carga de enzima en el intervalo de 0,2-100 nM para generar una curva de saturación usando los ensayos descritos anteriormente.

Usando este ensayo, se demostró que una proteína de fusión de Naglu, Naglu-(GGGGS)₄GGGPS-IGF-II (SEQ ID NO: 568), tenía una $K_{captación}$ de 7-9 nM en fibroblastos con MPS-IIIB.

20 Como alternativa, antes del ensayo de captación (24 horas), se siembran células L6 o fibroblastos humanos con MPS IIIB a una densidad de 1×10^5 células por cada 0,5 ml por pocillo en las placas de 24 pocillos. Las muestras de enzima a 1,6~50 nM se preparan en medio de captación: 1 l de DMEM, 1,5 g de bicarbonato sódico, 0,5 g de albúmina sérica bovina, 20 ml de L-glutamina 200 mM y 20 ml de HEPES 1M, pH 7,2. Para la inhibición de la captación, se añaden a las muestras adecuadas M6P (hasta 5,0 mM final) y/o IGF-II (hasta 1,0 µM final).

25 Se aspira el medio de crecimiento de las células y se reemplaza por 0,5 ml de la preparación de enzima en medio de captación por cada pocillo. Después de 4 horas de incubación, se lavaron las placas 2 veces con 0,5 ml de PBS de Duplecco. Se añaden 100 µl de tampón de lisis M-PER (Pierce) a las placas y se agitan a temperatura ambiente durante 10 minutos. El lisado se almacenó a -80°C hasta que esté listo para el ensayo.

Para el ensayo enzimático, se añaden 10 µl de cada lisado por duplicado a la placa negra de 96 pocillos (véase más arriba).

35 Para el ensayo de lisado de proteína, se ensayan por duplicado 10 µl de cada lisado usando un kit de ensayo de proteína BCA de Pierce de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se lee la absorbancia a 562 nm con un lector de placas (lector de placas BMG FluoStar Optima) y se determina la concentración en µg/ml usando BSA como patrón.

40 Para cada carga enzimática, la captación se expresa como nmol de 4-MU liberados en 30 minutos. Para las curvas de saturación, se usan concentraciones de enzima en el intervalo de 1,6-50 nM para generar una curva de saturación usando los ensayos descritos anteriormente.

45 La estabilidad celular de las proteínas de fusión de Naglu se determinó monitorizando la actividad intracelular de Naglu a lo largo de un periodo de ~8 días. Se trataron fibroblastos humanos con MPS IIIB sembrados a una densidad de 1×10^5 células por pocillo en placas de 24 pocillos (VWR n.º 62406-183) con la proteína de fusión de Naglu a una concentración final de 20 nM durante 4 horas. Después de 4 horas de incubación, se cambió a las células a medio de crecimiento sin proteína de fusión de Naglu. Para cada punto de tiempo (4 horas, 28 horas, 4 días, 6 días y 8 días) se lisaron las células con 100 µl de tampón de lisis M-PER (Pierce) a temperatura ambiente durante 10 minutos y se ensayó la actividad enzimática usando un sustrato marcado con 4-MU. Puede ajustarse la reducción de la actividad de Naglu a lo largo del periodo de muestreo de 8 días a una cinética de primer orden para aproximar una semivida celular de la proteína.

50 Usando este ensayo, se demostró que las proteínas de fusión de Naglu ejemplares, incluyendo Naglu-(GGGGS)₄GGGPS-IGF-II (SEQ ID NO: 568), Naglu-(GGGGA)₄GGGPS-IGF-II (SEQ ID NO: 569), Naglu-Rígido-IGF-II (SEQ ID NO: 566), Naglu-Helicoidal-IGF-II (SEQ ID NO: 567) y Naglu-XTEN-IGF-II (SEQ ID NO: 565) se internalizan en los fibroblastos con MPS IIIB con una $K_{captación}$ de ~2,3-6,3 nM. La proteína Naglu no marcada, por el contrario, no se captó por las células en estas condiciones experimentales. Además, la captación observada de la proteína de fusión de Naglu se inhibió mediante IGF-II, pero no por M6P. Tras la captación, se observó que las proteínas de fusión de Naglu ejemplares eran estables, con una semivida estimada de ~9,5 días, basándose en la actividad enzimática (sustrato de 4-MU) en lisados celulares. Los datos de captación y semivida para las proteínas de fusión de Naglu ejemplares se proporcionan en la tabla 2.

60

EJEMPLO 6 - ACTIVIDAD DE PROTEÍNAS DE FUSIÓN DE NAGLU *IN VIVO*

Para determinar la actividad de proteínas de fusión de Naglu *in vivo*, las proteínas de fusión se administran a animales con supresión génica para Naglu (véase Li et al., Proc Natl Acad Sci USA 96:14505-510, 1999). Los animales con supresión génica de Naglu presentan grandes cantidades de heparán sulfato en el cerebro, hígado y riñón, un aumento de la actividad de beta-hexosaminidasa y tinción de proteína de membrana 2 asociada a lisosomas (LAMP-2) en el cerebro y una elevación de gangliósidos en el cerebro.

La actividad y la biodistribución de la enzima exógena se determinan después de 4 inyecciones ICV (intracerebroventriculares) a lo largo de un periodo de dos semanas (100 µg/inyección) de Naglu-IGF2 humano recombinante (rh). Se implanta una cánula permanente en el ratón (n=12/gp, 8-12 semanas de edad al inicio) y se ajusta para cubrir a los ratones cuya cánula no se encuentra en el ventrículo. Las mediciones de criterios de valoración incluyen biodistribución de Naglu, reducción de GAG, por ejemplo, heparán sulfato, el almacenamiento en los lisosomas de células cerebrales y activación de astrocitos y la microglía. Los niveles de diversos biomarcadores lisosómicos o neuronales (Ohmi et al., PLoS One 6:e27461, 2011) medidos en los grupos tratados y de control incluyen, pero sin limitación, proteína de membrana 1 asociada a lisosomas (LAMP-1), LAMP-2, glipicano 5, extremos no reductores específicos de Naglu (NRE) del heparán sulfato, gangliósidos, colesterol, subunidad C de ATP sintasa mitocondrial (SCMAS), ubiquitina, P-GSK3beta, beta amiloide, P-tau (Tau fosforilada), GFAP (activación de astrocitos) y CD68 (activación de la microglía).

Se llevan a cabo experimentos adicionales para determinar la supervivencia y el análisis conductual usando ratones que reciben 4 inyecciones ICV a lo largo de un periodo de dos semanas de rhNaglu-IGF2 (n=12/gp, inicio a los 5 meses de edad, 100 µg/inyección). Los criterios de valoración a medir incluyen el tiempo de supervivencia, actividad en campo abierto, biodistribución de Naglu, reducción de GAG, por ejemplo, heparán sulfato, almacenamiento en lisosomas, niveles de biomarcadores lisosómicos o neuronales, tales como LAMP-1, LAMP-2, glipicano 5, gangliósidos, colesterol, SCMAS, ubiquitina, P-GSK3beta, beta amiloide, P-tau, GFAP y CD68.

Se han desarrollado ratones con supresión génica para Naglu (Naglu -/-) que tienen una mutación en el exón 6 del gen *naglu* (Li et al., Proc Natl Acad Sci USA. 96:14505-10, 1999). Se seleccionó el sitio del exón 6 debido a que este es el sitio de muchas mutaciones en seres humanos. No se detecta actividad de Naglu en ratones homocigotos y hay una actividad de Naglu reducida en los heterocigotos. Los ratones Naglu -/- tienen tiempos de supervivencia reducidos (6 - 12 meses) y pueden tener otros fenotipos funcionales, tales como niveles de actividad reducidos. Se evalúan los efectos de las proteínas de fusión de Naglu en los ratones Naglu -/-.

Se administra a ratones *Naglu* -/- (n=8) y a 8 ratones de control de vehículo *Naglu* -/- (n=8 heterocigotos de la misma camada) 4 dosis ICV (100 µg de Naglu-IGF2/dosis) durante 2 semanas. En el día -2, se anestesia a los ratones y se inserta una cánula el ventrículo lateral izquierdo. Se deja que se recuperen los ratones. En los días 1, 5, 10 y 14, se anestesia a los ratones (Benedryl, 5 mg/kg IP) 15 minutos antes de la dosis ICV. La dosis ICV se infunde a través de la cánula, volumen de 5 µl a lo largo de 15 minutos y se deja que se recuperen los ratones. El día 15, se sacrifica a los ratones, se les extrae la sangre y se congela el suero. Se extraen los cerebros y se inyecta colorante para IR en la cánula y se obtienen imágenes de la cánula.

Se llevan a cabo los siguientes ensayos para determinar los efectos de las proteínas de fusión de Naglu: evaluación del peso corporal, obtención de imágenes por IRN para la colocación de la cánula, evaluación de los niveles de Naglu-IGF2, GFAP, LAMP-1 y LAMP-2 en el cerebro usando inmunohistoquímica, ensayo bioquímico para la actividad de Naglu, los niveles y la actividad de β-hexosaminidasa, ensayo SensiPro para detectar extremos no reductores de glucosaminoglucanos acumulados (GAG) específicos para la mucopolisacaridosis de tipo IIB (MPS IIB) (documento WO 2010/078511A2), niveles de gangliósidos GM3 medidos mediante ensayo bioquímico, así como inmunotinciones para SCMAS, A-beta, glipicano 5, CD68, GFAP y Naglu en la corteza etorrina medial (Li et al., anteriormente citado).

Se espera que el tratamiento eficaz con Naglu-IGF2 de como resultado una reducción en los niveles de LAMP-1, LAMP-2, GFAP, CD68, SCMAS, A-beta, glipicano 5, β-hexosaminidasa, gangliósido GM3 y GAG específicos de MPS-IIIb.

Eficacia in vivo de proteínas de fusión de Naglu ejemplares en un modelo de ratón de MPS IIIb. Se administraron cuatro dosis ICV (100 µg/dosis) de proteína de fusión de Naglu-IGF-II, ya sea Naglu-(GGGGS)₄GGGPS-IGF-II (SEQ ID NO: 568) o Naglu-Rígido-IGF-II (SEQ ID NO: 566), durante un periodo de dos semanas a ratones Naglu -/- (n=8). Como control, se administró solo vehículo a ratones Naglu -/- (n=8) y a ocho heterocigotos o compañeros de camada de tipo silvestre (n=8). En el día -5, se anestesió a los ratones; se insertó una cánula en el ventrículo lateral izquierdo del cerebro. Se dejó que se recuperasen los ratones. En los días 1, 5, 10 y 14, se anestesió a los ratones con isoflurano inhalado. Se administró a cada ratón Benadryl (5 mg/kg IP) 15 minutos antes de la dosis ICV para reducir cualquier potencial liberación de histamina en respuesta al tratamiento con Naglu-IGF-II. La dosis ICV se infundió a través de la cánula implantada, volumen de 5 µl a lo largo de 15-20 minutos y se dejó que se recuperasen los ratones. A los 1, 7, 14 y 28 después de la dosis final, se sacrificó a los ratones. Se extrajeron los cerebros y se dividieron sagitalmente en 5 secciones para su distribución a diversos ensayos.

Se llevaron a cabo los siguientes ensayos para determinar los efectos de la proteína de fusión de Naglu-IGF-II: evaluación inmunohistoquímica de los niveles de Naglu, LAMP-2, GFAP y CD68 en el cerebro, ensayos bioquímicos para la actividad de Naglu y beta-hexosaminidasa, ensayo SensiPro (Deakin et al., Glycobiology 18:483, 2008; Lawrence et al., Nat Chem Biol. 8:197, 2012; Lawrence et al., J Biol Chem. 283:33674, 2008) para detectar el heparán sulfato total y los NRE de heparán sulfato específicos para la mucopolisacaridosis de tipo IIB (MPS-IIIB) (documento WO 2010/078511A2) y tinción de inmunofluorescencia para SCMAS, beta-amiloide (A-beta), p-Tau, P-GSK3beta, glipicano 5, GFAP y CD68 en la corteza etorrina medial (Li et al., anteriormente citado).

Cuando se evaluaron 24 horas después de la dosis final, el tratamiento con las proteínas de fusión Naglu-(GGGGS)₄GGGPS-IGF-II (SEQ ID NO: 568) o Naglu-Rígido-IGF-II (SEQ ID NO: 566) dio como resultado un aumento notable de la actividad enzimática de Naglu, con una reducción concomitante en la actividad de beta-hexosaminidasa y de los niveles de heparán sulfato total, los NRE del heparán sulfato específicos para Naglu y de LAMP-2. La enzima Naglu fue fácilmente detectable en los tejidos cerebrales, no solo en la corteza, el hipocampo, el giro dentado y el tálamo, sino también en ubicaciones geográficas distales, incluyendo la amígdala, el córtex periférico y el hipotálamo. También se observaron reducciones significativas en los niveles de CD68, SCMAS, beta-amiloide (A-beta), p-Tau, P-GSK3beta y glipicano 5 en los cerebros de Naglu -/- tras el tratamiento con Naglu-IGF-II. La tinción de GFAP no cambió 24 horas después de la última dosis. La inmunohistoquímica demostró la presencia de la enzima Naglu en muchas áreas del cerebro, dentro de las neuronas y las células gliales, localizada junto con LAMP-2.

Los niveles de heparán sulfato, NRE específicos de Naglu y de actividad de beta-hexosaminidasa continuaron reduciéndose a lo largo de los puntos de tiempo de 7, 14 y 28 días después de la última dosis. A los 28 días, todos los analitos se eran iguales o próximos a los valores del ratón de control normal.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> AOYAGI-SCHARBER, et al.

<120> PROTEÍNAS DE FUSIÓN TERAPÉUTICAS DIRIGIDAS DE ENZIMA LISOSÓMICA Y USOS DE LAS MISMAS

<130> 30610/47159A

<150> US-61/788.968

<151> 15/03/2013

<150> US-61/730.378

<151> 27/11/2012

<160> 571

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 743

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> SEÑAL

<222> (1)..(23)

<400> 1

ES 2 679 374 T3

Met Glu Ala Val Ala Val Ala Ala Ala Val Gly Val Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Ala Ala Gly Asp Glu Ala Arg Glu Ala Ala Ala Val
20 25 30

Arg Ala Leu Val Ala Arg Leu Leu Gly Pro Gly Pro Ala Ala Asp Phe
35 40 45

Ser Val Ser Val Glu Arg Ala Leu Ala Ala Lys Pro Gly Leu Asp Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ala Ala Arg Val Arg Val Arg Gly Ser
65 70 75 80

Thr Gly Val Ala Ala Ala Ala Gly Leu His Arg Tyr Leu Arg Asp Phe
85 90 95

Cys Gly Cys His Val Ala Trp Ser Gly Ser Gln Leu Arg Leu Pro Arg
100 105 110

Pro Leu Pro Ala Val Pro Gly Glu Leu Thr Glu Ala Thr Pro Asn Arg
115 120 125

ES 2 679 374 T3

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

Ala Glu Ser Gln Pro Val Tyr Thr Arg Thr Ala Ser Phe Gln Gly Gln
385 390 395 400

Pro Phe Ile Trp Cys Met Leu His Asn Phe Gly Gly Asn His Gly Leu
405 410 415

Phe Gly Ala Leu Glu Ala Val Asn Gly Gly Pro Glu Ala Ala Arg Leu
420 425 430

Phe Pro Asn Ser Thr Met Val Gly Thr Gly Met Ala Pro Glu Gly Ile
435 440 445

Ser Gln Asn Glu Val Val Tyr Ser Leu Met Ala Glu Leu Gly Trp Arg
450 455 460

Lys Asp Pro Val Pro Asp Leu Ala Ala Trp Val Thr Ser Phe Ala Ala
465 470 475 480

Arg Arg Tyr Gly Val Ser His Pro Asp Ala Gly Ala Ala Trp Arg Leu
485 490 495

Leu Leu Arg Ser Val Tyr Asn Cys Ser Gly Glu Ala Cys Arg Gly His
500 505 510

Asn Arg Ser Pro Leu Val Arg Arg Pro Ser Leu Gln Met Asn Thr Ser
515 520 525

Ile Trp Tyr Asn Arg Ser Asp Val Phe Glu Ala Trp Arg Leu Leu Leu
530 535 540

Thr Ser Ala Pro Ser Leu Ala Thr Ser Pro Ala Phe Arg Tyr Asp Leu
545 550 555 560

Leu Asp Leu Thr Arg Gln Ala Val Gln Glu Leu Val Ser Leu Tyr Tyr
565 570 575

Glu Glu Ala Arg Ser Ala Tyr Leu Ser Lys Glu Leu Ala Ser Leu Leu
580 585 590

Arg Ala Gly Gly Val Leu Ala Tyr Glu Leu Leu Pro Ala Leu Asp Glu
595 600 605

Val Leu Ala Ser Asp Ser Arg Phe Leu Leu Gly Ser Trp Leu Glu Gln
610 615 620

Ala Arg Ala Ala Ala Val Ser Glu Ala Glu Ala Asp Phe Tyr Glu Gln
625 630 635 640

ES 2 679 374 T3

Asn Ser Arg Tyr Gln Leu Thr Leu Trp Gly Pro Glu Gly Asn Ile Leu
645 650 655

Asp Tyr Ala Asn Lys Gln Leu Ala Gly Leu Val Ala Asn Tyr Tyr Thr
660 665 670

Pro Arg Trp Arg Leu Phe Leu Glu Ala Leu Val Asp Ser Val Ala Gln
675 680 685

Gly Ile Pro Phe Gln Gln His Gln Phe Asp Lys Asn Val Phe Gln Leu
690 695 700

Glu Gln Ala Phe Val Leu Ser Lys Gln Arg Tyr Pro Ser Gln Pro Arg
705 710 715 720

Gly Asp Thr Val Asp Leu Ala Lys Lys Ile Phe Leu Lys Tyr Tyr Pro
725 730 735

Arg Trp Val Ala Gly Ser Trp
740

<210> 2
<211> 60
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 2

Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val Cys Gly Asp
1 5 10 15

Arg Gly Phe Tyr Phe Ser Arg Pro Ala Ser Arg Val Ser Ala Arg Ser
20 25 30

Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp Leu Ala Leu
35 40 45

Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Lys Ser Glu
50 55 60

<210> 3
<211> 2298
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<220>
<221> misc_signal
<222> (1)..(69)
<223> Secuencia de señal

<400> 3

atggaggcgg tggcggtggc cgcggcggtg ggggtccttc tcctggccgg gcccgggggc	60
gcggcaggca tggaggcggg ggcgggtggc gcggcggtgg gggtccttct cctggccggg	120
gccggggggc cggcaggcga cgaggcccg gaggcgggcg ccgtgcgggc gctcgtggcc	180
cggctgctgg gccaggccc cgcggccgac ttctccgtgt cggtagagcg cgtctctggt	240
gccaagccgg gcttggacac ctacagcctg ggcgggcgcg gcgcggcgcg cgtgcgggtg	300
cgcggctcca cgggcgtggc ggccgccgcg gggctgcacc gctacctgcg cgacttctgt	360
ggctgccacg tggcctggtc cggctctcag ctgcgcctgc cgcggccact gccagccgtg	420
ccgggggagc tgaccgaggc cagccccaac aggtaccgct attaccagaa tgtgtgcacg	480
caaagctact ctttcgtgtg gtgggactgg gcccgctggg agcgagagat agactggatg	540
gcgctgaatg gcatcaacct ggcaactggc tggagcggcc aggaggccat ctggcagcgg	600
gtgtacctgg ccttgggcct gacccaggca gagatcaatg agttctttac tggctcctgc	660
ttcctggcct gggggcgaat gggcaacctg cacacctggg atggccccct gccccctcc	720
tggcacatca agcagcttta cctgcagcac cgggtcctgg accagatgcg ctccctcggc	780
atgaccccag tgctgcctgc attcgcgggg catgttcccg aggtctgtcac cagggtgttc	840
cctcaggtca atgtcacgaa gatgggcagt tggggccact ttaactgttc ctactcctgc	900
tccttccttc tggctccgga agaccccata ttcccatca tggggagcct cttcctgoga	960
gagctgatca aagagtttgg cacagaccac atctatgggg ccgacacttt caatgagatg	1020
cagccacctt cctcagagcc ctccctacctt gccgcagcca ccactgccgt ctatgaggcc	1080
atgactgcag tggatactga ggctgtgtgg ctgctccaag gctggctctt ccagcaccag	1140
ccgcagttct gggggcccg cccagatcagg gctgtgctgg gagctgtgcc ccgtggccgc	1200
ctcctgggtc tggacctgtt tgctgagagc cagcctgtgt ataccgcac tgcctccttc	1260
cagggccagc cttcatctg gtgcatgctg cacaactttg ggggaaacca tggctctttt	1320
ggagccctag aggtgtgaa cggaggccca gaagctgcc gcctcttccc caactccacc	1380
atggtaggca cgggcctggc ccccgagggc atcagccaga acgaagtgg ctattccctc	1440
atggctgagc tgggctggcg aaaggaccca gtgccagatt tggcagcctg ggtgaccagc	1500
tttgccgcc ggcgggtatg ggtctccac ccggacgcag gggcagcgtg gaggtactg	1560
ctccggagtg tgtacaactg ctccggggag gcctgcaggg gccacaatcg tagcccgctg	1620
gtcaggcggc cgtccctaca gatgaatacc agcatctggg acaaccgatc tgatgtgttt	1680
gaggcctggc ggctgctgct cacatctgct ccctccctgg ccaccagccc cgccttccgc	1740
tacgacctgc tggacctcac tcggcaggca gtgcaggagc tggtcagctt gtactatgag	1800
gaggcaagaa gcgcctacct gagcaaggag ctggcctccc tgttgagggc tggaggcgtc	1860

ctggcctatg agctgctgcc ggcactggac gaggtgctgg ctagtgacag ccgcttcttg 1920
ctgggcagct ggctagagca ggcccagca gcggcagtca gtgaggccga ggccgatttc 1980
tacgagcaga acagccgcta ccagctgacc ttgtgggggc cagaaggcaa catcctggac 2040
tatgccaaaca agcagctggc ggggttggtg gccaaactact acacccctcg ctggcggtt 2100
ttcctggagg cgctgggtga cagtgtggcc cagggcatcc ctttccaaca gcaccagttt 2160
gacaaaaatg tcttccaact ggagcaggcc ttcgttctca gcaagcagag gtaccccagc 2220
cagccgcgag gagacactgt ggacctggcc aagaagatct tcctcaaata ttacccccgc 2280
tgggtggccg gctcttgg 2298

<210> 4
<211> 180
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 4

ctgtgcggcg gggagctggt ggacaccctc cagttcgtct gtggggaccg cggcttctac 60
ttcagcaggc ccgcaagccg tgtgagcgt cgcagccgtg gcacgttga ggagtgtgt 120
ttccgcagct gtgacctggc cctcctggag acgtactgtg ctacccccgc caagtccgag 180

<210> 5
<211> 67
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 5

Ala Tyr Arg Pro Ser Glu Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr
1 5 10 15

Leu Gln Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Tyr Phe Ser Arg Pro Ala
20 25 30

Ser Arg Val Ser Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe
35 40 45

Arg Ser Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala
50 55 60

Lys Ser Glu
65

<210> 6
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

	<220>	
	<223> Péptido sintético	
5	<220>	
	<221> MISC_FEATURE	
	<222> (2)..(2)	
	<223> Xaa es cualquier aminoácido	
10	<220>	
	<221> MISC_FEATURE	
	<222> (3)..(3)	
	<223> Xaa es cualquier aminoácido	
15	<400> 6	
	Arg Xaa Xaa Arg	
	1	
20	<210> 7	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
25	<220>	
	<223> Péptido sintético	
30	<220>	
	<221> MISC_FEATURE	
	<222> (1)..(1)	
	<223> Xaa es Lys o Arg	
35	<220>	
	<221> MISC_FEATURE	
	<222> (2)..(2)	
	<223> Xaa es cualquier aminoácido	
40	<220>	
	<221> MISC_FEATURE	
	<222> (3)..(3)	
	<223> Xaa es cualquier aminoácido	
45	<220>	
	<221> MISC_FEATURE	
	<222> (4)..(4)	
	<223> Xaa es cualquier aminoácido	
50	<220>	
	<221> MISC_FEATURE	
	<222> (5)..(5)	
	<223> Xaa es Lys o Arg	
	<400> 7	
	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg	
	1	5
55	<210> 8	
	<211> 17	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
60	<220>	
	<223> Péptido sintético	

<400> 8

Met Arg Ala Trp Ile Phe Phe Leu Leu Cys Leu Ala Gly Arg Ala Leu
1 5 10 15

Ala

5 <210> 9
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 9

Gly Ala Pro
1

15 <210> 10
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Péptido sintético

25 <400> 10

Gly Pro Ser
1

30 <210> 11
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 11

Gly Gly Ser
1

40 <210> 12
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 12

50 **Gly Gly Gly Gly Ser**
1 5

5	<210> 13 <211> 6 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Péptido sintético <400> 13	Gly Gly Gly Gly Gly Pro 1 5
15	<210> 14 <211> 5 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Péptido sintético <400> 14	Gly Gly Gly Pro Ser 1 5
25	<210> 15 <211> 5 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Péptido sintético <400> 15	
35		Gly Gly Gly Ser Pro 1 5
40	<210> 16 <211> 4 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Péptido sintético <400> 16	Gly Gly Gly Ser 1
50	<210> 17 <211> 5 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> Péptido sintético	

<400> 17

Ala Ala Ala Ala Ser
1 5

5 <210> 18
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

<400> 18

Ala Ala Ala Ser
1

15 <210> 19
<211> 4
<212> PRT
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

25 <400> 19

Pro Ala Pro Ala
1

30 <210> 20
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Péptido sintético

<400> 20

Thr Pro Ala Pro Ala
1 5

40 <210> 21
<211> 5
<212> PRT
45 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 21

50 Ala Ala Ala Lys Glu
1 5

5	<210> 22 <211> 9 <212> PRT <213> Secuencia artificial
10	<220> <223> Péptido sintético <400> 22 Glu Phe Gly Gly Gly Gly Ser Thr Arg 1 5
15	<210> 23 <211> 7 <212> PRT <213> Secuencia artificial
20	<220> <223> Péptido sintético <400> 23 Gly Pro Ser Gly Ser Pro Gly 1 5
25	<210> 24 <211> 8 <212> PRT <213> Secuencia artificial
30	<220> <223> Péptido sintético <400> 24 Gly Pro Ser Gly Ser Pro Gly Thr 1 5
35	<210> 25 <211> 8 <212> PRT <213> Secuencia artificial
40	<220> <223> Péptido sintético <400> 25 Gly Pro Ser Gly Ser Pro Gly His 1 5
45	<210> 26 <211> 26 <212> PRT <213> Secuencia artificial

	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 26	
5		
		Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
		1 5 10 15
		Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser Thr
		20 25
10	<210> 27	
	<211> 26	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Péptido sintético	
15	<400> 27	
		Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
		1 5 10 15
		Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser His
		20 25
20	<210> 28	
	<211> 35	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
25	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 28	
		Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
		1 5 10 15
		Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
		20 25 30
		Gly Pro Ser
		35
30	<210> 29	
	<211> 41	
	<212> PRT	
35	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Péptido sintético	
40	<400> 29	

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Ala Pro
35 40

<210> 30
<211> 50
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 30

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Pro Ser
50

<210> 31
<211> 56
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 31

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Pro Ser Gly Ala Pro
50 55

<210> 32
<211> 35
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 32

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Pro Ser
35

<210> 33
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 33

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Ala Pro
35 40

5	<210> 34
	<211> 50
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
	<220>
10	<223> Péptido sintético
	<400> 34
	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
	1 5 10 15
	Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
15	20 25 30
	Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
	35 40 45
	Pro Ser
	50
20	<210> 35
	<211> 56
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
	<220>
25	<223> Péptido sintético
	<400> 35
	Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
	1 5 10 15
	Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
30	20 25 30
	Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
	35 40 45
	Gly Gly Gly Pro Ser Gly Ala Pro
	50 55
35	<210> 36
	<211> 25
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
	<220>
40	<223> Péptido sintético
	<400> 36

ES 2 679 374 T3

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser
20 25

<210> 37
<211> 31
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 37

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Ala Pro
20 25 30

<210> 38
<211> 25
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 38

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser
20 25

<210> 39
<211> 31
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 39

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala
1 5 10 15

Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Ala Pro
20 25 30

5	<210> 40
	<211> 50
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
	<220>
10	<223> Péptido sintético
	<400> 40
	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Ser Gly 1 5 10 15
	Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly 20 25 30
	Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly 35 40 45
15	Pro Ser 50
	<210> 41
	<211> 56
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
20	<220>
	<223> Péptido sintético
	<400> 41
	Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala 1 5 10 15
	Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala 20 25 30
25	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Ser 35 40 45
	Gly Gly Gly Pro Ser Gly Ala Pro 50 55
30	<210> 42
	<211> 50
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
	<220>
30	<223> Péptido sintético
	<400> 42

ES 2 679 374 T3

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Pro Ser
50

<210> 43
<211> 56
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 43

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala
1 5 10 15

Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Pro Ser Gly Ala Pro
50 55

<210> 44
<211> 47
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 44

Gly Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser
1 5 10 15

Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser
20 25 30

Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Gly Pro Ser
35 40 45

5 <210> 45
 <211> 53
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 45
 Gly Ala Pro Gly Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
 1 5 10 15
 Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr
 20 25 30
 Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Gly
 35 40 45
 Pro Ser Gly Ala Pro
 50
 15 <210> 46
 <211> 50
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 20 <400> 46
 Gly Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser
 1 5 10 15
 Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser
 20 25 30
 Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Gly
 35 40 45
 Pro Ser
 50
 25 <210> 47
 <211> 56
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 47

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
1 5 10 15

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr
20 25 30

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
35 40 45

Ser Thr Gly Pro Ser Gly Ala Pro
50 55

<210> 48
<211> 25
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 48

Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Thr Pro Thr Pro Ala Pro Thr Pro Ala
1 5 10 15

Pro Thr Pro Ala Gly Gly Gly Pro Ser
20 25

<210> 49
<211> 31
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 49

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Thr Pro Thr Pro Ala Pro
1 5 10 15

Thr Pro Ala Pro Thr Pro Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Ala Pro
20 25 30

<210> 50
<211> 25
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 50

Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Thr Pro Ala Pro Ala Pro Thr
1 5 10 15

Pro Ala Pro Ala Gly Gly Gly Pro Ser
20 25

<210> 51
<211> 31
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 51

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Thr Pro Ala Pro
1 5 10 15

Ala Pro Thr Pro Ala Pro Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Ala Pro
20 25 30

<210> 52
<211> 25
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 52

Gly Gly Gly Ser Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu
1 5 10 15

Ala Ala Ala Lys Ala Gly Gly Pro Ser
20 25

<210> 53
<211> 31
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 53

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Ser Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala
1 5 10 15

Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala Gly Gly Pro Ser Gly Ala Pro
20 25 30

5	<210> 54 <211> 37 <212> PRT <213> Secuencia artificial
10	<220> <223> Péptido sintético <400> 54 Gly Gly Gly Ser Pro Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys 1 5 10 15 Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala 20 25 30 Pro Ser Gly Gly Gly 35
15	<210> 55 <211> 43 <212> PRT <213> Secuencia artificial
20	<220> <223> Péptido sintético <400> 55 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Ser Pro Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala 1 5 10 15 Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala 20 25 30 Ala Lys Ala Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Pro 35 40
25	<210> 56 <211> 15 <212> PRT <213> Secuencia artificial
30	<220> <223> Péptido sintético <400> 56
35	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser 1 5 10 15
40	<210> 57 <211> 21 <212> PRT <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

5 <400> 57

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 1 5 10 15

Gly Ser Gly Ala Pro
 20

10 <210> 58
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 58

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
 20

20 <210> 59
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 59

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro
 20 25

30 <210> 60
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Péptido sintético

40 <400> 60

Gly Gly Gly Gly Ala
 1 5

<210> 61
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 61
 10
 Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly
 1 5 10 15
 Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser Thr
 20 25
 <210> 62
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Péptido sintético
 20
 <400> 62
 Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly
 1 5 10 15
 Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser His
 20 25
 <210> 63
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Péptido sintético
 30
 <400> 63
 Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly
 1 5 10 15
 Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly
 20 25 30
 Gly Pro Ser
 35 35
 <210> 64
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 64

5

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Ala Pro
35 40

<210> 65

<211> 50

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Péptido sintético

15

<400> 65

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
35 40 45

Pro Ser
50

20

<210> 66

<211> 56

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 66

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Gly Gly Pro Ser Gly Ala Pro
50 55

<210> 67
<211> 35
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 67

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly

1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly
20 25 30

Gly Pro Ser
35

<210> 68
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 68

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Ala Pro
35 40

5	<210> 69
	<211> 50
	<212> PRT
10	<213> Secuencia artificial
	<220>
	<223> Péptido sintético
15	<400> 69
20	Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly
	1 5 10 15
25	Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly
	20 25 30
30	Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
	35 40 45
35	Pro Ser
	50
40	<210> 70
	<211> 56
	<212> PRT
45	<213> Secuencia artificial
	<220>
	<223> Péptido sintético
50	<400> 70
55	Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
	1 5 10 15
60	Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
	20 25 30
65	Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
	35 40 45
70	Gly Gly Gly Pro Ser Gly Ala Pro
	50 55
75	<210> 71
	<211> 25
	<212> PRT
80	<213> Secuencia artificial
	<220>
	<223> Péptido sintético
85	<400> 71

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser
20 25

<210> 72
<211> 31
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 72

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Ala Pro
20 25 30

<210> 73
<211> 25
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 73

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser
20 25

<210> 74
<211> 31
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 74

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala
1 5 10 15

Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Ala Pro
20 25 30

5	<210> 75
	<211> 50
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
	<220>
10	<223> Péptido sintético
	<400> 75
	Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly
	1 5 10 15
	Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly
15	20 25 30
	Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly
	35 40 45
	Pro Ser
	50
20	<210> 76
	<211> 56
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
	<220>
25	<223> Péptido sintético
	<400> 76
	Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala
	1 5 10 15
	Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala
30	20 25 30
	Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ser
	35 40 45
	Gly Gly Gly Pro Ser Gly Ala Pro
	50 55
35	<210> 77
	<211> 50
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
	<220>
40	<223> Péptido sintético
	<400> 77

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Pro Ser
50

<210> 78
<211> 56
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 78

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala
1 5 10 15

Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Pro Ser Gly Ala Pro
50 55

<210> 79
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 79

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
1 5 10 15

<210> 80
<211> 21
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 80

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Ala Pro
20

5 <210> 81
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

<400> 81

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ala
20

15
20 <210> 82
<211> 26
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

25 <400> 82

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Pro
20 25

30 <210> 83
<211> 45
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Péptido sintético

<400> 83

ES 2 679 374 T3

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser
35 40 45

<210> 84
<211> 46
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 84

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser His
35 40 45

<210> 85
<211> 50
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 85

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
35 40 45

Pro Ser
50

<210> 86
 <211> 51
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 10
 <400> 86
 Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly
 1 5 10 15
 Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly
 20 25 30
 Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
 35 40 45
 Pro Ser His
 50
 <210> 87
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Péptido sintético
 20
 <400> 87
 Gly Gly Gly Gly Pro Ala Pro Gly Pro Gly Pro Ala Pro Gly Pro Ala
 1 5 10 15
 Pro Gly Pro Ala Gly Gly Gly Pro Ser
 20 25
 <210> 88
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Péptido sintético
 30
 <400> 88
 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Pro Ala Pro Gly Pro Gly Pro Ala Pro
 1 5 10 15
 Gly Pro Ala Pro Gly Pro Ala Gly Gly Gly Pro Gly Gly Ala Pro
 20 25 30
 35

5 <210> 89
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 10 <400> 89

 Gly Gly Gly Gly Pro Ala Pro Ala Pro Gly Pro Ala Pro Ala Pro Gly
 1 5 10 15

 Pro Ala Pro Ala Gly Gly Gly Pro Ser
 20 25

 15 <210> 90
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 20 <400> 90

 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Pro Ala Pro Ala Pro Gly Pro Ala Pro
 1 5 10 15

 Ala Pro Gly Pro Ala Pro Ala Gly Gly Gly Pro Gly Gly Ala Pro
 20 25 30

 25 <210> 91
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 30 <220>
 <223> Péptido sintético

 <400> 91

 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10

 35

 <210> 92
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 40 <220>
 <223> Péptido sintético

 45 <400> 92

ES 2 679 374 T3

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25

<210> 93
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 93

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25 30

<210> 94
<211> 35
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 94

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser
35

<210> 95
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 95

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser
1 5 10

5	<210> 96 <211> 15 <212> PRT <213> Secuencia artificial <220> <223> Péptido sintético <400> 96
10	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser 1 5 10 15
15	<210> 97 <211> 20 <212> PRT <213> Secuencia artificial <220> <223> Péptido sintético <400> 97
20	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly 1 5 10 15 Gly Gly Pro Ser 20
25	<210> 98 <211> 30 <212> PRT <213> Secuencia artificial
30	<220> <223> Péptido sintético <400> 98
35	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly 1 5 10 15 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser 20 25 30
40	<210> 99 <211> 35 <212> PRT <213> Secuencia artificial <220> <223> Péptido sintético
45	<400> 99

ES 2 679 374 T3

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Pro Ser
35

<210> 100

5 <211> 40
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

<400> 100

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser
35 40

15 <210> 101
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Péptido sintético

25 <400> 101

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser
1 5 10

30 <210> 102
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Péptido sintético

<400> 102

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Pro Ser

<210> 103
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 103
 10
 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 1 5 10 15
 Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser
 20
 <210> 104
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Péptido sintético
 20
 <400> 104
 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 1 5 10 15
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser
 20 25
 <210> 105
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Péptido sintético
 30
 <400> 105
 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 1 5 10 15
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro
 20 25 30
 Ser
 35
 <210> 106
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40

	<220>	
	<223> Péptido sintético	
5	<400> 106	
		Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly 1 5 10 15 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly 20 25 30 Ser Gly Gly Gly Pro Ser 35
10	<210> 107	
	<211> 43	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 107	
		Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly 1 5 10 15 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly 20 25 30 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser 35 40
20	<210> 108	
	<211> 16	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
25	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 108	
30		Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Ala Pro 1 5 10 15
35	<210> 109	
	<211> 21	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Péptido sintético	
40	<400> 109	

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Pro Ser Gly Ala Pro
20

<210> 110
<211> 26
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 110

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Ala Pro
20 25

<210> 111
<211> 36
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 111

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro
20 25 30

Ser Gly Ala Pro
35

<210> 112
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 112

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Ala Pro
35 40

<210> 113
<211> 46
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 113

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Pro Ser Gly Ala Pro
35 40 45

<210> 114
<211> 21
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 114

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Ala Pro
20

<210> 115
<211> 26
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 115

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro
20 25

<210> 116
<211> 31
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 116

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro
20 25 30

<210> 117
<211> 36
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 117

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Ala Pro
35

<210> 118
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 118

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro
35 40

<210> 119
<211> 46
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 119

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro
35 40 45

<210> 120
<211> 51
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 120

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Ala Pro
50

<210> 121
<211> 26
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 121	
5		Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly 1 5 10 15 Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro 20 25
10	<210> 122	
	<211> 31	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 122	
		Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly 1 5 10 15 Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro 20 25 30
20	<210> 123	
	<211> 36	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
25	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 123	
		Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly 1 5 10 15 Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly 20 25 30 Ser Gly Ala Pro 35
30		
35	<210> 124	
	<211> 41	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Péptido sintético	
40	<400> 124	

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro
35 40

<210> 125
<211> 46
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 125

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro
35 40 45

<210> 126
<211> 51
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 126

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Ala Pro
50

<210> 127
<211> 56
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 127

5

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro
50 55

<210> 128

<211> 31

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Péptido sintético

15

<400> 128

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro
20 25 30

20

<210> 129

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 129

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Ala Pro
35

30

5	<210> 130
	<211> 41
	<212> PRT
10	<213> Secuencia artificial
	<220>
	<223> Péptido sintético
15	<400> 130
	Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
	1 5 10 15
20	Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
	20 25 30
	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro
25	35 40
	<210> 131
	<211> 46
30	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
	<220>
35	<223> Péptido sintético
	<400> 131
	Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
40	1 5 10 15
	Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
	20 25 30
45	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro
	35 40 45
50	<210> 132
	<211> 51
	<212> PRT
55	<213> Secuencia artificial
	<220>
	<223> Péptido sintético
60	<400> 132

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Ala Pro
50

<210> 133
<211> 56
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 133

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro
50 55

<210> 134
<211> 61
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 134

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro

50

55

60

<210> 135
<211> 36
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 135

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Ala Pro
35

<210> 136
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 136

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro
35 40

5 <210> 137
 <211> 46
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 10 <400> 137

 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 1 5 10 15

 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly
 20 25 30

 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro
 35 40 45

 15 <210> 138
 <211> 51
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 20 <400> 138

 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 1 5 10 15

 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly
 20 25 30

 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 35 40 45

 Gly Ala Pro
 50

 25 <210> 139
 <211> 56
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 30 <220>
 <223> Péptido sintético

 <400> 139

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro
50 55

<210> 140
<211> 61
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 140

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro
50 55 60

<210> 141
<211> 66
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 141

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
50 55 60

Ala Pro
65

<210> 142
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 142

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro
35 40

<210> 143
<211> 46
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 143

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro
35 40 45

5	<210> 144
	<211> 51
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
10	<220>
	<223> Péptido sintético
	<400> 144
	Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly 1 5 10 15 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro 20 25 30 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser 35 40 45 Gly Ala Pro 50
15	<210> 145
	<211> 56
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
20	<220>
	<223> Péptido sintético
	<400> 145
	Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly 1 5 10 15 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro 20 25 30 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser 35 40 45 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro 50 55
25	<210> 146
	<211> 61
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
30	<220>
	<223> Péptido sintético
	<400> 146

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro
50 55 60

<210> 147

<211> 66

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 147

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
50 55 60

Ala Pro
65

<210> 148

<211> 71

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 148

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
50 55 60

Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro
65 70

<210> 149
<211> 46
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 149

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro

35 40 45

<210> 150
<211> 51
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 150

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Ala Pro
50

<210> 151
<211> 56
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 151

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro
50 55

<210> 152
<211> 61
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 152

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro
50 55 60

<210> 153
<211> 66
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 153

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
50 55 60

Ala Pro
65

<210> 154
<211> 71
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 154

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

20

25

30

Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
50 55 60

Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro
65 70

<210> 155

<211> 76

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 155

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
50 55 60

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro
65 70 75

<210> 156

<211> 51

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 156

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

ES 2 679 374 T3

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Ala Pro
50

5 <210> 157
<211> 56
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

<400> 157

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro
50 55

15 <210> 158
<211> 61
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Péptido sintético

25 <400> 158

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro
50 55 60

<210> 159
 <211> 66
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 10
 <400> 159
 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 1 5 10 15
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 20 25 30
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 35 40 45
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 50 55 60
 Ala Pro
 65
 15
 <210> 160
 <211> 71
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 20
 <400> 160
 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 1 5 10 15
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 20 25 30
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 35 40 45
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 50 55 60
 Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro
 65 70
 25
 <210> 161
 <211> 76
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 679 374 T3

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 161

5

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
50 55 60

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro
65 70 75

<210> 162

<211> 81

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 162

15

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
50 55 60

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala
65 70 75 80

Pro

20

<210> 163

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 163

5

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro
1 5 10 15

<210> 164
<211> 21
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Péptido sintético

15

<400> 164

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Ala Pro
20

20

<210> 165
<211> 26
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 165

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro
20 25

30

<210> 166
<211> 31
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35

<220>
<223> Péptido sintético

40

<400> 166

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro
20 25 30

5	<210> 167
	<211> 36
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
	<220>
10	<223> Péptido sintético
	<400> 167
	Gly Ala Pro Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
	1 5 10 15
	Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
15	20 25 30
	Ser Gly Ala Pro
	35
	<210> 168
	<211> 41
20	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
	<220>
	<223> Péptido sintético
	<400> 168
25	Gly Ala Pro Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
	1 5 10 15
	Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
	20 25 30
	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro
30	35 40
	<210> 169
	<211> 46
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
30	<220>
	<223> Péptido sintético
	<400> 169

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro

35

40

45

<210> 170
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 170

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
20 25 30

<210> 171
<211> 35
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 171

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala
20 25 30

Gly Ala Pro
35

<210> 172
<211> 40
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 172

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
35 40

5 <210> 173
<211> 45
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

<400> 173

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
35 40 45

15 <210> 174
<211> 50
<212> PRT
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

25 <400> 174

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Gly
35 40 45

Ala Pro
50

5	<210> 175
	<211> 55
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
	<220>
10	<223> Péptido sintético
	<400> 175
	Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly
	1 5 10 15
	Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
	20 25 30
	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
	35 40 45
	Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
	50 55
15	<210> 176
	<211> 60
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
	<220>
20	<223> Péptido sintético
	<400> 176
	Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly
	1 5 10 15
	Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
	20 25 30
	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
	35 40 45
	Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
	50 55 60
25	<210> 177
	<211> 35
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
	<220>
30	<223> Péptido sintético
	<400> 177

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala
1 5 10 15

Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala
20 25 30

Gly Ala Pro
35

<210> 178
<211> 40
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 178

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala
1 5 10 15

Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
35 40

<210> 179
<211> 45
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 179

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala
1 5 10 15

Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
35 40 45

<210> 180
<211> 50
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 180

5

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala
1 5 10 15

Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Gly
35 40 45

Ala Pro
50

<210> 181

<211> 55

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Péptido sintético

15

<400> 181

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala
1 5 10 15

Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
50 55

20

<210> 182

<211> 60

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 182

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala
1 5 10 15

Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
50 55 60

<210> 183
<211> 65
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 183

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala
1 5 10 15

Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Gly Ala
50 55 60

Pro
65

<210> 184
<211> 40
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 184

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
35 40

<210> 185
<211> 45
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 185

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
35 40 45

<210> 186
<211> 50
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 186

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Gly
35 40 45

Ala Pro
50

<210> 187
 <211> 55
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 10
 <400> 187
 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 1 5 10 15
 Gly Ser Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly
 20 25 30
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 35 40 45
 Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
 50 55
 15
 <210> 188
 <211> 60
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 20
 <400> 188
 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 1 5 10 15
 Gly Ser Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly
 20 25 30
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 35 40 45
 Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
 50 55 60
 25
 <210> 189
 <211> 65
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 189

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Gly Ala
50 55 60

Pro
65

<210> 190
<211> 70
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 190

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala
50 55 60

Ala Ala Ala Gly Ala Pro
65 70

<210> 191
<211> 45
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 191

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
35 40 45

<210> 192
<211> 50
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 192

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Gly
35 40 45

Ala Pro
50

<210> 193
<211> 55
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 193

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
50 55

5	<210> 194 <211> 60 <212> PRT <213> Secuencia artificial
	<220> <223> Péptido sintético
10	<400> 194
	Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly 1 5 10 15 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro 20 25 30 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser 35 40 45 Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro 50 55 60
15	<210> 195 <211> 65 <212> PRT <213> Secuencia artificial
	<220> <223> Péptido sintético
20	<400> 195
	Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly 1 5 10 15 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro 20 25 30 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser 35 40 45 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Gly Ala 50 55 60 Pro 65
25	<210> 196 <211> 70 <212> PRT <213> Secuencia artificial
	<220> <223> Péptido sintético
30	

ES 2 679 374 T3

<400> 196

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala
50 55 60

Ala Ala Ala Gly Ala Pro
65 70

5 <210> 197
<211> 75
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

<400> 197

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
50 55 60

Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
65 70 75

20 <210> 198
<211> 50
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Péptido sintético

<400> 198

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Gly
35 40 45

Ala Pro
50

<210> 199
<211> 55
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 199

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
50 55

<210> 200
<211> 60
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 200

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
50 55 60

<210> 201
<211> 65
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 201

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Gly Ala
50 55 60

Pro
65

<210> 202
<211> 70
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 202

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala
50 55 60

Ala Ala Ala Gly Ala Pro
65 70

<210> 203
<211> 75
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 203

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
50 55 60

Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
65 70 75

<210> 204
<211> 80
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 204

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
50 55 60

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
65 70 75 80

<210> 205
<211> 55
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 205

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
50 55

<210> 206
<211> 60
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 206

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
50 55 60

<210> 207
<211> 65
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 207

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Gly Ala
50 55 60

Pro
65

<210> 208
<211> 70
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 208

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala
50 55 60

Ala Ala Ala Gly Ala Pro
65 70

<210> 209
<211> 75
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 209

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
50 55 60

Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
65 70 75

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

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 210

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
50 55 60

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
65 70 75 80

<210> 211
<211> 85
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 211

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
50 55 60

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala
65 70 75 80

Ala Ala Gly Ala Pro
85

<210> 212
<211> 60
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 212

```

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1          5          10          15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
          20          25          30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser
          35          40          45

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
50          55          60

```

5 <210> 213
 <211> 65
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 213

```

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1          5          10          15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
          20          25          30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser
          35          40          45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Gly Ala
50          55          60

```

15 Pro
 65

<210> 214
 <211> 70
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

25 <400> 214

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala
50 55 60

Ala Ala Ala Gly Ala Pro
65 70

<210> 215
<211> 75
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 215

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
50 55 60

Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
65 70 75

<210> 216
<211> 80
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 216

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
50 55 60

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
65 70 75 80

<210> 217
<211> 85
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 217

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
50 55 60

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala
65 70 75 80

Ala Ala Gly Ala Pro
85

<210> 218
<211> 90
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

ES 2 679 374 T3

<400> 218

```

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1          5          10          15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20          25          30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser
35          40          45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
50          55          60

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
65          70          75          80

Gly Gly Ser Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
85          90

```

5 <210> 219
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> misc_feature

15 <222> (14)..(14)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 219

```

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Gly Ala
1          5          10          15

```

20 **Pro**

<210> 220
 <211> 18
 <212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(15)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

35 <400> 220

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Gly
1 5 10 15

Ala Pro

<210> 221
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(16)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 221

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Gly Ala Pro

<210> 222
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(17)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 222

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Gly Ala Pro
20

<210> 223
<211> 21
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(18)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 223

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Gly Ala Pro
20

5 <210> 224
<211> 22
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
15 <222> (14)..(19)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 224

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
20

20
25 <210> 225
<211> 23
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

30 <220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(20)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

35 <400> 225

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
20

40 <210> 226
<211> 22
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Péptido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (19).. (19)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 5
 <400> 226

 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro
 1 5 10 15

 Ala Pro Xaa Gly Ala Pro
 20

 10 <210> 227
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (19).. (20)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 <400> 227

 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro
 1 5 10 15

 Ala Pro Xaa Xaa Gly Ala Pro
 20

 25
 <210> 228
 <211> 24
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (19).. (21)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 40 <400> 228

 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro
 1 5 10 15

 Ala Pro Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
 20

<210> 229
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <220>
 10 <221> misc_feature
 <222> (19).. (22)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 <400> 229
 15
 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro
 1 5 10 15
 Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
 20 25
 <210> 230
 <211> 26
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (19).. (23)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 30 <400> 230
 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro
 1 5 10 15
 Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
 20 25
 35 <210> 231
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Péptido sintético
 <220>
 <221> misc_feature
 45 <222> (19).. (24)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 <400> 231

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro
1 5 10 15

Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro

20

25

<210> 232
<211> 28
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(25)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 232

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro
1 5 10 15

Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
20 25

<210> 233
<211> 27
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 233

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Gly Ala Pro
20 25

<210> 234
<211> 28
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(25)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 5 <400> 234

 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 1 5 10 15

 Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Gly Ala Pro
 20 25
 10 <210> 235
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (24)..(26)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 <400> 235

 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 1 5 10 15

 Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
 20 25
 25 <210> 236
 <211> 30
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético
 35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(27)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 40 <400> 236

 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 1 5 10 15

 Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
 20 25 30

<210> 237
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(28)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 15
 <400> 237
 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 1 5 10 15
 Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
 20 25 30
 20
 <210> 238
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Péptido sintético
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(29)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 30
 <400> 238
 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 1 5 10 15
 Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
 20 25 30
 35
 <210> 239
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Péptido sintético
 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(30)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 <400> 239

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala
20 25 30

Pro

<210> 240
<211> 32
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 240

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Gly Ala Pro
20 25 30

<210> 241
<211> 33
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(30)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 241

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Gly Ala
20 25 30

Pro

<210> 242
<211> 34
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(31)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

10 <400> 242

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Gly
 20 25 30

Ala Pro

15 <210> 243
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Péptido sintético

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(32)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 243

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa
 20 25 30

Gly Ala Pro
 35

30 <210> 244
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Péptido sintético

40 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(33)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 244

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Gly Ala Pro
35

- 5 <210> 245
<211> 37
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
- 10 <220>
<223> Péptido sintético
- <220>
<221> misc_feature
- 15 <222> (29)..(34)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
- <400> 245

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Gly Ala Pro
35

- 20
- <210> 246
<211> 38
<212> PRT
25 <213> Secuencia artificial
- <220>
<223> Péptido sintético
- 30 <220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(35)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
- 35 <400> 246

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
35

5 <210> 247
<211> 37
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
15 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
<400> 247

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala
20 25 30

Pro Xaa Gly Ala Pro
35

20 <210> 248
<211> 38
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
30 <222> (34)..(35)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
<400> 248

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala
20 25 30

35

Pro Xaa Xaa Gly Ala Pro
35

5 <210> 249
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(36)
15 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
<400> 249

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala
20 25 30

Pro Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
35

20 <210> 250
<211> 40
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
30 <222> (34)..(37)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
<400> 250

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala
20 25 30

Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
35 40

35
40 <210> 251
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (34)..(38)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

10 <400> 251

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala
 20 25 30

Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
 35 40

<210> 252
 <211> 42
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Péptido sintético

20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (34)..(39)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

25 <400> 252

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala
 20 25 30

Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
 35 40

30 <210> 253
 <211> 43
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Péptido sintético

40 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (34)..(40)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 253

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala
20 25 30

Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
35 40

<210> 254
<211> 42
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (39)..(39)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 254

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Gly Ala Pro
35 40

<210> 255
<211> 43
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (39)..(40)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 255

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Gly Ala Pro
35 40

<210> 256
<211> 44
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (39)..(41)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 256

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
35 40

<210> 257
<211> 45
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (39)..(42)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 257

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
35 40 45

5 <210> 258
<211> 46
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

15 <220>
<221> misc_feature
<222> (39)..(43)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
<400> 258

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
35 40 45

20 <210> 259
<211> 47
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Péptido sintético

30 <220>
<221> misc_feature
<222> (39)..(44)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
<400> 259

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
35 40 45

35 <210> 260
<211> 48
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40

<220>
<223> Péptido sintético

5 <220>
<221> misc_feature
<222> (39)..(45)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

10 <400> 260

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
35 40 45

15 <210> 261
<211> 47
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Péptido sintético

25 <220>
<221> misc_feature
<222> (44)..(44)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 261

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Gly Ala Pro
35 40 45

30 <210> 262
<211> 48
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Péptido sintético

40 <220>
<221> misc_feature
<222> (44)..(45)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 262

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Gly Ala Pro
35 40 45

<210> 263
<211> 49
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (44)..(46)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 263

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Gly Ala
35 40 45

Pro

<210> 264
<211> 50
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (44)..(47)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 264

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Gly
35 40 45

Ala Pro
50

<210> 265
<211> 51
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (44)..(48)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 265

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
35 40 45

Gly Ala Pro
50

<210> 266
<211> 52
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (44)..(49)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 266

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
35 40 45

Xaa Gly Ala Pro
50

<210> 267
<211> 53
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (44)..(50)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 267

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
35 40 45

Xaa Xaa Gly Ala Pro
50

<210> 268
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 268

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Gly
1 5 10 15

Ala Pro

5 <210> 269
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(16)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

15 <400> 269

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa
1 5 10 15

Gly Ala Pro

20 <210> 270
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
30 <222> (15)..(17)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 270

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Gly Ala Pro
20

35 <210> 271
<211> 21
<212> PRT
40 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

45

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(18)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 5
 <400> 271

 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa
 1 5 10 15

 Xaa Xaa Gly Ala Pro
 20
 10
 <210> 272
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 <221> misc_feature
 20
 <222> (15)..(19)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

 <400> 272

 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa
 1 5 10 15

 Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
 20
 25
 <210> 273
 <211> 23
 <212> PRT
 30
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(20)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 40
 <400> 273

 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa
 1 5 10 15

 Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
 20

<210> 274
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(21)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 15
 <400> 274
 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa
 1 5 10 15
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
 20
 20
 <210> 275
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Péptido sintético
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 <400> 275
 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro
 1 5 10 15
 Ala Pro Thr Xaa Gly Ala Pro
 20
 35
 <210> 276
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Péptido sintético
 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(21)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 <400> 276

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro
1 5 10 15

Ala Pro Thr Xaa Xaa Gly Ala Pro
20

5 <210> 277
<211> 25
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

15 <220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
<400> 277

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro
1 5 10 15

Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
20 25

20 <210> 278
<211> 26
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Péptido sintético

30 <220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(23)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
<400> 278

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro
1 5 10 15

35 Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro

20 25

40 <210> 279
<211> 27
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Péptido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(24)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 5
 <400> 279

 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro
 1 5 10 15

 Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
 20 25

 10 <210> 280
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (20)..(25)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

 <400> 280

 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro
 1 5 10 15

 Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
 20 25
 25

 <210> 281
 <211> 29
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(26)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

 40 <400> 281

 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro
 1 5 10 15

 Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
 20 25

 45 <210> 282
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

10 <400> 282

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 1 5 10 15

Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Gly Ala Pro
 20 25

15 <210> 283
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Péptido sintético

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(26)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 283

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 1 5 10 15

Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Gly Ala Pro
 20 25

30 <210> 284
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Péptido sintético

40 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(27)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 284

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 1 5 10 15

Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
 20 25 30

45

<210> 285
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <220>
 10
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(28)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 <400> 285
 15
 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 1 5 10 15
 Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
 20 25 30
 <210> 286
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(29)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 30
 <400> 286
 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 1 5 10 15
 Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
 20 25 30
 35
 <210> 287
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(30)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 50
 <400> 287

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala
20 25 30

Pro

5 <210> 288
<211> 34
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

15 <220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(31)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 288

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly
20 25 30

Ala Pro

20 <210> 289
<211> 33
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Péptido sintético

30 <220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 289

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Gly Ala
20 25 30

Pro

35

<210> 290
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <220>
 10
 <221> misc_feature
 <222> (30)..(31)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 <400> 290
 15
 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 1 5 10 15
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Gly
 20 25 30
 Ala Pro
 <210> 291
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Péptido sintético
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (30)..(32)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 30
 <400> 291
 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 1 5 10 15
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa
 20 25 30
 Gly Ala Pro
 35
 35
 <210> 292
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <220>
 <221> misc_feature
 45
 <222> (30)..(33)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 292

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Gly Ala Pro
35

5 <210> 293
<211> 37
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
15 <222> (30)..(34)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 293

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Gly Ala Pro
35

20
25 <210> 294
<211> 38
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

30 <220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(35)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

35 <400> 294

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
35

<210> 295
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(36)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 295

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
35

<210> 296
<211> 38
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 296

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala
20 25 30

Pro Thr Xaa Gly Ala Pro
35

<210> 297
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <220>
 10
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(36)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 <400> 297
 15
 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 1 5 10 15
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala
 20 25 30
 Pro Thr Xaa Xaa Gly Ala Pro
 35
 <210> 298
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Péptido sintético
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(37)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 30
 <400> 298
 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 1 5 10 15
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala
 20 25 30
 Pro Thr Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
 35 40
 <210> 299
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Péptido sintético
 40

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(38)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

5
 <400> 299

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala
 20 25 30

Pro Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
 35 40

10
 <210> 300
 <211> 42
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15
 <220>
 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (35)..(39)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 <400> 300

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala
 20 25 30

Pro Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
 35 40

25
 <210> 301
 <211> 43
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (35)..(40)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

40
 <400> 301

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala
20 25 30

Pro Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
35 40

<210> 302
<211> 44
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(41)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 302

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala
20 25 30

Pro Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
35 40

<210> 303
<211> 43
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (40)..(40)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 303

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Gly Ala Pro
35 40

<210> 304
<211> 44
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (40)..(41)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 304

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Gly Ala Pro
35 40

<210> 305
<211> 45
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (40)..(42)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 305

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
35 40 45

<210> 306
<211> 46
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (40)..(43)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 306

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
35 40 45

<210> 307
<211> 47
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (40)..(44)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 307

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
35 40 45

<210> 308
<211> 48
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (40)..(45)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 308

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
35 40 45

<210> 309
<211> 49
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (40)..(46)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 309

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala
35 40 45

Pro

5 <210> 310
<211> 48
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

15 <220>
<221> misc_feature
<222> (45)..(45)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 310

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Gly Ala Pro
35 40 45

20 <210> 311
<211> 49
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Péptido sintético

30 <220>
<221> misc_feature
<222> (45)..(46)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 311

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Gly Ala
35 40 45

Pro

<210> 312
<211> 50
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (45)..(47)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 312

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa Gly
35 40 45

Ala Pro
50

<210> 313
<211> 51
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (45)..(48)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 313

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa Xaa
35 40 45

Gly Ala Pro
50

<210> 314
<211> 52
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (45)..(49)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 314

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa Xaa
35 40 45

Xaa Gly Ala Pro
50

<210> 315
<211> 53
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (45)..(50)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 315

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa Xaa
35 40 45

Xaa Xaa Gly Ala Pro
50

<210> 316

<211> 54

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<220>

<221> misc_feature

<222> (45)..(51)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 316

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa Xaa
35 40 45

Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
50

<210> 317

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 317

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
1 5 10

5	<210> 318
	<211> 25
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
10	<220>
	<223> Péptido sintético
	<400> 318
	Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly 1 5 10 15 Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala 20 25
15	<210> 319
	<211> 30
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
20	<220>
	<223> Péptido sintético
	<400> 319
	Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly 1 5 10 15 Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala 20 25 30
25	<210> 320
	<211> 35
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
30	<220>
	<223> Péptido sintético
	<400> 320
	Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly 1 5 10 15 Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly 20 25 30 Gly Gly Ala 35
35	<210> 321
	<211> 10
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
40	

<220>
<223> Péptido sintético

5 <400> 321

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser
1 5 10

10 <210> 322
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Péptido sintético

<400> 322

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15

20 <210> 323
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Péptido sintético

<400> 323

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly
1 5 10 15

30 Gly Gly Pro Ser
20

35 <210> 324
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Péptido sintético

<400> 324

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser
20 25 30

45 <210> 325
<211> 35
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

	<220>	
	<223> Péptido sintético	
5	<400> 325	
	Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly	
	1 5 10 15	
	Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly	
	20 25 30	
	Gly Pro Ser	
	35	
10	<210> 326	
	<211> 40	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 326	
	Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly	
	1 5 10 15	
	Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly	
	20 25 30	
	Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser	
	35 40	
20	<210> 327	
	<211> 13	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
25	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 327	
	Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser	
	1 5 10	
30	<210> 328	
	<211> 18	
	<212> PRT	
35	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Péptido sintético	
40	<400> 328	

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Pro Ser

<210> 329
<211> 23
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 329

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser
20

<210> 330
<211> 28
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 330

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser
20 25

<210> 331
<211> 33
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 331

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro
20 25 30

Ser

5	<210> 332
	<211> 38
	<212> PRT
10	<213> Secuencia artificial
	<220>
	<223> Péptido sintético
15	<400> 332
	Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
	1 5 10 15
20	Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
	20 25 30
	Ala Gly Gly Gly Pro Ser
25	35
	<210> 333
	<211> 43
30	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
	<220>
35	<223> Péptido sintético
	<400> 333
	Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
40	1 5 10 15
	Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
	20 25 30
45	Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Pro Ser
	35 40
50	<210> 334
	<211> 16
55	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
	<220>
60	<223> Péptido sintético
	<400> 334
	Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Ala Pro
65	1 5 10 15
	<210> 335
	<211> 21
70	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 335
 5
 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
 1 5 10 15
 Pro Ser Gly Ala Pro
 20
 <210> 336
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> Péptido sintético
 15
 <400> 336
 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
 1 5 10 15
 Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Ala Pro
 20 25
 20
 <210> 337
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 337
 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
 1 5 10 15
 Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Ala Pro
 20 25 30
 30
 <210> 338
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Péptido sintético
 40
 <400> 338

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro
20 25 30

Ser Gly Ala Pro
35

<210> 339
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 339

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Ala Pro
35 40

<210> 340
<211> 46
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 340

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Ala Pro
35 40 45

<210> 341
<211> 21
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 341

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Ala Pro
20

5 <210> 342
<211> 26
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

<400> 342

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Pro
20 25

15
20 <210> 343
<211> 31
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

25 <400> 343

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Pro
20 25 30

30 <210> 344
<211> 36
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Péptido sintético

<400> 344

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Ala Pro
35

<210> 345
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 345

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Pro
35 40

<210> 346
<211> 46
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 346

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Pro
35 40 45

<210> 347
<211> 51
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 347

5

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Ala Pro
50

<210> 348

<211> 26

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Péptido sintético

15

<400> 348

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Pro
20 25

20

<210> 349

<211> 31

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 349

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Pro
20 25 30

30

<210> 350

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 350

5

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Ala Pro
35

<210> 351

<211> 41

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

15

<400> 351

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Pro
35 40

20

<210> 352

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 352

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Pro
35 40 45

30

5	<210> 353
	<211> 51
	<212> PRT
10	<213> Secuencia artificial
	<220>
	<223> Péptido sintético
15	<400> 353
	Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
	1 5 10 15
20	Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
	20 25 30
	Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
25	35 40 45
	Gly Ala Pro
	50
30	<210> 354
	<211> 56
	<212> PRT
35	<213> Secuencia artificial
	<220>
	<223> Péptido sintético
40	<400> 354
	Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
	1 5 10 15
45	Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
	20 25 30
	Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
50	35 40 45
	Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Pro
	50 55
55	<210> 355
	<211> 31
	<212> PRT
60	<213> Secuencia artificial
	<220>
	<223> Péptido sintético
65	<400> 355

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Pro
20 25 30

<210> 356
<211> 36
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 356

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Ala Pro
35

<210> 357
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 357

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Pro
35 40

<210> 358
<211> 46
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 358

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Pro
35 40 45

<210> 359
<211> 51
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 359

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Ala Pro
50

<210> 360
<211> 56
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 360

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Pro
50 55

5	<210> 361
	<211> 61
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
	<220>
10	<223> Péptido sintético
	<400> 361
	Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
	1 5 10 15
	Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
15	20 25 30
	Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
	35 40 45
	Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Pro
	50 55 60
20	<210> 362
	<211> 36
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
	<220>
25	<223> Péptido sintético
	<400> 362
	Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
	1 5 10 15
	Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly
30	20 25 30
	Ala Gly Ala Pro
	35
	<210> 363
	<211> 41
35	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
	<220>
	<223> Péptido sintético
	<400> 363

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Pro
35 40

<210> 364
<211> 46
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 364

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Pro
35 40 45

<210> 365
<211> 51
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 365

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Ala Pro
50

<210> 366
<211> 56
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 366

5

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Pro
50 55

10

<210> 367

<211> 61

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 367

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Pro
50 55 60

20

<210> 368

<211> 66

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

30

<400> 368

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly
50 55 60

Ala Pro
65

<210> 369
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 369

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Pro
35 40

<210> 370
<211> 46
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 370

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Pro
35 40 45

<210> 371
<211> 51
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 371

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Ala Pro
50

<210> 372
<211> 56
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 372

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Pro
50 55

<210> 373
 <211> 61
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Péptido sintético

10

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
 1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro
 20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Ala
 35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Pro
 50 55 60

<210> 374
 <211> 66
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Péptido sintético

20

<400> 374

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
 1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro
 20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Ala
 35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Ala Gly
 50 55 60

Ala Pro
 65

25

<210> 375
 <211> 71
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Péptido sintético

<400> 375

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly
50 55 60

Gly Gly Gly Ala Gly Ala Pro
65 70

5 <210> 376
<211> 46
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

<400> 376

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Pro
35 40 45

15
20 <210> 377
<211> 51
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

25 <400> 377

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Ala Pro
50

<210> 378
<211> 56
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 378

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Pro
50 55

<210> 379
<211> 61
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 379

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Pro
50 55 60

<210> 380

<211> 66

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 380

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly
50 55 60

Ala Pro
65

<210> 381

<211> 71

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 381

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly
50 55 60

Gly Gly Gly Ala Gly Ala Pro
65 70

<210> 382
<211> 76
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 382

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly
50 55 60

Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Pro
65 70 75

<210> 383
<211> 51
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 383

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Ala Pro
50

<210> 384
<211> 56
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 384

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Pro
50 55

<210> 385
<211> 61
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 385

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Pro
50 55 60

<210> 386
<211> 66
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 386

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly
50 55 60

Ala Pro
65

<210> 387
<211> 71
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 387

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly
50 55 60

Gly Gly Gly Ala Gly Ala Pro
65 70

<210> 388
<211> 76
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 388

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly
50 55 60

Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Pro
65 70 75

<210> 389
<211> 81
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 389

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly
50 55 60

Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala
65 70 75 80

Pro

<210> 390
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 390

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Pro
1 5 10 15

<210> 391
<211> 21
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 391

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Ala Pro
20

<210> 392
<211> 26
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 392

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Pro
20 25

5 <210> 393
<211> 31
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

<400> 393

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Pro
20 25 30

15
20 <210> 394
<211> 36
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

25 <400> 394

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Ala Pro
35

30 <210> 395
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Péptido sintético

<400> 395

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Pro
35 40

<210> 396
<211> 46
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 396

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Pro
35 40 45

<210> 397
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 397

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
20 25 30

<210> 398
<211> 35
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 398

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala
20 25 30

Gly Ala Pro
35

<210> 399
<211> 40
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 399

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
35 40

<210> 400
<211> 45
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 400

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
35 40 45

<210> 401
<211> 50
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 401

5

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly
 1 5 10 15

Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
 20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly
 35 40 45

Ala Pro
 50

<210> 402

<211> 55

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Péptido sintético

15

<400> 402

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly
 1 5 10 15

Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
 20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
 35 40 45

Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
 50 55

20

<210> 403

<211> 60

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 403

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
50 55 60

<210> 404
<211> 35
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 404

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala
1 5 10 15

Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala
20 25 30

Gly Ala Pro
35

<210> 405
<211> 40
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 405

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala
1 5 10 15

Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
35 40

<210> 406
<211> 45
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 406

5

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala
1 5 10 15

Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
35 40 45

<210> 407

<211> 50

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Péptido sintético

15

<400> 407

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala
1 5 10 15

Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly
35 40 45

Ala Pro
50

20

<210> 408

<211> 55

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 408

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala
1 5 10 15

Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
50 55

<210> 409
<211> 60
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 409

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala
1 5 10 15

Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
50 55 60

<210> 410
<211> 65
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 410

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala
1 5 10 15

Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala
50 55 60

Pro
65

<210> 411
<211> 40
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 411

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
35 40

<210> 412
<211> 45
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 412

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
35 40 45

<210> 413
 <211> 50
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Péptido sintético

10

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
 1 5 10 15

Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly
 20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly
 35 40 45

Ala Pro
 50

<210> 414
 <211> 55
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Péptido sintético

20

<400> 414

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
 1 5 10 15

Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly
 20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
 35 40 45

Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
 50 55

25

<210> 415
 <211> 60
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Péptido sintético

<400> 415

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
50 55 60

5 <210> 416
<211> 65
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

<400> 416

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala
50 55 60

15 Pro
65

<210> 417
<211> 70
<212> PRT
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

25 <400> 417

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala
50 55 60

Ala Ala Ala Gly Ala Pro
65 70

<210> 418
<211> 45
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 418

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
35 40 45

<210> 419
<211> 50
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 419

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Gly
35 40 45

Ala Pro
50

<210> 420
<211> 55
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 420

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
50 55

<210> 421
<211> 60
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 421

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
50 55 60

<210> 422
<211> 65
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 422

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala
50 55 60

Pro
65

<210> 423
<211> 70
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 423

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala
50 55 60

Ala Ala Ala Gly Ala Pro
65 70

<210> 424
<211> 75
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 424

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly
50 55 60

Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
65 70 75

<210> 425
<211> 50
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 425

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly
35 40 45

Ala Pro
50

<210> 426
<211> 55
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 426

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
50 55

<210> 427
<211> 60
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 427

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
50 55 60

<210> 428

<211> 65

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 428

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala
50 55 60

Pro
65

<210> 429

<211> 70

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 429

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala
50 55 60

Ala Ala Ala Gly Ala Pro
65 70

<210> 430
<211> 75
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 430

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly
50 55 60

Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
65 70 75

<210> 431
<211> 80
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 431

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly
50 55 60

Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
65 70 75 80

<210> 432
<211> 55
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 432

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
50 55

<210> 433
<211> 60
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 433

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
50 55 60

<210> 434
<211> 65
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 434

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala
50 55 60

Pro
65

<210> 435
<211> 70
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 435

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala
50 55 60

Ala Ala Ala Gly Ala Pro
65 70

<210> 436
<211> 75
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 436

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly
50 55 60

Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
65 70 75

<210> 437
<211> 80
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 437

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
 1 5 10 15
 Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
 20 25 30
 Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala
 35 40 45
 Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly
 50 55 60
 Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
 65 70 75 80

<210> 438
 <211> 85
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 438

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
 1 5 10 15
 Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
 20 25 30
 Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser Gly Gly Gly Gly Ala
 35 40 45
 Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly
 50 55 60
 Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala
 65 70 75 80
 Ala Ala Gly Ala Pro
 85

<210> 439
 <211> 60
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 439

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
50 55 60

5 <210> 440
<211> 65
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

<400> 440

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala
50 55 60

15 Pro
65

<210> 441
<211> 70
<212> PRT
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

25 <400> 441

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala
50 55 60

Ala Ala Ala Gly Ala Pro
65 70

<210> 442
<211> 75
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 442

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly
50 55 60

Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
65 70 75

<210> 443
<211> 80
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 443

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly
50 55 60

Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
65 70 75 80

<210> 444
<211> 85
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 444

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly
50 55 60

Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala
65 70 75 80

Ala Ala Gly Ala Pro
85

<210> 445
<211> 90
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 445

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly

1

5

10

15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Gly Gly Pro Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly
50 55 60

Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly
65 70 75 80

Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala Pro
85 90

5 <210> 446
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
15 <222> (14)..(14)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 446

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Gly Ala
1 5 10 15

20 Pro

<210> 447
<211> 18
<212> PRT
25 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

30 <220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(15)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

35

<400> 447

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Gly
1 5 10 15

Ala Pro

5 <210> 448
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
15 <222> (14)..(16)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 448

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

20 Gly Ala Pro

<210> 449
<211> 20
<212> PRT
25 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

30 <220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(17)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

35 <400> 449

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Gly Ala Pro
20

40 <210> 450
<211> 21
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
50 <222> (14)..(18)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 450

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Gly Ala Pro
20

5 <210> 451
<211> 22
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
15 <222> (14)..(19)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 451

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
20

20 <210> 452
<211> 23
<212> PRT
25 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

30 <220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(20)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

35 <400> 452

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
20

40 <210> 453
<211> 22
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Péptido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(19)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 5
 <400> 453

 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro
 1 5 10 15

 Ala Pro Xaa Gly Ala Pro
 20
 10
 <210> 454
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(20)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 20
 <400> 454

 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro
 1 5 10 15

 Ala Pro Xaa Xaa Gly Ala Pro
 20
 25
 <210> 455
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(21)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 35
 <400> 455

 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro
 1 5 10 15

 Ala Pro Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
 20
 40
 <210> 456
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45

<220>
 <223> Péptido sintético

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(22)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

10 <400> 456

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro
 1 5 10 15

Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
 20 25

15 <210> 457
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Péptido sintético

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(23)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 457

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro
 1 5 10 15

Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
 20 25

30 <210> 458
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Péptido sintético

40 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(24)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 458

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro
 1 5 10 15

Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
 20 25

45

<210> 459
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (19)..(25)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 15
 <400> 459
 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro
 1 5 10 15
 Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
 20 25
 20
 <210> 460
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Péptido sintético
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 35
 <400> 460
 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
 1 5 10 15
 Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Gly Ala Pro
 20 25
 40
 <220>
 <223> Péptido sintético
 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(25)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 <400> 461

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Gly Ala Pro
20 25

<210> 462

5 <211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(26)
15 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 462

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
20 25

20 <210> 463
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Péptido sintético

30 <220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(27)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

35 <400> 463

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
20 25 30

40 <210> 464
<211> 31
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Péptido sintético

```
<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(28)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
```

<400> 464

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
20 25 30

<210> 465
<211> 32
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

```
<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(29)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
```

<400> 465

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
20 25 30

<210> 466
<211> 33
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(30)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 466

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala
20 25 30

Pro

<210> 467
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <220>
 10 <221> misc_feature
 <222> (29)..(29)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 <400> 467
 15
 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
 1 5 10 15
 Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Gly Ala Pro
 20 25 30
 <210> 468
 <211> 33
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(30)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 30 <400> 468
 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
 1 5 10 15
 Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Gly Ala
 20 25 30
 Pro
 35 <210> 469
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Péptido sintético
 <220>
 <221> misc_feature
 45 <222> (29)..(31)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 469

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Gly
20 25 30

Ala Pro

5 <210> 470
<211> 35
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

15 <220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(32)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 470

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Gly Ala Pro
35

20

25 <210> 471
<211> 36
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Péptido sintético

35 <220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(33)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 471

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Gly Ala Pro
35

5 <210> 472
<211> 37
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

15 <220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(34)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
<400> 472

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Gly Ala Pro
35

20 <210> 473
<211> 38
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Péptido sintético

30 <220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(35)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
<400> 473

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
35

<210> 474
<211> 37
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 474

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala
20 25 30

Pro Xaa Gly Ala Pro
35

<210> 475
<211> 38
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(35)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 475

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala
20 25 30

Pro Xaa Xaa Gly Ala Pro
35

<210> 476
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(36)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 476

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala
20 25 30

Pro Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
35

<210> 477
<211> 40
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(37)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 477

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala
20 25 30

Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
35 40

<210> 478
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(38)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 478

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala
20 25 30

Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
35 40

<210> 479
<211> 42
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(39)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 479

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala
20 25 30

Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
35 40

<210> 480
<211> 43
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(40)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 480

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala
20 25 30

Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
35 40

<210> 481
<211> 42
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (39)..(39)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 481

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Gly Ala Pro
35 40

<210> 482
 <211> 43
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <220>
 10
 <221> misc_feature
 <222> (39)..(40)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 <400> 482
 15
 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
 1 5 10 15
 Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
 20 25 30
 Ala Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Gly Ala Pro
 35 40
 <210> 483
 <211> 44
 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (39)..(41)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 30
 <400> 483
 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
 1 5 10 15
 Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
 20 25 30
 Ala Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
 35 40
 <210> 484
 <211> 45
 35
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40
 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (39)..(42)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 5 <400> 484

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
 1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
 20 25 30

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
 35 40 45

10 <210> 485
 <211> 46
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Péptido sintético

20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (39)..(43)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 <400> 485

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
 1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
 20 25 30

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
 35 40 45

25 <210> 486
 <211> 47
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Péptido sintético

35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (39)..(44)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

40 <400> 486

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
35 40 45

<210> 487
<211> 48
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (39)..(45)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 487

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
35 40 45

<210> 488
<211> 47
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (44)..(44)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 488

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Gly Ala Pro
35 40 45

<210> 489
<211> 48
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (44)..(45)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 489

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Gly Ala Pro
35 40 45

<210> 490
<211> 49
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (44)..(46)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 490

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Gly Ala
35 40 45

Pro

5 <210> 491
 <211> 50
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Péptido sintético

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (44)..(47)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 491

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
 1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
 20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Gly
 35 40 45

Ala Pro
 50

20 <210> 492
 <211> 51
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Péptido sintético

30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (44)..(48)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 492

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
 1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
 20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

35

35

40

45

Gly Ala Pro
50

5

<210> 493
<211> 52
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Péptido sintético

15

<220>
<221> misc_feature
<222> (44)..(49)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
<400> 493

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
35 40 45

Xaa Gly Ala Pro
50

20

<210> 494
<211> 53
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<223> Péptido sintético

30

<220>
<221> misc_feature
<222> (44)..(50)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
<400> 494

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

35

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
35 40 45

Xaa Xaa Gly Ala Pro
50

<210> 495
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 495

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Gly
1 5 10 15

Ala Pro

<210> 496
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(16)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 496

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa
1 5 10 15

Gly Ala Pro

<210> 497
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(17)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 497

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Gly Ala Pro
20

5 <210> 498
<211> 21
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
15 <222> (15)..(18)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 498

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Gly Ala Pro
20

20 <210> 499
<211> 22
<212> PRT
25 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

30 <220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(19)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

35 <400> 499

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
20

40 <210> 500
<211> 23
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Péptido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(20)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 5
 <400> 500

 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa
 1 5 10 15

 Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
 20
 10
 <210> 501
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 <221> misc_feature
 20
 <222> (15)..(21)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 <400> 501

 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa
 1 5 10 15

 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
 20
 25
 <210> 502
 <211> 23
 <212> PRT
 30
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 40
 <400> 502

 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro
 1 5 10 15

 Ala Pro Thr Xaa Gly Ala Pro
 20
 45
 <210> 503
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(21)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

10 <400> 503

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro
 1 5 10 15

Ala Pro Thr Xaa Xaa Gly Ala Pro
 20

15 <210> 504
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Péptido sintético

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(22)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 504

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro
 1 5 10 15

Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
 20 25

30 <210> 505
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Péptido sintético

40 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(23)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 505

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro
 1 5 10 15

Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
 20 25

45

<210> 506
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <220>
 10 <221> misc_feature
 <222> (20)..(24)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 <400> 506
 15
 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro
 1 5 10 15
 Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
 20 25
 <210> 507
 <211> 28
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(25)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 30 <400> 507
 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro
 1 5 10 15
 Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
 20 25
 35 <210> 508
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Péptido sintético
 <220>
 <221> misc_feature
 45 <222> (20)..(26)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 <400> 508

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro
1 5 10 15

Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
20 25

<210> 509

<211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<220>

<221> misc_feature

<222> (25).. (25)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 509

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Gly Ala Pro
20 25

<210> 510

<211> 29

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<220>

<221> misc_feature

<222> (25).. (26)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 510

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Gly Ala Pro
20 25

<210> 511

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (25).. (27)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 5 <400> 511

 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
 1 5 10 15

 Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
 20 25 30
 10 <210> 512
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (25).. (28)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 <400> 512

 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
 1 5 10 15

 Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
 20 25 30
 25 <210> 513
 <211> 32
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético
 35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (25).. (29)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 40 <400> 513

 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
 1 5 10 15

 Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
 20 25 30
 45 <210> 514
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

5 <220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(30)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

10 <400> 514

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala
20 25 30

Pro

15 <210> 515
<211> 34
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Péptido sintético

25 <220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(31)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 515

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly
20 25 30

Ala Pro

30 <210> 516
<211> 33
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Péptido sintético

40 <220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 516

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Gly Ala
20 25 30

Pro

<210> 517
<211> 34
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(31)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 517

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Gly
20 25 30

Ala Pro

<210> 518
<211> 35
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(32)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 518

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Gly Ala Pro
35

<210> 519
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <220>
 10 <221> misc_feature
 <222> (30)..(33)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 <400> 519
 15
 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
 1 5 10 15
 Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa
 20 25 30
 Xaa Gly Ala Pro
 35
 <210> 520
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Péptido sintético
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (30)..(34)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 30
 <400> 520
 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
 1 5 10 15
 Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa
 20 25 30
 Xaa Xaa Gly Ala Pro
 35
 <210> 521
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Péptido sintético
 40
 <220>
 <221> misc_feature
 45 <222> (30)..(35)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 521

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
35

5 <210> 522
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
15 <222> (30)..(36)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 522

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
35

20
25 <210> 523
<211> 38
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

30 <220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

35 <400> 523

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala
20 25 30

Pro Thr Xaa Gly Ala Pro
35

<210> 524
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(36)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 524

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala
20 25 30

Pro Thr Xaa Xaa Gly Ala Pro
35

<210> 525
<211> 40
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(37)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 525

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala
20 25 30

Pro Thr Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
35 40

<210> 526
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(38)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 526

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala
20 25 30

Pro Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
35 40

<210> 527
<211> 42
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(39)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 527

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala
20 25 30

Pro Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
35 40

<210> 528
<211> 43
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(40)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 528

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala
20 25 30

Pro Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
35 40

<210> 529
<211> 44
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(41)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 529

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala
20 25 30

Pro Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
35 40

<210> 530
<211> 43
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (40)..(40)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 530

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Gly Ala Pro
35 40

<210> 531
<211> 44
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (40)..(41)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 531

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Gly Ala Pro
35 40

<210> 532
<211> 45
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (40)..(42)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 532

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
35 40 45

<210> 533
<211> 46
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (40)..(43)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 533

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
35 40 45

<210> 534
<211> 47
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (40)..(44)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 534

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
35 40 45

<210> 535
<211> 48
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (40)..(45)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 535

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
35 40 45

<210> 536
<211> 49
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (40)..(46)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 536

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala
35 40 45

Pro

<210> 537
<211> 48
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (45)..(45)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 537

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Gly Ala Pro
35 40 45

<210> 538
<211> 49
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (45)..(46)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 538

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Gly Ala
35 40 45

Pro

<210> 539
<211> 50
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (45)..(47)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 539

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa Gly

		35	40	45
		Ala Pro		
		50		
5	<210> 540			
	<211> 51			
	<212> PRT			
	<213> Secuencia artificial			
10	<220>			
	<223> Péptido sintético			
	<220>			
	<221> misc_feature			
	<222> (45)..(48)			
15	<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural			
	<400> 540			
		Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly		
		1 5 10 15		
		Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly		
		20 25 30		
		Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa Xaa		
		35 40 45		
		Gly Ala Pro		
		50		
20	<210> 541			
	<211> 52			
	<212> PRT			
	<213> Secuencia artificial			
25	<220>			
	<223> Péptido sintético			
	<220>			
	<221> misc_feature			
30	<222> (45)..(49)			
	<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural			
	<400> 541			
		Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly		
		1 5 10 15		
		Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly		
		20 25 30		
35				

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa Xaa
35 40 45

Xaa Gly Ala Pro
50

5 <210> 542
<211> 53
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

15 <220>
<221> misc_feature
<222> (45)..(50)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 542

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa Xaa
35 40 45

Xaa Xaa Gly Ala Pro
50

20 <210> 543
<211> 54
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Péptido sintético

30 <220>
<221> misc_feature
<222> (45)..(51)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 543

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
20 25 30

35

Ala Gly Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Thr Xaa Xaa Xaa Xaa
35 40 45

Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
50

5 <210> 544
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

15 <220>
<221> misc_feature
<222> (9).. (9)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

20 <220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

25 <220>
<221> misc_feature
<222> (21).. (21)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 544

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Xaa Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Ala
1 5 10 15

Ala Ala Lys Glu Xaa Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro
20 25

30 <210> 545
<211> 47
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Péptido sintético

40 <220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(15)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

45 <220>
<221> misc_feature
<222> (21).. (22)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

50 <220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(34)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 545

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Xaa Xaa Pro
1 5 10 15

Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu
20 25 30

Xaa Xaa Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro
35 40 45

<210> 546
<211> 65
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(21)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(29)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_feature
<222> (45)..(47)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 546

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Xaa Xaa Xaa Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Ala Ala Ala
20 25 30

Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Xaa Xaa Xaa Gly
35 40 45

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala
50 55 60

Pro
65

<210> 547
<211> 83
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(27)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (33)..(36)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (57)..(60)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 15
 <400> 547

 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 1 5 10 15

 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Ala Pro Ala Pro
 20 25 30

 Xaa Xaa Xaa Xaa Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala
 35 40 45

 Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Gly Gly Gly
 50 55 60

 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 65 70 75 80

 Gly Ala Pro
 20
 <210> 548
 <211> 101
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Péptido sintético

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(33)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 30

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (39)..(43)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 35

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (69)..(73)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 40

<400> 548

```

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1      5      10     15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Xaa Xaa Xaa Xaa
20     25     30

Xaa Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ala Ala Ala Lys Glu
35     40     45

Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala
50     55     60

Ala Ala Lys Glu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
65     70     75     80

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
85     90     95

Gly Ser Gly Ala Pro
100

```

- 5 <210> 549
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
 <223> Péptido sintético
- <220>
 <221> misc_feature
- 15 <222> (34)..(39)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
- <220>
 <221> misc_feature
- 20 <222> (45)..(50)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
- <220>
 <221> misc_feature
- 25 <222> (81)..(86)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
- <400> 549

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa
35 40 45

Xaa Xaa Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys
50 55 60

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu
65 70 75 80

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
85 90 95

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro
115

5 <210> 550
<211> 137
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

15 <220>
<221> misc_feature
<222> (39)..(45)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

20 <220>
<221> misc_feature
<222> (51)..(57)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

25 <220>
<221> misc_feature
<222> (93)..(99)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 550

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Ala Pro
35 40 45

Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala
50 55 60

Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala
65 70 75 80

Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Xaa Xaa Xaa Xaa
85 90 95

Xaa Xaa Xaa Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro
130 135

<210> 551
<211> 137
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(12)
<223> Xaa es Gly o está ausente

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> Xaa es Ser o está ausente

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(17)
<223> Xaa es Gly o está ausente

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (18)..(18)
<223> Xaa es Ser o está ausente

5	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (19)..(22) <223> Xaa es Gly o está ausente
10	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (23)..(23) <223> Xaa es Ser o está ausente
15	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (24)..(27) <223> Xaa es Gly o está ausente
20	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (28)..(28) <223> Xaa es Ser o está ausente
25	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (29)..(32) <223> Xaa es Gly o está ausente
30	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (33)..(33) <223> Xaa es Ser o está ausente
35	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (34)..(37) <223> Xaa es Gly o está ausente
40	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (38)..(38) <223> Xaa es Ser o está ausente
45	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (39)..(39) <223> Xaa es cualquier aminoácido
50	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (40)..(45) <223> Xaa es cualquier aminoácido o está ausente
55	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (51)..(51) <223> Xaa es cualquier aminoácido
60	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (52)..(57) <223> Xaa es cualquier aminoácido o está ausente
65	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (63)..(65) <223> Xaa es Ala o está ausente

	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (66)..(66)
5	<223> Xaa es Lys o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (67)..(67)
10	<223> Xaa es Glu o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (68)..(70)
15	<223> Xaa es Ala o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (71)..(71)
20	<223> Xaa es Lys o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (72)..(72)
25	<223> Xaa es Glu o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (73)..(75)
30	<223> Xaa es Ala o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (76)..(76)
35	<223> Xaa es Lys o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (77)..(77)
40	<223> Xaa es Glu o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (78)..(80)
45	<223> Xaa es Ala o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (81)..(81)
50	<223> Xaa es Lys o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (82)..(82)
55	<223> Xaa es Glu o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (83)..(85)
60	<223> Xaa es Ala o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (86)..(86)
65	<223> Xaa es Lys o está ausente

	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (87)..(87)
5	<223> Xaa es Glu o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (88)..(90)
10	<223> Xaa es Ala o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (91)..(91)
15	<223> Xaa es Lys o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (92)..(92)
20	<223> Xaa es Glu o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (93)..(93)
25	<223> Xaa es cualquier aminoácido
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (94)..(99)
30	<223> Xaa es cualquier aminoácido o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (105)..(108)
35	<223> Xaa es Gly o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (109)..(109)
40	<223> Xaa es Ser o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (110)..(113)
45	<223> Xaa es Gly o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (114)..(114)
50	<223> Xaa es Ser o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (115)..(118)
55	<223> Xaa es Gly o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (119)..(119)
60	<223> Xaa es Ser o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (120)..(123)
65	<223> Xaa es Gly o está ausente

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (124)..(124)
 <223> Xaa es Ser o está ausente

5

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (125)..(128)
 <223> Xaa es Gly o está ausente

10

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (129)..(129)
 <223> Xaa es Ser o está ausente

15

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (130)..(133)
 <223> Xaa es Gly o está ausente

20

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (134)..(134)
 <223> Xaa es Ser o está ausente

25

<400> 551

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Ala Pro
 35 40 45

Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ala Ala Ala Lys Glu Xaa Xaa
 50 55 60

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 65 70 75 80

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 85 90 95

Xaa Xaa Xaa Gly Gly Gly Gly Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 100 105 110

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 115 120 125

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
 130 135

30

5 <210> 552
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9).. (9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

 15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

 20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21).. (21)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

 25 <400> 552

 Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Xaa Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Ala
 1 5 10 15

 Ala Ala Lys Glu Xaa Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Pro
 20 25

 30 <210> 553
 <211> 47
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 35 <220>
 <223> Péptido sintético

 40 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(15)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

 45 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21).. (22)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

 50 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (33)..(34)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

 <400> 553

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Xaa Xaa Pro
1 5 10 15

Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu
20 25 30

Xaa Xaa Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Pro
35 40 45

<210> 554
<211> 65
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(21)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_feature

<222> (27)..(29)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_feature
<222> (45)..(47)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 554

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ala Xaa Xaa Xaa Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Ala Ala Ala
20 25 30

Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Xaa Xaa Xaa Gly
35 40 45

Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala
50 55 60

Pro
65

<210> 555
<211> 83
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (24)..(27)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (33)..(36)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (57)..(60)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

20 <400> 555

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
 1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Ala Pro Ala Pro
 20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala
 35 40 45

Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Gly Gly Gly
 50 55 60

Ala Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
 65 70 75 80

Gly Ala Pro

25 <210> 556
 <211> 101
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Péptido sintético

35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (29)..(33)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

40 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (39)..(43)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (69)..(73)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

5

<400> 556

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
 1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Xaa Xaa Xaa Xaa
 20 25 30

Xaa Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ala Ala Ala Lys Glu
 35 40 45

Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala
 50 55 60

Ala Ala Lys Glu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly
 65 70 75 80

Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
 85 90 95

Gly Ala Gly Ala Pro
 100

10 <210> 557
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (34)..(39)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (45)..(50)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (81)..(86)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 557

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly
 1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
 20 25 30

Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Ala Pro Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa
 35 40 45

Xaa Xaa Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys
 50 55 60

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu
 65 70 75 80

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
 85 90 95

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly
 100 105 110

Gly Gly Gly Ala Gly Ala Pro
 115

<210> 558
 <211> 137
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (39)..(45)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (51)..(57)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (93)..(99)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 558

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly

1	5	10	15
Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly	20	25	30
Ala Gly Gly Gly Gly Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Ala Pro	35	40	45
Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala	50	55	60
Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala	65	70	75
Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Xaa Xaa Xaa Xaa	85	90	95
Xaa Xaa Xaa Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly	100	105	110
Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly	115	120	125
Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Ala Pro	130	135	

<210> 559
 <211> 137
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(12)
 <223> Xaa es Gly o está ausente

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa es Ala o está ausente

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (14)..(17)
 <223> Xaa es Gly o está ausente

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (18)..(18)
 <223> Xaa es Ala o está ausente

	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (19)..(22)
5	<223> Xaa es Gly o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (23)..(23)
10	<223> Xaa es Ala o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (24)..(27)
15	<223> Xaa es Gly o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (28)..(28)
20	<223> Xaa es Ala o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (29)..(32)
25	<223> Xaa es Gly o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (33)..(33)
30	<223> Xaa es Ala o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (34)..(37)
35	<223> Xaa es Gly o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (38)..(38)
40	<223> Xaa es Ala o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (39)..(39)
45	<223> Xaa es cualquier aminoácido
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (40)..(45)
50	<223> Xaa es cualquier aminoácido o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (51)..(51)
55	<223> Xaa es cualquier aminoácido
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (52)..(57)
60	<223> Xaa es cualquier aminoácido o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (63)..(65)
65	<223> Xaa es Ala o está ausente

	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (66)..(66)
5	<223> Xaa es Lys o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (67)..(67)
10	<223> Xaa es Glu o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (68)..(70)
15	<223> Xaa es Ala o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (71)..(71)
20	<223> Xaa es Lys o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (72)..(72)
25	<223> Xaa es Glu o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (73)..(75)
30	<223> Xaa es Ala o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (76)..(76)
35	<223> Xaa es Lys o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (77)..(77)
40	<223> Xaa es Glu o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (78)..(80)
45	<223> Xaa es Ala o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (81)..(81)
50	<223> Xaa es Lys o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (82)..(82)
55	<223> Xaa es Glu o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (83)..(85)
60	<223> Xaa es Ala o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (86)..(86)
65	<223> Xaa es Lys o está ausente

	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (87)..(87)
5	<223> Xaa es Glu o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (88)..(90)
10	<223> Xaa es Ala o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (91)..(91)
15	<223> Xaa es Lys o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (92)..(92)
20	<223> Xaa es Glu o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (93)..(93)
25	<223> Xaa es cualquier aminoácido
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (94)..(99)
30	<223> Xaa es cualquier aminoácido o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (105)..(108)
35	<223> Xaa es Gly o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (109)..(109)
40	<223> Xaa es Ala o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (110)..(113)
45	<223> Xaa es Gly o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (114)..(114)
50	<223> Xaa es Ala o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (115)..(118)
55	<223> Xaa es Gly o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (119)..(119)
60	<223> Xaa es Ala o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (120)..(123)
65	<223> Xaa es Gly o está ausente

	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (124)..(124)
5	<223> Xaa es Ala o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (125)..(128)
10	<223> Xaa es Gly o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (129)..(129)
15	<223> Xaa es Ala o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (130)..(133)
20	<223> Xaa es Gly o está ausente
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (134)..(134)
25	<223> Xaa es Ala o está ausente
	<400> 559

ES 2 679 374 T3

Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 20 25 30
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Ala Pro
 35 40 45
 Ala Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ala Ala Ala Lys Glu Xaa Xaa
 50 55 60
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 65 70 75 80
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 85 90 95
 Xaa Xaa Xaa Gly Gly Gly Gly Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 100 105 110
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 115 120 125
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ala Pro
 130 135

<210> 560
 <211> 812
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

<400> 560

ES 2 679 374 T3

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

ES 2 679 374 T3

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

ES 2 679 374 T3

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

ES 2 679 374 T3

Gly Ile Pro Phe Gln Gln His Gln Phe Asp Lys Asn Val Phe Gln Leu
690 695 700

Glu Gln Ala Phe Val Leu Ser Lys Gln Arg Tyr Pro Ser Gln Pro Arg
705 710 715 720

Gly Asp Thr Val Asp Leu Ala Lys Lys Ile Phe Leu Lys Tyr Tyr Pro
725 730 735

Arg Trp Val Ala Gly Ser Trp Glu Phe Gly Gly Gly Gly Ser Thr Arg
740 745 750

Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val Cys Gly Asp
755 760 765

Arg Gly Phe Tyr Phe Ser Arg Pro Ala Ser Arg Val Ser Ala Arg Ser
770 775 780

Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp Leu Ala Leu
785 790 795 800

Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Lys Ser Glu
805 810

<210> 561

<211> 806

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

10

<400> 561

ES 2 679 374 T3

Met Glu Ala Val Ala Val Ala Ala Ala Val Gly Val Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Ala Ala Gly Asp Glu Ala Arg Glu Ala Ala Ala Val
20 25 30

Arg Ala Leu Val Ala Arg Leu Leu Gly Pro Gly Pro Ala Ala Asp Phe
35 40 45

Ser Val Ser Val Glu Arg Ala Leu Ala Ala Lys Pro Gly Leu Asp Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ala Ala Arg Val Arg Val Arg Gly Ser
65 70 75 80

Thr Gly Val Ala Ala Ala Ala Gly Leu His Arg Tyr Leu Arg Asp Phe

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

Ala Met Thr Ala Val Asp Thr Glu Ala Val Trp Leu Leu Gln Gly Trp
340 345 350

Leu Phe Gln His Gln Pro Gln Phe Trp Gly Pro Ala Gln Ile Arg Ala
355 360 365

Val Leu Gly Ala Val Pro Arg Gly Arg Leu Leu Val Leu Asp Leu Phe
370 375 380

Ala Glu Ser Gln Pro Val Tyr Thr Arg Thr Ala Ser Phe Gln Gly Gln
385 390 395 400

Pro Phe Ile Trp Cys Met Leu His Asn Phe Gly Gly Asn His Gly Leu
405 410 415

Phe Gly Ala Leu Glu Ala Val Asn Gly Gly Pro Glu Ala Ala Arg Leu
420 425 430

Phe Pro Asn Ser Thr Met Val Gly Thr Gly Met Ala Pro Glu Gly Ile
435 440 445

Ser Gln Asn Glu Val Val Tyr Ser Leu Met Ala Glu Leu Gly Trp Arg
450 455 460

Lys Asp Pro Val Pro Asp Leu Ala Ala Trp Val Thr Ser Phe Ala Ala
465 470 475 480

Arg Arg Tyr Gly Val Ser His Pro Asp Ala Gly Ala Ala Trp Arg Leu
485 490 495

Leu Leu Arg Ser Val Tyr Asn Cys Ser Gly Glu Ala Cys Arg Gly His
500 505 510

Asn Arg Ser Pro Leu Val Arg Arg Pro Ser Leu Gln Met Asn Thr Ser
515 520 525

Ile Trp Tyr Asn Arg Ser Asp Val Phe Glu Ala Trp Arg Leu Leu Leu
530 535 540

Thr Ser Ala Pro Ser Leu Ala Thr Ser Pro Ala Phe Arg Tyr Asp Leu
545 550 555 560

Leu Asp Leu Thr Arg Gln Ala Val Gln Glu Leu Val Ser Leu Tyr Tyr
565 570 575

Glu Glu Ala Arg Ser Ala Tyr Leu Ser Lys Glu Leu Ala Ser Leu Leu
580 585 590

Arg Ala Gly Gly Val Leu Ala Tyr Glu Leu Leu Pro Ala Leu Asp Glu
595 600 605

Val Leu Ala Ser Asp Ser Arg Phe Leu Leu Gly Ser Trp Leu Glu Gln
610 615 620

Ala Arg Ala Ala Ala Val Ser Glu Ala Glu Ala Asp Phe Tyr Glu Gln
625 630 635 640

Asn Ser Arg Tyr Gln Leu Thr Leu Trp Gly Pro Glu Gly Asn Ile Leu
645 650 655

Asp Tyr Ala Asn Lys Gln Leu Ala Gly Leu Val Ala Asn Tyr Tyr Thr
660 665 670

Pro Arg Trp Arg Leu Phe Leu Glu Ala Leu Val Asp Ser Val Ala Gln
675 680 685

Gly Ile Pro Phe Gln Gln His Gln Phe Asp Lys Asn Val Phe Gln Leu
690 695 700

Glu Gln Ala Phe Val Leu Ser Lys Gln Arg Tyr Pro Ser Gln Pro Arg
705 710 715 720

Gly Asp Thr Val Asp Leu Ala Lys Lys Ile Phe Leu Lys Tyr Tyr Pro
725 730 735

Arg Trp Val Ala Gly Ser Trp Gly Ala Pro Leu Cys Gly Gly Glu Leu
740 745 750

Val Asp Thr Leu Gln Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Tyr Phe Ser
755 760 765

Arg Pro Ala Ser Arg Val Ser Ala Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu
770 775 780

Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala
785 790 795 800

Thr Pro Ala Lys Ser Glu
805

<210> 562
<211> 808
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 562

5

ES 2 679 374 T3

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

ES 2 679 374 T3

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

Leu Leu Arg Ser Val Tyr Asn Cys Ser Gly Glu Ala Cys Arg Gly His
 500 505 510

Asn Arg Ser Pro Leu Val Arg Arg Pro Ser Leu Gln Met Asn Thr Ser
 515 520 525

Ile Trp Tyr Asn Arg Ser Asp Val Phe Glu Ala Trp Arg Leu Leu Leu
 530 535 540

Thr Ser Ala Pro Ser Leu Ala Thr Ser Pro Ala Phe Arg Tyr Asp Leu
 545 550 555 560

Leu Asp Leu Thr Arg Gln Ala Val Gln Glu Leu Val Ser Leu Tyr Tyr
 565 570 575

Glu Glu Ala Arg Ser Ala Tyr Leu Ser Lys Glu Leu Ala Ser Leu Leu
 580 585 590

Arg Ala Gly Gly Val Leu Ala Tyr Glu Leu Leu Pro Ala Leu Asp Glu
 595 600 605

Val Leu Ala Ser Asp Ser Arg Phe Leu Leu Gly Ser Trp Leu Glu Gln
 610 615 620

Ala Arg Ala Ala Ala Val Ser Glu Ala Glu Ala Asp Phe Tyr Glu Gln
 625 630 635 640

Asn Ser Arg Tyr Gln Leu Thr Leu Trp Gly Pro Glu Gly Asn Ile Leu
 645 650 655

Asp Tyr Ala Asn Lys Gln Leu Ala Gly Leu Val Ala Asn Tyr Tyr Thr
 660 665 670

Pro Arg Trp Arg Leu Phe Leu Glu Ala Leu Val Asp Ser Val Ala Gln
 675 680 685

Gly Ile Pro Phe Gln Gln His Gln Phe Asp Lys Asn Val Phe Gln Leu
 690 695 700

Glu Gln Ala Phe Val Leu Ser Lys Gln Arg Tyr Pro Ser Gln Pro Arg
 705 710 715 720

Gly Asp Thr Val Asp Leu Ala Lys Lys Ile Phe Leu Lys Tyr Tyr Pro
 725 730 735

Arg Trp Val Ala Gly Ser Trp Gly Gly Gly Gly Ser Leu Cys Gly Gly

ES 2 679 374 T3

740

745

750

Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Tyr
755 760 765

Phe Ser Arg Pro Ala Ser Arg Val Ser Ala Arg Ser Arg Gly Ile Val
770 775 780

Glu Glu Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr
785 790 795 800

Cys Ala Thr Pro Ala Lys Ser Glu
805

<210> 563

<211> 810

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 563

ES 2 679 374 T3

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

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

ES 2 679 374 T3

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

Asn Ser Arg Tyr Gln Leu Thr Leu Trp Gly Pro Glu Gly Asn Ile Leu
645 650 655

Asp Tyr Ala Asn Lys Gln Leu Ala Gly Leu Val Ala Asn Tyr Tyr Thr
660 665 670

Pro Arg Trp Arg Leu Phe Leu Glu Ala Leu Val Asp Ser Val Ala Gln
675 680 685

Gly Ile Pro Phe Gln Gln His Gln Phe Asp Lys Asn Val Phe Gln Leu
690 695 700

Glu Gln Ala Phe Val Leu Ser Lys Gln Arg Tyr Pro Ser Gln Pro Arg
705 710 715 720

Gly Asp Thr Val Asp Leu Ala Lys Lys Ile Phe Leu Lys Tyr Tyr Pro
725 730 735

Arg Trp Val Ala Gly Ser Trp Gly Pro Ser Gly Ser Pro Gly Leu Cys
740 745 750

Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly
755 760 765

Phe Tyr Phe Ser Arg Pro Ala Ser Arg Val Ser Ala Arg Ser Arg Gly
770 775 780

Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu
785 790 795 800

Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Lys Ser Glu
805 810

<210> 564
 <211> 828
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

<400> 564

ES 2 679 374 T3

Met Glu Ala Val Ala Val Ala Ala Ala Val Gly Val Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Ala Ala Gly Asp Glu Ala Arg Glu Ala Ala Ala Val
20 25 30

Arg Ala Leu Val Ala Arg Leu Leu Gly Pro Gly Pro Ala Ala Asp Phe

ES 2 679 374 T3

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

Pro Ile Ile Gly Ser Leu Phe Leu Arg Glu Leu Ile Lys Glu Phe Gly
 290 295 300

Thr Asp His Ile Tyr Gly Ala Asp Thr Phe Asn Glu Met Gln Pro Pro
 305 310 315 320

Ser Ser Glu Pro Ser Tyr Leu Ala Ala Ala Thr Thr Ala Val Tyr Glu
 325 330 335

Ala Met Thr Ala Val Asp Thr Glu Ala Val Trp Leu Leu Gln Gly Trp
 340 345 350

Leu Phe Gln His Gln Pro Gln Phe Trp Gly Pro Ala Gln Ile Arg Ala
 355 360 365

Val Leu Gly Ala Val Pro Arg Gly Arg Leu Leu Val Leu Asp Leu Phe
 370 375 380

Ala Glu Ser Gln Pro Val Tyr Thr Arg Thr Ala Ser Phe Gln Gly Gln
 385 390 395 400

Pro Phe Ile Trp Cys Met Leu His Asn Phe Gly Gly Asn His Gly Leu
 405 410 415

Phe Gly Ala Leu Glu Ala Val Asn Gly Gly Pro Glu Ala Ala Arg Leu
 420 425 430

Phe Pro Asn Ser Thr Met Val Gly Thr Gly Met Ala Pro Glu Gly Ile
 435 440 445

Ser Gln Asn Glu Val Val Tyr Ser Leu Met Ala Glu Leu Gly Trp Arg
 450 455 460

Lys Asp Pro Val Pro Asp Leu Ala Ala Trp Val Thr Ser Phe Ala Ala
 465 470 475 480

Arg Arg Tyr Gly Val Ser His Pro Asp Ala Gly Ala Ala Trp Arg Leu
 485 490 495

Leu Leu Arg Ser Val Tyr Asn Cys Ser Gly Glu Ala Cys Arg Gly His
 500 505 510

Asn Arg Ser Pro Leu Val Arg Arg Pro Ser Leu Gln Met Asn Thr Ser
 515 520 525

Ile Trp Tyr Asn Arg Ser Asp Val Phe Glu Ala Trp Arg Leu Leu Leu
 530 535 540

ES 2 679 374 T3

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

Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp Leu Ala Leu
805 810 815

Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Lys Ser Glu
820 825

<210> 565

<211> 859

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 565

Met Glu Ala Val Ala Val Ala Ala Ala Val Gly Val Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Ala Ala Gly Asp Glu Ala Arg Glu Ala Ala Ala Val
20 25 30

Arg Ala Leu Val Ala Arg Leu Leu Gly Pro Gly Pro Ala Ala Asp Phe
35 40 45

Ser Val Ser Val Glu Arg Ala Leu Ala Ala Lys Pro Gly Leu Asp Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ala Ala Arg Val Arg Val Arg Gly Ser
65 70 75 80

Thr Gly Val Ala Ala Ala Ala Gly Leu His Arg Tyr Leu Arg Asp Phe
85 90 95

Cys Gly Cys His Val Ala Trp Ser Gly Ser Gln Leu Arg Leu Pro Arg
100 105 110

Pro Leu Pro Ala Val Pro Gly Glu Leu Thr Glu Ala Thr Pro Asn Arg
115 120 125

Tyr Arg Tyr Tyr Gln Asn Val Cys Thr Gln Ser Tyr Ser Phe Val Trp
130 135 140

Trp Asp Trp Ala Arg Trp Glu Arg Glu Ile Asp Trp Met Ala Leu Asn
145 150 155 160

Gly Ile Asn Leu Ala Leu Ala Trp Ser Gly Gln Glu Ala Ile Trp Gln
165 170 175

ES 2 679 374 T3

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

ES 2 679 374 T3

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

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

<210> 566
 <211> 834
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

<400> 566

ES 2 679 374 T3

Met Glu Ala Val Ala Val Ala Ala Ala Val Gly Val Leu Leu Leu Ala
 1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Ala Ala Gly Asp Glu Ala Arg Glu Ala Ala Ala Val
 20 25 30

ES 2 679 374 T3

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

ES 2 679 374 T3

275		280		285
Pro Ile Ile Gly Ser Leu Phe Leu Arg Glu Leu Ile Lys Glu Phe Gly				
290		295		300
Thr Asp His Ile Tyr Gly Ala Asp Thr Phe Asn Glu Met Gln Pro Pro				
305		310		315
Ser Ser Glu Pro Ser Tyr Leu Ala Ala Ala Thr Thr Ala Val Tyr Glu				
		325		330
Ala Met Thr Ala Val Asp Thr Glu Ala Val Trp Leu Leu Gln Gly Trp				
		340		345
Leu Phe Gln His Gln Pro Gln Phe Trp Gly Pro Ala Gln Ile Arg Ala				
		355		360
Val Leu Gly Ala Val Pro Arg Gly Arg Leu Leu Val Leu Asp Leu Phe				
		370		375
Ala Glu Ser Gln Pro Val Tyr Thr Arg Thr Ala Ser Phe Gln Gly Gln				
385		390		395
Pro Phe Ile Trp Cys Met Leu His Asn Phe Gly Gly Asn His Gly Leu				
		405		410
Phe Gly Ala Leu Glu Ala Val Asn Gly Gly Pro Glu Ala Ala Arg Leu				
		420		425
Phe Pro Asn Ser Thr Met Val Gly Thr Gly Met Ala Pro Glu Gly Ile				
		435		440
Ser Gln Asn Glu Val Val Tyr Ser Leu Met Ala Glu Leu Gly Trp Arg				
		450		455
Lys Asp Pro Val Pro Asp Leu Ala Ala Trp Val Thr Ser Phe Ala Ala				
465		470		475
Arg Arg Tyr Gly Val Ser His Pro Asp Ala Gly Ala Ala Trp Arg Leu				
		485		490
Leu Leu Arg Ser Val Tyr Asn Cys Ser Gly Glu Ala Cys Arg Gly His				
		500		505
Asn Arg Ser Pro Leu Val Arg Arg Pro Ser Leu Gln Met Asn Thr Ser				
		515		520
				525

ES 2 679 374 T3

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

Gln Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Tyr Phe Ser Arg Pro Ala Ser
785 790 795 800

Arg Val Ser Ala Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg
805 810 815

Ser Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Lys
820 825 830

Ser Glu

<210> 567

<211> 846

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 567

Met Glu Ala Val Ala Val Ala Ala Ala Val Gly Val Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Ala Ala Gly Asp Glu Ala Arg Glu Ala Ala Ala Val
20 25 30

Arg Ala Leu Val Ala Arg Leu Leu Gly Pro Gly Pro Ala Ala Asp Phe
35 40 45

Ser Val Ser Val Glu Arg Ala Leu Ala Ala Lys Pro Gly Leu Asp Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ala Ala Arg Val Arg Val Arg Gly Ser
65 70 75 80

Thr Gly Val Ala Ala Ala Ala Gly Leu His Arg Tyr Leu Arg Asp Phe
85 90 95

Cys Gly Cys His Val Ala Trp Ser Gly Ser Gln Leu Arg Leu Pro Arg
100 105 110

Pro Leu Pro Ala Val Pro Gly Glu Leu Thr Glu Ala Thr Pro Asn Arg
115 120 125

Tyr Arg Tyr Tyr Gln Asn Val Cys Thr Gln Ser Tyr Ser Phe Val Trp
130 135 140

ES 2 679 374 T3

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

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

Asp Tyr Ala Asn Lys Gln Leu Ala Gly Leu Val Ala Asn Tyr Tyr Thr
660 665 670

Pro Arg Trp Arg Leu Phe Leu Glu Ala Leu Val Asp Ser Val Ala Gln
675 680 685

Gly Ile Pro Phe Gln Gln His Gln Phe Asp Lys Asn Val Phe Gln Leu
690 695 700

Glu Gln Ala Phe Val Leu Ser Lys Gln Arg Tyr Pro Ser Gln Pro Arg
705 710 715 720

Gly Asp Thr Val Asp Leu Ala Lys Lys Ile Phe Leu Lys Tyr Tyr Pro
725 730 735

Arg Trp Val Ala Gly Ser Trp Gly Ala Pro Gly Gly Gly Ser Pro Ala
740 745 750

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu
755 760 765

Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala Pro Ser Gly Gly Gly Gly
770 775 780

Ala Pro Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val Cys
785 790 795 800

Gly Asp Arg Gly Phe Tyr Phe Ser Arg Pro Ala Ser Arg Val Ser Ala
805 810 815

Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp Leu
820 825 830

Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Lys Ser Glu
835 840 845

<210> 568

<211> 828

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 568

Met Glu Ala Val Ala Val Ala Ala Ala Val Gly Val Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Ala Ala Gly Asp Glu Ala Arg Glu Ala Ala Ala Val
20 25 30

Arg Ala Leu Val Ala Arg Leu Leu Gly Pro Gly Pro Ala Ala Asp Phe
35 40 45

Ser Val Ser Val Glu Arg Ala Leu Ala Ala Lys Pro Gly Leu Asp Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ala Ala Arg Val Arg Val Arg Gly Ser
65 70 75 80

Thr Gly Val Ala Ala Ala Ala Gly Leu His Arg Tyr Leu Arg Asp Phe
85 90 95

Cys Gly Cys His Val Ala Trp Ser Gly Ser Gln Leu Arg Leu Pro Arg
100 105 110

Pro Leu Pro Ala Val Pro Gly Glu Leu Thr Glu Ala Thr Pro Asn Arg
115 120 125

Tyr Arg Tyr Tyr Gln Asn Val Cys Thr Gln Ser Tyr Ser Phe Val Trp
130 135 140

Trp Asp Trp Ala Arg Trp Glu Arg Glu Ile Asp Trp Met Ala Leu Asn
145 150 155 160

Gly Ile Asn Leu Ala Leu Ala Trp Ser Gly Gln Glu Ala Ile Trp Gln
165 170 175

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

Phe Thr Gly Pro Ala Phe Leu Ala Trp Gly Arg Met Gly Asn Leu His
195 200 205

Thr Trp Asp Gly Pro Leu Pro Pro Ser Trp His Ile Lys Gln Leu Tyr
210 215 220

Leu Gln His Arg Val Leu Asp Gln Met Arg Ser Phe Gly Met Thr Pro
225 230 235 240

Val Leu Pro Ala Phe Ala Gly His Val Pro Glu Ala Val Thr Arg Val
245 250 255

Phe Pro Gln Val Asn Val Thr Lys Met Gly Ser Trp Gly His Phe Asn
260 265 270

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

ES 2 679 374 T3

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

Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val Cys Gly Asp
770 775 780

Arg Gly Phe Tyr Phe Ser Arg Pro Ala Ser Arg Val Ser Ala Arg Ser
785 790 795 800

Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp Leu Ala Leu
805 810 815

Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Lys Ser Glu
820 825

<210> 569

<211> 828

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 569

ES 2 679 374 T3

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

ES 2 679 374 T3

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

Pro Phe Ile Trp Cys Met Leu His Asn Phe Gly Gly Asn His Gly Leu
405 410 415

Phe Gly Ala Leu Glu Ala Val Asn Gly Gly Pro Glu Ala Ala Arg Leu
420 425 430

Phe Pro Asn Ser Thr Met Val Gly Thr Gly Met Ala Pro Glu Gly Ile
435 440 445

Ser Gln Asn Glu Val Val Tyr Ser Leu Met Ala Glu Leu Gly Trp Arg
450 455 460

Lys Asp Pro Val Pro Asp Leu Ala Ala Trp Val Thr Ser Phe Ala Ala
465 470 475 480

Arg Arg Tyr Gly Val Ser His Pro Asp Ala Gly Ala Ala Trp Arg Leu
485 490 495

Leu Leu Arg Ser Val Tyr Asn Cys Ser Gly Glu Ala Cys Arg Gly His
500 505 510

Asn Arg Ser Pro Leu Val Arg Arg Pro Ser Leu Gln Met Asn Thr Ser
515 520 525

Ile Trp Tyr Asn Arg Ser Asp Val Phe Glu Ala Trp Arg Leu Leu Leu
530 535 540

Thr Ser Ala Pro Ser Leu Ala Thr Ser Pro Ala Phe Arg Tyr Asp Leu
545 550 555 560

Leu Asp Leu Thr Arg Gln Ala Val Gln Glu Leu Val Ser Leu Tyr Tyr
565 570 575

Glu Glu Ala Arg Ser Ala Tyr Leu Ser Lys Glu Leu Ala Ser Leu Leu
580 585 590

Arg Ala Gly Gly Val Leu Ala Tyr Glu Leu Leu Pro Ala Leu Asp Glu
595 600 605

Val Leu Ala Ser Asp Ser Arg Phe Leu Leu Gly Ser Trp Leu Glu Gln
610 615 620

Ala Arg Ala Ala Ala Val Ser Glu Ala Glu Ala Asp Phe Tyr Glu Gln
625 630 635 640

Asn Ser Arg Tyr Gln Leu Thr Leu Trp Gly Pro Glu Gly Asn Ile Leu
645 650 655

Asp Tyr Ala Asn Lys Gln Leu Ala Gly Leu Val Ala Asn Tyr Tyr Thr
 660 665 670
 Pro Arg Trp Arg Leu Phe Leu Glu Ala Leu Val Asp Ser Val Ala Gln
 675 680 685
 Gly Ile Pro Phe Gln Gln His Gln Phe Asp Lys Asn Val Phe Gln Leu
 690 695 700
 Glu Gln Ala Phe Val Leu Ser Lys Gln Arg Tyr Pro Ser Gln Pro Arg
 705 710 715 720
 Gly Asp Thr Val Asp Leu Ala Lys Lys Ile Phe Leu Lys Tyr Tyr Pro
 725 730 735
 Arg Trp Val Ala Gly Ser Trp Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly
 740 745 750
 Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Pro Ser
 755 760 765
 Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val Cys Gly Asp
 770 775 780
 Arg Gly Phe Tyr Phe Ser Arg Pro Ala Ser Arg Val Ser Ala Arg Ser
 785 790 795 800
 Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp Leu Ala Leu
 805 810 815
 Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Lys Ser Glu
 820 825

<210> 570
 <211> 8
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sitio de restricción de Ascl

<400> 570
 ggcgcgcc 8

<210> 571
 <211> 60
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 571

ES 2 679 374 T3

Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val Cys Gly Asp
1 5 10 15

Arg Gly Phe Tyr Phe Ser Arg Pro Ala Ser Arg Val Ser Arg Arg Ser
20 25 30

Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp Leu Ala Leu
35 40 45

Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Lys Ser Glu
50 55 60

REIVINDICACIONES

1. Una proteína de fusión terapéutica dirigida que comprende (a) una enzima lisosómica, (b) un marcador peptídico que tiene una secuencia de aminoácidos al menos un 70% idéntica a los aminoácidos 8-67 de IGF-II humano maduro y (c) un péptido espaciador entre la enzima lisosómica y el marcador peptídico de IGF-II, en donde el péptido espaciador comprende la secuencia de aminoácidos GGGPS (SEQ ID NO: 14).
2. La proteína de fusión terapéutica dirigida de la reivindicación 1, en donde el péptido espaciador comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en: (GGGGS)_n (SEQ ID NO: 12, 56, 58, 91-94) y (GGGGS)_n-GGGPS (SEQ ID NO: 36, 95-100); en donde n es 1 a 7.
3. La proteína de fusión terapéutica dirigida de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el péptido espaciador comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en GGGSGGGSGGGSGGGSGGGGPS (SEQ ID NO: 36) y GGGGS (SEQ ID NO: 12).
4. Una proteína de fusión terapéutica dirigida que comprende una secuencia de aminoácidos al menos un 85% idéntica a una proteína α -N-acetilglucosaminidasa, un marcador peptídico que tiene una secuencia de aminoácidos al menos un 70% idéntica a los aminoácidos 8-67 de IGF-II humano maduro y un péptido espaciador ubicado entre la secuencia de aminoácidos de Naglu y el marcador peptídico de IGF-II, en donde el espaciador comprende la secuencia de aminoácidos GGGGS (SEQ ID NO: 12) o GGGPS (SEQ ID NO: 14).
5. La proteína de fusión terapéutica dirigida de la reivindicación 4, en donde el péptido espaciador comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en: (GGGGS)_n (SEQ ID NO: 12, 56, 58, 91-94) y (GGGGS)_n-GGGPS (SEQ ID NO: 36, 95-100); en donde n es 1 a 7.
6. La proteína de fusión terapéutica dirigida de la reivindicación 5, en donde el péptido espaciador comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGPS (SEQ ID NO: 36) y GGGGS (SEQ ID NO: 12).
7. La proteína de fusión terapéutica dirigida de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el marcador peptídico es un marcador N-terminal o un marcador C-terminal.
8. La proteína de fusión terapéutica dirigida de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el espaciador comprende una secuencia de aminoácidos de Gly-Ala-Pro (GAP) (SEQ ID NO: 9) o Gly-Pro-Ser (GPS) (SEQ ID NO: 10).
9. La proteína de fusión terapéutica dirigida de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el dominio de direccionamiento lisosómico comprende los aminoácidos 8-67 de IGF-II humano maduro.
10. La proteína de fusión terapéutica dirigida de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el marcador peptídico de IGF-II comprende una mutación en el resto Arg37.
11. La proteína de fusión terapéutica dirigida de la reivindicación 10, en donde la mutación es una sustitución de arginina por alanina.
12. La proteína de fusión terapéutica dirigida de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
13. Una composición farmacéutica adecuada para tratar una enfermedad de almacenamiento lisosómico que comprende una proteína de fusión terapéutica dirigida de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
14. Un ácido nucleico que codifica la proteína de fusión terapéutica dirigida de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
15. Una célula que contiene el ácido nucleico de la reivindicación 14.
16. Un método para producir una proteína de fusión terapéutica dirigida que comprende una etapa de: cultivar células de mamífero en un medio de cultivo celular, en donde las células de mamífero portan el ácido nucleico de la reivindicación 14; y el cultivo se lleva a cabo en condiciones que permiten la expresión de la proteína de fusión terapéutica dirigida.
17. Una composición para su uso en el tratamiento de una enfermedad de almacenamiento lisosómico en un sujeto que comprende una proteína de fusión que comprende una enzima lisosómica, un marcador peptídico que tiene una secuencia de aminoácidos al menos un 70% idéntica a los aminoácidos 8-67 de IGF-II humano maduro y un péptido espaciador ubicado entre la secuencia de aminoácidos de la enzima lisosómica y el marcador peptídico de IGF-II, en donde el péptido espaciador comprende la secuencia de aminoácidos GGGPS (SEQ ID NO: 14).

18. Una composición para su uso en el tratamiento de la mucopolisacaridosis de tipo IIB (síndrome de Sanfilippo B) en un sujeto que comprende una proteína de fusión que comprende una secuencia de aminoácidos al menos un 85% idéntica a una proteína α -N-acetilglucosaminidasa (Naglu) humana, un marcador peptídico que tiene una secuencia de aminoácidos al menos un 70% idéntica a los aminoácidos 8-67 de IGF-II humano maduro y un péptido espaciador ubicado entre la secuencia de aminoácidos de Naglu y el marcador peptídico de IGF-II, en donde el espaciador comprende la secuencia de aminoácidos GGGGS (SEQ ID NO: 12) o GGGPS (SEQ ID NO: 14).
19. La composición para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 17 o 18, en donde el péptido espaciador comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en: (GGGGS)_n (SEQ ID NO: 12, 56, 58, 91-94) y (GGGGS)_n-GGGPS (SEQ ID NO: 36, 95-100); en donde n es 1 a 7.
20. Una composición para su uso en reducir los niveles de glucosaminoglucano en un sujeto que padece mucopolisacaridosis de tipo IIB (síndrome de Sanfilippo B) que comprende una proteína de fusión que comprende i) una secuencia de aminoácidos al menos un 85% idéntica a una proteína α -N-acetilglucosaminidasa (Naglu) humana, ii) un marcador peptídico que tiene una secuencia de aminoácidos al menos un 70% idéntica a los aminoácidos 8-67 de IGF-II humano maduro y iii) un péptido espaciador ubicado entre la secuencia de aminoácidos de Naglu y el marcador peptídico de IGF-II, en donde el espaciador comprende una o más secuencias de aminoácidos seleccionadas entre el grupo que consiste en (GGGGS)_n (SEQ ID NO: 12, 56, 58, 91-94), (GGGGS)_n-GGGPS (SEQ ID NO: 36, 95-100), GGGGS (SEQ ID NO: 12) y GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGPS (SEQ ID NO: 36).
21. La composición para el uso de la reivindicación 20, en donde el espaciador comprende la secuencia de aminoácidos GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGPS (SEQ ID NO: 36).
22. La composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 21, en donde la secuencia espaciadora comprende la secuencia de aminoácidos Gly-Ala-Pro (GAP) (SEQ ID NO: 9).
23. La composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 22, en donde el marcador peptídico es un marcador N-terminal o un marcador C-terminal.
24. La composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 23, en donde el dominio de direccionamiento lisosómico comprende los aminoácidos 8-67 de IGF-II humano maduro.
25. La composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 24, en donde el marcador peptídico de IGF-II comprende una mutación en el resto Arg37.
26. La composición para el uso de la reivindicación 25, en donde la mutación es una sustitución de arginina por alanina.
27. La composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 26, en donde la proteína de fusión comprende los aminoácidos 1-743 o los aminoácidos 24-743 de Naglu humana (figura 1).
28. La composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 27, en donde la cantidad eficaz de proteína de fusión se encuentra en el intervalo de 2,5-20 mg por kilogramo de peso corporal del sujeto.
29. La composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 28, en donde la proteína de fusión se administra por vía intratecal o la proteína de fusión se administra por vía intravenosa.
30. La composición para el uso de la reivindicación 29, en donde la administración comprende introducir la proteína de fusión en un ventrículo cerebral, el área lumbar o la cisterna magna.

Figura 1**A. Secuencia de aminoácidos de Naglu (secuencia de señal subrayada) (SEQ ID NO: 1)**

M	E	A	V	A	V	A	A	A	V	G	V	L	L	L	A	G	A	G	G	A	A
<u>G</u>	D	E	A	R	E	A	A	A	V	R	A	L	V	A	R	L	L	G	P	G	P
<u>A</u>	A	D	F	S	V	S	V	E	R	A	L	A	A	K	P	G	L	D	T	Y	S
L	G	G	G	G	A	A	R	V	R	V	R	G	S	T	G	V	A	A	A	A	G
L	H	R	Y	L	R	D	F	C	G	C	H	V	A	W	S	G	S	Q	L	R	L
P	R	P	L	P	A	V	P	G	E	L	T	E	A	T	P	N	R	Y	R	Y	Y
Q	N	V	C	T	Q	S	Y	S	F	V	W	W	D	W	A	R	W	E	R	E	I
D	W	M	A	L	N	G	I	N	L	A	L	A	W	S	G	Q	E	A	I	W	Q
R	V	Y	L	A	L	G	L	T	Q	A	E	I	N	E	F	F	T	G	P	A	F
L	A	W	G	R	M	G	N	L	H	T	W	D	G	P	L	P	P	S	W	H	I
K	Q	L	Y	L	Q	H	R	V	L	D	Q	M	R	S	F	G	M	T	P	V	L
P	A	F	A	G	H	V	P	E	A	V	T	R	V	F	P	Q	V	N	V	T	K
M	G	S	W	G	H	F	N	C	S	Y	S	C	S	F	L	L	A	P	E	D	P
I	F	P	I	I	G	S	L	F	L	R	E	L	I	K	E	F	G	T	D	H	I
Y	G	A	D	T	F	N	E	M	Q	P	P	S	S	E	P	S	Y	L	A	A	A
T	T	A	V	Y	E	A	M	T	A	V	D	T	E	A	V	W	L	L	Q	G	W
L	F	Q	H	Q	P	Q	F	W	G	P	A	Q	I	R	A	V	L	G	A	V	P
R	G	R	L	L	V	L	D	L	F	A	E	S	Q	P	V	Y	T	R	T	A	S
F	Q	G	Q	P	F	I	W	C	M	L	H	N	F	G	G	N	H	G	L	F	G
A	L	E	A	V	N	G	G	P	E	A	A	R	L	F	P	N	S	T	M	V	G
T	G	M	A	P	E	G	I	S	Q	N	E	V	V	Y	S	L	M	A	E	L	G
W	R	K	D	P	V	P	D	L	A	A	W	V	T	S	F	A	A	R	R	Y	G
V	S	H	P	D	A	G	A	A	W	R	L	L	L	R	S	V	Y	N	C	S	G
E	A	C	R	G	H	N	R	S	P	L	V	R	R	P	S	L	Q	M	N	T	S
I	W	Y	N	R	S	D	V	F	E	A	W	R	L	L	L	T	S	A	P	S	L
A	T	S	P	A	F	R	Y	D	L	L	D	L	T	R	Q	A	V	Q	E	L	V
S	L	Y	Y	E	E	A	R	S	A	Y	L	S	K	E	L	A	S	L	L	R	A
G	G	V	L	A	Y	E	L	L	P	A	L	D	E	V	L	A	S	D	S	R	F
L	L	G	S	W	L	E	Q	A	R	A	A	A	V	S	E	A	E	A	D	F	Y
E	Q	N	S	R	Y	Q	L	T	L	W	G	P	E	G	N	I	L	D	Y	A	N
K	Q	L	A	G	L	V	A	N	Y	Y	T	P	R	W	R	L	F	L	E	A	L
V	D	S	V	A	Q	G	I	P	F	Q	Q	H	Q	F	D	K	N	V	F	Q	L
E	Q	A	F	V	L	S	K	Q	R	Y	P	S	Q	P	R	G	D	T	V	D	L
A	K	K	I	F	L	K	Y	Y	P	R	W	V	A	G	S	W					

B. Secuencia de aminoácidos de IGFII 8-67 R37A (SEQ ID NO: 2)

L	C	G	G	E	L	V	D	T	L	Q	F	V	C	G	D	R	G	F	Y	F	S
R	P	A	S	R	V	S	A	R	S	R	G	I	V	E	E	C	C	F	R	S	C
D	L	A	L	L	E	T	Y	C	A	T	P	A	K	S	E						

Figura 2

A. Secuencia de nucleótidos de Naglu (secuencia de señal subrayada) (SEQ ID NO: 3)

ATGGAGGCGGTGGCGGTGGCCGCGGCGGTGGGGTCTTCTCCTGGCCGGGGCCGGGGCGCGG
CAGGCGACGAGGCCCGGGAGGCGGCGGCGCTGCGGGCGCTCGTGGCCCGGCTGCTGGGGCCAGG
CCCCGCGGCCGACTTCTCCGTGTCGGTGGAGCGCGCTCTGGCTGCCAAGCCGGGCTTGGACACC
TACAGCCTGGGCGGCGGCGGCGGCGCGCTGCGGGTGCGCGGCTCCACGGGCGTGGCGGCCG
CCGCGGGGCTGCACCGCTACCTGCGCGACTTCTGTGGCTGCCACGTGGCCTGGTCCGGCTCTCA
GCTGCGCCTGCCGCGGCCACTGCCAGCCGTGCCGGGGAGCTGACCGAGGCCACGCCAACAGG
TACCGCTATTACCAGAATGTGTGCACGCAAAGCTACTCTTTTCGTGTGGTGGGACTGGGCCCGCT
GGGAGCGAGAGATAGACTGGATGGCGCTGAATGGCATCAACCTGGCACTGGCCTGGAGCGGCCA
GGAGGCCATCTGGCAGCGGGTGTACCTGGCCTTGGGCCTGACCCAGGCAGAGATCAATGAGTTC
TTTACTGGTCTTGCCTTCTGGCCTGGGGGCGAATGGGCAACCTGCACACCTGGGATGGCCCCC
TGCCCCCTCTGGCACATCAAGCAGCTTTACCTGCAGCACCAGGCTCTGGACCAGATGCGCTC
CTTCGGCATGACCCAGTGCTGCCTGCATTGCGGGGCGATGTTCCCGAGGCTGTACCAGGGTG
TTCCCTCAGGTCAATGTCACGAAGATGGGCAGTTGGGGCCACTTTAACTGTTCTACTCTGCT
CCTTCCTTCTGGCTCCGGAAGACCCCATATTCCCATCATCGGGAGCCTCTTCTGCGAGAGCT
GATCAAAGAGTTTGGCACAGACCACATCTATGGGGCCGACACTTTCAATGAGATGCAGCCACCT
TCCTCAGAGCCCTCCTACCTTGCCGCAGCCACCACTGCGCTCTATGAGGCCATGACTGCAGTGG
ATACTGAGGCTGTGTGGCTGCTCCAAGGCTGGCTCTTCCAGCACCAGCCGAGTTCTGGGGGCC
CGCCAGATCAGGGCTGTGCTGGGAGCTGTGCCCCGTGGCCGCTCCTGGTTCTGGACCTGTTT
GCTGAGAGCCAGCCTGTGTATACCCGCACTGCCTCCTTCCAGGGCCAGCCCTTCATCTGGTGCA
TGCTGCACAACCTTTGGGGGAAACCATGGTCTTTTTTGGAGCCCTAGAGGCTGTGAACGGAGGCC
AGAAGCTGCCCCGCTCTTCCCCAACTCCACCATGGTAGGCACGGGCATGGCCCCGAGGGCATC
AGCCAGAACGAAGTGGTCTATTCCCTCATGGCTGAGCTGGGCTGGCGAAAGGACCCAGTGCCAG
ATTTGGCAGCCTGGGTGACCAGCTTTGCCGCGCGGCGGTATGGGGTCTCCACCCGGACGCAGG
GGCAGCGTGGAGGCTACTGCTCCGAGTGTGTACAACTGCTCCGGGGAGGCCTGCAGGGGGCCAC
AATCGTAGCCCGCTGGTCAGGCGGCGCTCCCTACAGATGAATACCAGCATCTGGTACAACCGAT
CTGATGTGTTTGGAGCCTGGCGGCTGCTGCTCACATCTGCTCCCTCCCTGGCCACCAGCCCCGC
CTTCCGCTACGACCTGCTGGACCTCACTCGGCAGGCAGTGAGGAGCTGGTCAGCTTGTACTAT
GAGGAGGCAAGAAGCGCCTACCTGAGCAAGGAGCTGGCCTCCCTGTTGAGGGCTGGAGGCGTCC
TGGCCTATGAGCTGCTGCCGGCACTGGACGAGGTGCTGGCTAGTGACAGCCGCTTCTTGCTGGG
CAGCTGGCTAGAGCAGGCCCCGAGCAGCGGCAGTCAGTGAGGCCGAGGCCGATTTCTACGAGCAG
AACAGCCGCTACCAGCTGACCTTGTGGGGGCCAGAAGGCAACATCCTGGACTATGCCAACAGC
AGCTGGCGGGGTGGTGGCCAACTACTACACCCCTCGCTGGCGGCTTTTCTGGAGGCGCTGGT
TGACAGTGTGGCCAGGGCATCCCTTTCCAACAGCACCAGTTTGACAAAATGTCTTCCAACCTG
GAGCAGGCCTTCGTTCTCAGCAAGCAGAGGTACCCAGCCAGCCGCGAGGAGACACTGTGGACC
TGGCCAAGAAGATCTTCTCAAATATTACCCCGCTGGGTGGCCGGCTCTTGG

B. Secuencia de nucleótidos de IGFII 8-67 R37A (SEQ ID NO: 4)

CTGTGCGGCGGGGAGCTGGTGGACACCCTCCAGTTCGTCTGTGGGGACCGCGGCTTCTACTTCA
GCAGGCCCCGAAGCCGTGTGAGCGCTCGCAGCCGTGGCATCGTTGAGGAGTGCTGTTTCCGCAG
CTGTGACCTGGCCCTCCTGGAGACGTACTGTGCTACCCCGCCAAGTCCGAG

Figura 3

EFGGGGSTR (SEQ ID NO: 22)
 GAP (SEQ ID NO: 9)
 GGGGS (SEQ ID NO: 12)
 GPSGSPG (SEQ ID NO: 23)
 GPSGSPGT (SEQ ID NO: 24)
 GPSGSPGH (SEQ ID NO: 25)
 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGPST (SEQ ID NO: 26)
 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGPSH (SEQ ID NO: 27)
 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGPSGGGGSGGGPS (SEQ ID NO: 28)
 GAPGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGPSGGGGSGGGPSGAP (SEQ ID NO: 29)
 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGPSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGPS (SEQ ID NO: 30)
 GAPGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGPSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGPSGAP (SEQ ID NO: 31)
 GGGGSGGGGSGGGGSGGGPSGGGGSGGGGSGGGPS (SEQ ID NO: 32)
 GAPGGGSGGGGSGGGGSGGGPSGGGGSGGGGSGGGPSGAP (SEQ ID NO: 33)
 GGGGSGGGGSGGGGSGGGPSGGGGSGGGGSGGGPSGGGGSGGGGSGGGPS (SEQ ID NO: 34)
 GAPGGGSGGGGSGGGGSGGGPSGGGGSGGGGSGGGPSGGGGSGGGGSGGGPSGAP (SEQ ID NO: 35)
 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGPS (SEQ ID NO: 36)
 GAPGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGPSGAP (SEQ ID NO: 37)
 GGGGSGGGGSAAAASGGGGSGGGPS (SEQ ID NO: 38)
 GAPGGGSGGGGSAAAASGGGGSGGGPSGAP (SEQ ID NO: 39)
 GGGGSGGGGSAAAASGGGGSGGGGSAAAASGGGGSGGGGSAAAASGGGPS (SEQ ID NO: 40)
 GAPGGGSGGGGSAAAASGGGGSGGGGSAAAASGGGGSGGGGSAAAASGGGPSGAP (SEQ ID NO: 41)
 GGGGSGGGGSAAAASGGGPSGGGGGSAAAASGGGPSGGGGGSAAAASGGGPS (SEQ ID NO: 42)
 GAPGGGSGGGGSAAAASGGGPSGGGGGSAAAASGGGPSGGGGGSAAAASGGGPSGAP (SEQ ID NO: 43)
 GGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPGPS (SEQ ID NO: 44)
 GAPGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPGPSGAP (SEQ ID NO: 45)
 GGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTGPS (SEQ ID NO: 46)
 GAPGGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTGPSGAP (SEQ ID NO: 47)
 GGGSPAPTPAPTPAPTPAGGGPS (SEQ ID NO: 48)
 GAPGGSPAPTPAPTPAPTPAGGGPSGAP (SEQ ID NO: 49)
 GGGSPAPAPTPAPAPTPAPAGGGPS (SEQ ID NO: 50)
 GAPGGSPAPAPTPAPAPTPAPAGGGPSGAP (SEQ ID NO: 51)
 GGGSAEAAAKEAAAKEAAAKAGGPS (SEQ ID NO: 52)
 GAPGGSAEAAAKEAAAKEAAAKAGGPSGAP (SEQ ID NO: 53)
 GGGSPAEEAAAKEAAAKEAAAKEAAAKEAAAKAPSGGG (SEQ ID NO: 54)

Figura 3 (continuación)

GAPGGGSPAEEAAKEAAAKEAAAKEAAAKEAAKAPSGGGGAP (SEQ ID NO: 55)
 GGGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 56)
 GAPGGGSGGGSGGGSGGGGAP (SEQ ID NO: 57)
 GGGGSGGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 58)
 GAPGGGSGGGSGGGSGGGGAP (SEQ ID NO: 59)
 GGGGA (SEQ ID NO: 60)
 GGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPST (SEQ ID NO: 61)
 GGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPSH (SEQ ID NO: 62)
 GGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGPS (SEQ ID NO: 63)
 GAPGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGPSGAP (SEQ ID NO: 64)
 GGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPS (SEQ ID NO: 65)
 GAPGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPSGA P (SEQ ID NO: 66)
 GGGGAGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGGAGGGPS (SEQ ID NO: 67)
 GAPGGGAGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGGAGGGPSGAP (SEQ ID NO: 68)
 GGGGAGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGGAGGGPS (SEQ ID NO: 69)
 GAPGGGAGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGGAGGGPSGGGGAGGGGAGGGPSGA P (SEQ ID NO: 70)
 GGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPS (SEQ ID NO: 71)
 GAPGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPSGAP (SEQ ID NO: 72)
 GGGGAGGGGAAAAASGGGGAGGGPS (SEQ ID NO: 73)
 GAPGGGAGGGGAAAAASGGGGAGGGPSGAP (SEQ ID NO: 74)
 GGGGAGGGGAAAAASGGGGAGGGGAAAAASGGGGAGGGGAAAAASGGGPS (SEQ ID NO: 75)
 GAPGGGAGGGGAAAAASGGGGAGGGGAAAAASGGGGAGGGGAAAAASGGGPSGA P (SEQ ID NO: 76)
 GGGGAGGGGAAAAASGGGPSGGGGAAAAASGGGPSGGGGAAAAASGGGPS (SEQ ID NO: 77)
 GAPGGGAGGGGAAAAASGGGPSGGGGAAAAASGGGPSGGGGAAAAASGGGPSGAP (SEQ ID NO: 78)
 GGGGAGGGGAGGGGA (SEQ ID NO: 79)
 GAPGGGAGGGGAGGGGAGAP (SEQ ID NO: 80)
 GGGGAGGGGAGGGGAGGGGA (SEQ ID NO: 81)
 GAPGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGAP (SEQ ID NO: 82)
 GGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPS [or (GGGGA)₈GGGPS] (SEQ ID NO: 83)
 GGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPSH [or (GGGGA)₈GGGPSH] (SEQ ID NO: 84)
 GGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPS [or (GGGGA)₉GGGPS] (SEQ ID NO: 85)
 GGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGGAGGGPSH [or (GGGGA)₉GGGPSH] (SEQ ID NO: 86)

Figura 3 (continuación)

GGGGPAPGPGPAPGPAPAGGGPS (SEQ ID NO: 87)
 GAPGGGGPAPGPGPAPGPAPAGGGPGGAP (SEQ ID NO: 88)
 GGGGPAPAPGPAPAPGPAPAGGGPS (SEQ ID NO: 89)
 GAPGGGGPAPAPGPAPAPGPAPAGGGPGGAP (SEQ ID NO: 90)
 (GGGS)_n (SEQ ID NOs: 12, 56, 58, 91-94)
 (GGGS)_n-GGPS (SEQ ID NOs: 36, 95-100)
 GAP-(GGGS)_n-GGPS (SEQ ID NOs: 101-107)
 GAP-(GGGS)_n-GGPS-GAP (SEQ ID NOs: 37, 108-113)
 GAP-(GGGS)_n-GGPS-(GGGS)_n-GAP (SEQ ID NOs: 114-162)
 GAP-GGGS-(GGGS)_n-GAP (SEQ ID NOs: 163-169)
 GAP-(GGGS)_n-AAAAS-GGGS-(GGGS)_n-AAAA-GAP (SEQ ID NOs: 170-218)
 GAP-(GGGS)_n-PAPAP-(Xaa)_n-GAP (SEQ ID NOs: 219-267)
 GAP-(GGGS)_n-PAPAPT-(Xaa)_n-GAP (SEQ ID NOs: 268-316)
 GAP-(GGGS)_n-(Xaa)_n-PAPAP-(Xaa)_n-(AAAKE)_n-(Xaa)_n-(GGGS)_n-GAP (SEQ ID NOs: 544-551)
 (GGGA)_n (SEQ ID NOs: 60, 79, 81, 317-320)
 (GGGA)_n-GGPS (SEQ ID NOs: 71, 321-326)
 GAP-(GGGA)_n-GGPS, (SEQ ID NOs: 327-333)
 GAP-(GGGA)_n-GGPS-GAP (SEQ ID NOs: 334-340)
 GAP-(GGGA)_n-GGPS-(GGGA)_n-GAP (SEQ ID NOs: 341-389)
 GAP-GGGS-(GGGA)_n-GAP (SEQ ID NOs: 390-396)
 GAP-(GGGA)_n-AAAAS-GGGS-(GGGA)_n-AAAA-GAP (SEQ ID NOs: 397-445)
 GAP-(GGGA)_n-PAPAP-(Xaa)_n-GAP (SEQ ID NOs: 446-494)
 GAP-(GGGA)_n-PAPAPT-(Xaa)_n-GAP (SEQ ID NOs: 495-543)
 GAP-(GGGA)_n-(Xaa)_n-PAPAP-(Xaa)_n-(AAAKE)_n-(Xaa)_n-(GGGA)_n-GAP (SEQ ID NOs: 552-559)