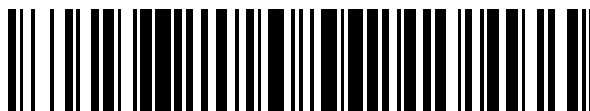


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 685 823**

51 Int. Cl.:

A61K 39/12 (2006.01)
A61K 39/21 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
C07K 14/16 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 19/00 (2006.01)
A61K 47/68 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2009** **E 15182056 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.04.2018** **EP 2966091**

54 Título: **Anticuerpos antagonistas anti-CD40**

30 Prioridad:

16.07.2008 US 81234 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
11.10.2018

73 Titular/es:

BAYLOR RESEARCH INSTITUTE (100.0%)
3310 Live Oak Street, Suite 501
Dallas, TX 75204, US

72 Inventor/es:

BANCHEREAU, JACQUES F.;
ZURAWSKI, GERARD;
FLAMAR, ANNE-LAURE;
COBB, AMANDA;
MEAD, HOLLY y
MONTES, MONICA

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques
o Bemerkungen) en el folleto original publicado
por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 685 823 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

Anticuerpos antagonistas anti-CD40

5 Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere, en general, al campo de agentes que dirigen proteínas víricas a células dendríticas.

Antecedentes de la invención

Sin limitar el alcance de la invención, sus antecedentes se describen en relación con la presentación de antígenos.

Las células dendríticas desempeñan una función central en el control del contacto entre la inmunidad innata y adquirida proporcionando señales solubles e intracelulares, seguidas por reconocimiento de patógenos. Estas funciones de las DC son en gran medida dependientes de la expresión de receptores superficiales especializados, "receptores de reconocimiento de patrones (PRR), representados, de forma muy destacable, por los receptores de tipo toll (TLR) y las lectinas de tipo C o receptores de tipo lectina (LLR).

En el paradigma actual, una función principal de los TLR es alertar a las DC de producir interleucina 12 (IL-12) y otras citocinas inflamatorias para iniciar las respuestas inmunitarias. Los LLR de tipo C funcionan como constituyentes del potente mecanismo de captura y captación de antígenos de los macrófagos y DC. En comparación con los TLR, sin embargo, los LLR podrían tener gamas más amplias de funciones biológicas que incluyen las migraciones celulares, las interacciones intercelulares. Estas múltiples funciones de los LLR podrían deberse al hecho de que los LLR, a diferencia de los TLR, pueden reconocer tanto lo propio como lo no propio. Sin embargo, la complejidad de los LLR, incluyendo la redundancia de varios LLR expresados en células inmunitarias, ha sido uno de los obstáculos principales para comprender las funciones detalladas de los LLR individuales. Además, los ligandos naturales de la mayoría de estos receptores siguen sin identificarse. No obstante, las evidencias de los estudios recientes sugieren que los LLR, en colaboración con los TLR, pueden contribuir a la activación de las células inmunitarias durante infecciones microbianas.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un anticuerpo anti-CD40 humano que comprende una secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 24, 25, 26, 27 o 28 y una secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 29 o 30. La presente invención proporciona además una proteína de fusión que comprende un anticuerpo de la invención.

En este documento se describen composiciones y métodos para aumentar la eficacia de la presentación de antígeno por una célula presentadora de antígeno, aislando y purificando un anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo al que se adhiere un antígeno Gag genomanipulado para formar un complejo de anticuerpo-antígeno, en el que el antígeno Gag es menos susceptible a degradación proteolítica por la eliminación de uno o más sitios proteolíticos; y poniendo en contacto la célula presentadora de antígeno en condiciones en las que el complejo de anticuerpo-antígeno se procesa y presenta para el reconocimiento por linfocitos T. La célula presentadora de antígeno puede comprender una célula dendrítica. En otro aspecto de la divulgación, el anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo se une a una mitad de un par de Coherina/Dockerina o el anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo se une a una mitad de un par de Coherina/Dockerina y el antígeno Gag genomanipulado se une a la mitad complementaria del par de Coherina/Dockerina para formar un complejo. El complejo de anticuerpo-antígeno puede comprender además un conector flexible entre el anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo y el antígeno Gag. En un aspecto de la divulgación, el complejo de anticuerpo-antígeno comprende además uno o más nuevos sitios de glucosilación, o el complejo de anticuerpo-antígeno comprende además un conector flexible entre el anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo y el antígeno Gag que comprende uno o más de sitios de glucosilación que proporcionan flexibilidad aumentada entre el anticuerpo y el antígeno, proteólisis disminuida en el conector y secreción aumentada. En otro aspecto más de la divulgación, el complejo de anticuerpo-antígeno comprende además un conector flexible entre el anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo y el antígeno Gag que comprende uno o más conectores seleccionados de las SEQ ID NO: 4 y 6.

En otro aspecto de la presente divulgación, el complejo de anticuerpo-antígeno comprende además un conector flexible entre el anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo y el antígeno Gag que comprende uno o más sitios de glucosilación seleccionados de una secuencia conectora derivada de un organismo que degrada la celulosa. En un aspecto, el anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo está humanizado. En un aspecto específico de la divulgación, el complejo de anticuerpo-antígeno se selecciona de las SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 31 o 32. En otro aspecto de la divulgación, el complejo de anticuerpo-antígeno comprende además una marca de secuencia usada para la purificación o identificación del complejo. En otro aspecto más de la divulgación, el anticuerpo específico de DC o fragmento que se une, se selecciona de un anticuerpo que se une específicamente a MHC de clase I, MHC de clase II, CD1, CD2, CD3, CD4, CD8, CD11b, CD14, CD15, CD16, CD19, CD20, CD29, CD31, CD40, CD43, CD44, CD45, CD54, CD56, CD57, CD58, CD83, CD86, CMRF-44, CMRF-56, DCIR, DC-ASPGR, CLEC-6, CD40, BDCA-2, MARCO, DEC-205,

receptor de manosa, Langerina, DECTINA-1, B7-1, B7-2, receptor de IFN- γ y receptor de IL-2, ICAM-1, receptor Fc γ , LOX-1 y ASPGR.

Otro aspecto de la presente divulgación incluye composiciones y métodos para aumentar la eficacia de la presentación de antígenos por una célula presentadora de antígeno mediante: aislamiento y purificación de un anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo al que se adhiere un antígeno Nef genomanipulado para formar un complejo de anticuerpo-antígeno, en el que el antígeno Nef comprende una o más optimizaciones del uso de codones que aumentan la secreción del complejo de anticuerpo-antígeno; y poniendo en contacto la célula presentadora de antígeno en condiciones en las que el complejo de anticuerpo-antígeno se procesa y presenta para el reconocimiento por linfocitos T. En un aspecto de la divulgación, La célula presentadora de antígeno comprende una célula dendrítica. En otro aspecto de la divulgación, el anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo se une a una mitad de un par de Coherina/Dockerina o el anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo se une a una mitad de un par de Coherina/Dockerina y el antígeno Nef genomanipulado se une a la mitad complementaria del par de Coherina/Dockerina para formar un complejo. En otro aspecto de la divulgación, el complejo de anticuerpo-antígeno comprende además un conector flexible entre el anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo y el antígeno Nef. El complejo de anticuerpo-antígeno puede comprender además uno o más nuevos sitios de glucosilación, o el complejo de anticuerpo-antígeno puede comprender además un conector flexible entre el anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo y el antígeno Nef que comprende uno o más de sitios de glucosilación que proporcionan flexibilidad aumentada entre el anticuerpo y el antígeno, proteólisis disminuida en el conector y secreción aumentada. En un aspecto de la divulgación, el complejo de anticuerpo-antígeno comprende además un conector flexible entre el anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo y el antígeno Nef que comprende uno o más de sitios de glucosilación seleccionados de una secuencia conectora derivada de un organismo que degrada la celulosa. En un aspecto, el anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo está humanizado. En otro aspecto más de la divulgación, el complejo de anticuerpo-antígeno comprende las SEQ ID NO: 11, 12, 13, 14, 15, 16 y 17. En otro aspecto de la divulgación, el complejo de anticuerpo-antígeno comprende además una marca de secuencia usada para la purificación o identificación del complejo. En un aspecto de la divulgación, el anticuerpo específico de DC o fragmento que se une, se selecciona de un anticuerpo que se une específicamente a MHC de clase I, MHC de clase II, CD1, CD2, CD3, CD4, CD8, CD11b, CD14, CD15, CD16, CD19, CD20, CD29, CD31, CD40, CD43, CD44, CD45, CD54, CD56, CD57, CD58, CD83, CD86, CMRF-44, CMRF-56, DCIR, DC-ASPGR, CLEC-6, CD40, BDCA-2, MARCO, DEC-205, receptor de manosa, Langerina, DECTINA-1, B7-1, B7-2, receptor de IFN- γ y receptor de IL-2, ICAM-1, receptor Fc γ , LOX-1 y ASPGR.

Otro aspecto más de la presente divulgación es una vacuna que comprende un anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo al que se adhiere un antígeno Gag genomanipulado para formar un complejo de anticuerpo-antígeno, en el que el antígeno Gag es menos susceptible a degradación proteolítica por la eliminación de uno o más sitios proteolíticos. El complejo de anticuerpo-antígeno puede comprender además un conector flexible entre el anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo y el antígeno Gag. En otro aspecto más de la divulgación, El complejo de anticuerpo-antígeno comprende además uno o más nuevos sitios de glucosilación. En otro aspecto más de la divulgación, el complejo de anticuerpo-antígeno comprende además un conector flexible entre el anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo y el antígeno Gag que comprende uno o más sitios de glucosilación que proporcionan flexibilidad aumentada entre el anticuerpo y el antígeno, proteólisis disminuida en el conector y secreción aumentada. En otro aspecto de la divulgación, el complejo de anticuerpo-antígeno comprende además un conector flexible entre el anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo y el antígeno Gag que comprende uno o más conectores seleccionados de las SEQ ID NO: 4 y 6. En otro aspecto de la divulgación, el complejo de anticuerpo-antígeno comprende además un conector flexible entre el anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo y el antígeno Gag que comprende uno o más sitios de glucosilación seleccionados de una secuencia conectora derivada de un organismo que degrada la celulosa. En un aspecto, el anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo está humanizado. En un aspecto específico de la divulgación, el complejo de anticuerpo-antígeno se selecciona de las SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 31 o 32. En otro aspecto de la divulgación, el complejo de anticuerpo-antígeno comprende además una marca de secuencia usada para la purificación del complejo. El experto en la materia reconocerá que el complejo de anticuerpo-antígeno puede formarse por asociación covalente o no covalente entre el anticuerpo específico de DC o fragmento y el antígeno o en forma de una proteína de fusión, con cualquiera de las partes del extremo amino o carboxi o incluso como concatámeros o una o más de cualquier parte. En un aspecto de la divulgación, el anticuerpo específico de DC o fragmento que se une, se selecciona de un anticuerpo que se une específicamente a MHC de clase I, MHC de clase II, CD1, CD2, CD3, CD4, CD8, CD11b, CD14, CD15, CD16, CD19, CD20, CD29, CD31, CD40, CD43, CD44, CD45, CD54, CD56, CD57, CD58, CD83, CD86, CMRF-44, CMRF-56, DCIR, DC-ASPGR, CLEC-6, CD40, BDCA-2, MARCO, DEC-205, receptor de manosa, Langerina, DECTINA-1, B7-1, B7-2, receptor de IFN- γ y receptor de IL-2, ICAM-1, receptor Fc γ , LOX-1 y ASPGR.

Otro aspecto más de la presente divulgación es una vacuna que comprende un anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo al que se adhiere un antígeno Nef genomanipulado para formar un complejo de anticuerpo-antígeno, en el que el antígeno Nef comprende una o más optimizaciones del uso de codones que aumentan la secreción del complejo de anticuerpo-antígeno. En un aspecto de la divulgación, el complejo de anticuerpo-antígeno

comprende además un conector flexible entre el anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo y el antígeno Nef. En otro aspecto de la divulgación, El complejo de anticuerpo-antígeno comprende además uno o más nuevos sitios de glucosilación. En otro aspecto más de la divulgación, el complejo de anticuerpo-antígeno comprende además un conector flexible entre el anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo y el antígeno Nef que comprende uno o más sitios de glucosilación que proporcionan flexibilidad aumentada entre el anticuerpo y el antígeno, proteólisis disminuida en el conector y secreción aumentada. En otro aspecto de la divulgación, el complejo de anticuerpo-antígeno comprende además un conector flexible entre el anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo y el antígeno Nef que comprende uno o más conectores seleccionados de las SEQ ID NO: 4 y 6. En otro aspecto más de la divulgación, el complejo de anticuerpo-antígeno comprende además un conector flexible entre el anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo y el antígeno Nef que comprende uno o más sitios de glucosilación seleccionados de una secuencia conectora derivada de un organismo que degrada la celulosa. En un aspecto específico, el anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo está humanizado. En otro aspecto específico de la divulgación, el complejo de anticuerpo-antígeno comprende las SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 31 o 32. En otro aspecto más de la divulgación, el complejo de anticuerpo-antígeno comprende además una marca de secuencia usada para la purificación del complejo. El experto en la materia reconocerá que el complejo de anticuerpo-antígeno puede formarse por asociación covalente o no covalente entre el anticuerpo específico de DC o fragmento y el antígeno o en forma de una proteína de fusión, con cualquiera de las partes del extremo amino o carboxi o incluso como concatámeros o una o más de cualquier parte. En otro aspecto de la divulgación, el anticuerpo específico de DC o fragmento que se une, se selecciona de un anticuerpo que se une específicamente a MHC de clase I, MHC de clase II, CD1, CD2, CD3, CD4, CD8, CD11b, CD14, CD15, CD16, CD19, CD20, CD29, CD31, CD40, CD43, CD44, CD45, CD54, CD56, CD57, CD58, CD83, CD86, CMRF-44, CMRF-56, DCIR, DC-ASPR, CLEC-6, CD40, BDCA-2, MARCO, DEC-205, receptor de manosa, Langerina, DECTINA-1, B7-1, B7-2, receptor de IFN- γ y receptor de IL-2, ICAM-1, receptor Fc γ , LOX-1 y ASPGR.

Otro aspecto más de la presente divulgación es una vacuna que comprende: un anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo al que se adhiere un antígeno Gag genomanipulado para formar un complejo de anticuerpo-antígeno, en el que el antígeno Gag es menos susceptible a degradación proteolítica por la eliminación de uno o más sitios proteolíticos; y un anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo al que se adhiere un antígeno Nef genomanipulado para formar un complejo de anticuerpo-antígeno, en el que el antígeno Nef comprende una o más optimizaciones del uso de codones que aumentan la secreción del complejo de anticuerpo-antígeno, en el que la vacuna puede provocar una respuesta inmunitaria de linfocitos T específica de VIH contra Gag p17, Gag p24 y Nef. En un aspecto de la divulgación, los antígenos Gag y Nef comprenden una proteína de fusión. En otro aspecto de la divulgación, los antígenos Gag y Nef comprenden una proteína de fusión separados por uno o más conectores flexibles. En un aspecto de la divulgación, el complejo de anticuerpo-antígeno comprende además un conector flexible entre el anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo y el antígeno Gag o Nef que comprenden uno o más conectores seleccionados de las SEQ ID NO: 4 y 6. En un aspecto de la divulgación, el complejo de anticuerpo-antígeno comprende además un conector flexible entre el anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo y el antígeno Gag que comprende uno o más sitios de glucosilación seleccionados de una secuencia conectora derivada de un organismo que degrada la celulosa. En un aspecto, el anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo está humanizado. En un aspecto específico de la divulgación, la vacuna se selecciona de las SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 31 o 32. En otro aspecto de la divulgación, el complejo de anticuerpo-antígeno comprende además una marca de secuencia usada para la purificación del complejo.

También se describe en este documento una vacuna que comprende un anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo al que se adhiere un antígeno Gag genomanipulado para formar un complejo de anticuerpo-antígeno, en el que el antígeno Gag es menos susceptible a degradación proteolítica por la eliminación de uno o más sitios proteolíticos; y un antígeno Nef genomanipulado que se adhiere al anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo o al antígeno Gag genomanipulado que forma un complejo de anticuerpo-antígeno, en el que el antígeno Nef comprende una o más optimizaciones del uso de codones que aumentan la secreción del complejo de anticuerpo-antígeno, en el que la vacuna puede provocar una respuesta inmunitaria de linfocitos T específica de VIH contra Gag p17, Gag p24 y Nef. En un aspecto de la divulgación, el anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo, los antígenos Gag y Nef comprenden una proteína de fusión. En un aspecto de la divulgación, los antígenos Gag y Nef comprenden una proteína de fusión separados por uno o más conectores flexibles.

Otro aspecto más de la presente divulgación incluye un método para aumentar la eficacia de las células dendríticas aislando las células dendríticas del paciente; exponiendo las células dendríticas a cantidades activadoras de una vacuna que comprende: un anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo al que se adhiere un antígeno Gag genomanipulado para formar un complejo de anticuerpo-antígeno, en el que el antígeno Gag es menos susceptible a degradación proteolítica por la eliminación de uno o más sitios proteolíticos; y un antígeno Nef genomanipulado que se adhiere al anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo o al antígeno Gag genomanipulado que forma un complejo de anticuerpo-antígeno, en el que el antígeno Nef comprende una o más optimizaciones del uso de codones que aumentan la secreción del complejo de anticuerpo-antígeno, en el que la vacuna puede provocar una respuesta inmunitaria de linfocitos T específica de VIH contra Gag p17, Gag p24 y Nef; y reintroduciendo las células dendríticas activadas cargadas con antígeno en el paciente.

La presente divulgación también describe una vacuna que comprende un anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo al que se adhiere un antígeno genomanipulado que comprende Ciclina D1 o fragmentos para formar un complejo de anticuerpo-antígeno, en el que el antígeno Ciclina D1 es menos susceptible a degradación proteolítica por la eliminación de uno o más sitios proteolíticos. El complejo de anticuerpo-antígeno puede comprender además un conector flexible entre el anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo y el antígeno Ciclina D1. En otro aspecto de la divulgación, El complejo de anticuerpo-antígeno comprende además uno o más nuevos sitios de glucosilación. En otro aspecto más de la divulgación, el complejo de anticuerpo-antígeno comprende además un conector flexible entre el anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo y el antígeno Ciclina D1 que comprende uno o más sitios de glucosilación que proporcionan flexibilidad aumentada entre el anticuerpo y el antígeno, proteólisis disminuida en el conector y secreción aumentada. Por ejemplo, el complejo de anticuerpo-antígeno puede comprender además un conector flexible entre el anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo y el antígeno Ciclina D1 que comprende uno o más sitios de glucosilación seleccionados de una secuencia conectora derivada de un organismo que degrada la celulosa. En un aspecto, el anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo está humanizado. En otro aspecto de la divulgación, el anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo se une a una mitad de un par de Coherina/Dockerina y el antígeno Ciclina D1 genomanipulado se une a la mitad complementaria del par de Coherina/Dockerina para formar un complejo. La presente divulgación también incluye un método para aumentar la eficacia de las células dendríticas, que comprende: aislar células dendríticas del paciente; exponiendo las células dendríticas a cantidades activadoras de una vacuna que comprende: un anticuerpo específico de DC o fragmento del mismo al que se adhiere un antígeno genomanipulado que comprende Ciclina D1 o uno o más fragmentos del mismo para forma un complejo de anticuerpo-antígeno, en el que el antígeno Ciclina D1 es menos susceptible a degradación proteolítica por la eliminación de uno o más sitios proteolíticos o la introducción de sitios de glucosilación o la mejora de la expresión seleccionando uno o más codones que mejoran la expresión; y reintroduciendo las células dendríticas activadas cargadas con antígeno en el paciente.

Otro aspecto más de la presente divulgación incluye un ácido nucleico aislado y purificado que codifica un polipéptido seleccionado de la SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 31 o 32. Otro aspecto más de la presente divulgación incluye un polipéptido aislado y purificado seleccionado de la SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 31 o 32.

Breve descripción de los dibujos

Para una comprensión más completa de las características y ventajas de la presente invención, ahora se hace referencia a la descripción detallada de la invención, junto con las figuras adjuntas y en las que:

La figura 1 muestra un análisis de SDS-PAGE reducido teñido con azul de Coomassie de proteínas de fusión gag p24-anticuerpo purificadas por cromatografía de afinidad por proteína A obtenidas de células CHO-S o 293F transfectadas de forma transitoria y con vectores de expresión que codifican la fusión cadena H - gag p24, con diagramas de las construcciones y los pesos moleculares esperados.

La figura 2 muestra un análisis de SDS-PAGE reducido teñido con azul de Coomassie de la proteína de fusión gag p24 anticuerpo purificada por cromatografía de afinidad por proteína A obtenida de células CHO-S o 293F transfectada de forma transitoria con vectores de expresión que codifican una fusión de cadena H - gag p24 con un conector de cadena H - gag p24 derivado del precursor escafoldina B de anclaje al celulosoma [*Bacteroides cellulosolvens*] y un plásmido de expresión de cadena ligera [L] correspondiente, con diagramas de las construcciones y los sitios de glucosilación esperados y los pesos moleculares.

Las figuras 3A a 3C muestran el esquema de dominios estructurales para cipA.

Las figuras 4A a 4C muestran el esquema de dominios estructurales para el precursor de escafoldina B de anclaje al celulosoma [*Bacteroides cellulosolvens*].

La figura 5 muestra un gel con la posición aproximada esperada para la cadena H codificada por C535, con diagramas de las construcciones y los pesos moleculares esperados.

La figura 6 muestra un gel del producto parcialmente purificado de expresión de [mAnti-DCIR_9E8_H-LV-hlgG4H-C-Flex-var1-Viralgag-p40-var1-6xHis] C601 cotransfectado con el plásmido de expresión de la cadena L apropiado, con diagramas de las construcciones y los sitios de glucosilación esperados y los pesos moleculares.

La figura 7 muestra diversas construcciones de cadena H-antígeno cotransfectadas de forma transitoria en células 293F con construcciones de expresión de cadena L apropiadas idénticas, con diagramas de las construcciones y los sitios de glucosilación esperados y los pesos moleculares.

La figura 8 es un gráfico de un cribado para detectar el subconjunto de anticuerpos anti-CD40 que pueden unirse y activar CD40.

La figura 9 muestra el análisis FACS de tinción CD8+ [eje horizontal] frente a tinción con Flu M1-tetrámero [eje vertical] provocada por un intervalo de dosis de 10 ug/ml para conjugado anti-CD4012E12-hlgG4 Dockerina - Cohesina Flu M1.

5 La figura 10 muestra el análisis FACS de tinción CD8+ [eje horizontal] frente a tinción con Flu M1-tetrámero [eje vertical] provocada por un intervalo de dosis de 10 ug/ml para conjugado que no es de control hlgG4 Dockerina - Cohesina Flu M1.

10 La figura 11 representa el protocolo usado para ensayar *in vitro* la potencia de moléculas dirigidas a receptor anti-DC - antígeno (TM) para provocar la expresión de linfocitos T específicos de antígeno en el contexto de un cultivo de PBMC.

15 La figura 12 muestra los efectos de abordar DC [dentro de las PBMC] con una vacuna anti-CD4012E12 gag p17 nef gag p24.

La figura 13 muestra que la vacuna provoca la expansión de linfocitos CD4+ con especificidades para todos los grupos de péptidos gag p24.

20 La figura 14 son datos de FACS - el eje vertical muestra el porcentaje de células productoras de IFN-γ [panel superior]. El panel inferior muestra datos similares para linfocitos T CD8+ dentro del cultivo de PBMC, y estos datos también muestran que todos los grupos de péptidos que cubren la secuencia de gag p17 provocaban una producción significativamente mayor de linfocitos T productores de IFN-γ que el control no peptídico.

25 La figura 15 muestra que los datos en forma de gráfico de que la vacuna provoca la expansión de linfocitos T CD4+ con especificidades para la mayoría de los grupos de péptidos nef de VIH - incluso a la dosis de vacuna más baja ensayada, el porcentaje de linfocitos T CD4+ productores de IFN-γ era significativamente mayor que cuando las células no se trataban con péptidos.

30 La figura 16 son datos de FACS que muestran que la vacuna provoca la expansión de linfocitos T CD4+ con especificidades para la mayoría de los grupos de péptidos nef de VIH - incluso a la dosis de vacuna más baja ensayada, el porcentaje de linfocitos T CD4+ productores de IFN-γ era significativamente mayor que cuando las células no se trataban con péptidos.

35 La figura 17 muestra los datos en forma de gráfico - el eje vertical muestra el porcentaje de células productoras de IFN-γ [panel superior]. El panel inferior muestra datos similares para linfocitos T CD8+ dentro del cultivo de PBMC, y estos datos también muestran que todos los grupos de péptidos que cubren la secuencia nef provocaban una producción significativamente mayor de linfocitos T productores de IFN-γ que el control no peptídico.

40 La figura 18 muestra el resumen de un protocolo para ensayar la capacidad de una vacuna compuesta de anti-CD40-12E12 ligado a PSA [antígeno específico de próstata] de provocar la expansión de una población de linfocitos T vírgenes, de linfocitos T CD4+ específicos de PSA correspondiente a una amplia matriz de epítomos PSA.

45 La figura 19 muestra que muchos péptidos PSA provocan potentes respuestas de producción de IFN-γ, que indican que los agentes anti-CD4012E12 y anti-CD40 similares pueden suministrar de forma eficaz el antígeno a DC, provocando la sensibilización de las respuestas inmunitarias contra múltiples epítomos del antígeno.

50 La figura 20 muestra que las DC abordadas con anti-CD40-PSA dirigidas a las DC inducen respuestas de linfocitos T CD8+ específicas de PSA. Las IFNDC se abordaron un 1 μg de proteína de fusión de mAb con PSA. Los linfocitos T CD8+ autólogos purificados se cocultivaron durante 10 días. Las células se tiñeron con anti-CD8 y PSA (KLQCVDLHV)-tetrámero. Las células son de un donador sano positivo para HLA-A*0201. Los resultados demuestran que anti-CD40 suministra de forma eficaz PSA a la DC, que a su vez provoca la expansión de linfocitos T CD8+ específicos de PSA.

55 La figura 21 resume el protocolo de abordaje de DC para ensayar vacunas dirigidas al receptor anti-DC para su capacidad de dirigir la expansión de linfocitos T específicos de antígeno resultante de la captación dirigida por la DC y la presentación de epítomos antigénicos en su superficie celular.

60 La figura 22 [panel superior] muestra la comparación de la eficacia de vacunas anti-CD4012E12 nef, anti-CD4012E12 gag p24 y anti-CD4012E12 gag p17 nef gag p24 [paciente Aph002].

La figura 22 [panel inferior] muestra la comparación de la eficacia de vacunas anti-CD4012E12 nef, anti-CD4012E12 gag p24 y anti-CD4012E12 gag p17 nef gag p24 [paciente Aph002].

65 La figura 23 [panel superior] muestra la comparación de la eficacia de vacunas anti-CD4012E12 nef, anti-

CD4012E12 gag p24 y anti-CD4012E12 gag p17 nef gag p24 [paciente Aph010].

La figura 23 [panel inferior] muestra la comparación de la eficacia de vacunas anti-CD4012E12 nef, anti-CD4012E12 gag p24 y anti-CD4012E12 gag p17 nef gag p24 [paciente Aph002].

La figura 24 es un gel que muestra un análisis de la interacción de la proteína de fusión Cohesina-Ciclina D1 con anticuerpo recombinante antirreceptor de DC-Dockerina.

La figura 25 muestra el esquema de péptidos solapantes de Ciclina D1.

La figura 26 muestra un esquema (izquierda) del diseño del estudio para ensayar la capacidad de complejos anti-CD40-Ciclina D1 de provocar la expansión *in vitro* de linfocitos T CD4+ específicos de Ciclina D1, y los resultados FACS obtenidos por el mismo (derecha).

La figura 27 es un análisis FACS similar al detallado en la figura 26, con un donador normal diferente - en este caso el complejo anti-CD40-Ciclina D1 provocaba la expansión de linfocitos T CD4+ de proliferación positivos para IFN γ específicos para los péptidos de Ciclina D1, P4, P43 y P70.

La figura 28 muestra un esquema (izquierda) y análisis (derecha) similares a los mostrados en la figura 26, excepto que se usaron linfocitos T CD8+.

La figura 29 muestra datos similares del mismo donador que la figura 28, pero analizados con péptidos individuales de combinaciones de péptidos.

Descripción detallada de la invención

Aunque la generación y uso de diversas realizaciones de la presente invención se analizan en detalle a continuación, debe apreciarse que la presente invención proporciona muchos conceptos innovadores aplicables que pueden plasmarse en una amplia diversidad de contextos específicos. Las realizaciones específicas analizadas en este documento son simplemente ilustrativas de maneras específicas de preparar y usar la invención y no de delimitar el alcance de la invención. En el sentido más amplio, el alcance de la invención es como se define en las reivindicaciones. Para facilitar la comprensión de esta invención, se definen varios términos a continuación. Los términos definidos en este documento tienen significados habitualmente comprendidos por experto en la materia en las áreas pertinentes para la presente invención. Términos tales como "uno", "una" y "el", "la" no pretenden hacer referencia a únicamente una entidad singular, sino que incluyen la clase general de la que puede usarse un ejemplo específico para su ilustración. La terminología de este documento se usa para describir realizaciones específicas de la invención, pero su uso no delimita la invención, excepto como se resume en las reivindicaciones.

Las células dendríticas (DC) son células presentadoras de antígeno que desempeñan una función clave en la regulación de la inmunidad específica de antígeno (Mellman y Steinman 2001), (Banchereau, Briere *et al.* 2000), (Cella, Sallusto *et al.* 1997). Las DC capturan antígenos, los procesan en péptidos y presentan estos a los linfocitos T. Por lo tanto, suministrar antígenos directamente a la DC es un área central para mejorar las vacunas. Uno de dichos ejemplos es el desarrollo de vacunas basadas en DC usando la carga de antígeno *ex vivo* de DC autólogas que después se readministran a los pacientes (Banchereau, Schuler-Thurner *et al.* 2001), (Steinman y Dhodapkar 2001). Otra estrategia para mejorar la eficacia de las vacunas es dirigir específicamente a la DC el antígeno conjugado a anticuerpos contra receptores específicos de DC de internalización. El potencial de abordar las DC para vacunación se resalta por los estudios clave en ratones. *In vivo*, el abordaje con un mAb anti-LOX-1 acoplado a ovalbúmina (OVA) inducía una respuesta de linfocitos T CD8+ protectora, mediante presentación cruzada de antígeno exógeno hacia la ruta de MHC clase I (Delneste, Magistrelli *et al.* 2002). Además, la OVA conjugada a mAb anti-DEC205 en combinación con un estímulo de maduración de CD40L potenciaba la presentación restringida a MHC de clase I por la DC *in vivo* y daba lugar a la formación duradera de linfocitos T CD8+ de memoria efectoras (Bonifaz, Bonnyay *et al.* 2004). Estos dos estudios demostraron un drástico ahorro de dosis (es decir, fuertes respuestas inmunitarias a dosis muy bajas de antígeno) y sugirieron respuestas más amplias que las normalmente observadas con otros tipos de inmunización con OVA. El reciente trabajo con la dirección de antígeno gag de VIH a DC mediante DEC205 ha ampliado estos conceptos hasta un antígeno clínicamente pertinente y confirmó los principios de dirigir el antígeno a DC - drástico ahorro de dosis, respuestas protectoras de una única vacunación y expansión de linfocitos T específicos de antígeno en los compartimentos tanto CD8 como CD4 (Trumpfheller, Finke *et al.* 2006).

La presente divulgación proporciona la formación de complejos de múltiples antígenos o proteínas (genomanipulados, expresados y purificados independientemente del mAb primario) de una manera controlada, multivariable, con un único mAb recombinante primario. Actualmente, hay métodos para genomanipular sitios de biotinilación específicos de sitio que proporcionan la adición de diferentes proteínas (cada uno genomanipulado por separado unido a estreptavidina) al mAb primario. Sin embargo, la presente divulgación proporciona la adición al mAb primario de múltiples combinaciones, en relaciones equimolares fijas y ubicaciones, de proteínas genomanipuladas por separado.

Como se usa en este documento, la expresión "anticuerpo o fragmento del mismo", se usa para describir un sistema de anticuerpo recombinante que se ha genomanipulado para proporcionar un anticuerpo específico de diana. El anticuerpo monoclonal se generó usando técnicas convencionales de hibridoma, presentación de anticuerpos recombinantes, anticuerpos monoclonales humanizados y similares. El anticuerpo puede usarse para, por ejemplo, dirigir (mediante un anticuerpo recombinante primario contra un receptor de internalización, por ejemplo, un receptor de célula dendrítica humana) múltiples antígenos y/o antígenos y una citocina activadora a las células dendríticas (DC).

La parte de unión a antígeno del anticuerpo incluye uno o más fragmentos (es decir, los fragmentos del mismo) que pueden incluir uno o más dominios variables, uno o más del dominio variable y el primer dominio constante, un fragmento Fab, un fragmento Fab', un fragmento F(ab)₂ y un fragmento Fv y un fragmento Fabc y/o un fragmento Fab con partes del dominio Fc al que se añaden las partes de unión modular afines a la secuencia de aminoácidos y/o se unen. El anticuerpo para su uso puede ser de cualquier isotipo o clase, subclase o de cualquier fuente (animal y/o recombinante). En determinados aspectos, los sitios de unión a antígeno se obtienen de anticuerpos monoclonales no humanos que se injertan, usando técnicas bien conocidas en la técnica, en una estructura de anticuerpo humano, "humanizando" de ese modo el anticuerpo.

El término "antígeno", como se usa en este documento, se refiere a una molécula que puede iniciar una respuesta inmunitaria humoral y/o celular en un destinatario del antígeno. El antígeno puede usarse en dos contextos diferentes: como una diana para el anticuerpo u otro dominio de reconocimiento de antígeno del anticuerpo genomanipulado o recombinante (rAb) o como la molécula que se transporta a y/o al interior de una célula o diana por el rAb como conjugado (unido covalentemente o no covalentemente) o una proteína de fusión. El antígeno habitualmente es un agente que causa una enfermedad para la que una vacunación sería un tratamiento ventajoso. Cuando el antígeno se presenta en MHC, el péptido a menudo es de aproximadamente 8 a aproximadamente 25 aminoácidos. Los antígenos incluyen cualquier tipo de molécula biológica, incluyendo, por ejemplo, metabolitos intermediarios simples, azúcares, lípidos y hormonas, así como macromoléculas tales como carbohidratos complejos, fosfolípidos, ácidos nucleicos y proteínas. Las categorías habituales de antígenos incluyen, aunque sin limitación, antígenos víricos, antígenos bacterianos, antígenos fúngicos, antígenos de protozoos y otros parásitos, antígenos tumorales, antígenos implicados en enfermedad autoinmunitaria, alergia y rechazo de injertos y otros antígenos variados. La presente divulgación usa antígenos de virus que tienen características mejoradas (por ejemplo, proteólisis disminuida, secreción potenciada, expresión o estabilidad potenciada) y que se dirigen a células presentadoras de antígeno usando el anticuerpo o fragmentos del mismo.

Los ejemplos de antígenos víricos incluyen, aunque sin limitación, por ejemplo, antígenos retrovíricos tales como antígenos retrovíricos de los antígenos del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tales como productos génicos de los genes gag, pol y env, la proteína Nef, la transcriptasa inversa y otros componentes de VIH; antígenos del virus de la hepatitis tales como las proteínas S, M y L del virus de la hepatitis B, el antígeno pre-S del virus de la hepatitis B y otras hepatitis, por ejemplo, componentes del virus de la hepatitis A, B y C tales como el ARN vírico de la hepatitis C; antígenos del virus de la gripe tales como hemaglutinina y neuraminidasa y otros componentes del virus de la gripe; antígenos del virus del sarampión tales como la proteína de fusión del virus del sarampión y otros componentes del virus del sarampión; antígenos del virus de la rubéola tales como las proteínas E1 y E2 y otros componentes del virus de la rubéola; antígenos rotavíricos tales como VP7sc y otros componentes rotavíricos; antígenos citomegalovíricos tales como la glucoproteína B de la envuelta y otros componentes antígenos citomegalovíricos; antígenos del virus sincitial respiratorio tal como la proteína de fusión RSV, la proteína M2 y otros componentes antígenos del virus sincitial respiratorio; antígenos del virus del herpes simple tales como las proteínas tempranas inmediatas, la glucoproteína D y otros componentes antígenos del virus del herpes simple; antígenos del virus de la varicela y zóster tales como gpl, gpII y otros componentes antígenos del virus de varicela y zóster; antígenos del virus de la encefalitis japonesa tales como las proteínas E, M-E, M-E-NS1, NS1, NS1-NS2A, 80 % E y otros componentes antígenos del virus de la encefalitis japonesa; antígenos del virus de la rabia tales como la glucoproteína de la rabia, la nucleoproteína de la rabia y otros componentes antígenos del virus de la rabia. Véase, Fundamental Virology, segunda edición, eds. Fields, B. N. y Knipe, D. M. (Raven Press, Nueva York, 1991) para ejemplos adicionales de antígenos víricos.

Las dianas antigénicas que pueden suministrarse usando las vacunas de rAb-DC/DC-antígeno de la presente divulgación incluyen genes que codifican antígenos tales como antígenos víricos, antígenos bacterianos, antígenos fúngicos o antígenos de parásitos. Los virus incluyen picornavirus, coronavirus, togavirus, flavivirus, rabdovirus, paramixovirus, ortomixovirus, bunyavirus, arenavirus, reovirus, retrovirus, papilomavirus, parvovirus, herpesvirus, poxvirus, hepadnavirus y virus espongiforme. Otras dianas víricas incluyen virus de la gripe, virus del herpes simple 1 y 2, sarampión, dengue, viruela, polio o VIH. Los patógenos incluyen tripanosomas, platelmintos, lombrices intestinales, helmintos, palúdicos. Los marcadores tumorales, tales como el antígeno fetal o el antígeno específico de próstata, pueden abordarse de esta manera. Otros ejemplos incluyen: proteínas env de VIH y antígeno superficial de hepatitis B. La administración de un vector con fines de vacunación requeriría que los antígenos asociados a vector fueras suficientemente no inmunogénicos para posibilitar una expresión a largo plazo del transgén, para el que se desearía una fuerte respuesta inmunitaria. En algunos casos, la vacunación de un individuo puede requerirse únicamente de forma infrecuente, tal como de forma anual o bienal, y proporciona protección inmunológica a largo plazo contra el agente infeccioso. Los ejemplos específicos de organismos, alérgenos y secuencias de ácido

nucleico y aminoácidos para su uso en vectores y finalmente como antígenos pueden encontrarse en la patente de Estados Unidos n.º 6.541.011, en particular, en las tablas que hacen coincidir los organismos y las secuencias específicas que pueden usarse.

- 5 Los antígenos en la superficie de las células inmunitarias, por ejemplo, las células presentadoras de antígeno en las células dendríticas, que pueden dirigirse usando el rAb de la presente divulgación, generalmente se seleccionarán basándose en varios factores, incluyendo: probabilidad de internalización, nivel de especificidad de célula inmunitaria, tipo de célula inmunitaria dirigida, nivel de madurez de célula inmunitaria y/o activación y similares. Los ejemplos de marcadores de superficie celular para células dendríticas incluyen, aunque sin limitación, MHC de clase I, MHC de clase II, B7-2, CD18, CD29, CD31, CD43, CD44, CD45, CD54, CD58, CD83, CD86, CMRF-44, CMRF-56, DCIR y/o ASPGR y similares; aunque en algunos casos también tienen la ausencia de CD2, CD3, CD4, CD8, CD14, CD15, CD16, CD19, CD20, CD56 y/o CD57. Los ejemplos de marcadores de superficie celular para células presentadoras de antígeno incluyen, aunque sin limitación, MHC de clase I, MHC de clase II, CD40, CD45, B7-1, B7-2, receptor de IFN- γ y receptor de IL-2, ICAM-1, receptor de Fc γ , LOX-1 o ASPGR. Los ejemplos de marcadores de superficie celular para linfocitos T incluyen, aunque sin limitación, CD3, CD4, CD8, CD14, CD20, CD11b, CD16, CD45 y HLA-DR.

- 20 Como se usa en este documento, el término "epítipo(s)" se refiere a un antígeno peptídico o proteínico que incluye una estructura primaria, secundaria o terciaria similar a un epítipo ubicado dentro de cualquiera de varios polipéptidos patógenos codificados por el ADN o ARN patógeno. El nivel de similitud generalmente será a un grado tal que los anticuerpos monoclonales o policlonales dirigidos contra dichos polipéptidos también se unirán a, reaccionarán con o reconocerán de otro modo, el antígeno peptídico o proteínico. Pueden emplearse diversos métodos de inmunoensayo junto con dichos anticuerpos, tales como, por ejemplo, transferencia de Western, ELISA, RIA y similares, todos los cuales son conocidos para los expertos en la materia. La identificación de epítopos patógenos y/o sus equivalentes funcionales, adecuados para su uso en vacunas, es parte de la presente divulgación. Una vez aislados e identificados, se pueden obtener fácilmente equivalentes funcionales. Por ejemplo, se pueden emplear los métodos de Hopp, mostrados en la patente de Estados Unidos n.º 4.554.101, que muestra la identificación y preparación de epítopos a partir de secuencias de aminoácido basándose en la hidrofiliidad. Los métodos descritos en otros varios artículos, y programas informáticos basados en los mismos, también pueden usarse para identificar secuencias centrales y epitópicas (véase, por ejemplo, Jameson y Wolf, 1988; Wolf *et al.*, 1988; patente de los Estados Unidos n.º 4.554.101). La secuencia de aminoácidos de estas "secuencias centrales epitópicas" entonces pueden incorporarse fácilmente en péptidos, mediante aplicación de síntesis peptídica o tecnología recombinante.

- 35 Como se usa en este documento, la expresión "anticuerpo monoclonal" se refiere a una composición de anticuerpo que tiene una población homogénea de anticuerpos. El término no está limitado respecto a la especie o fuente del anticuerpo, ni se pretende que esté limitado por la manera en que se genera. El término abarca inmunoglobulinas completas, así como fragmentos tales como Fab, F(ab')₂, Fv y otros fragmentos que muestran propiedad de unión inmunológicas de la molécula de anticuerpo monoclonal precursora.

- 40 Como se usa en este documento, la expresión "sitio de unión a antígeno" o "parte de unión" se refiere a la parte de la molécula de inmunoglobulina que participa en la unión al antígeno. El sitio de unión a antígeno se forma por restos de aminoácido de las regiones variables del extremo N ("V") de la cadena pesada ("H") y ligera ("L"). Tres tramos altamente divergentes dentro de las regiones V de las cadenas pesada y ligera se mencionan como "regiones hipervariables" que están interpuestas entre tramos flanqueantes más conservados conocidos como "regiones flanqueantes" (FR). Como se usa en este documento, el término "FR" se refiere a secuencias de aminoácidos que se encuentran de forma natural entre y adyacentes a regiones hipervariables en inmunoglobulinas. En una molécula de anticuerpo, las tres regiones hipervariables de una cadena ligera y las tres regiones hipervariables de una cadena pesada están dispuestas unas respecto a las otras en el espacio tridimensional para formar una superficie de unión a antígeno. La superficie de unión a antígeno es complementaria a la superficie tridimensional de un antígeno unido, y las tres regiones hipervariables de cada una de la cadena pesada y ligera se mencionan como "regiones determinantes de complementariedad" o "CDR."

- 55 Como se usa en este documento, el término anticuerpo "humanizado" se refiere a aquellas moléculas que comprenden un sitio de unión a antígeno obtenido de una inmunoglobulina no humana que se han descrito, incluyendo anticuerpos quiméricos que tienen regiones V de roedor y sus CDR asociadas fusionadas a dominios constantes humanos, CDR de roedor injertadas en una FR de soporte humana antes de la fusión con un dominio constante de anticuerpo humano apropiado y CDR de roedor mantenidas por FR de roedor rechapadas de forma recombinante. Estas moléculas "humanizadas" se diseñan para minimizar las respuestas inmunológicas indeseadas hacia las moléculas de anticuerpo de roedor antihumano, que limita la duración y eficacia de las aplicaciones terapéuticas de esos restos en destinatarios humanos.

- 65 La preparación de composiciones de vacuna que incluye los ácidos nucleicos que codifican antígenos como ingrediente activo, pueden prepararse como inyectables, como soluciones líquidas o suspensiones; también pueden prepararse formas sólidas adecuadas para solución en, o suspensión en, líquido antes de la infección. La preparación puede emulsionarse, encapsularse en liposomas. Los ingredientes inmunógenos activos a menudo se mezclan con

vehículos que son farmacéuticamente aceptables y compatibles con el ingrediente activo.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo que no causa una reacción alérgica u otro efecto indeseado en sujetos a los que se administra. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, por ejemplo, uno o más de agua, solución salina, solución salina tamponada con fosfato, dextrosa, glicerol, etanol o similares y combinaciones de los mismos. Además, si se desea, la vacuna puede contener cantidades mínimas de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponantes del pH y/o adyuvantes que potencian la eficacia de la vacuna. Los ejemplos de adyuvantes que pueden ser eficaces incluyen, aunque sin limitación: hidróxido de aluminio, N-acetil-muramil-L-treonil-D-isoglutamina (thr-MDP), N-acetil-nor-muramil-L-alanil-D-isoglutamina, MTP-PE y RIBI, que contiene tres componentes extraídos de bacterias, monofosforil lípido A, dimicolato de trehalosa y esqueleto de pared celular (MPL+TDM+CWS) en una emulsión de escualeno al 2 %/Tween 80. Otros ejemplos de adyuvantes incluyen DDA (bromuro de dimetildioctadecilamonio), adyuvante completo e incompleto de Freund y QuilA. Además, pueden usarse sustancias inmunomoduladoras tales como linfocinas (por ejemplo, IFN- γ , IL-2 e IL-12) o inductores sintéticos de IFN- γ tales como poli I:C en combinación con adyuvantes descritos en este documento.

Los productos farmacéuticos que pueden incluir un polinucleótido desnudo con una única o múltiples copias de las secuencias de nucleótidos específicas que se unen a sitios de unión de ADN específicos de las apolipoproteínas están presentes en lipoproteínas plasmáticas como se describe en la presente divulgación. El polinucleótido puede codificar un péptido biológicamente activo, ARN de antisentido o ribocima y se proporcionará en una forma administrable fisiológicamente aceptable. Otro producto farmacéutico que puede surgir de la presente divulgación puede incluir una fracción de lipoproteína plasmática altamente purificada, aislada de acuerdo con la metodología, descrita en este documento de la sangre de pacientes u otra fuente, y un polinucleótido que contiene una única o múltiples copias de las secuencias de nucleótidos específicas que se unen a sitios de unión de ADN específicos de las apolipoproteínas presentes en lipoproteínas plasmáticas, preunidas a la fracción de lipoproteína purificada en una forma administrable fisiológicamente aceptable.

Otro producto farmacéutico más puede incluir una fracción de lipoproteína plasmática altamente purificada que contiene fragmentos de apolipoproteína recombinante que contienen una única o múltiples copias de motivos de unión de ADN específicos, preunidos a un polinucleótido que contiene una única o múltiples copias de las secuencias de nucleótidos específicas, en una forma administrable fisiológicamente aceptable. Otro producto farmacéutico más puede incluir una fracción de lipoproteína plasmática altamente purificada que contiene fragmentos de apolipoproteína recombinante que contienen una única o múltiples copias de motivos de unión de ADN específicos, preunidos a un polinucleótido que contiene una única o múltiples copias de las secuencias de nucleótidos específicas, en una forma administrable fisiológicamente aceptable.

La dosificación a administrarse depende en gran medida del peso corporal y estado físico del sujeto que se está tratando, así como de la vía de administración y la frecuencia de tratamiento. Una composición farmacéutica que incluye el polinucleótido desnudo preunido a una fracción de lipoproteína altamente purificada puede administrarse en cantidades que varían de 1 μ g a 1 mg de polinucleótido y 1 μ g a 100 mg de proteína.

La administración de vacuna a un paciente seguirá protocolos generales para la administración de agentes quimioterapéuticos, teniendo en cuenta la toxicidad, si la hay, del vector. Se prevé que los ciclos de tratamiento se repetirán según lo necesario. También se contempla que pueden aplicarse diversos tratamientos convencionales, así como intervención quirúrgica, en combinación con la genoterapia descrita.

Cuando se contempla aplicación clínica de una genoterapia, será necesario preparar el complejo como una composición farmacéutica apropiada para la aplicación pretendida. En general, esto implicará preparar una composición farmacéutica que está esencialmente libre de pirógenos, así como cualquier otra impureza que pudiera ser dañina para los seres humanos o animales. Generalmente también se deseará emplear sales apropiadas y tampones que hacen que el complejo sea estable y permiten que el complejo se capte por células diana.

Las composiciones acuosas pueden incluir una cantidad eficaz del compuesto, disuelto o dispersado en un vehículo farmacéuticamente aceptable o medio acuoso. Dichas composiciones también pueden mencionarse como inóculos. El uso de dicho medio y agentes para sustancias farmacéuticas activas es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. También pueden incorporarse ingredientes activos complementarios en las composiciones. Las composiciones pueden incluir preparaciones farmacéuticas clásicas. También pueden prepararse dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones habituales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

Patologías. Dependiendo de la enfermedad particular a tratar, la administración de composiciones terapéuticas será mediante cualquier vía habitual siempre que el tejido diana esté disponible mediante la vía para maximizar el suministro de antígeno a un sitio para una respuesta inmunitaria máxima (o en algunos casos mínima). La administración generalmente será por inyección ortotópica, intradérmica, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal o

intravenosa. Otras áreas para el suministro incluyen: oral, nasal, bucal, rectal, vaginal o tópica. La administración tópica sería particularmente ventajosa para el tratamiento de cánceres de piel. Dichas composiciones normalmente se administrarían como composiciones farmacéuticamente aceptables que incluyen vehículos, tampones u otros excipientes fisiológicamente aceptables.

5 Las composiciones de vacuna o tratamiento pueden administrarse por vía parenteral, por inyección, por ejemplo, subcutánea o intramuscular. Las formulaciones adicionales que son adecuadas para otros modos de administración incluyen supositorios, y en algunas casos, formulaciones orales o formulaciones adecuadas para su distribución como aerosoles. En el caso de las formulaciones orales, la manipulación de subconjuntos de linfocitos T empleando
10 adyuvantes, empaquetado de antígeno o la adición de citocinas individuales a diversas formulaciones produce vacunas orales mejoradas con respuestas inmunitarias optimizadas. Para los supositorios, los aglutinantes y vehículos tradicionales pueden incluir, por ejemplo, polialquilenglicoles o triglicéridos; dichos supositorios pueden formarse a partir de mezclas que contienen el ingrediente activo en el intervalo de un 0,5 % a un 10 %, preferiblemente un 1 %-2 %. Las formulaciones orales incluyen excipientes normalmente empleados tales como, por
15 ejemplo, calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, estearato de magnesio de almidón, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio y similares. Estas composiciones adoptan la forma de soluciones, suspensiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, formulaciones de liberación sostenida o polvos y contienen un 10 %-95 % de ingrediente activo, preferentemente un 25-70 %.

20 Los ácidos nucleicos que codifican antígeno pueden formularse en las composiciones de vacuna o tratamiento como formas neutras o salinas. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácido (formadas con grupos amino libres del péptido) y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico o fosfórico, o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, oxálico, tartárico, maleico y similares. Las sales formadas con los grupos carboxilo libres también pueden obtenerse de bases inorgánicas tales como, por
25 ejemplo, hidruros de sodio, potasio, amonio, calcio o férrico, y bases orgánicas tales como isopropilamina, trimetilamina, 2-etilamino etanol, histidina, procaína, y similares.

Las composiciones de vacuna o tratamiento se administran de una manera compatible con la formulación de dosificación, y en una cantidad tal que será profiláctica y/o terapéuticamente eficaz. La cantidad a administrar
30 depende del sujeto a tratar, incluyendo, por ejemplo, la capacidad del sistema inmunitario del sujeto de sintetizar anticuerpos, y el grado de protección o tratamiento deseado. Los intervalos de dosificación adecuados son del orden de varios cientos de microgramos de ingrediente activo por vacunación con un intervalo de aproximadamente 0,1 mg a 1000 mg, tal como en el intervalo de aproximadamente 1 mg a 300 mg y preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 10 mg a 50 mg. Los regímenes adecuados para administración inicial e inyecciones de refuerzo
35 también son variables, pero se caracterizan por una administración inicial seguida por posteriores inoculaciones u otras administraciones. Las cantidades precisas de ingrediente activo que se requiere administrar dependen del criterio del facultativo y pueden ser peculiares para cada sujeto. Será evidente para los expertos en la materia que la cantidad terapéuticamente eficaz de molécula de ácido nucleico o polipéptidos de fusión dependerá, entre otras cosas, del programa de administración, la dosis unitaria de antígeno administrada, si la molécula de ácido nucleico o polipéptido de fusión se administra en combinación con otros agentes terapéuticos, el estado inmunitario y la salud
40 del destinatario, y la actividad terapéutica de la molécula de ácido nucleico o polipéptido de fusión particular.

Las composiciones pueden administrarse en un programa de única dosis o en un programa de múltiples dosis. Un programa de múltiples dosis es uno en que un ciclo principal de vacunación puede incluir, por ejemplo, 1-10 dosis
45 diferentes, seguidas por otras dosis administradas a intervalos de tiempo posteriores necesarias para mantener y/o reforzar la respuesta inmunitaria, por ejemplo, en 1-4 meses para una segunda dosis y, si fuera necesario, una o más dosis posteriores después de varios meses. Los refuerzos periódicos a intervalos de 1-5 años, habitualmente 3 años, son deseables para mantener los niveles deseados de inmunidad protectora. El ciclo de la inmunización puede estar seguido por ensayos de proliferación *in vitro* de linfocitos de sangre periférica (PBL) cocultivados con ESAT6 o
50 ST-CF, o midiendo los niveles de IFN- γ liberado de los linfocitos sensibilizados. Los ensayos pueden realizarse usando marcadores convencionales, tales como radionucleótidos, enzimas, marcadores fluorescentes y similares. Estas técnicas son conocidas para un experto en la materia y pueden encontrarse en las patentes de Estados Unidos n.º 3.791.932, 4.174.384 y 3.949.064.

55 La vacuna descrita en este documento puede proporcionarse en una o más "dosis unitarias" dependiendo de si se usan los vectores de ácido nucleico, se usan las proteínas purificadas finales o la forma de vacuna final. La dosis unitaria se define conteniendo una cantidad predeterminada de la composición terapéutica calculada para producir las respuestas deseadas en asociación con su administración, es decir, la vía y el régimen de tratamiento apropiados. La cantidad a administrar, y la vía y formulación particulares, pertenecen a las habilidades de los
60 expertos en la materia clínica. El sujeto a tratar también puede evaluarse, en particular, el estado del sistema inmunitario del sujeto y la protección deseada. Una dosis unitaria no tiene que administrarse como una única inyección, sino que puede incluir infusión continua durante un periodo establecido de tiempo. La dosis unitaria convenientemente puede describirse en términos de ADN/kg (o proteína/kg) de peso corporal, que varía entre aproximadamente 0,05, 0,10, 0,15, 0,20, 0,25, 0,5, 1, 10, 50, 100, 1000 o se administran más mg/ADN o proteína/kg
65 de peso corporal. Asimismo, la cantidad de vacuna de rAb-DC/DC-antígeno suministrada puede variar de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 8,0 mg/kg de peso corporal. Por tanto, pueden suministrarse 0,4 mg,

0,5 mg, 0,8 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg, 2,5 mg, 3,0 mg, 4,0 mg, 5,0 mg, 5,5 mg, 6,0 mg, 6,5 mg, 7,0 mg y 7,5 mg de la vacuna a un individuo *in vivo*. La dosificación de la vacuna a administrar depende en gran medida del peso y estado físico del sujeto que se está tratando, así como de la vía de administración y la frecuencia de tratamiento. Una composición farmacéutica que incluya un polinucleótido desnudo preunido a un vector de suministro liposómico o vírico puede administrarse en cantidades que varían de 1 µg a 1 mg de polinucleótido a 1 µg hasta 100 mg de proteína. Por tanto, composiciones particulares pueden incluir entre aproximadamente 1 µg, 5 µg, 10 µg, 20 µg, 30 µg, 40 µg, 50 µg, 60 µg, 70 µg, 80 µg, 100 µg, 150 µg, 200 µg, 250 µg, 500 µg, 600 µg, 700 µg, 800 µg, 900 µg o 1000 µg de polinucleótido o proteína que se une independientemente a 1 µg, 5 µg, 10 µg, 20 µg, 3,0 µg, 40 µg, 50 µg, 60 µg, 70 µg, 80 µg, 100 µg, 150 µg, 200 µg, 250 µg, 500 µg, 600 µg, 700 µg, 800 µg, 900 µg, 1 mg, 1,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg o 100 mg de vector.

La presente divulgación también puede usarse para generar un vehículo de rAb modular que es, por ejemplo, un mAAb humanizado recombinante (dirigido a un receptor de célula dendrítica humana específico) en complejo con antígenos protectores de ricina, toxina del carbunco y enterotoxina de *Staphylococcus B*. El mercado potencial para esta entidad es la vacunación de todo el personal militar y la vacuna almacenada se mantiene en reserva para administrar a centros de gran población en respuesta a cualquier bioamenaza relacionada con estos agentes. La invención tiene amplia aplicación al diseño de vacunas en general, tanto para uso en seres humanos como en animales. Las industrias de interés incluyen la industria farmacéutica y biotecnológica.

En este documento se describen composiciones y métodos, incluyendo vacunas, que dirigen específicamente (suministran) antígenos a células presentadoras de antígeno (APC) con el fin de provocar respuestas inmunitarias potentes y amplias dirigidas contra el antígeno. Estas composiciones provocan respuestas inmunitarias protectoras o terapéuticas contra el agente (patógeno o cáncer) del que se obtuvo el antígeno. Además, las composiciones crean agentes que son terapéuticos directamente, o en concierto con otros agentes, mediante su acoplamiento específico con células presentadoras de antígeno.

Vacuna de Gag-Nef. La secuencia mostrada a continuación es una proteína de fusión de cadena pesada (H) - gag p24 de VIH donde la región p24 [en cursiva] está unida al extremo C de hlgG4H mediante un corto espaciador [negrita] derivado de un bucle flexible del complejo principal de histocompatibilidad humano, de clase II, precursor DR alfa. Los restos AS subrayados están codificados por sitios de restricción usados con fines de construcción [en este caso Nhe-I]. Este tipo de proteína de fusión de anticuerpo-p24 se ha descrito en la bibliografía científica [por ejemplo, Antigen targeting to dendritic cells elicits long-lived T cell help for antibody responses (2006) Boscardin et al., JEM, Volumen 203, Número 3, 599-606].

Secuencias conectoras de anticuerpo-antígeno mejoradas. [mAnti-DCIR_9E8_H-LV-hlgG4H-Viralgag] C241 es:

```
QVTLKESGPGILQPSQTLSTLCSFSGFSLSTSGMGLSWIRQPSGKGLEWLAHIYWDDDKRYNPSLKSRLT
ISKDTSSNQVFLKITIVDTADAATYYCARSSHYGYGYGGYFDVWGAGTTVTVSSAKTKGPSVFPLAPCS
RSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVTSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTCTYTCNV
DHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQF
NWWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE
PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS
RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGLKASDMAKKETVWRLEEFGRPIVQNIQGMVHQAISPRTL
NAWVKVVEEKAFFSPEVIMFSALESGATPDQDLNTMLNTVGGHQAAMQMLKETINEEAAEWDRVHPVHAGP
IAPGQMREPRGSDIAGTTSTLQEQIGWMTNPPPIPVGEIYKRWIILGLNKIVRMYSPTSILDIRQGPKEP
FRDYVDRFYKTLRAEQASQEVKNWMTETLLVQANPDCKTILKALGPAATLEEMMTACQGVGGPGHKARV
L (SEQ ID NO.: 1)
```

La figura 1, carriles 1 y 2 muestran el análisis de SDS-PAGE reducido teñido con azul de Coomassie de proteínas de fusión gag p24-anticuerpo purificadas por cromatografía de afinidad por proteína A obtenidas de células CHO-S o 293F transfectadas de forma transitoria con vectores de expresión que codifican la fusión cadena H - gag p24 [que codifica, por ejemplo, C241 anterior precedido por una secuencia señal natural] y un plásmido de expresión de cadena ligera [L] correspondiente. Normalmente, para la producción de proteína secretada, el cultivo de cotransfección continúa durante hasta varios días antes de recogerse el sobrenadante de cultivo para la posterior purificación. La cadena de fusión de cadena H de longitud completa [~77 kDa] - gap p24 se indica por la flecha superior. También se muestra un producto de cadena H escindido [flecha inferior] que migra ligeramente de forma más lenta que una cadena H no fusionada a otra proteína [mostrada en el carril 4 como una banda de ~50 kDa]. Este resultado sugiere que la secuencia conectora de cadena H - p24 es susceptible a escisión proteolítica, comprometiendo por tanto la integridad de la proteína de fusión de anticuerpo-antígeno secretada producida.

En contraste, Una proteína de fusión de anticuerpo - HA1-1 de gripe puede secretarse y recuperarse sin escisión observada significativa entre el extremo C de la cadena H y el dominio HA1-1. [mAnti-LOX-115C4H-LV-hlgG4H-C-Flex-FluHA1-1-6xHis] C114 es:

EIQLQQTGPPELVKPGASVKISCKASGYPFTDYIMVWVKQSHGKSLEWIGNISPYYGTTNYNLKFKGKATL
 TVDKSSSTAYMQNLSTSEDSAVYYCARSPNWDGAWFAHWGQALVTVSAAKTGKPSVFPLAPCSRSTSE
 STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNV DHKPS
 NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVD
 GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYT
 LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG
 NVFSCSVSMHEALHNHYTQKSLSLGLGKAS**DTTEPATPTTPVTT**DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVT
 HSVNLLLED SHNGKLCRLKGIAPLQLGKCNIA GWLLGNPECDPLLPVRSWSYIVETPNSENGICYPGDFID
 YEELREQLSSVSSFERFEIFPKESSWPNHNTNGVTAACSHGKSSFYRNLLWLTEKEGSYPKLKNSYVVK
 KGKEVLVLWGIHHPNSKEQQONLYQENAYVSVVTSNYNRRFTPEIAERP KVRDQAGRMNYYWTLKPGD
 TIIFEANGNLIAPMYAFALSRGFGSGIITSNASMHECNTKCQTPLGAINSSLPYQNIHPVTIGECKLYVR
 SAKLRMVHHHHH (SEQ ID NO.: 2)

En este caso, un conector más corto [negrita] obtenido del precursor de escafoldina B de anclaje al celulosoma [CipA de *Clostridium thermocellum* ATCC 27405] se insertó entre el extremo C de la cadena H [mediante una secuencia de unión mostrada subrayada] y el dominio HA1-1 de gripe [cursiva]. No hay escisión proteolítica obvia entre el extremo C de la cadena H y el dominio HA1-1 [figura 1 carril 3].

La figura 2 carril 3 muestra el análisis de SDS-PAGE reducido teñido con azul de Coomassie de la proteína de fusión gag p24 anticuerpo purificada por cromatografía de afinidad por proteína A obtenida de células CHO-S o 293F transfectadas de forma transitoria con vectores de expresión que codifican una fusión de cadena H - gag p24 con un conector de cadena H - gag p24 derivado del precursor escafoldina B de anclaje al celulosoma [*Bacteroides cellulosolvens*] y un plásmido de expresión de cadena ligera [L] correspondiente.

[mAnti-DCIR_9E8_H-LV-hlgG4H-C-Flex-var1-Viralgag-var1-6xHis] C560 se muestra a continuación [los restos subrayados son de las secuencias de unión del sitio de restricción y en negrita están los restos del conector flexible]:

QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLSTSGMGLSWIRQPSGKGLEWLAHIYWD DDKRYNPSLKSRLT
 ISKDTSSNQVFLKITIVDTADAATYYCARSSHYGYGYGGYFDVWGAGTTVTVSSAKTKGPSVFPLAPCS
 RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNV
 DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQF
 NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE
 PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS
 RWQEGNVFSCSVSMHEALHNHYTQKSLSLGLGKAS**QTPTNTISVTPTNNSTPTNNSNPKNP**ASVDSEFAQ
 QAAADTGHSNQVSQNYPIVQNIQGMVHQAI SPRTLNAWVKVVEEKAFSPEVIMPFSA LSEGATPQDLNT
 MLNTVGGHQAAQMLKETINEEAAEWDRVHPVHAGPIAPGQMREPRGSDIAGTTSTLQE QIGWMTHNPPI
 PVGEIYKRWII LGLNKIVRMYSPTSILDIRQGPKEPFRDYVDRFYKTLRAEQASQEVKNWMTETLLVQNA
 NPDCKTILKALGPGATLEEMMTACQGVGHHHHH (SEQ ID NO.: 3)

La proteína de fusión de anticuerpo-gag p24 anterior se produce intacta sin escisión detectable entre el extremo C de la cadena H y el dominio gag p24. Por tanto, la secuencia conectora QTPTNTISVTPTNNSTPTNNSNPKNP (SEQ ID NO: 4) es superior con fines de producción de vacuna de gag p24.

Secuencias conectoras preferidas derivadas de escafoldinas y proteínas relacionadas. La siguiente secuencia es CipA- una escafoldina de una bacteria que degrada la celulosa. Esta proteína contiene múltiples dominios de Cohesina intercalados con secuencias conectores [cursiva] aparentemente evolucionados para ser flexibles - lo que refleja la función de la proteína para: (i) anclarse a la matriz de celulosa mediante el dominio de unión a carbohidrato [CBM-3, figura 3]; y (ii) unirse a enzimas que degradan la celulosa tales como endoglucanasa D mediante dominios de Dockerina unidos a enzima.

>gi|2506991|sp|Q06851|CIPA_CLOTM precursor de proteína A de escafoldina celulosómica (glucoproteína celulosómica S1/SL) (proteína A de integración de celulosa) (Cohesina) [*Clostridium thermocellum* ATCC 27405]. Restos en negrita son la secuencia conectora usada en la construcción C114 anterior.

MRKVISMLLVVAMLTTFIAAMIPQTVSAATMTVEIGKVTAAVGSKVEIPITLKGVP SKGMANCDFVLGYD
 PNVLEVTEVKPGSIIKDPDP SKSFD SAIY PDRKMIVFLFAEDSGRGTYAITQDGVFATIVATVKSAAAAP
 ITLLEVGAFA DNDLVEI STTFVAGGVNLGSSVPTTQPNVPSDGVVVEIGKVTG SVGT TVEI PVYFRGVPS
 KGIANCDFVFRYDPNVLEIIGIDPGDIIVDPNPTKSFDTAIYPDRKIIIVFLFAEDSGTGAYAITKDG VFA
 KIRATVKSSAPGYITFDEVGGFADNDLVEQKVSFIDGGVNVGNATPTKGATPTNTATPTKSATATPTRPS
 VPTNTPTNTPANTPVSGNLKVEFYNSNP SDTTNSINPQFKVTNTGSSAIDLSKLT LRYYYTVDGQKDQTF
 WCDHAAIIGSNGSYNGITSNVKGTFVKMSSSTNNADTYLEISFTGGTLEPGAHVQIQGRFAKNDWSNYTQ
 SNDYSFKSASQFVEWDQVTAYLNGVLVWGKEPGGSVVPSTQPVTTTPATT KPPATT KPPATTI PPSDDPN
 AIKIKVDTVNAKPGDTVNI PVRFSGIPSKGIANCDFVYSYDPNVLEIIEIKPGELIVDPNPKSFD TAVY
 PDRKIIIVFLFAEDSGTGAYAITKDG VFA TIVAKVKSGAPNGLSVIKFVEVGGFANNDLVEQRTQFFDGGV
 NVGDTTVPTTPTTPVTTPTDDSNVRIKVDTVNAKPGDTVRIPVRFSGIPSKGIANCDFVYSYDPNVLEI
 IEIEPGDIIVDPNPKSFD TAVY PDRKIIIVFLFAEDSGTGAYAITKDG VFA TIVAKVKSGAPNGLSVIKF
 VEVGGFANNDLVEQKTQFFDGGVNV **DTTEPATPTTPVTTPTTDD** L DAVRIKVDTVNAKPGDTVRIPV
 FSGIPSKGIANCDFVYSYDPNVLEIIEIEPGDIIVDPNPKSFD TAVY PDRKIIIVFLFAEDSGTGAYAIT
 KDG VFA TIVAKVKSGAPNGLSVIKFVEVGGFANNDLVEQKTQFFDGGVNV **DTTEPATPTTPVTTPTTDD**
 L DAVRIKVDTVNAKPGDTVRIPVRFSGIPSKGIANCDFVYSYDPNVLEIIEIEPGDIIVDPNPKSFD T
 AVY PDRKIIIVFLFAEDSGTGAYAITKDG VFA TIVAKVKEGAPNGLSVIKFVEVGGFANNDLVEQKTQFFD
 GGVNV **DTTEPATPTTPVTTPTTDD** L DAVRIKVDTVNAKPGDTVRIPVRFSGIPSKGIANCDFVYSYDP
 NVLEIIEIEPGELIVDPNPTKSFD TAVY PDRKMIVFLFAEDSGTGAYAITEDGVFATIVAKVKSGAPNGL
 SVIKFVEVGGFANNDLVEQKTQFFDGGVNV **DTTEPATPTTPVTTPTTDD** L DAVRIKVDTVNAKPGDTV
 RIPVRFSGIPSKGIANCDFVYSYDPNVLEIIEIEPGDIIVDPNPKSFD TAVY PDRKIIIVFLFAEDSGTG
 AYAITKDG VFA TIVAKVKEGAPNGLSVIKFVEVGGFANNDLVEQKTQFFDGGVNV **DTTVPTTSPTTTTPP**
EPTITPNKLT LKIGRAEGRPGDTVEIPVNLYGVPQKGIASGDFVVS YDPNVLEIIEIEPGELIVDPNPTK

SFD TAVY PDRKMIVFLFAEDSGTGAYAITEDGVFATIVAKVKEGAPEGFSAIEISEFGAFADNDLVEVET
 DLINGGVLV TNKPVIEGYKVSGYILPDFSFDATVAPLVKAGFKVEIVGT ELYAVTDANGYFEITGVPANA
 SGYTLKISRATYLD RVIANVVVTGDT SVSTSQAPIMMWVGDIVKD NSINLLDVAEVIRCFNATKGSANYV
 EELDINRNGAINMQDIMIVHKHFGATSSDYDAQ (SEQ ID NO.: 5)

Las figuras 3A a 3C muestran el esquema de dominios estructurales para cipA. La figura 3A muestra el esquema de dominios estructurales que son análisis NetOGlyc 1.0 Server y NetNGlyc 1.0 Server para cipA que muestran los sitios de glucosilación ligados a O (figura 3C) y ligados a N (figura 3C) altamente predichos. En particular, los sitios ligados a O están en gran medida dentro de las secuencias conectoras.

Otro ejemplo similar a cipA se muestra a continuación. La secuencia conectora mostrada anteriormente en C560 [[QTPTNTISVTPTNNSTPTNTSTPKPNP] (SEQ ID NO: 6) se obtiene de esta secuencia [mostrada a continuación en cursiva y negrita, excepto para una sustitución de N a T] y contiene dos sitios de glucosilación ligada a N potenciales [subrayado]. Otras secuencias conectoras usadas en construcciones descritas a continuación y/o en el péptido de VIH divulgado se muestran en negrita.

>gi|50656899|gb|AAT79550.1| precursor de escafoldina B de anclaje al celulosoma [*Bacteroides cellulosolvens*]

MQSPRLKRKILSVILAVCYIISSFSIQFAATPQVNIIGSAQGI PGSTVKVPINLQNVPEIGINNCDFTI
 KFDSDILDFNSVEAGDIVPLPVASFSSNNSKDI IKFLFS DATQGNMPINENGLFAVISFKIKDNAQKGIS
 NIKVSSYGSFSGMSGKEMQSLSP TFFSGSIDVSDVSTSKLDVKVGNVEGIAGTEVNVPI TFENVDPNGIN
 NCNFTLSYDSNALEFLTTEAGNI IPLAIADYSSYRSMEGKIKFLFS DSSQGTRSIKNDGVFANIKFKIKG
 NAIRD TYRIDLSELGSFSSKQNNNLKSIATQFLSGSVNVKDIE **SSVSPTTSVHPTPTSVPPTPTKSSPGN**
 KMKIQIGDVKANQGDTVIVPITFNEVPVMGVNNCNFTL AYDKNIMEFISADAGDIVTLPMANYSYNMPSD
 GLVKFLYNDQAQGAMSIKEDGTFANVKFKIKQSAAFGKYSVG IKAIGSISALSNSKLIPIESIFKDG SIT
 VTNKPIVNIEIGKVVKAGDKIKVPVEIKDIP SIGINNCNFTLKYNSNVLYKVSNEAGTIVPAPLANLSI
 NKPDEGI IKLLFS DASQGGMPIKDNGIFVNLEFQAVNDANIGVYGLELDTIGAFSGISSAKMTSIEPQFN
 NGSIEIFNSAQTPVPSNTEV **QTPNTISVTPTNNSTPTNNSTPKPNPLYNLNVNIGEISGEAGGVIEVPI**
 EFKNVPDFGINNCDFSVKYDKSIFEYVTYEAGSIVKDSIVNLACMENS GIINLLFN DATQSSSPIKNNGV
 FAKLKF KINSNAASGT YQINAEGYGFSGNLNGKLT SINPIFENG IINIGNVTVK **PTSTPADSSITPTA**
TPTATPTIKGTPTVTPIYWMNVLIGNMNAAGEEVVVPIEFKNVPPFGINNCDFKLVD SNALELKKVEA
 GDIVPEPLANLSSNKSEKIQFLFN DASQGS MQIENGGVFAKITFKVKSTAASGIYNIRKDSVGSFSGLI
 DNKMTSIGPKFTDGSIVVG **TVTPTATATPSAIVTTITPTATTKPIATPTIKGTPTATPMYWMNVVIGKMN**
 AEVGGEVVVPIEFNNVPSFGINNCDFKLVDATALELKNVEAGDI IKTPLANFSNNKSEEGKISFLFNDA
 SQGSMQIENGGVFAKITFKVKSTTATGVYDLRKDLVGSFSG LKDNKMTSIGAEFT **NGSITVAATAPTPTP**
TVNATPSAATPTVTPTATATPSVTIPTVTPTATATPSVTIPTVTPTATATPSAATPTVTPTATATPSVTI
PTVTPTVTATPSDTIPTVTPTATATPSAIVTTITPTATAKPIATPTIKGTPTATPMYWMNVVIGKMNAEV
 GGEVVVPIEFKNVPSFGINNCDFKLVDATALELKNVEAGDI IKTPLANFSNNKSEEGKISFLFN DASQG
 SMQIENGGVSAKITFKVKSTTAIGVYDIRKDLIGSFSG LKDSKMTSIGAEFTNGSITVATTAPTPTPTAT
 ATPSVTIPTVTPTATATPGTATPGTATPTATATPGAATPTETATPSVMIPTVTPTATATPTATATPTVKG
 TPTIKPVYKMN VVIGRVNVVAGEEVVPVEFKNIP AIGVNNCNFVLEYDANVLEVKKVDAGEIVPDALIN
 FGSNNSDEGKVYFLFN DALQGRMQIANDGIFANITFKVKSSAAAGIYNIRKDSVGA FSGLVDKLVPI SAE
 FTDGSISVESAKSTPTATATGTNVTPTVAATVTPTATPASTTPTATPTATSTVKGTPTATPLYSMNVIIG
 KVNAEASGEVVVPVEFKDVPSIGINNCNFILEYDASALELDSAEAGEIVPVPLGNFSSNNKDEGKIYFLF
 SDGTQGRMQIVNDGIFAKIKFKVKSTASDGTYYIRKDSVGA FSGLIEKKIIKIGAEFTDGSITVRSLTPT
 PTVTPNVASPTPTKVVAEPTSNQ PAGPGPITGTIPTATTTATATPTKASVATATPTATPIVVVEPTIVRP
 GYNKDADLAVFISSDKSRYEESSIITYSIEYKNIGKVNATNVKIAAQIPKFTKVYDAAKGAVKGSEIVWM
 IGNLAVGESYTKYKVKVDSLTKSEYTDNTVTISSDQTV DIPENITTGNDKSTIRVMLYSNRFTPGSH
 SSYILGYKDKTFKPKQNVTRA EVAAMFARIMGLTVKDGAKSSYKDVSNKHWALKYIEAVTKSGIFKG YKD
 STFHPNAPITRAELSTVIFNYLHLNNIAPSKVHFTDINKHWAKNYIEEIYRFKLIQGYSDGSFKPNNNIT
 RAEVVTMINRMLYRGPLKVKG SFPDVSPKYWAYGDIEEASRNH KYTRDEKDGSEILIE (SEQ ID
 NO.: 7)

Las figuras 4A a 4C muestran el esquema de dominios estructurales para el precursor de escafoldina B de anclaje al celulosoma [*Bacteroides cellulosolvens*]. La figura 4A muestra el esquema de dominios estructurales que son análisis NetOGlyc 1.0 Server y NetNGlyc 1.0 Server para cipA que muestran los sitios de glucosilación ligados a O (figura 4B) y ligados a N (figura 4C) altamente predichos. En particular, los sitios ligados a O están en gran medida dentro de las secuencias conectoras.

La presente divulgación incluye composiciones y métodos para el uso de secuencias conectoras entre dominios estructurales obtenidas de organismos que degradan la celulosa en cuanto a secuencias conectoras entre dominios preferidas en ingeniería de proteínas - particularmente aquellas con sitios de glucosilación altamente predichas para su uso en proteínas genomanipuladas producidas en hospedadores eucariotas de expresión. Se ha descubierto que entre las propiedades mejoradas obtenidas usando estas secuencias están: i) flexibilidad inherente, que facilita de este modo la separación de los dominios unidos que debe ayudar enormemente a corregir el plegamiento de los dominios unidos durante la síntesis y mantenimiento de un acceso no obstaculizado por receptores de linfocitos B coincidentes de epítomos conformacionales de antígeno; ii) glucosilación, ayudando de este modo a la secreción y solubilidad de la proteína de fusión producida, y protección de las secuencias conectoras de las proteasas.

Eliminación de sitios de escisión proteolítica con la secuencia gag. La figura 5 carril 1 [a continuación] muestra el producto purificado de expresión de [mAnti-DCIR_9E8_H-LV-hlgG4H-C-Viralgag-p40] C535 cotransfectado con el plásmido de expresión de la cadena L apropiado. La secuencia de cadena H madura de C535 [los restos de gag están en cursiva y los restos de unión codificados del sitio de restricción están subrayados] es:

QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLSTSGMGLSWIRQPSGKGLEWLAHIYWDDDKRYNPSLKSRLT
ISKDTSSNQVFLKITIVDTADAATYYCARSSHYGYGYGGYFDVWGAGTTVTVSSAKTKGPSVFPLAPCS
RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTKYTCNV
DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQF
NWIYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVTLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPRE
PQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS
RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKASLEMGARASILSGGELDRWEKIRLRPGGKKKYKLKHI
VWASRELERFAVNPGLLETSEGCRQILGQLQPSLQTGSEELRSLYNTVATLYCVHQRIEIKDTKEALDKI
EEEQNKSKKKAQQAADTGHNSQVSNYPYVQNIQGMVHQAISPRTLNAWVKVVEEKAFSPVIMFSA
LSEGATPQDLNMLNTVGGHQAAMQMLKETINEEAAEWDRVHPVHAGPIAPGQMREPRGSDIAGTTSTLQ
EQIGWMTHNPPIPVGEIYKRWIILGLNKIVRMYSPTSILDIRQGPKEPFRDYVDRFYKTLRAEQASQEVK
NWMTETLLVQNANPDCKTILKALGPGATLEEMMTACQGVG (SEQ ID NO.: 8)

La flecha superior en la figura 5 muestra la posición aproximada esperada para la cadena H codificada por C535 - únicamente una pequeña parte del producto tiene una banda en esta posición. El volumen principal del producto, indicado por la flecha inferior, es una cadena H más corta de un tamaño que sugiere la existencia de un sitio sensible a proteasa aproximadamente en el límite de gag p17-p24.

La figura 6 carril 3 [a continuación] muestra el producto parcialmente purificado de expresión de [mAnti-DCIR_9E8_H-LV-hlgG4H-C-Flex-var1-Viralgag-p40-var1-6xHis] C601 cotransfectado con el plásmido de expresión de cadena L apropiado. La secuencia de cadena H madura de C535 [los restos de gag están en cursiva, los restos de unión codificados del sitio de restricción están subrayados, y los restos del conector flexible está en negrita] es:

QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLSTSGMGLSWIRQPSGKGLEWLAHIYWDDDKRYNPSLKSRLT
ISKDTSSNQVFLKITIVDTADAATYYCARSSHYGYGYGGYFDVWGAGTTVTVSSAKTKGPSVFPLAPCS

RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTKYTCNV
DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQF
NWIYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVTLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPRE
PQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS
RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKAS**QTPTNTISVTPTNNSTPTNNSNPKNPASLEMGARA**
SILSGGELDRWEKIRLRPGGKKKYKLKHIVWASRELERFAVNPGLLETSEGCRQILGQLQPSLQTGSEEL
RSLYNTVATLYCVHQRIEIKDTKEALDKIEEEQNKSVDSEFAQQAADTGHNSQVSNYPYVQNIQGMV
HQAISPRTLNAWVKVVEEKAFSPVIMFSALSEGATPQDLNMLNTVGGHQAAMQMLKETINEEAAEWD
RVHPVHAGPIAPGQMREPRGSDIAGTTSTLQEQIGWMTHNPPIPVGEIYKRWIILGLNKIVRMYSPTSIL
DIRQGPKEPFRDYVDRFYKTLRAEQASQEVKNWMTETLLVQNANPDCKTILKALGPGATLEEMMTACQGV
GHHHHHH (SEQ ID NO.: 9)

La secuencia de gag anterior tiene un cambio de secuencia de KKK a VDESF [mostrado anteriormente subrayada] que elimina el sitio sensible a proteasa potencial hacia el extremo C de gag p17 y la figura 6 muestra que esta forma variante se produce con una cadena H que está en gran medida no degradada [las bandas de menor peso molecular en el carril 3 son "contaminantes de fondo" - véase la figura 7].

Se describen variantes de gag p40 [p17 + p24] con cambios alrededor de la secuencia KKK definida anteriormente que evitan la escisión proteolítica de las proteínas de gag p17 + p24 unidad secretadas.

Anticuerpos unidos a antígeno nef de VIH preferido. Una vacuna preferida que dirige antígenos de VIH a células dendríticas tendría una cantidad máxima de antígeno gag unido con una cantidad máxima de antígeno nef. La figura 7 carril 4 [a continuación] muestra el producto parcialmente purificado de expresión de [mAnti-DCIR_9E8_H-LV-hlgG4H-C-Flex-v1-ViralNef] C757 cotransfectado con el plásmido de expresión de cadena L apropiado. La secuencia de cadena H madura de C757 [los restos del clado B consenso de nef están en cursiva, los restos de unión del sitio de restricción codificados están subrayados y el conector flexible está en negrita] es:

QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLSTSGMGLSWIRQPSGKGLEWLAHIYWDDDKRYNPSLKSRLT
ISKDTSSNQVFLKITIVDTADAATYYCARSSHYGYGYGGYFDVWGAGTTVTVSSAKTKGPSVFPLAPCS
RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNV
DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQF
NWKVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVHLQDNLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPRE
PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS
RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGKAS**QTPTNTISVTPTNNSTPTNNSNPKNP**ASMGKWSK
RSVVGWPTVRERMRAEPAADGVGAVSRDLEKHGAITSSNTAANNADCAWLEAQEEEEVGFPVRPQVPLR
PMTYKGALDLSHFLKEKGGLEGLIYSQKRQDILDWVYHTQGYFPDWQNYTPGPGIRYPLTFGWCFKLV
VEPEKVEEANEENNSLLHPMSLHGMDPEREVLVWKFDLSRLAFHHMARELHPEYYKDC (SEQ ID
NO.: 10)

- El análisis del producto de anticuerpo-antígeno mostrado en la figura 7 muestra diversas construcciones de cadena H-antígeno cotransfectadas de forma transitoria en células 293F con construcciones de expresión de cadena L apropiadas idénticas. Cada carril representa un producto de un sobrenadante de células de transfección de 5 ml [3 días de producción] unido a un exceso de microesferas de proteína A, lavadas 2x con PBS + NaCl 1 M, eluido con HCl 20 mM, secado, disuelto en tampón de muestra de SDS-PAGE reductor y analizado por SDS-PAGE reducido con tinción por azul de Coomassie. Esta técnica permite la evaluación no solamente de la integridad del producto de cadena H esperado, sino que permite la estimación de los niveles de producción relativos de los productos de anticuerpo-antígeno. La cuestión del nivel de producción relativo es muy importante ya que los costes de producción de vacunas dependerán en gran medida de la producción de vacuna secretada intacta en sistemas de fermentación de células de mamífero a gran escala. Aunque los niveles de expresión pueden aumentarse enormemente mediante sistemas de vectores alternativos - particularmente que portan elementos de ADN que favorecen la transcripción potenciada cuando se integran en un genoma de células de mamífero y selección de clones celulares transfectados de alta producción, estas estrategias se ven asistidas en gran medida por construcciones de partida que expresan un producto secretado intacto en buen rendimiento sin aplicar estas estrategias adicionales. La enorme variación en la producción de fusiones de anticuerpo-antígeno secretadas de células de mamífero transfectadas se ha documentado bien en solicitudes de patente previas [cohesina-dockerina y DCIR] y estos datos muestran que el nivel de producción es muy independiente del vehículo de anticuerpo [regiones variables y constantes], sino que en su lugar es una propiedad intrínseca del propio antígeno. Por tanto, la figura 7 carril 4 muestra una producción muy eficaz de [mAnti-DCIR_9E8_H-LV-hlgG4H-C-Flex-v1-Viral-Nef], que muestra que esta configuración de anticuerpo fusionado al antígeno de clado B consenso de nef unido mediante QTPTNTISVTPTNNSTPTNNSNPKNP es muy favorable.
- Anticuerpos unidos a determinados antígenos gag y nef de VIH preferidos. [mAnti-DCIR_9E8_H-LV-hlgG4H-C-Flex-v1-Viralgag-p40-ViralNef] C758 tiene el antígeno del clado B consenso de Nef adjuntado directamente de forma proximal al antígeno gag p40 variante descrito anteriormente [los restos de unión están subrayados y la secuencia conectora flexible está en negrita]:

QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLSTSGMGLSWIRQPSGKGLEWLAHIYWDDDKRYNPSLKSRLT
ISKDTSSNQVFLKITIVDTADAATYYCARSSHYGYGYGGYFDVWGAGTTVTVSSAKTKGPSVFPLAPCS
RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNV
DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQF
NWKVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVHLQDNLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPRE
PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS
RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGKAS**QTPTNTISVTPTNNSTPTNNSNPKNP**ASLEMGARA
SILSGGELDRWEKIRLRPGGKKYKLKHIVWASRELERFAVNPGLLETSEGCRQILGQLQPSLQTGSEEL
RSLYNTVATLYCVHQRIEIKDTKEALDKIEEENKNSVDSEFAQQAAADTGHSNQVSQNYPIVQNIQGGQMV
HQAISPRTLNAWVKVVEEKAFSPEVIMFSALESGATPQDLNMTLNTVGGHQAAMQMLKETINEEAAEWD
RVHPVHAGPIAPGQMREPRGSDIAGTTSTLQEQIGWMTHNPPIPVGEIYKRWIILGLNKIVRMYSPTSIL
DIRQGPKPEFRDYVDRFYKTLRAEQASQEVKNWMTETLLVQANPDCKTILKALGPGATLEEMMTACQGV
GGP**ASMGKWSK**RSVVGWPTVRERMRAEPAADGVGAVSRDLEKHGAITSSNTAANNADCAWLEAQEEEE
VGFPVRPQVPLRPMYKALDLSHFLKEKGGLEGLIYSQKRQDILDWVYHTQGYFPDWQNYTPGPGIRY
PLTFGWCFKLVPEPEKVEEANEENNSLLHPMSLHGMDPEREVLVWKFDLSRLAFHHMARELHPEYYKDC
C (SEQ ID NO.: 11)

- La figura 7 carril 5 muestra que este plásmido de expresión dirige la síntesis de la fusión de cadena H-antígeno cuando se cotransfecta con la cadena L apropiada que se expresa muy poco como producto secretado. Los carriles 6-9 muestran los productos secretados de células 293F cotransfectadas con el plásmido de expresión de cadena L y las construcciones de expresión de cadena H-gag que tiene inserciones de secuencia codificante de antígeno de

clado B consenso de nef asociadas con secuencias conectoras flexibles proximales y/o distales. Además, las secuencias conectoras flexibles facilitan la secreción de la vacuna de fusión de anticuerpo intacto-gag/nef. Una construcción preferida para la producción de los niveles más elevados de vacuna es [mAnti-DCIR_9E8_H-LV-hlgG4H-C-Flex-v1-p17-f3-nef-f4-p24-6xHis] C791 [véase el carril 9]. Como los niveles relativos de las fusiones de anticuerpo-antígeno en dichos sistema de expresión de mamífero son en gran medida independientes de la región V de anticuerpo, las vacunas de anticuerpo-antígeno gag/nef que abordan diferentes receptores de DC deben tener ventajas similares en la producción si se adjunta [-Flex-v1-p17-f3-nef-f4-p24-6xHis] a su extremo C de cadena H.

En el carril 6 la cadena H es [mAnti-DCIR_9E8_H-LV-hlgG4H-C-Flex-v1-Viralgag-p40-f4-nef] C767 [los restos de unión están subrayados, los restos conectores flexibles están en negrita y los restos del antígeno están en cursiva]:

QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLSTSGMGLSWIRQPSGKGLEWLAHIYWDDDKRYNPSLKSRLT
ISKDTSSNQVFLKITIVDTADAATYYCARSSHYGYGYGGYFDVWGAGTTVTVSSAKTKGPSVFPLAPCS
RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTITYTCNV
DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQF
NWWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPRE
PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS
RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGKAS**QTPTNTISVTPTNNSTPTNN**SNPKPNPASLEMGARA
SILSGGELDRWEKIRLRPGGKKKYKLKHIVWASRELERFAVNPGLLETSEGCRIILGQLQPSLQTGSEEL
RSLYNTVATLYCVHQRIEIKDTKEALDKIEEEQNKSVDSFAQQAAADTGHNSQVSNQYPIVQNIQGQMV
HQAISPRTLNAWVKVVEEKAFSPEVIMFSALESGATPQDLNMLNTVGGHQAAMQMLKETINEEAAEWD
RVHPVHAGPIAPGQMREPRGSDIAGTTSTLQEQIGWMTHNPPIPVGEIYKRWIILGLNKIVRMYSPTSIL
DIRQGPKEPFRDYVDRFYKTLRAEQASQEVKNWMTETLLVQANPDPCKTILKALGPGATLEEMMTACQGV
GGPTNGSITVAATAPTPTPTVNATPSAAGPASMGKWSKRSVVGWPTVRERMRAEPAADGVGAVSRDLE
KHGAITSSNTAANNADCAWLEAQEEEEVGFPVRPQVPLRPMTYKALDLSHFLKEKGGLEGLIYSQKRQD
ILDLWVYHTQGYFPDWQNYTPGPGIRYPLTFGWCFKLVPVEPEKVEEANEGENNSLLHPMSLHGMDPPER
EVLVWKFDSRLAFHHMARELHPEYYKDC (SEQ ID NO.: 12)

En el carril 7 la cadena H es [mAnti-DCIR_9E8_H-LV-hlgG4H-C-Flex-v1-p17-nef-f4-p24-6xHis] C790 C767 [los restos de unión están subrayados, los restos conectores flexibles están en negrita y los restos del antígeno están en cursiva]:

QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLSTSGMGLSWIRQPSGKGLEWLAHIYWDDDKRYNPSLKSRLT
ISKDTSSNQVFLKITIVDTADAATYYCARSSHYGYGYGGYFDVWGAGTTVTVSSAKTKGPSVFPLAPCS
RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTITYTCNV
DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQF
NWWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPRE
PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS
RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGKAS**QTPTNTISVTPTNNSTPTNN**SNPKPNPASLEMGARA
SILSGGELDRWEKIRLRPGGKKKYKLKHIVWASRELERFAVNPGLLETSEGCRIILGQLQPSLQTGSEEL
RSLYNTVATLYCVHQRIEIKDTKEALDKIEEEQNKSVDMGGKWSKRSVVGWPTVRERMRAEPAADGVGA
VSRDLEKHGAITSSNTAANNADCAWLEAQEEEEVGFPVRPQVPLRPMTYKALDLSHFLKEKGGLEGLIY
SQKRQDILDLWVYHTQGYFPDWQNYTPGPGIRYPLTFGWCFKLVPVEPEKVEEANEGENNSLLHPMSLHG
MDPPEREVLVWKFDSRLAFHHMARELHPEYYKDC**FTNGSITVAATAPTPTPTVNATPSAAQ**FAQQAAAD
TGHNSQVSNQYPIVQNIQGQMVHQAISPRTLNAWVKVVEEKAFSPEVIMFSALESGATPQDLNMLNTV
GGHQAAMQMLKETINEEAAEWD RVHPVHAGPIAPGQMREPRGSDIAGTTSTLQEQIGWMTHNPPIPVGEI
YKRWIILGLNKIVRMYSPTSILDIRQGPKEPFRDYVDRFYKTLRAEQASQEVKNWMTETLLVQANPDPCK
TILKALGPGATLEEMMTACQGVGHHHHH (SEQ ID NO.: 13)

En el carril 8 la cadena H es [mAnti-DCIR_9E8_H-LV-hlgG4H-C-Flex-v1-p17-f3-nef-p24-6xHis] C797 C767 [los restos de unión están subrayados, los restos conectores flexibles están en negrita y los restos del antígeno están en cursiva]:

QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLSTSGMGLSWIRQPSGKGLEWLAHIYWDDDKRYNPSLKSRLT
 ISKDTSSNQVFLKITIVDTADAATYYCARSSHYGYGYGGYFDVWGAGTTTVTVSSAKTKGPSVFPLAPCS
 RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTKTYTCNV
 DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF
 NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVTLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE
 PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS
 RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKAS**QTPTNTISVTPTNNSTPTNNSNPKPNPASLEMGARA**
SILSGGELDRWEKIRLRPGGKKKYKLKHIVWASRELERFAVNPGLLETSEGCRQILGQLQPSLQTGSEEL
RSLYNTVATLYCVHQRIEIKDTKEALDKIEEEQNKSVDTVTPTATATPSAIVTTITPTATTKP**VDMGGKW**
SKRSVVGWPTVRERMRAEPAADGVGAVSRDLEKHGAITSSNTAANNADCAWLEAQEEEEVGFPVRPQVP
LRPMTYKGALDLSHFLKEKGGLEGLIYSQKRQDILDWVYHTQGYFPDWQNYTPGPGIRYPLTFGWCFKL
VPVEPEKVEEANEENNSLLHPMSLHGMDPPERVLVWKFDSRLAFHHMARELHPEYYKDCEFAQQAAD
TGHSNQVSQNYPIVQNIQGQMVHQAISPRTLNAWVKVVEEKAFSPEVIMFSALSEGATPQDLNMLNTV

GGHQAAMQMLKETINEEAAEWDRVHPVHAGPIAPGQMREPRGSDIAGTTSTLQEQIGWMTHNPPIPVGEI
 YKRWIILGLNKIVRMYSPSILDIRQGPKEPFRDYVDRFYKTLRAEQASQEVKNWMTETLLVQNANPDCK
 TILKALGPGATLEEMMTACQGVGHHHHH (SEQ ID NO.: 14)

- 5 En el carril 9 la cadena H es [mAnti-DCIR_9E8_H-LV-hlg4H-C-Flex-v1-p17-f3-nef-f4-p24-6xHis] C791 C767 [los restos de unión están subrayados, los restos conectores flexibles están en negrita y los restos del antígeno están en cursiva]:

QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLSTSGMGLSWIRQPSGKGLEWLAHIYWDDDKRYNPSLKSRLT
 ISKDTSSNQVFLKITIVDTADAATYYCARSSHYGYGYGGYFDVWGAGTTTVTVSSAKTKGPSVFPLAPCS
 RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTKTYTCNV
 DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF
 NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVTLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPRE
 PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS
 RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKAS**QTPTNTISVTPTNNSTPTNNSNPKPNPASLEMGARA**
SILSGGELDRWEKIRLRPGGKKKYKLKHIVWASRELERFAVNPGLLETSEGCRQILGQLQPSLQTGSEEL
RSLYNTVATLYCVHQRIEIKDTKEALDKIEEEQNKSVDTVTPTATATPSAIVTTITPTATTKP**VDMGGKW**
SKRSVVGWPTVRERMRAEPAADGVGAVSRDLEKHGAITSSNTAANNADCAWLEAQEEEEVGFPVRPQVP
LRPMTYKGALDLSHFLKEKGGLEGLIYSQKRQDILDWVYHTQGYFPDWQNYTPGPGIRYPLTFGWCFKL
VPVEPEKVEEANEENNSLLHPMSLHGMDPPERVLVWKFDSRLAFHHMARELHPEYYKDCETNGSITV****
AATAPTPTPTVNATPSAAQFAQQAADTGHSNQVSQNYPIVQNIQGQMVHQAISPRTLNAWVKVVEEKAF
SPEVIMFSALSEGATPQDLNMLNTVGGHQAAMQMLKETINEEAAEWDRVHPVHAGPIAPGQMREPRGS
DIAGTTSTLQEQIGWMTHNPPIPVGEIYKRWIILGLNKIVRMYSPSILDIRQGPKEPFRDYVDRFYKTL
RAEQASQEVKNWMTETLLVQNANPDCKTILKALGPGATLEEMMTACQGVGHHHHH (SEQ ID
NO.: 15)

- 10 Una modificación adicional que se está ensayando para eliminar la degradación residual detectada en varias condiciones de fermentación en la producción en células CHO-S de la proteína anterior se muestra a continuación con un cambio de KKK a NKQ mostrado resaltado en subrayado, negrita, cursiva:

QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLSTSGMGLSWIRQPSGKGLEWLAHIYWDDDKRYNPSLKSRLT
ISKDTSSNQVFLKITIVDTADAATYYCARSSHYGYGYGGYFDVWGAGTTVTVSSAKTKGPSVFPLAPCS
RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYYTCNV
DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQF
NWWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPRE
PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS
RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGKAS**QTPTNTISVTPTNNSTPTNNSNPKPNPASLEM**GARA
SILSGGELDRWEKIRLRPGG**NKQY**KLKHIVWASRELERFAVNPGLLETSEGCRQILGQLQPSLQGTGSEEL
RSLYNTVATLYCVHQRIEIKDTKEALDKIEEEQNKSVD**TVTPTATATPSAIVTTITPTATTKP**VDMGGKW
SKRSVVGWPTVRERMRAEPAADGVGAVSRDLEKHGAITSSNTAANNADCAWLEAQEEEEVGFPVRPQVP
LRPMYKGAIDLHFLKEKGGLEGLIYSQKRQDILDLWVYHTQGYFPDWQNYTPGPGIRYPLTFGWCFKL
VPVEPEKVEEANEENNSLLHPMSLHGMDPEREVLVWKFDLSRLAFHHMARELHPEYYKDCEFT**TNGSITV**
AATAPTPTPTVNATPSAAQFAQQAADTGHSNQVSQNYPIVQNIQGMVHQAI SPRTLNAWVKVVEEKAF
SPEVIMFMSALSEGATPQDLNLTMLNTVGGHQAAMQMLKETINEEAAEWD RVHPVHAGPIAPGQMREPRGS
DIAGTTSTLQEQIGWMTHNPPIPVGEIYKRWIILGLNKIVRMYSPSILDIRQGPKPEFRDYVDRFYKTL
RAEQASQEVKNWMTETLLVQNANPDCKTILKALGPGATLEEMMTACQGVGHHHHH (SEQ ID NO.:
16)

- 5 Se descubrió que determinadas fusiones de antígeno gag-nef con epítomos antigénicos máximos tienen propiedades de secreción/producción eficaces. Se descubrió que variantes de gag p40 con insertos o apéndices de antígeno nef flanqueado por secuencias conectoras flexibles preferidas se producen y secretan particularmente bien. Se descubrió que las secuencias conectoras flexibles divulgadas en este documento y que se pueden obtener de organismos que degradan la celulosa pueden facilitar la secreción de antígenos intactos y/o antígenos unidos como proteínas de fusión de anticuerpo-antígeno.

- 10 Las secuencias de ADN de la secuencia codificante de antígeno: región de antígeno de C757 es [las secuencias en negrita son los sitios de unión o un codón de parada]:

GCTAGCATGGGAGGCAAATGGAGTAAAAGAAGTGTGTGGGTTGGCCAACTGTGAGAGAAAGAATGAGAA
GGGCTGAACCAGCCGCTGATGGTGTAGGTGCTGTGTCACGAGATCTGGAAAAACACGGAGCAATAACATC
CTCTAATACCGCCGCAAATAACGCAGACTGTGCCTGGCTCGAAGCTCAAGAAGAAGAAGTCCGATTCT
CCCGTGCGACCCCAAGTTCCCCTCAGACCAATGACTTATAAAGGCGCTCTGGATCTTAGCCACTTTCTTA
AAGAAAAAGGAGGACTGGAAGGACTTATTTATTACAAAAAAGACAAGACATCCTCGATTTGTGGGTATA
TCATACTCAAGGTTATTTCCCAGACTGGCAAATTATACTCCTGGACCCGGCATTCGATATCCCCTTACC
TTTGGATGGTGCTTTAACTTGTCCCCGTGCAACCTGAAAAAGTAGAAGAAGCAAAATGAAGGCGAAAATA
ATTCAGTCTCCACCCTATGTCACTGCACGGAATGGATGACCCGAACGCGAAGTTCTGGTATGGAAATT
TGATTCAAGACTTGCTTTTACCACATGGCTAGAGAACTTCACCCGAATATTATAAAGACTGT**TGA**
(SEQ ID NO.: 17)

- 15 El conector C791 y la secuencia codificante de antígeno es [las secuencias en negrita son sitios de unión o un codón de parada]:

GCTAGTCAGACCCCCACCAACACCATCAGCGTGACCCCCACCAACAACAGCACCCCCACCAACAACAGCA
 ACCCCAAGCCCCAACCCCC**GCTAGC**CTCGAGATGGGTGCGAGAGCGTCAATATTAAGCGGTGGCGAATTAGA
 TAGATGGGAAAAAATTCGGTTAAGGCCAGGGGAAAGAAAAAATATAAATTAAAACATATAGTATGGGCA
 AGCAGGGAGCTAGAACGATTCGCAGTTAATCCTGGCCTGTTAGAAACATCAGAAGGCTGTAGACAAATAC
 TGGGACAGCTACAACCATCCCTTCAGACAGGATCAGAAGAAGCTTAGATCATTATATAATACAGTAGCAAC
 CCTCTATTGTGTGCATCAAAGGATAGAGATAAAAGACACCAAGGAAGCTTTAGACAAGATAGAGGAAGAG
 CAAAACAAAAGTGTGATACCGTGACCCCCACCGCCACCGCCACCCCCAGCGCCATCGTGACCACCATCA
 CCCCCACCGCCACCAAGCCCGTCGACATGGGAGGCAAAATGGAGTAAAGAAGTGTGTGGGTGGCC
 AACTGTGAGAGAAAGAATGAGAAGGGCTGAACCAGCCGCTGATGGTGTAGGTGCTGTGTACAGAGATCTG
 GAAAAACACGGAGCAATAACATCCTCTAATACCGCCGCAATAACGCAGACTGTGCCTGGCTCGAAGCTC
 AAGAAGAAGAAGAAGTCGGATTCCCCGTGCGACCCCAAGTTCCCTCAGACCAATGACTTATAAAGGCGC
 TCTGGATCTTAGCCACTTTCTTAAAGAAAAAGGAGGACTGGAAGGACTTATTTATTCACAAAAAGACAA
 GACATCCTCGATTTGTGGGTATATCATACTCAAGGTTATTTCCAGACTGGCAAAATATACTCCTGGAC
 CCGGCATTTCGATATCCCTTACCTTTGGATGGTGTCTTTAACTTGTCCCCGTGCAACCTGAAAAAGTAGA
 AGAAGCAAATGAAGGCGAAAAATAATTCAGTGTCCACCCATATGTCACTGCACGGAATGGATGACCCCGAA
 CGCAAGTTCTGGTATGGAATTTGATTCAAGACTTGCTTTTACCACATGGCTAGAGAAGTTACCCCG
 AATATTATAAAGACTGTGAATTCACCAACGGCAGCATCACCGTGGCCGCCACCGCCCCACCGTGACCC
 CACCGTGAACGCCACCCCCAGCGCCGCCCAATTTCGCACAGCAAGCAGCAGCTGACACAGGACACAGCAAT
 CAGGTCAGCCAAAATTACCTTATAGTGCAGAACATCCAGGGGCAAATGGTACATCAGGCCATATCACCTA
 GAACTTTAAATGCATGGGTAAAAGTAGTAGAAGAGAAGGCTTTTCAGCCCAGAAGTGATACCCATGTTTTTC
 AGCATTATCAGAAGGAGCCACCCCAAGATTTAAACACCATGCTAAACACAGTGGGGGGACATCAAGCA
 GCCATGCAAATGTTAAAGAGACCATCAATGAGGAAGCTGCAGAATGGGATAGAGTGCATCCAGTGCATG
 CAGGGCCTATTGCACCAGGCCAGATGAGAGAACCAAGGGGAAGTGACATAGCAGGAAGTACTAGTACCCT
 TCAGGAACAAATAGGATGGATGACACATAATCCACCTATCCAGTAGGAGAAATCTATAAAAGGTGGATA
 ATCCTGGGATTAAATAAAATAGTAAGAATGTATAGCCCTACCAGCATTCTGGACATAAGACAAGGACCAA
 AGGAACCCCTTTAGAGACTATGTAGACCGATTCTATAAACTCTAAGAGCCGAGCAAGCTTCACAAGAGGT
 AAAAAATTGGATGACAGAAACCTTGTGGTCCAAAATGCGAACCAGATTGTAAGACTATTTTAAAGCA
 TTGGGACCAGGAGCGACACTAGAAGAAATGATGACAGCATGTCAGGGAGTGGGGCATCACCATCACCATC
ACTGA (SEQ ID NO.: 18)

Los siguientes ejemplos muestran la dirección del VIH y otros antígenos a DC humana mediante CD40. Los anticuerpos anti-CD40 humano son conocidos, por ejemplo, del documento EP1391464 y de Goër de Herve *et al.* (Blood 2005, vol. 106, n.º 8, pág. 2806). Generación de anticuerpos monoclonales anti-CD40 de activación potente. Se inmunizaron ratones con una proteína de fusión de IgG2b de ratón-CD40 humano y posteriormente se immortalizaron los linfocitos B de ganglios linfáticos que drenan el sitio de inyección como hibridomas. Los sobrenadantes de 35 hibridomas que secretan anticuerpos reactivos anti-CD40 detectados por FACS frente a células de 293F transfectadas con ADNc de CD40 se ensayaron en cultivos de una noche de células dendríticas humanas para la inducción de secreción de citocinas. La figura 8 muestra un ejemplo de este tipo de cribado diseñado para detectar el subconjunto de anticuerpos anti-CD40 que puede unirse y activar CD40. Este conjunto de datos muestra que dos hibridomas 12E12 y 9A11 eran especialmente potentes en dirigir las DC a IL-12p40 secretada. Los ADNc que codifican las cadenas pesada y ligera de 12E12 se obtuvieron usando tecnologías convencionales de clonación y secuenciación y las regiones variables se genomanipularon en vectores que expresan las regiones variables 12E12 de ratón injertadas en regiones constantes de IgG4 humana.

C269 rAB-pIRES2[manti-CD40_12E12.3F3_K-V-hlgK-C] La siguiente secuencia de ADN muestra la región codificante de cadena ligera quimérica y la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera madura secretada esperada con la región variable de ratón en cursiva.

ATGATGTCCTCTGCTCAGTTCCTTGGTCTCCTGTTGCTCTGTTTTCAAGGTACCAGATGTGATATCCAGA
 TGACACAGACTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTAGGAGACAGAGTCACCATCAGTTGCAGTGCAAGTCA
 GGGCATTAGCAATTATTTAAACTGGTATCAGCAGAAACCAGATGGAAGTGTAAACTCCTGATCTATTAC
 ACATCAATTTTACACTCAGGAGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGATTATTCTCTCA
 CCATCGGCAACCTGGAACCTGAAGATATTGCCACTTACTATTGTCTCAGCAGTTTAATAAGCTTCCCTCCGAC
 GTTCGGTGGAGGCACCAAACTCGAGATCAAACGAAGTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCA
 TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGG
 CCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGA
 CAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA
 GTCTATGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGT
 GTTAGDIQMTQTSSLSASLGDRVTISCSASQGISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSLHSGVPSRFSGS
 GSGTDYSLTIGNLEPEDIATYYCQQFNKLPTFFGGGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL
 LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV
 TKSFNREGC (SEQ ID NO.: 19)

C230 rAB-pIRES2[manti-CD40_12E12.3F3_H-V-hlgG4H-C] La siguiente secuencia de ADN muestra la región codificante de cadena ligera quimérica y la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera madura secretada esperada con la región variable de ratón en cursiva.

ATGAACTTGGGGCTCAGCTTGATTTTCCTTGTCCTTGTTTTAAAGGTGTCCAGTGTGAAGTGAAGCTGG
TGGAGTCTGGGGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAGGGTCCCTGAAACTCTCCTGTGCAACCTCTGGATTAC
TTTCAGTGAATATTACATGTATTGGGTTCGCCAGACTCCAGAGAAGAGGCTGGAGTGGGTTCGCATACATT
AATTCTGGTGGTGGTAGCACCTATTATCCAGACACTGTAAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATG
CCAAGAACACCCTGTACCTGCAAATGAGCCGGCTGAAGTCTGAGGACACAGCCATGTATTACTGTGCAAG
ACGGGGGTTACCGTTCCATGCTATGGACTATTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCAGCCAAA
ACGAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGG
GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGG
CGTGCACACCTTCCCGGTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
TCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA
AGAGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCCTGCCAGCACCTGAGTTCGAAGGGGGACCATC
AGTCTTCTCTGTTCCCCCAAAACCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACAGTGCCTG
GTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATA
ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCCTCACCGTCTCT
GCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCCTCCCGTCTCTCCATC
GAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGG
AGGAGATGACCAAGAACCAGGTACAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGT
GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTCTGGACTCCGACGGC
TCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCT
CCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAAGCTAG
CTGAEVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCATSGFTFSDYYMYWVRQTPEKRLEWVAYINSGGGSTYYPDVTKG
RFTISRDNKNTLYLQMSRLKSEDTAMYYCARRGLPFHAMDYWGQTSVTVSSAKTKGPSVFPLAPCSRS
TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNVDPH
KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQ

VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW
QEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLKAS (SEQ ID NO.: 20)

Se genomanipularon variantes de C230 para que codificaran cadenas CD4012E12 H con antígenos fusionados en el extremo C de IgG4, por ejemplo, C291 rAB-pIRES2[manti-CD40_12E12.3F3_H-V-hlgG4H-C-Flex-FluHA1-1-6xHis] codifica una cadena H con la secuencia mostrada a continuación con la región del antígeno HA1-1 de gripe mostrada en cursiva y una secuencia conectora flexible y la marca de polihistidina del extremo C mostradas en **negrita**:

EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCATSGFTFSDYYMYWVRQTPEKRLEWVAYINSGGGSTYYPDVTKGRFTI
SRDNKNTLYLQMSRLKSEDTAMYYCARRGLPFHAMDYWGQTSVTVSSAKTKGPSVFPLAPCSRSTSES
TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNVDPH
KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTL
PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN
VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLKAS**DTTEPATPTTPVTT**DTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTH
SVNLLLEDHNGKLCRLKGIAPLQLGKCNIAWLLGNPECDPLLPVRSWSYIVETPNSENGICYPGDFIDY
EELREQLSSVSSFERFEIFPKESSWPNNHNTNGVTAACSHGKSSFYRNLLWLTEKEGSYPKLKNSYVNKK
GKEVLVLWGIHHPNSKEQQONLYQENAYVSVVTSNYNRRFTPEIAERPVRDQAGRMNYYWTLKPGDT
IIFEANGNLIAPMYAFALSRGFGSGIITSNASMHECNTKCTPLGAINSSLPYQNIHPVTIGECLKYVRS
AKLRMV**HHHHHH** (SEQ ID NO.: 21)

Otro tipo de construcción de cadena H variante es C450 rAB-pIRES2[manti-CD40_12E12.3F3_H-LV-hlgG4H-C-Dockerina-var1] que codifica una cadena H con la secuencia mostrada a continuación con una región de antígeno de dominio Dockerina del extremo C mostrada en cursiva:

EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCATSGFTFSDYYMYWVRQTPEKRLEWVAYINSGGGSTYYPDTPVKGRFTI
 SRDNAKNTLYLQMSRLKSEDTAMYYCARRGLPFHAMDYWGQGTSTVTVSSAKTKGPSVFPLAPCSRSTSES
 TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTKTYTCNVDPKPSN
 TKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEFEGGSPVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDG
 VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVTLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTL
 PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN
 VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKASNSPQNEVLYGDVNDGKVNSTDLTLKRYVLKAVSTLPSSKA
 EKNADVNRDGRVDSSDVTILSRYLIRVIEKLPI (SEQ ID NO.: 22)

Por tanto, los vectores de expresión que codifican las cadenas de H variantes anteriores y similares pueden
 5 cotransfectarse en células 293F o CHO-S provocando la secreción de proteínas de fusión de anticuerpo anti-
 CD4012E12-hlgG4, que pueden purificarse fácilmente por cromatografía de afinidad por proteína A.

Dichas proteínas de anticuerpo-antígeno pueden usarse como vacunas para suministrar el antígeno con alta eficacia
 a células dendríticas humanas *in vitro* o *in vivo*. La proteína de Dockerina anti-CD4012E12-hlgG4 puede usarse
 10 asimismo para suministrar proteínas de fusión de Cohesina-antígeno. Por ejemplo: C32 Ecoli-pET28[Cohesina-
 FluM1-6xHis] codifica la secuencia mostrada a continuación donde la proteína M1 de gripe se muestra en cursiva:

MDLDAVRIKVDTVNAKPGDTVNI PVRFSGIPSKGIANCDFVYSYDPNVLEIIEIKPGELIVDPNPTKSF
 TAVYPDRKMIVFLFAEDSGTGAYAITKDGVFATIVAKVKEGAPNGLSVIKFVEVGGFANNDLVEQKTQFF
 DGGVNVGDTTEPATPTTPTTPTTDDLDAA^{LLTEVETYVLSII}PSGPLKAEIAQRLEDVFAGKNTDLE
 VLMEWLKTRPILSPLTKGILGFVFTLTVPSEGLQRRRFVQNALNGNGDPNNMDKAVKLYRKLKREITFH
 GAKEIALSYSAGALASCMGLIYNRMGAVTTEVAFGLVCATCEQIADSQHRSHRQMVTTTNPLIRHENRMV
 LASTTAKAMEQMAGSSEQAAEAMDIASQARQMVQAMRTIGTHPSSSAGLKDDLLENLQAYQKRMGVQMQR
 FKLEHHHHHH (SEQ ID NO.: 23)

La proteína anterior puede expresarse como proteína soluble en *E. coli* y prepararse como un producto puro por
 15 cromatografía de intercambio iónico y de afinidad por metales. Pueden ensamblarse complejos o conjugados
 altamente estables entre la proteína de fusión de Dockerina anti-CD4012E12-hlgG4 y la proteína de fusión de
 Cohesina Flu M1 puede ensamblarse mediante la interacción de Dockerina-Cohesina de alta afinidad.

Se incubó una gama de dosis de dichos conjugados de Dockerina anti-CD4012E12-hlgG4 - Cohesina Flu M1 con
 20 células dendríticas humanas durante un día, después se añadieron linfocitos T CD8+ sinérgicos y se continuó la
 incubación durante varios días más. Las células entonces se tiñeron con anticuerpo anti-CD8 y un reactivo de
 tetrámero HLA-A2 se especificó para linfocitos T que albergan TCR correspondiente al epítipo 58-66 Flu M1
 inmunodominante. Las células positivas a tetrámero se muestran en la selección en recuadro. Estos datos muestran
 25 que las concentraciones de conjugados de Dockerina anti-CD4012E12-hlgG4 Dockerina Cohesina Flu M1 tan bajas
 como de 0,001 ug/ml provocan la proliferación de linfocitos T CD8+ específicos de Flu M1 a niveles
 significativamente mayores que sin conjugado añadido o [siguiente panel de la figura] que una serie de gama de
 dosis paralela de conjugados de Dockerina IgG4 de control Cohesina Flu M1. Estos datos demuestran que el
 anticuerpo anti-CD4012E12 es notablemente competente en suministrar el antígeno a DC provocando el
 procesamiento y presentación del antígeno como se observa por la proliferación de linfocitos T específicos de
 30 antígeno.

La figura 9 muestra el análisis FACS de tinción CD8+ [eje horizontal] frente a tinción con Flu M1-tetrámero [eje
 vertical] provocada por un intervalo de dosis de 10 ug/ml para conjugado anti-CD4012E12-hlgG4 Dockerina -
 Cohesina Flu M1.

La figura 10 muestra el análisis FACS de tinción CD8+ [eje horizontal] frente a tinción con Flu M1-tetrámero [eje
 vertical] provocada por un intervalo de dosis de 10 ug/ml para conjugado que no es de control hlgG4 Dockerina -
 Cohesina Flu M1.

La alineación de la secuencia de cadena ligera de C269 (seqA) anti-CD4012E12 con variantes genomanipuladas
 para retener la unión a CD40 y para potenciar la similitud con las secuencias variables de cadena ligera humana - e
 40 incluyendo codones preferidos para potenciar la expresión del producto secretado.

```

seqA      DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCSASQGISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSILHSGVPS
seqB      DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCSASQGISNYLNWYQQKPDGTVKLLIHYTSILHSGVPS
seqC      DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCSASQGISNYLNWYQQKPDGTVKLLIHYTSILHSGVPS
seqD      DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCSASQGISNYLNWYQQKPDGTVKLLIHYTSILHSGVPS
seqE      DIQMTQTTSSLSTSLGDRVTISCSASQGISNYLNWYQQKPDGTVKLLIHYTSILHSGVPS
          *****:*****:*****

seqA      RFSGSGSGTDYSLTIGNLEPEDIATYYCQQFNKLPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP
seqB      RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQFNKLPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP
seqC      RFSGS-SGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQFNKLPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP
seqD      RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQFNKPPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP
seqE      RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQFNKLPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP
          *****:*****

seqA      SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLT
seqB      SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLT
seqC      SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLT
seqD      SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLT
seqE      SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLT
          *****

seqA      LSKADYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
seqB      LSKADYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
seqC      LSKADYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
seqD      LSKADYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
seqE      LSKADYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
          *****

```

(SEQ ID NO: 24, 25, 26, 27, 28, respectivamente)

- 5 Alineación de la secuencia de cadena pesada de C268 (seqA) anti-CD4012E12 con una variante genomanipulada para retener la unión a CD40 y para potenciar la similitud con secuencias variables de cadena ligera humana - E incluyendo codones preferidos para potenciar la expresión del producto secretado.

```

seqA      EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSKATSGFTFSDYYMYWVRQTPEKRLEWVAYINSGGGSTYY
seqB      EVNLVESGGGLVQPGGSLKVCVTSFTFSDYYMYWVRQTPEKRLEWVAYINSGGGSTYY
          **:*****:*.*****

seqA      PDTVKGRFTISRDNKNTLYLQMSRLKSEDTAMYYCARRGLPFHAMDYWGQGTSTVTVSSA
seqB      PDTVKGRFTISRDNKNSLYLQMSRLKSEDTAMYYCARRGLPFHAMDYWGQGLTVTVSVA
          *****:*****

seqA      KTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
seqB      STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
          .*****

seqA      LYSLSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCPPCPAPEFEGGPSVF
seqB      LYSLSVVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCPPCPAPEFEGGPSVF
          *****

seqA      LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR
seqB      LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR
          *****

seqA      VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN
seqB      VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN
          *****

seqA      QVSLTCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN
seqB      QVSLTCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN
          *****

seqA      VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKAS
seqB      VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKAS
          *****

```

10

(SEQ ID NO: 29, 30, respectivamente)

La figura 11 representa el protocolo usado para ensayar *in vitro* la potencia de moléculas dirigidas a receptor anti-DC - antígeno (TM) para provocar la expresión de linfocitos T específicos de antígeno en el contexto de un cultivo de PBMC. En resumen, 2E6 PBMC de aféresis de pacientes con VIH se incuban con un intervalo de dosis de la vacuna

15

de dirección y 100 U/ml de IL-2. El medio se cambia cada dos días. En el día 7, se añaden grupos de péptidos correspondientes al antígeno para inducir la producción de IFN γ por linfocitos T con especificidades de TCR por secuencias peptídicas en cada grupo. Después de 4 horas de incubación con el grupo de péptido y un agente que bloquea la secreción de citocinas, las células se tiñen con reactivos anti-CD4, anti-CD8, anti-IL-13 y anti-IFN γ y se analizan por FACS.

Las figuras 12 y 13 muestran los efectos de abordar DC [dentro de las PBMC] con una vacuna anti-CD4012E12 gag p17 nef gag p24 - la composición de cadena H se muestra a continuación: C818 rAB-cetHS-puro[manti-CD40_12E12.3F3_H-LV-hlgG4H-C-Flex-v1-Viralgag-p17-f3-nef-f4-p24-6xHis] los restos de unión están subrayados, los restos conectores flexibles están en negrita y los restos del antígeno están en cursiva]:

EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCATSGFTFSDYYMYWVRQTPEKRLEWVAYINSGGGSTYYPD TVKGRFTI
SRDNAKNTLYLQMSRLKSEDTAMYYCARRGLPFHAMDYWGQGTSVTVSSAKTKGPSVFPLAPCSRSTSES
TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVTPSSSLGTKTYTCNV DHKPSN
TKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTL
PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN

VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLKASQTPTNTISVTPTNNSTPTNNSNPKPNPASLEMGARASILSGG
ELDRWEKIRLRPGGKKKYKLKHIVWASRELERFAVNPGLLTSEGCRQILGQLQPSLQTGSEELRSLYNT
VATLYCVHQRIEIKDTKEALDKIEEEQNKSVDTVTPTATATPSAIVTTITPTATTKP VDMGGKWSKRSVV
GWPTVRERMRAEPAADGVGAVSRDLEKHGAITSSNTAANNADCAWLEAQEEEEVGFPVRPQVPLRPMTY
KGALDLSHFLKEKGGLLEGLIYSQKRQDILDWVYHTQGYFPDWQNYTPGPGIRYPLTFGWCFKLVPVEPE
KVEEANEGENNSLLHPMSLHGMDPEREVLVWKFDSRLAFHHMARELHPEYYKDCEFTNGSITVAATAPT
VTPTVNATPSAAQFAQQAAADTGHSNQVSQNYPIVQNIQQQMVHQAISPTLNAWVKVVEEKAFSP EVIP
MFSALSEGATPQDLNNTMLNTVGGHQAAMQMLKETINEEAAEWDRVHPVHAGPIAPGQMREPRGSDIAGTT
STLQEQIGWMTHNPPIPVGEIYKRWIILGLNKIVRMYSPSILDIRQGPKEPFRDYVDRFYKTLRAEQAS
QEVKNWMTETLLVQNANPDCKTILKALGPGATLEEMMTACQGVGHHHHHH (SEQ ID NO.:31)

La figura 12 muestra que la vacuna provoca la expansión de linfocitos T CD4+ con especificidades para todos los grupos de péptidos gag p24 - incluso en la dosis de vacuna más baja no ensayada, el porcentaje de linfocitos T CD4+ que producen IFN γ fue significativamente mayor que cuando las células no se trataban con péptidos. La figura 13 [panel superior] muestra estos datos en forma de gráfico - el eje vertical muestra el porcentaje (%) de células productoras de IFN γ . El panel inferior muestra datos similares para linfocitos T CD8+ dentro del cultivo de PBMC, y estos datos también muestran que todos los grupos de péptidos que cubren la secuencia de gag p24 provocaban una producción significativamente mayor de linfocitos T productores de IFN- γ que el control no peptídico. Por tanto, la vacuna provocaba respuestas potentes contra múltiples epítomos dentro de gag p24 de VIH.

La figura 14 muestra que la vacuna provoca la expansión de linfocitos T CD4+ con especificidades para todos los grupos de péptidos gag p17 - incluso en la dosis de vacuna más baja no ensayada, el porcentaje de linfocitos T CD4+ que producen IFN γ fue significativamente mayor que cuando las células no se trataban con péptidos. La figura 15 muestra los datos en forma de gráfico - el eje vertical muestra el porcentaje de células productoras de IFN- γ [panel superior]. El panel inferior muestra datos similares para linfocitos T CD8+ dentro del cultivo de PBMC, y estos datos también muestran que todos los grupos de péptidos que cubren la secuencia de gag p17 provocaban una producción significativamente mayor de linfocitos T productores de IFN- γ que el control no peptídico. Por tanto, la vacuna provocaba respuestas potentes contra múltiples epítomos dentro de gag p17 de VIH.

La figura 16 muestra que la vacuna provoca la expansión de linfocitos T CD4+ con especificidades para la mayoría de los grupos de péptidos nef de VIH - incluso a la dosis de vacuna más baja ensayada, el porcentaje de linfocitos T CD4+ productores de IFN- γ era significativamente mayor que cuando las células no se trataban con péptidos. La figura 17 muestra los datos en forma de gráfico - el eje vertical muestra el porcentaje de células productoras de IFN- γ [panel superior]. El panel inferior muestra datos similares para linfocitos T CD8+ dentro del cultivo de PBMC, y estos datos también muestran que todos los grupos de péptidos que cubren la secuencia nef provocaban una producción significativamente mayor de linfocitos T productores de IFN- γ que el control no peptídico. Por tanto, la vacuna provocaba respuestas potentes contra múltiples epítomos dentro de nef de VIH.

Se descubrió que los datos muestran que la vacuna [anti-CD4012E12 - unida a la proteína de fusión de gag p17 nef gag p24 genomanipulada de forma especial] puede, incluso a dosis bajas, provocar amplias respuestas inmunitarias - es decir, amplia representación de epítomos en ambos compartimentos de linfocitos T CD4+ y CD8+. Estos datos demuestran además que cada una de las dos partes de la vacuna [anti-CD4012E12 y otros anticuerpos con propiedades especiales similares, y el antígeno gag-nef genomanipulado para representación máxima de epítomo coherente con producción eficaz] - es decir, el componente anti-CD40 puede ser un vehículo para el suministro de

otros antígenos, y el componente de antígeno puede suministrarse por otros vehículos anti-receptor de DC. Los resultados también demuestran la capacidad de la dirección basada en CD40 para expandir una amplia matriz de linfocitos T CD4+ y CD8+ específicos de antígeno a partir de poblaciones de linfocitos T tanto de memoria [pacientes de VIH a los que se ha administrado vacuna contra VIH] y vírgenes [donadores normales a los que se ha administrado antígeno PSA].

Las DC abordadas con anti-CD40-PSA inducen respuestas de linfocitos T CD4⁺ específicas de PSA. La figura 18 muestra el resumen de un protocolo para ensayar la capacidad de una vacuna compuesta de anti-CD40-12E12 ligado a PSA [antígeno específico de próstata] de provocar la expansión de una población de linfocitos T vírgenes, de linfocitos T CD4+ específicos de PSA correspondiente a una amplia matriz de epítomos PSA. En resumen, las DC derivadas por cultivo con IFN α y GM-CSF de monocitos de un donador normal se incuban con la vacuna. Al día siguiente, las células se colocan en medio fresco y se añaden linfocitos T CD4+ puros del mismo donador. Varios días después, se añaden los péptidos PSA y, después de cuatro horas, se determinan los niveles secretados de IFN γ en los sobrenadantes de cultivo.

La figura 19 muestra que muchos péptidos PSA provocan potentes respuestas de producción de IFN- γ , que indican que los agentes anti-CD4012E12 y anti-CD40 similares pueden suministrar de forma eficaz el antígeno a DC, provocando la sensibilización de las respuestas inmunitarias contra múltiples epítomos del antígeno.

La figura 20 muestra que las DC abordadas con anti-CD40-PSA dirigidas a las DC inducen respuestas de linfocitos T CD8+ específicas de PSA. Las IFNDC se abordaron un 1 μ g de proteína de fusión de mAb con PSA. Se cocultivaron linfocitos T CD8+ autólogos purificados durante 10 días. Las células se tiñeron con anti-CD8 y PSA (KLQCVDLHV)-tetrámero. Las células son de un donador sano positivo para HLA-A*0201. Los resultados demuestran que anti-CD40 suministra de forma eficaz PSA a la DC, que a su vez provoca la expansión de linfocitos T CD8+ específicos de PSA.

La figura 21 resume el protocolo de abordaje de DC para ensayar vacunas dirigidas al receptor anti-DC para su capacidad de dirigir la expansión de linfocitos T específicos de antígeno resultante de la captación dirigida por la DC y la presentación de epítomos antigénicos en su superficie celular. En resumen, los monocitos de pacientes con VIH se diferencian en DC por cultivo durante 3 días en IFN α y GM-CSF. La vacuna [FP] entonces se añade a 10 μ g/ml junto con linfocitos T autólogos. Después de 10 días en cultivo, se añaden grupos de péptidos antigénicos a los linfocitos T expandidos y después de 4 horas se mide el IFN α intracelular.

La figura 22 [panel superior] muestra la comparación de la eficacia de las vacunas anti-CD4012E12 nef, anti-CD4012E12 gag p24 y anti-CD4012E12 gag p17 nef gag p24 [paciente Aph002]. La vacuna anti-CD4012E12 nef [barras verdes] estimuló la expansión de linfocitos T CD4+ productores de IFN α sensibles únicamente a epítomos del péptido nef, anti-CD4012E12 gag p24 [barras azules] estimuló la expansión de linfocitos T CD4+ productores de IFN α sensibles únicamente a epítomos del péptido p24, mientras que anti-CD4012E12 gag p17 nef gag p24 estimuló la expansión de linfocitos T CD8+ productores de IFN α sensibles a epítomos del péptido gag p17, nef y p24.

La figura 22 [panel inferior] muestra la comparación de la eficacia de las vacunas anti-CD4012E12 nef, anti-CD4012E12 gag p24 y anti-CD4012E12 gag p17 nef gag p24 [paciente Aph002]. La vacuna anti-CD4012E12 nef [barras verdes] estimuló la expansión de linfocitos T CD8+ productores de IFN α sensibles únicamente a epítomos del péptido nef, mientras que anti-CD4012E12 gag p17 nef gag p24 [barras naranjas] estimuló la expansión de linfocitos T CD8+ productores de IFN α sensibles a epítomos del péptido tanto gag p 17 como nef.

La figura 23 [panel superior] muestra la comparación de la eficacia de anti-CD4012E12 nef, anti-CD4012E12 gag p24 y anti-CD4012E12 gag p17 nef gag p24 [paciente Aph010]. La vacuna anti-CD4012E12 nef [barras verdes] estimuló la expansión de linfocitos T CD4+ productores de IFN α sensibles únicamente a epítomos del péptido nef, anti-CD4012E12 gag p24 [barras azules] estimuló la expansión de linfocitos T CD4+ productores de IFN α sensibles únicamente a epítomos del péptido p24, mientras que anti-CD4012E12 gag p17 nef gag p24 estimuló la expansión de linfocitos T CD8+ productores de IFN α sensibles a epítomos del péptido gag p17, nef y p24.

La figura 23 [panel inferior] muestra la comparación de la eficacia de las vacunas anti-CD4012E12 nef, anti-CD4012E12 gag p24 y anti-CD4012E12 gag p17 nef gag p24 [paciente Aph002]. La vacuna anti-CD4012E12 nef [barras verdes] estimuló la expansión de linfocitos T CD8+ productores de IFN α sensibles únicamente a epítomos del péptido nef, anti-CD4012E12 gag p24 [barras azules] estimuló la expansión de linfocitos T CD8+ productores de IFN α sensibles únicamente a epítomos del péptido p24, mientras que anti-CD4012E12 gag p17 nef gag p24 [barras naranjas] estimuló la expansión de linfocitos T CD8+ productores de IFN α sensibles a epítomos del péptido tanto gag p17 como nef.

Estos datos demuestran que la vacuna anti-CD4012E12 gag p17 nef gag p24 puede provocar una amplia matriz de respuestas de linfocitos T que cubren múltiples epítomos dentro de los tres elementos antigénicos de la vacuna - gag p17 de VIH, gag p24 de VIH y nef de VIH.

La siguiente secuencia es la secuencia de aminoácidos de la proteína de fusión de Cohesina [restos en negrita] -

Ciclina D1 [restos subrayados] expresada por el vector C515.

C515 E. coli-pET28 [Cohesina-hCiclinaD1-6xHis]

```
MDLDAVRIKVDTVNAKPGDTVNI PVRFSGIPSKGIANCDFVYSYDPNVLEI IEIKPGELIVDPNPTKSFD
TAVYPDRKMIVFLFAEDSGTGAYAITKDGVFATIVAKVKEGAPNGLSVIKFVEVGGFANNDLVEQKTQFF
DGGVNVGDTTEPATPTTPTTPTTTDDLDAA5SLMEHQLLCCEVETIRRAYPDANLLNDRVLRAMLKAAE
TCAPSVSYFKCVQKEVLPSMRKIVATWMLEVCEEQKCEEEVFPLAMNYLDRFLSLEPVKKSRLQLLGATC
MEVASKMKETIPLTAEKLCIYTDNSIRPEELLQME10LLLVNKLKWNLAAMTPHDFIEHFLSKMPEAEENKQ
IIRKHAQTFVALCATDVKFISNPPSMVAAGSVVAAVQGLNLRSPNNFLSYRYLTRFLSRVIKCDPDC15CLRA
CQE20QIEALLESSLRQAQONMDPKAAEEEEEEEEEEVDLACTPTDVRD25VDIHHHHHH (SEQ ID
NO. : 32)
```

Expresión y purificación de la proteína Coh. Ciclina D1 producida en *E. coli*.

Coh.Ciclina D1 se expresó en *E. coli* cepa T7 Express (NEB) cultivada en caldo Luria (Difco) a 37 °C con selección para resistencia a canamicina (40 µg/ml) y agitación a 200 rondas/min hasta fase de crecimiento semilogarítmica. Después se añadieron 120 mg/l de IPTG (Bioline) y después de 3 horas adicionales, las células se recogieron por centrifugación y se almacenaron a -80 °C. Se resuspendieron células de *E. coli* de cada fermentación de 1 l en 50 ml de Tris 50 mM enfriado en hielo, EDTA 1 mM pH 8,0 con 0,2 ml de cóctel II de inhibidor de proteasa (Calbiochem). Las células se sonicaron dos veces en hielo durante 4 minutos a ajuste 18 (Fisher Sonic Dismembrator 60) con un periodo de reposo de 5 minutos y después se centrifugaron a 17 000 r.p.m. (Sorvall SA-600) durante 20 minutos a 4 °C. Los 50 ml de sobrenadante de lisado celular se pasaron a través de 10 ml de microesferas de ANX Sepharose (GE Healthcare), después se ajustó el flujo directo a tampón de unión con 7,5 ml de Tris 160 mM, imidazol 40 mM, NaCl 4 M pH 7,9 y se cargó en una columna HP quelante HiTrap de 5 ml (GE Healthcare) cargada con Ni⁺⁺. La proteína unida se lavó con NaPO₄ 20 mM, NaCl 300 mM, imidazol 10 mM pH 7,6 (tampón A) y se eluyó con un gradiente de imidazol 10-500 mM en tampón A. Las fracciones de pico se analizaron por gel de SDS-PAGE gel, combinadas. Aproximadamente 15 miligramos de la proteína de fusión Cohesina-Ciclina D1 eluida combinada se hizo reaccionar durante una noche a temperatura ambiente con 10 miligramos de reactivo mPEG-MAL 20k (Nektar), que adhiere un grupo pegilo de 20 kDa a los restos de cisteína libres [de los que hay varios dentro del dominio de Ciclina D1]. Una parte de esta reacción se dializó frente a DPBS [Gibco] y parte se ajustó a pH 7,5, después se añadió DTT hasta 10 mM durante 1,5 horas a temperatura ambiente para reducir cualquier enlace disulfuro, seguido por adición de yodoacetamida 25 mM durante 1,5 horas a temperatura ambiente para alquilar los restos de cisteína libres, seguido por adición de DTT 20 mM durante 1,5 horas a temperatura ambiente, seguido por diálisis frente a DPBS. La pegilación fue necesaria para asegurar que la proteína permanecía soluble en DPBS y la alquilación [que no era necesaria para la actividad de la proteína en el contexto de dirección anti-CD40 *in vitro*] sirvió para asegurar que el producto estaba libre de formas reticuladas con disulfuros intermoleculares.

Figura 24. Análisis de la interacción de la proteína de fusión de Cohesina-Ciclina D1 con anticuerpo recombinante anti-receptor de DC-Dockerina. La proteína de fusión anticuerpo-Dockerina o anticuerpo-nef de VIH [20 µg] se incubó con 100 µl de microesferas de proteína A-Sepharose [GE Biosciences], después se lavó dos veces con DPBS. Se añadió Cohesina-Ciclina D1 [Coh.Ciclina D1] [20 µg] pegilada [peg] o pegilada y alquilada [peg alk] y, después de 30 minutos a temperatura ambiente, el sobrenadante se separó de las microesferas por centrifugación. Las microesferas se eluyeron con HCl 20 mM y el eluido y el sobrenadante se secaron, se resuspendieron en tampón de carga de SDS-PAGE y se procesaron en SDS-PAGE reductor y se visualizaron por tinción con azul de Coomassie. El carril 1 muestra el sobrenadante de las microesferas cargadas con anticuerpo-Dockerina + peg Coh.Ciclina D1 y el carril 2 es el eluido de las microesferas correspondiente. El carril 3 muestra el sobrenadante de microesferas cargadas con anticuerpo-nef de VIH + peg Coh.Ciclina D1 y el carril 4 es el eluido de las microesferas correspondiente. El carril 5 muestra el sobrenadante de las microesferas cargadas con anticuerpo-Dockerina + peg alk Coh.Ciclina D1 y el carril 6 es el eluido de las microesferas correspondiente. El carril 7 muestra el sobrenadante de microesferas cargadas con anticuerpo-nef de VIH+ peg alk Coh.Ciclina D1 y el carril 8 es el eluido de las microesferas correspondiente. El carril 9 muestra el anticuerpo-Dockerina en solitario, el carril 10 muestra el anticuerpo-nef de VIH en solitario, el carril 11 muestra peg Coh.Ciclina D1 en solitario y el carril 12 muestra peg alk Coh.Ciclina D1 en solitario. Las flechas [de arriba a abajo] muestran: 1) formas pegiladas de alto peso molecular de Coh.Ciclina D1, 2) la posición de la cadena pesada del anticuerpo, 3) la posición de Coh.Ciclina D1 no pegilada [que es aproximadamente un 50 % de las preparaciones], 4) la posición de la cadena ligera del anticuerpo.

El análisis anterior muestra que anticuerpo-Dockerina, pero no anticuerpo-nef de VIH, captura de forma eficaz la mayor parte de la Coh.Ciclina D1. Esto demuestra que las preparaciones de Coh.Ciclina D1 pueden ensamblar un complejo con vehículos de dirección anti-receptor de DC-Dockerina.

El linfoma de células del manto (MCL) es un linfoma no hodgkiniano de linfocitos B que representa un 5-10 % de todos los linfomas no hodgkinianos, predominantemente en hombres con edad avanzada. Es un cáncer muy agresivo con el peor pronóstico después del tratamiento convencional, frecuentes recidivas y una supervivencia

relativamente corta. Tiene una característica distintiva genética: traslocación t (11;14) (q13; q32) ---- que da lugar a la sobreexpresión de Ciclina D1.

La ciclina-D1 específica de G1/S- llamada de forma alternativa PRAD1, Bcl-1 funciona en el control del ciclo celular de la progresión a G1 y la transición G1/S mediante la formación de complejos con CDK4 y 6. No hay expresión normal en linfocitos maduros ya que la expresión es dependiente del ciclo celular con una expresión máxima en G1, mínima en S. Por tanto, la generación de respuestas de linfocitos T citotóxicos dirigidas específicamente a células que sobreexpresan Ciclina D1 es una estrategia de vacunación para MCL atractiva.

La figura 25 muestra un esquema de péptidos solapantes de Ciclina D1. Estos se añaden de linfocitos T, como péptidos individuales o como combinaciones de péptidos, donde pueden presentarse en MHC y estimular de ese modo la proliferación de linfocitos T específicos de péptido.

La figura 26 muestra un esquema [panel izquierdo] del diseño del estudio para ensayar la capacidad de complejos anti-CD40-Ciclina D1 de provocar la expansión *in vitro* de linfocitos T CD4+ específicos de Ciclina D1. Después de la incubación de las DC con el complejo de dirección, se añaden linfocitos T CD4+ autólogos [es decir, del mismo donador] marcados con el colorante CFSC y continúa el cultivo durante 8 días adicionales con IL-2, después 2 días de reposo sin IL-2. A continuación, el cultivo se divide y se estimula con péptidos de Ciclina D individuales, o sin péptido, durante 8 horas seguido por tinción para IFN γ e IL-2 intracelulares [indicadores de activación de linfocitos T] y análisis por FACS.

El análisis muestra que los péptidos de Ciclina D P8, P16 y P54 estimulan una producción significativamente mayor de linfocitos T CD4+ en proliferación [es decir, marcados por dilución de CFSC] que células T CD4+ incubadas sin péptido [u otros péptidos de Ciclina D1 [no mostrados]. Por tanto, el complejo anti-CD40-Ciclina D1 funciona provocando la expansión a partir de linfocitos T de un donador normal de linfocitos T específicos de Ciclina D1 con fenotipo de función efectora.

La figura 27 muestra un estudio y análisis similares a los detallados en la figura 26, excepto que se usó un donador normal diferente - en este caso el complejo anti-CD40-Ciclina D1 provocaba la expansión de linfocitos T CD4+ en proliferación positivos a IFN γ específicos para los péptidos de Ciclina D1 P4, P43 y P70.

La figura 28 muestra un esquema y análisis similares a los descritos anteriormente en la figura 26, excepto que se usaron linfocitos T CD8+. En este donador, el complejo anti-CD40-Ciclina D1 provocaba la expansión de linfocitos T CD8+ específicos de Ciclina D1, en particular aquellos con especificidades correspondientes a péptidos contenidos dentro de la combinación I y combinación II.

La figura 29 muestra datos similares del mismo donador, pero analizados con péptidos individuales de estas combinaciones. En particular, estos linfocitos T muestran especificidad por los péptidos P7, P8 y P10.

Se entenderá que se muestran realizaciones particulares descritas en este documento a modo ilustración y no como limitaciones de la invención.

El uso de la palabra "uno" o "una" cuando se usa junto con el término "comprender" en las reivindicaciones y/o en la memoria descriptiva puede significar "uno", pero también es coherente con el significado de "uno o más", "al menos uno", y "uno o más de uno". El uso del término "o" en las reivindicaciones se usa para indicar "y/o" salvo que se indique explícitamente que se hace referencia a alternativas únicamente o las alternativas son mutuamente excluyentes, aunque la divulgación mantiene una definición que se refiere a únicamente a alternativas e "y/o". Durante toda esta solicitud, el término "aproximadamente" se usa para indicar que un valor incluye la variación inherente de error para el dispositivo, empleándose el método para determinar el valor, o la variación que existe entre los sujetos del estudio.

Como se usa en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones, las palabras "comprender" (o cualquier forma de comprender, tal como "comprende" y "comprenden"), "tener" (y cualquier forma de tener, tal como "tiene" y "tienen"), "incluir" (y cualquier forma de incluir tal como "incluye" e "incluyen") o "contener" (y cualquier forma de contener tal como "contiene" y "contienen") son incluyentes o indeterminadas y no excluyen elementos o etapas del método no indiciados adicionales.

La expresión "o combinaciones de las mismas", como se usa en este documento, se refiere a todas las permutaciones y combinaciones de los artículos enumerados que preceden la expresión. Por ejemplo, "A, B, C o combinaciones de los mismos" pretende incluir al menos uno de: A, B, C, AB, AC, BC o ABC, y si el orden es importante en un contexto particular, también BA, CA, CB, CBA, BCA, ACB, BAC o CAB. Continuando con este ejemplo, se incluyen de forma expresa combinaciones que contienen repeticiones de uno o más artículos o términos, tales como BB, AAA, MB, BBC, AAABCCCC, CBBAAA, CABABB, y así sucesivamente. Los expertos en la materia entenderán que normalmente no hay límite en la cantidad de artículos o términos en cualquier combinación, salvo que sea evidente de otro modo a partir del contexto.

Todas las composiciones y/o métodos divulgados y reivindicados en este documento pueden generarse y ejecutarse sin experimentación excesiva a la luz de la presente divulgación.

LISTADO DE SECUENCIAS

- 5 <110> Baylor Research Institute
Banchereau, Jacques F
Zurawski, Gerard
Flamar, Anne-Laure
- 10 Cobb, Amanda
Mead, Holly
Montes, Monica
- 15 <120> VACUNA CONTRA VIH BASADA EN LA DIRECCIÓN DE GAG Y NEF MAXIMIZADOS A CÉLULAS DENDRÍTICAS
- <130> BHCS:2210
- 20 <140> PCT/US2009/050903
<141> 16/07/2009
- <150> US 61/081.234
<151> 16/07/2008
- 25 <160> 32
- <170> PatentIn versión 3.5
- 30 <210> 1
<211> 701
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
- 35 <220>
<223> Construcción sintética
- <400> 1

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Met Gly Leu Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Asn Gln Val
65 70 75 80

Phe Leu Lys Ile Thr Ile Val Asp Thr Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ser Ser His Tyr Tyr Gly Tyr Gly Tyr Gly Gly Tyr Phe
100 105 110

ES 2 685 823 T3

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

ES 2 685 823 T3

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
 405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

Ser Leu Gly Lys Ala Ser Asp Met Ala Lys Lys Glu Thr Val Trp Arg
 450 455 460

Leu Glu Glu Phe Gly Arg Pro Ile Val Gln Asn Ile Gln Gly Gln Met
 465 470 475 480

Val His Gln Ala Ile Ser Pro Arg Thr Leu Asn Ala Trp Val Lys Val
 485 490 495

Val Glu Glu Lys Ala Phe Ser Pro Glu Val Ile Pro Met Phe Ser Ala
 500 505 510

Leu Ser Glu Gly Ala Thr Pro Gln Asp Leu Asn Thr Met Leu Asn Thr
 515 520 525

Val Gly Gly His Gln Ala Ala Met Gln Met Leu Lys Glu Thr Ile Asn
 530 535 540

Glu Glu Ala Ala Glu Trp Asp Arg Val His Pro Val His Ala Gly Pro
 545 550 555 560

Ile Ala Pro Gly Gln Met Arg Glu Pro Arg Gly Ser Asp Ile Ala Gly
 565 570 575

Thr Thr Ser Thr Leu Gln Glu Gln Ile Gly Trp Met Thr Asn Asn Pro
 580 585 590

Pro Ile Pro Val Gly Glu Ile Tyr Lys Arg Trp Ile Ile Leu Gly Leu
 595 600 605

Asn Lys Ile Val Arg Met Tyr Ser Pro Thr Ser Ile Leu Asp Ile Arg
 610 615 620

ES 2 685 823 T3

Gln Gly Pro Lys Glu Pro Phe Arg Asp Tyr Val Asp Arg Phe Tyr Lys
625 630 635 640

Thr Leu Arg Ala Glu Gln Ala Ser Gln Glu Val Lys Asn Trp Met Thr
645 650 655

Glu Thr Leu Leu Val Gln Asn Ala Asn Pro Asp Cys Lys Thr Ile Leu
660 665 670

Lys Ala Leu Gly Pro Ala Ala Thr Leu Glu Glu Met Met Thr Ala Cys
675 680 685

Gln Gly Val Gly Gly Pro Gly His Lys Ala Arg Val Leu
690 695 700

<210> 2

<211> 783

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 2

Glu Ile Gln Leu Gln Gln Thr Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ile Met Val Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Ser Pro Tyr Tyr Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Leu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Asn Trp Asp Gly Ala Trp Phe Ala His Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

ES 2 685 823 T3

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

ES 2 685 823 T3

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

ES 2 685 823 T3

625		630		635		640									
Ile	His	His	Pro	Pro	Asn	Ser	Lys	Glu	Gln	Gln	Asn	Leu	Tyr	Gln	Asn
			645						650					655	
Glu	Asn	Ala	Tyr	Val	Ser	Val	Val	Thr	Ser	Asn	Tyr	Asn	Arg	Arg	Phe
			660					665					670		
Thr	Pro	Glu	Ile	Ala	Glu	Arg	Pro	Lys	Val	Arg	Asp	Gln	Ala	Gly	Arg
		675					680					685			
Met	Asn	Tyr	Tyr	Trp	Thr	Leu	Leu	Lys	Pro	Gly	Asp	Thr	Ile	Ile	Phe
	690					695					700				
Glu	Ala	Asn	Gly	Asn	Leu	Ile	Ala	Pro	Met	Tyr	Ala	Phe	Ala	Leu	Ser
705					710					715					720
Arg	Gly	Phe	Gly	Ser	Gly	Ile	Ile	Thr	Ser	Asn	Ala	Ser	Met	His	Glu
				725					730					735	
Cys	Asn	Thr	Lys	Cys	Gln	Thr	Pro	Leu	Gly	Ala	Ile	Asn	Ser	Ser	Leu
			740					745					750		
Pro	Tyr	Gln	Asn	Ile	His	Pro	Val	Thr	Ile	Gly	Glu	Cys	Leu	Lys	Tyr
		755					760					765			
Val	Arg	Ser	Ala	Lys	Leu	Arg	Met	Val	His	His	His	His	His	His	His
	770					775					780				

<210> 3
 <211> 734
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

<400> 3

ES 2 685 823 T3

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30

Gly Met Gly Leu Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

ES 2 685 823 T3

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

ES 2 685 823 T3

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

ES 2 685 823 T3

Met Leu Asn Thr Val Gly Gly His Gln Ala Ala Met Gln Met Leu Lys
565 570 575

Glu Thr Ile Asn Glu Glu Ala Ala Glu Trp Asp Arg Val His Pro Val
580 585 590

His Ala Gly Pro Ile Ala Pro Gly Gln Met Arg Glu Pro Arg Gly Ser
595 600 605

Asp Ile Ala Gly Thr Thr Ser Thr Leu Gln Glu Gln Ile Gly Trp Met
610 615 620

Thr His Asn Pro Pro Ile Pro Val Gly Glu Ile Tyr Lys Arg Trp Ile
625 630 635 640

Ile Leu Gly Leu Asn Lys Ile Val Arg Met Tyr Ser Pro Thr Ser Ile
645 650 655

Leu Asp Ile Arg Gln Gly Pro Lys Glu Pro Phe Arg Asp Tyr Val Asp
660 665 670

Arg Phe Tyr Lys Thr Leu Arg Ala Glu Gln Ala Ser Gln Glu Val Lys
675 680 685

Asn Trp Met Thr Glu Thr Leu Leu Val Gln Asn Ala Asn Pro Asp Cys
690 695 700

Lys Thr Ile Leu Lys Ala Leu Gly Pro Gly Ala Thr Leu Glu Glu Met
705 710 715 720

Met Thr Ala Cys Gln Gly Val Gly His His His His His His
725 730

<210> 4
<211> 27
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción sintética

<400> 4

Gln Thr Pro Thr Asn Thr Ile Ser Val Thr Pro Thr Asn Asn Ser Thr
1 5 10 15

Pro Thr Asn Asn Ser Asn Pro Lys Pro Asn Pro
20 25

<210> 5

<211> 1853
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Construcción sintética

 <400> 5

ES 2 685 823 T3

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

ES 2 685 823 T3

```

Asn Val Leu Glu Ile Ile Gly Ile Asp Pro Gly Asp Ile Ile Val Asp
225                               230                               235                               240

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

Ile Ile Val Phe Leu Phe Ala Glu Asp Ser Gly Thr Gly Ala Tyr Ala
                               260                               265                               270

Ile Thr Lys Asp Gly Val Phe Ala Lys Ile Arg Ala Thr Val Lys Ser
                               275                               280                               285

Ser Ala Pro Gly Tyr Ile Thr Phe Asp Glu Val Gly Gly Phe Ala Asp
                               290                               295                               300

Asn Asp Leu Val Glu Gln Lys Val Ser Phe Ile Asp Gly Gly Val Asn
305                               310                               315                               320

Val Gly Asn Ala Thr Pro Thr Lys Gly Ala Thr Pro Thr Asn Thr Ala
                               325                               330                               335

Thr Pro Thr Lys Ser Ala Thr Ala Thr Pro Thr Arg Pro Ser Val Pro
                               340                               345                               350

Thr Asn Thr Pro Thr Asn Thr Pro Ala Asn Thr Pro Val Ser Gly Asn
                               355                               360                               365

Leu Lys Val Glu Phe Tyr Asn Ser Asn Pro Ser Asp Thr Thr Asn Ser
                               370                               375                               380

Ile Asn Pro Gln Phe Lys Val Thr Asn Thr Gly Ser Ser Ala Ile Asp
385                               390                               395                               400

Leu Ser Lys Leu Thr Leu Arg Tyr Tyr Tyr Thr Val Asp Gly Gln Lys
                               405                               410                               415

Asp Gln Thr Phe Trp Cys Asp His Ala Ala Ile Ile Gly Ser Asn Gly
                               420                               425                               430

Ser Tyr Asn Gly Ile Thr Ser Asn Val Lys Gly Thr Phe Val Lys Met
                               435                               440                               445

Ser Ser Ser Thr Asn Asn Ala Asp Thr Tyr Leu Glu Ile Ser Phe Thr
                               450                               455                               460

Gly Gly Thr Leu Glu Pro Gly Ala His Val Gln Ile Gln Gly Arg Phe

```

ES 2 685 823 T3

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

ES 2 685 823 T3

Asp	Ser	Asn	Ala	Val	Arg	Ile	Lys	Val	Asp	Thr	Val	Asn	Ala	Lys	Pro	725	730	735	
Gly	Asp	Thr	Val	Arg	Ile	Pro	Val	Arg	Phe	Ser	Gly	Ile	Pro	Ser	Lys	740	745	750	
Gly	Ile	Ala	Asn	Cys	Asp	Phe	Val	Tyr	Ser	Tyr	Asp	Pro	Asn	Val	Leu	755	760	765	
Glu	Ile	Ile	Glu	Ile	Glu	Pro	Gly	Asp	Ile	Ile	Val	Asp	Pro	Asn	Pro	770	775	780	
Asp	Lys	Ser	Phe	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Pro	Asp	Arg	Lys	Ile	Ile	Val	785	790	795	800
Phe	Leu	Phe	Ala	Glu	Asp	Ser	Gly	Thr	Gly	Ala	Tyr	Ala	Ile	Thr	Lys	805	810	815	
Asp	Gly	Val	Phe	Ala	Thr	Ile	Val	Ala	Lys	Val	Lys	Ser	Gly	Ala	Pro	820	825	830	
Asn	Gly	Leu	Ser	Val	Ile	Lys	Phe	Val	Glu	Val	Gly	Gly	Phe	Ala	Asn	835	840	845	
Asn	Asp	Leu	Val	Glu	Gln	Lys	Thr	Gln	Phe	Phe	Asp	Gly	Gly	Val	Asn	850	855	860	
Val	Gly	Asp	Thr	Thr	Glu	Pro	Ala	Thr	Pro	Thr	Thr	Pro	Val	Thr	Thr	865	870	875	880
Pro	Thr	Thr	Thr	Asp	Asp	Leu	Asp	Ala	Val	Arg	Ile	Lys	Val	Asp	Thr	885	890	895	
Val	Asn	Ala	Lys	Pro	Gly	Asp	Thr	Val	Arg	Ile	Pro	Val	Arg	Phe	Ser	900	905	910	
Gly	Ile	Pro	Ser	Lys	Gly	Ile	Ala	Asn	Cys	Asp	Phe	Val	Tyr	Ser	Tyr	915	920	925	
Asp	Pro	Asn	Val	Leu	Glu	Ile	Ile	Glu	Ile	Glu	Pro	Gly	Asp	Ile	Ile	930	935	940	
Val	Asp	Pro	Asn	Pro	Asp	Lys	Ser	Phe	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Pro	Asp	945	950	955	960
Arg	Lys	Ile	Ile	Val	Phe	Leu	Phe	Ala	Glu	Asp	Ser	Gly	Thr	Gly	Ala	965	970	975	

ES 2 685 823 T3

Tyr	Ala	Ile	Thr	Lys	Asp	Gly	Val	Phe	Ala	Thr	Ile	Val	Ala	Lys	Val	980	985	990
Lys	Ser	Gly	Ala	Pro	Asn	Gly	Leu	Ser	Val	Ile	Lys	Phe	Val	Glu	Val	995	1000	1005
Gly	Gly	Phe	Ala	Asn	Asn	Asp	Leu	Val	Glu	Gln	Lys	Thr	Gln	Phe		1010	1015	1020
Phe	Asp	Gly	Gly	Val	Asn	Val	Gly	Asp	Thr	Thr	Glu	Pro	Ala	Thr		1025	1030	1035
Pro	Thr	Thr	Pro	Val	Thr	Thr	Pro	Thr	Thr	Thr	Asp	Asp	Leu	Asp		1040	1045	1050
Ala	Val	Arg	Ile	Lys	Val	Asp	Thr	Val	Asn	Ala	Lys	Pro	Gly	Asp		1055	1060	1065
Thr	Val	Arg	Ile	Pro	Val	Arg	Phe	Ser	Gly	Ile	Pro	Ser	Lys	Gly		1070	1075	1080
Ile	Ala	Asn	Cys	Asp	Phe	Val	Tyr	Ser	Tyr	Asp	Pro	Asn	Val	Leu		1085	1090	1095
Glu	Ile	Ile	Glu	Ile	Glu	Pro	Gly	Asp	Ile	Ile	Val	Asp	Pro	Asn		1100	1105	1110
Pro	Asp	Lys	Ser	Phe	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Pro	Asp	Arg	Lys	Ile		1115	1120	1125
Ile	Val	Phe	Leu	Phe	Ala	Glu	Asp	Ser	Gly	Thr	Gly	Ala	Tyr	Ala		1130	1135	1140
Ile	Thr	Lys	Asp	Gly	Val	Phe	Ala	Thr	Ile	Val	Ala	Lys	Val	Lys		1145	1150	1155
Glu	Gly	Ala	Pro	Asn	Gly	Leu	Ser	Val	Ile	Lys	Phe	Val	Glu	Val		1160	1165	1170
Gly	Gly	Phe	Ala	Asn	Asn	Asp	Leu	Val	Glu	Gln	Lys	Thr	Gln	Phe		1175	1180	1185
Phe	Asp	Gly	Gly	Val	Asn	Val	Gly	Asp	Thr	Thr	Glu	Pro	Ala	Thr		1190	1195	1200
Pro	Thr	Thr	Pro	Val	Thr	Thr	Pro	Thr	Thr	Thr	Asp	Asp	Leu	Asp		1205	1210	1215

ES 2 685 823 T3

Ala Val 1220	Arg Ile Lys Val 1225	Thr Val Asn Ala Lys 1230	Pro Gly Asp
Thr Val 1235	Arg Ile Pro Val 1240	Phe Ser Gly Ile Pro 1245	Ser Lys Gly
Ile Ala 1250	Asn Cys Asp Phe Val 1255	Tyr Ser Tyr Asp Pro 1260	Asn Val Leu
Glu Ile 1265	Ile Glu Ile Glu Pro 1270	Gly Glu Leu Ile Val 1275	Asp Pro Asn
Pro Thr 1280	Lys Ser Phe Asp Thr 1285	Ala Val Tyr Pro Asp 1290	Arg Lys Met
Ile Val 1295	Phe Leu Phe Ala Glu 1300	Asp Ser Gly Thr Gly 1305	Ala Tyr Ala
Ile Thr 1310	Glu Asp Gly Val Phe 1315	Ala Thr Ile Val Ala 1320	Lys Val Lys
Ser Gly 1325	Ala Pro Asn Gly Leu 1330	Ser Val Ile Lys Phe 1335	Val Glu Val
Gly Gly 1340	Phe Ala Asn Asn Asp 1345	Leu Val Glu Gln Lys 1350	Thr Gln Phe
Phe Asp 1355	Gly Gly Val Asn Val 1360	Gly Asp Thr Thr Glu 1365	Pro Ala Thr
Pro Thr 1370	Thr Pro Val Thr Thr 1375	Pro Thr Thr Thr Asp 1380	Asp Leu Asp
Ala Val 1385	Arg Ile Lys Val Asp 1390	Thr Val Asn Ala Lys 1395	Pro Gly Asp
Thr Val 1400	Arg Ile Pro Val Arg 1405	Phe Ser Gly Ile Pro 1410	Ser Lys Gly
Ile Ala 1415	Asn Cys Asp Phe Val 1420	Tyr Ser Tyr Asp Pro 1425	Asn Val Leu
Glu Ile 1430	Ile Glu Ile Glu Pro 1435	Gly Asp Ile Ile Val 1440	Asp Pro Asn
Pro Asp	Lys Ser Phe Asp Thr	Ala Val Tyr Pro Asp	Arg Lys Ile

ES 2 685 823 T3

1445		1450		1455
Ile Val Phe Leu Phe Ala Glu Asp Ser Gly Thr Gly Ala Tyr Ala				
1460		1465		1470
Ile Thr Lys Asp Gly Val Phe Ala Thr Ile Val Ala Lys Val Lys				
1475		1480		1485
Glu Gly Ala Pro Asn Gly Leu Ser Val Ile Lys Phe Val Glu Val				
1490		1495		1500
Gly Gly Phe Ala Asn Asn Asp Leu Val Glu Gln Lys Thr Gln Phe				
1505		1510		1515
Phe Asp Gly Gly Val Asn Val Gly Asp Thr Thr Val Pro Thr Thr				
1520		1525		1530
Ser Pro Thr Thr Thr Pro Pro Glu Pro Thr Ile Thr Pro Asn Lys				
1535		1540		1545
Leu Thr Leu Lys Ile Gly Arg Ala Glu Gly Arg Pro Gly Asp Thr				
1550		1555		1560
Val Glu Ile Pro Val Asn Leu Tyr Gly Val Pro Gln Lys Gly Ile				
1565		1570		1575
Ala Ser Gly Asp Phe Val Val Ser Tyr Asp Pro Asn Val Leu Glu				
1580		1585		1590
Ile Ile Glu Ile Glu Pro Gly Glu Leu Ile Val Asp Pro Asn Pro				
1595		1600		1605
Thr Lys Ser Phe Asp Thr Ala Val Tyr Pro Asp Arg Lys Met Ile				
1610		1615		1620
Val Phe Leu Phe Ala Glu Asp Ser Gly Thr Gly Ala Tyr Ala Ile				
1625		1630		1635
Thr Glu Asp Gly Val Phe Ala Thr Ile Val Ala Lys Val Lys Glu				
1640		1645		1650
Gly Ala Pro Glu Gly Phe Ser Ala Ile Glu Ile Ser Glu Phe Gly				
1655		1660		1665
Ala Phe Ala Asp Asn Asp Leu Val Glu Val Glu Thr Asp Leu Ile				
1670		1675		1680

Asn Gly 1685	Gly Val Leu Val Thr 1690	Asn Lys Pro Val Ile 1695	Glu Gly Tyr
Lys Val 1700	Ser Gly Tyr Ile Leu 1705	Pro Asp Phe Ser Phe 1710	Asp Ala Thr
Val Ala 1715	Pro Leu Val Lys Ala 1720	Gly Phe Lys Val Glu 1725	Ile Val Gly
Thr Glu 1730	Leu Tyr Ala Val Thr 1735	Asp Ala Asn Gly Tyr 1740	Phe Glu Ile
Thr Gly 1745	Val Pro Ala Asn Ala 1750	Ser Gly Tyr Thr Leu 1755	Lys Ile Ser
Arg Ala 1760	Thr Tyr Leu Asp Arg 1765	Val Ile Ala Asn Val 1770	Val Val Thr
Gly Asp 1775	Thr Ser Val Ser Thr 1780	Ser Gln Ala Pro Ile 1785	Met Met Trp
Val Gly 1790	Asp Ile Val Lys Asp 1795	Asn Ser Ile Asn Leu 1800	Leu Asp Val
Ala Glu 1805	Val Ile Arg Cys Phe 1810	Asn Ala Thr Lys Gly 1815	Ser Ala Asn
Tyr Val 1820	Glu Glu Leu Asp Ile 1825	Asn Arg Asn Gly Ala 1830	Ile Asn Met
Gln Asp 1835	Ile Met Ile Val His 1840	Lys His Phe Gly Ala 1845	Thr Ser Ser
Asp Tyr 1850	Asp Ala Gln		

<210> 6
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

<400> 6

ES 2 685 823 T3

Gln Thr Pro Thr Asn Thr Ile Ser Val Thr Pro Thr Asn Asn Ser Thr
 1 5 10 15

Pro Thr Asn Thr Ser Thr Pro Lys Pro Asn Pro

20

25

<210> 7

<211> 2299

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 7

ES 2 685 823 T3

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

ES 2 685 823 T3

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

ES 2 685 823 T3

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

ES 2 685 823 T3

Val	Pro	Asp	Phe	Gly	Ile	Asn	Asn	Cys	Asp	Phe	Ser	Val	Lys	Tyr	Asp	705	710	715	720
Lys	Ser	Ile	Phe	Glu	Tyr	Val	Thr	Tyr	Glu	Ala	Gly	Ser	Ile	Val	Lys	725	730	735	
Asp	Ser	Ile	Val	Asn	Leu	Ala	Cys	Met	Glu	Asn	Ser	Gly	Ile	Ile	Asn	740	745	750	
Leu	Leu	Phe	Asn	Asp	Ala	Thr	Gln	Ser	Ser	Ser	Pro	Ile	Lys	Asn	Asn	755	760	765	
Gly	Val	Phe	Ala	Lys	Leu	Lys	Phe	Lys	Ile	Asn	Ser	Asn	Ala	Ala	Ser	770	775	780	
Gly	Thr	Tyr	Gln	Ile	Asn	Ala	Glu	Gly	Tyr	Gly	Lys	Phe	Ser	Gly	Asn	785	790	795	800
Leu	Asn	Gly	Lys	Leu	Thr	Ser	Ile	Asn	Pro	Ile	Phe	Glu	Asn	Gly	Ile	805	810	815	
Ile	Asn	Ile	Gly	Asn	Val	Thr	Val	Lys	Pro	Thr	Ser	Thr	Pro	Ala	Asp	820	825	830	
Ser	Ser	Thr	Ile	Thr	Pro	Thr	Ala	Thr	Pro	Thr	Ala	Thr	Pro	Thr	Ile	835	840	845	
Lys	Gly	Thr	Pro	Thr	Val	Thr	Pro	Ile	Tyr	Trp	Met	Asn	Val	Leu	Ile	850	855	860	
Gly	Asn	Met	Asn	Ala	Ala	Ile	Gly	Glu	Glu	Val	Val	Val	Pro	Ile	Glu	865	870	875	880
Phe	Lys	Asn	Val	Pro	Pro	Phe	Gly	Ile	Asn	Asn	Cys	Asp	Phe	Lys	Leu	885	890	895	
Val	Tyr	Asp	Ser	Asn	Ala	Leu	Glu	Leu	Lys	Lys	Val	Glu	Ala	Gly	Asp	900	905	910	
Ile	Val	Pro	Glu	Pro	Leu	Ala	Asn	Leu	Ser	Ser	Asn	Lys	Ser	Glu	Gly	915	920	925	
Lys	Ile	Gln	Phe	Leu	Phe	Asn	Asp	Ala	Ser	Gln	Gly	Ser	Met	Gln	Ile	930	935	940	
Glu	Asn	Gly	Gly	Val	Phe	Ala	Lys	Ile	Thr	Phe	Lys	Val	Lys	Ser	Thr	945	950	955	960

ES 2 685 823 T3

Ala	Ala	Ser	Gly	Ile	Tyr	Asn	Ile	Arg	Lys	Asp	Ser	Val	Gly	Ser	Phe	965	970	975
Ser	Gly	Leu	Ile	Asp	Asn	Lys	Met	Thr	Ser	Ile	Gly	Pro	Lys	Phe	Thr	980	985	990
Asp	Gly	Ser	Ile	Val	Val	Gly	Thr	Val	Thr	Pro	Thr	Ala	Thr	Ala	Thr	995	1000	1005
Pro	Ser	Ala	Ile	Val	Thr	Thr	Ile	Thr	Pro	Thr	Ala	Thr	Thr	Lys		1010	1015	1020
Pro	Ile	Ala	Thr	Pro	Thr	Ile	Lys	Gly	Thr	Pro	Thr	Ala	Thr	Pro		1025	1030	1035
Met	Tyr	Trp	Met	Asn	Val	Val	Ile	Gly	Lys	Met	Asn	Ala	Glu	Val		1040	1045	1050
Gly	Gly	Glu	Val	Val	Val	Pro	Ile	Glu	Phe	Asn	Asn	Val	Pro	Ser		1055	1060	1065
Phe	Gly	Ile	Asn	Asn	Cys	Asp	Phe	Lys	Leu	Val	Tyr	Asp	Ala	Thr		1070	1075	1080
Ala	Leu	Glu	Leu	Lys	Asn	Val	Glu	Ala	Gly	Asp	Ile	Ile	Lys	Thr		1085	1090	1095
Pro	Leu	Ala	Asn	Phe	Ser	Asn	Asn	Lys	Ser	Glu	Glu	Gly	Lys	Ile		1100	1105	1110
Ser	Phe	Leu	Phe	Asn	Asp	Ala	Ser	Gln	Gly	Ser	Met	Gln	Ile	Glu		1115	1120	1125
Asn	Gly	Gly	Val	Phe	Ala	Lys	Ile	Thr	Phe	Lys	Val	Lys	Ser	Thr		1130	1135	1140
Thr	Ala	Thr	Gly	Val	Tyr	Asp	Leu	Arg	Lys	Asp	Leu	Val	Gly	Ser		1145	1150	1155
Phe	Ser	Gly	Leu	Lys	Asp	Asn	Lys	Met	Thr	Ser	Ile	Gly	Ala	Glu		1160	1165	1170
Phe	Thr	Asn	Gly	Ser	Ile	Thr	Val	Ala	Ala	Thr	Ala	Pro	Thr	Val		1175	1180	1185
Thr	Pro	Thr	Val	Asn	Ala	Thr	Pro	Ser	Ala	Ala	Thr	Pro	Thr	Val		1190	1195	1200

ES 2 685 823 T3

Thr	Pro	Thr	Ala	Thr	Ala	Thr	Pro	Ser	Val	Thr	Ile	Pro	Thr	Val
1205						1210					1215			
Thr	Pro	Thr	Ala	Thr	Ala	Thr	Pro	Ser	Val	Thr	Ile	Pro	Thr	Val
1220						1225					1230			
Thr	Pro	Thr	Ala	Thr	Ala	Thr	Pro	Ser	Ala	Ala	Thr	Pro	Thr	Val
1235						1240					1245			
Thr	Pro	Thr	Ala	Thr	Ala	Thr	Pro	Ser	Val	Thr	Ile	Pro	Thr	Val
1250						1255					1260			
Thr	Pro	Thr	Val	Thr	Ala	Thr	Pro	Ser	Asp	Thr	Ile	Pro	Thr	Val
1265						1270					1275			
Thr	Pro	Thr	Ala	Thr	Ala	Thr	Pro	Ser	Ala	Ile	Val	Thr	Thr	Ile
1280						1285					1290			
Thr	Pro	Thr	Ala	Thr	Ala	Lys	Pro	Ile	Ala	Thr	Pro	Thr	Ile	Lys
1295						1300					1305			
Gly	Thr	Pro	Thr	Ala	Thr	Pro	Met	Tyr	Trp	Met	Asn	Val	Val	Ile
1310						1315					1320			
Gly	Lys	Met	Asn	Ala	Glu	Val	Gly	Gly	Glu	Val	Val	Val	Pro	Ile
1325						1330					1335			
Glu	Phe	Lys	Asn	Val	Pro	Ser	Phe	Gly	Ile	Asn	Asn	Cys	Asp	Phe
1340						1345					1350			
Lys	Leu	Val	Tyr	Asp	Ala	Thr	Ala	Leu	Glu	Leu	Lys	Asn	Val	Glu
1355						1360					1365			
Ala	Gly	Asp	Ile	Ile	Lys	Thr	Pro	Leu	Ala	Asn	Phe	Ser	Asn	Asn
1370						1375					1380			
Lys	Ser	Glu	Glu	Gly	Lys	Ile	Ser	Phe	Leu	Phe	Asn	Asp	Ala	Ser
1385						1390					1395			
Gln	Gly	Ser	Met	Gln	Ile	Glu	Asn	Gly	Gly	Val	Ser	Ala	Lys	Ile
1400						1405					1410			
Thr	Phe	Lys	Val	Lys	Ser	Thr	Thr	Ala	Ile	Gly	Val	Tyr	Asp	Ile
1415						1420					1425			
Arg	Lys	Asp	Leu	Ile	Gly	Ser	Phe	Ser	Gly	Leu	Lys	Asp	Ser	Lys

1430					1435					1440				
Met	Thr	Ser	Ile	Gly	Ala	Glu	Phe	Thr	Asn	Gly	Ser	Ile	Thr	Val
1445					1450					1455				
Ala	Thr	Thr	Ala	Pro	Thr	Val	Thr	Pro	Thr	Ala	Thr	Ala	Thr	Pro
1460					1465					1470				
Ser	Val	Thr	Ile	Pro	Thr	Val	Thr	Pro	Thr	Ala	Thr	Ala	Thr	Pro
1475					1480					1485				
Gly	Thr	Ala	Thr	Pro	Gly	Thr	Ala	Thr	Pro	Thr	Ala	Thr	Ala	Thr
1490					1495					1500				
Pro	Gly	Ala	Ala	Thr	Pro	Thr	Glu	Thr	Ala	Thr	Pro	Ser	Val	Met
1505					1510					1515				
Ile	Pro	Thr	Val	Thr	Pro	Thr	Ala	Thr	Ala	Thr	Pro	Thr	Ala	Thr
1520					1525					1530				
Ala	Thr	Pro	Thr	Val	Lys	Gly	Thr	Pro	Thr	Ile	Lys	Pro	Val	Tyr
1535					1540					1545				
Lys	Met	Asn	Val	Val	Ile	Gly	Arg	Val	Asn	Val	Val	Ala	Gly	Glu
1550					1555					1560				
Glu	Val	Val	Val	Pro	Val	Glu	Phe	Lys	Asn	Ile	Pro	Ala	Ile	Gly
1565					1570					1575				
Val	Asn	Asn	Cys	Asn	Phe	Val	Leu	Glu	Tyr	Asp	Ala	Asn	Val	Leu
1580					1585					1590				
Glu	Val	Lys	Lys	Val	Asp	Ala	Gly	Glu	Ile	Val	Pro	Asp	Ala	Leu
1595					1600					1605				
Ile	Asn	Phe	Gly	Ser	Asn	Asn	Ser	Asp	Glu	Gly	Lys	Val	Tyr	Phe
1610					1615					1620				
Leu	Phe	Asn	Asp	Ala	Leu	Gln	Gly	Arg	Met	Gln	Ile	Ala	Asn	Asp
1625					1630					1635				
Gly	Ile	Phe	Ala	Asn	Ile	Thr	Phe	Lys	Val	Lys	Ser	Ser	Ala	Ala
1640					1645					1650				
Ala	Gly	Ile	Tyr	Asn	Ile	Arg	Lys	Asp	Ser	Val	Gly	Ala	Phe	Ser
1655					1660					1665				

ES 2 685 823 T3

Gly	Leu	Val	Asp	Lys	Leu	Val	Pro	Ile	Ser	Ala	Glu	Phe	Thr	Asp
1670						1675					1680			
Gly	Ser	Ile	Ser	Val	Glu	Ser	Ala	Lys	Ser	Thr	Pro	Thr	Ala	Thr
1685						1690					1695			
Ala	Thr	Gly	Thr	Asn	Val	Thr	Pro	Thr	Val	Ala	Ala	Thr	Val	Thr
1700						1705					1710			
Pro	Thr	Ala	Thr	Pro	Ala	Ser	Thr	Thr	Pro	Thr	Ala	Thr	Pro	Thr
1715						1720					1725			
Ala	Thr	Ser	Thr	Val	Lys	Gly	Thr	Pro	Thr	Ala	Thr	Pro	Leu	Tyr
1730						1735					1740			
Ser	Met	Asn	Val	Ile	Ile	Gly	Lys	Val	Asn	Ala	Glu	Ala	Ser	Gly
1745						1750					1755			
Glu	Val	Val	Val	Pro	Val	Glu	Phe	Lys	Asp	Val	Pro	Ser	Ile	Gly
1760						1765					1770			
Ile	Asn	Asn	Cys	Asn	Phe	Ile	Leu	Glu	Tyr	Asp	Ala	Ser	Ala	Leu
1775						1780					1785			
Glu	Leu	Asp	Ser	Ala	Glu	Ala	Gly	Glu	Ile	Val	Pro	Val	Pro	Leu
1790						1795					1800			
Gly	Asn	Phe	Ser	Ser	Asn	Asn	Lys	Asp	Glu	Gly	Lys	Ile	Tyr	Phe
1805						1810					1815			
Leu	Phe	Ser	Asp	Gly	Thr	Gln	Gly	Arg	Met	Gln	Ile	Val	Asn	Asp
1820						1825					1830			
Gly	Ile	Phe	Ala	Lys	Ile	Lys	Phe	Lys	Val	Lys	Ser	Thr	Ala	Ser
1835						1840					1845			
Asp	Gly	Thr	Tyr	Tyr	Ile	Arg	Lys	Asp	Ser	Val	Gly	Ala	Phe	Ser
1850						1855					1860			
Gly	Leu	Ile	Glu	Lys	Lys	Ile	Ile	Lys	Ile	Gly	Ala	Glu	Phe	Thr
1865						1870					1875			
Asp	Gly	Ser	Ile	Thr	Val	Arg	Ser	Leu	Thr	Pro	Thr	Pro	Thr	Val
1880						1885					1890			
Thr	Pro	Asn	Val	Ala	Ser	Pro	Thr	Pro	Thr	Lys	Val	Val	Ala	Glu
1895						1900					1905			

ES 2 685 823 T3

Pro	Thr	Ser	Asn	Gln	Pro	Ala	Gly	Pro	Gly	Pro	Ile	Thr	Gly	Thr
1910						1915					1920			
Ile	Pro	Thr	Ala	Thr	Thr	Thr	Ala	Thr	Ala	Thr	Pro	Thr	Lys	Ala
1925						1930					1935			
Ser	Val	Ala	Thr	Ala	Thr	Pro	Thr	Ala	Thr	Pro	Ile	Val	Val	Val
1940						1945					1950			
Glu	Pro	Thr	Ile	Val	Arg	Pro	Gly	Tyr	Asn	Lys	Asp	Ala	Asp	Leu
1955						1960					1965			
Ala	Val	Phe	Ile	Ser	Ser	Asp	Lys	Ser	Arg	Tyr	Glu	Glu	Ser	Ser
1970						1975					1980			
Ile	Ile	Thr	Tyr	Ser	Ile	Glu	Tyr	Lys	Asn	Ile	Gly	Lys	Val	Asn
1985						1990					1995			
Ala	Thr	Asn	Val	Lys	Ile	Ala	Ala	Gln	Ile	Pro	Lys	Phe	Thr	Lys
2000						2005					2010			
Val	Tyr	Asp	Ala	Ala	Lys	Gly	Ala	Val	Lys	Gly	Ser	Glu	Ile	Val
2015						2020					2025			
Trp	Met	Ile	Gly	Asn	Leu	Ala	Val	Gly	Glu	Ser	Tyr	Thr	Lys	Glu
2030						2035					2040			
Tyr	Lys	Val	Lys	Val	Asp	Ser	Leu	Thr	Lys	Ser	Glu	Glu	Tyr	Thr
2045						2050					2055			
Asp	Asn	Thr	Val	Thr	Ile	Ser	Ser	Asp	Gln	Thr	Val	Asp	Ile	Pro
2060						2065					2070			
Glu	Asn	Ile	Thr	Thr	Gly	Asn	Asp	Asp	Lys	Ser	Thr	Ile	Arg	Val
2075						2080					2085			
Met	Leu	Tyr	Ser	Asn	Arg	Phe	Thr	Pro	Gly	Ser	His	Ser	Ser	Tyr
2090						2095					2100			
Ile	Leu	Gly	Tyr	Lys	Asp	Lys	Thr	Phe	Lys	Pro	Lys	Gln	Asn	Val
2105						2110					2115			
Thr	Arg	Ala	Glu	Val	Ala	Ala	Met	Phe	Ala	Arg	Ile	Met	Gly	Leu
2120						2125					2130			
Thr	Val	Lys	Asp	Gly	Ala	Lys	Ser	Ser	Tyr	Lys	Asp	Val	Ser	Asn
2135						2140					2145			

ES 2 685 823 T3

Lys His Trp Ala Leu Lys Tyr Ile Glu Ala Val Thr Lys Ser Gly
 2150 2155 2160
 Ile Phe Lys Gly Tyr Lys Asp Ser Thr Phe His Pro Asn Ala Pro
 2165 2170 2175
 Ile Thr Arg Ala Glu Leu Ser Thr Val Ile Phe Asn Tyr Leu His
 2180 2185 2190
 Leu Asn Asn Ile Ala Pro Ser Lys Val His Phe Thr Asp Ile Asn
 2195 2200 2205
 Lys His Trp Ala Lys Asn Tyr Ile Glu Glu Ile Tyr Arg Phe Lys
 2210 2215 2220
 Leu Ile Gln Gly Tyr Ser Asp Gly Ser Phe Lys Pro Asn Asn Asn
 2225 2230 2235
 Ile Thr Arg Ala Glu Val Val Thr Met Ile Asn Arg Met Leu Tyr
 2240 2245 2250
 Arg Gly Pro Leu Lys Val Lys Val Gly Ser Phe Pro Asp Val Ser
 2255 2260 2265
 Pro Lys Tyr Trp Ala Tyr Gly Asp Ile Glu Glu Ala Ser Arg Asn
 2270 2275 2280
 His Lys Tyr Thr Arg Asp Glu Lys Asp Gly Ser Glu Ile Leu Ile
 2285 2290 2295

Glu

<210> 8
 <211> 810
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

<400> 8

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30

ES 2 685 823 T3

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

ES 2 685 823 T3

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

ES 2 685 823 T3

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

ES 2 685 823 T3

Asp Cys Lys Thr Ile Leu Lys Ala Leu Gly Pro Gly Ala Thr Leu Glu
785 790 795 800

Glu Met Met Thr Ala Cys Gln Gly Val Gly
805 810

<210> 9

<211> 847

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Construcción sintética

<400> 9

ES 2 685 823 T3

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

ES 2 685 823 T3

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

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

ES 2 685 823 T3

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

<210> 10
 <211> 689
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 10

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

ES 2 685 823 T3

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

ES 2 685 823 T3

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

ES 2 685 823 T3

Pro Met Thr Tyr Lys Gly Ala Leu Asp Leu Ser His Phe Leu Lys Glu
565 570 575

Lys Gly Gly Leu Glu Gly Leu Ile Tyr Ser Gln Lys Arg Gln Asp Ile
580 585 590

Leu Asp Leu Trp Val Tyr His Thr Gln Gly Tyr Phe Pro Asp Trp Gln
595 600 605

Asn Tyr Thr Pro Gly Pro Gly Ile Arg Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Trp
610 615 620

Cys Phe Lys Leu Val Pro Val Glu Pro Glu Lys Val Glu Glu Ala Asn
625 630 635 640

Glu Gly Glu Asn Asn Ser Leu Leu His Pro Met Ser Leu His Gly Met
645 650 655

Asp Asp Pro Glu Arg Glu Val Leu Val Trp Lys Phe Asp Ser Arg Leu
660 665 670

Ala Phe His His Met Ala Arg Glu Leu His Pro Glu Tyr Tyr Lys Asp
675 680 685

Cys

<210> 11

<211> 1051

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 11

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Met Gly Leu Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

ES 2 685 823 T3

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

ES 2 685 823 T3

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

ES 2 685 823 T3

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

ES 2 685 823 T3

Cys Lys Thr Ile Leu Lys Ala Leu Gly Pro Gly Ala Thr Leu Glu Glu
 820 825 830
 Met Met Thr Ala Cys Gln Gly Val Gly Gly Pro Ala Ser Met Gly Gly
 835 840 845
 Lys Trp Ser Lys Arg Ser Val Val Gly Trp Pro Thr Val Arg Glu Arg
 850 855 860
 Met Arg Arg Ala Glu Pro Ala Ala Asp Gly Val Gly Ala Val Ser Arg
 865 870 875 880
 Asp Leu Glu Lys His Gly Ala Ile Thr Ser Ser Asn Thr Ala Ala Asn
 885 890 895
 Asn Ala Asp Cys Ala Trp Leu Glu Ala Gln Glu Glu Glu Glu Val Gly
 900 905 910
 Phe Pro Val Arg Pro Gln Val Pro Leu Arg Pro Met Thr Tyr Lys Gly
 915 920 925
 Ala Leu Asp Leu Ser His Phe Leu Lys Glu Lys Gly Gly Leu Glu Gly
 930 935 940
 Leu Ile Tyr Ser Gln Lys Arg Gln Asp Ile Leu Asp Leu Trp Val Tyr
 945 950 955 960
 His Thr Gln Gly Tyr Phe Pro Asp Trp Gln Asn Tyr Thr Pro Gly Pro
 965 970 975
 Gly Ile Arg Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Trp Cys Phe Lys Leu Val Pro
 980 985 990
 Val Glu Pro Glu Lys Val Glu Glu Ala Asn Glu Gly Glu Asn Asn Ser
 995 1000 1005
 Leu Leu His Pro Met Ser Leu His Gly Met Asp Asp Pro Glu Arg
 1010 1015 1020
 Glu Val Leu Val Trp Lys Phe Asp Ser Arg Leu Ala Phe His His
 1025 1030 1035
 Met Ala Arg Glu Leu His Pro Glu Tyr Tyr Lys Asp Cys
 1040 1045 1050

<210> 12
 <211> 1078

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Construcción sintética

<400> 12

ES 2 685 823 T3

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

ES 2 685 823 T3

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

ES 2 685 823 T3

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

ES 2 685 823 T3

Met	Thr	His	Asn	Pro	Pro	Ile	Pro	Val	Gly	Glu	Ile	Tyr	Lys	Arg	Trp	740	745	750
Ile	Ile	Leu	Gly	Leu	Asn	Lys	Ile	Val	Arg	Met	Tyr	Ser	Pro	Thr	Ser	755	760	765
Ile	Leu	Asp	Ile	Arg	Gln	Gly	Pro	Lys	Glu	Pro	Phe	Arg	Asp	Tyr	Val	770	775	780
Asp	Arg	Phe	Tyr	Lys	Thr	Leu	Arg	Ala	Glu	Gln	Ala	Ser	Gln	Glu	Val	785	790	795
Lys	Asn	Trp	Met	Thr	Glu	Thr	Leu	Leu	Val	Gln	Asn	Ala	Asn	Pro	Asp	805	810	815
Cys	Lys	Thr	Ile	Leu	Lys	Ala	Leu	Gly	Pro	Gly	Ala	Thr	Leu	Glu	Glu	820	825	830
Met	Met	Thr	Ala	Cys	Gln	Gly	Val	Gly	Gly	Pro	Thr	Asn	Gly	Ser	Ile	835	840	845
Thr	Val	Ala	Ala	Thr	Ala	Pro	Thr	Val	Thr	Pro	Thr	Val	Asn	Ala	Thr	850	855	860
Pro	Ser	Ala	Ala	Gly	Pro	Ala	Ser	Met	Gly	Gly	Lys	Trp	Ser	Lys	Arg	865	870	875
Ser	Val	Val	Gly	Trp	Pro	Thr	Val	Arg	Glu	Arg	Met	Arg	Arg	Ala	Glu	885	890	895
Pro	Ala	Ala	Asp	Gly	Val	Gly	Ala	Val	Ser	Arg	Asp	Leu	Glu	Lys	His	900	905	910
Gly	Ala	Ile	Thr	Ser	Ser	Asn	Thr	Ala	Ala	Asn	Asn	Ala	Asp	Cys	Ala	915	920	925
Trp	Leu	Glu	Ala	Gln	Glu	Glu	Glu	Glu	Val	Gly	Phe	Pro	Val	Arg	Pro	930	935	940
Gln	Val	Pro	Leu	Arg	Pro	Met	Thr	Tyr	Lys	Gly	Ala	Leu	Asp	Leu	Ser	945	950	955
His	Phe	Leu	Lys	Glu	Lys	Gly	Gly	Leu	Glu	Gly	Leu	Ile	Tyr	Ser	Gln	965	970	975
Lys	Arg	Gln	Asp	Ile	Leu	Asp	Leu	Trp	Val	Tyr	His	Thr	Gln	Gly	Tyr			

ES 2 685 823 T3

980	985	990
Phe Pro Asp Trp Gln Asn Tyr Thr	Pro Gly Pro Gly Ile	Arg Tyr Pro
995	1000	1005
Leu Thr Phe Gly Trp Cys Phe	Lys Leu Val Pro Val	Glu Pro Glu
1010	1015	1020
Lys Val Glu Glu Ala Asn Glu	Gly Glu Asn Asn Ser	Leu Leu His
1025	1030	1035
Pro Met Ser Leu His Gly Met	Asp Asp Pro Glu Arg	Glu Val Leu
1040	1045	1050
Val Trp Lys Phe Asp Ser Arg	Leu Ala Phe His His	Met Ala Arg
1055	1060	1065
Glu Leu His Pro Glu Tyr Tyr	Lys Asp Cys	
1070	1075	

<210> 13
 <211> 1079
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

<400> 13

ES 2 685 823 T3

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Met Gly Leu Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Asn Gln Val
65 70 75 80

Phe Leu Lys Ile Thr Ile Val Asp Thr Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ser Ser His Tyr Tyr Gly Tyr Gly Tyr Gly Gly Tyr Phe
100 105 110

ES 2 685 823 T3

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

ES 2 685 823 T3

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

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

ES 2 685 823 T3

Ala Ile Ser Pro Arg Thr Leu Asn Ala Trp Val Lys Val Val Glu Glu
865 870 875 880

Lys Ala Phe Ser Pro Glu Val Ile Pro Met Phe Ser Ala Leu Ser Glu
885 890 895

Gly Ala Thr Pro Gln Asp Leu Asn Thr Met Leu Asn Thr Val Gly Gly
900 905 910

His Gln Ala Ala Met Gln Met Leu Lys Glu Thr Ile Asn Glu Glu Ala
915 920 925

Ala Glu Trp Asp Arg Val His Pro Val His Ala Gly Pro Ile Ala Pro
930 935 940

Gly Gln Met Arg Glu Pro Arg Gly Ser Asp Ile Ala Gly Thr Thr Ser
945 950 955 960

Thr Leu Gln Glu Gln Ile Gly Trp Met Thr His Asn Pro Pro Ile Pro
965 970 975

Val Gly Glu Ile Tyr Lys Arg Trp Ile Ile Leu Gly Leu Asn Lys Ile
980 985 990

Val Arg Met Tyr Ser Pro Thr Ser Ile Leu Asp Ile Arg Gln Gly Pro
995 1000 1005

Lys Glu Pro Phe Arg Asp Tyr Val Asp Arg Phe Tyr Lys Thr Leu
1010 1015 1020

Arg Ala Glu Gln Ala Ser Gln Glu Val Lys Asn Trp Met Thr Glu
1025 1030 1035

Thr Leu Leu Val Gln Asn Ala Asn Pro Asp Cys Lys Thr Ile Leu
1040 1045 1050

Lys Ala Leu Gly Pro Gly Ala Thr Leu Glu Glu Met Met Thr Ala
1055 1060 1065

Cys Gln Gly Val Gly His His His His His His
1070 1075

<210> 14
<211> 1079
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>

<223> Construcción sintética

<400> 14

ES 2 685 823 T3

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

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

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

ES 2 685 823 T3

740						745						750					
Thr	Pro	Gly	Pro	Gly	Ile	Arg	Tyr	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Trp	Cys	Phe		
		755					760					765					
Lys	Leu	Val	Pro	Val	Glu	Pro	Glu	Lys	Val	Glu	Glu	Ala	Asn	Glu	Gly		
	770					775					780						
Glu	Asn	Asn	Ser	Leu	Leu	His	Pro	Met	Ser	Leu	His	Gly	Met	Asp	Asp		
785					790					795					800		
Pro	Glu	Arg	Glu	Val	Leu	Val	Trp	Lys	Phe	Asp	Ser	Arg	Leu	Ala	Phe		
				805					810					815			
His	His	Met	Ala	Arg	Glu	Leu	His	Pro	Glu	Tyr	Tyr	Lys	Asp	Cys	Glu		
			820					825					830				
Phe	Ala	Gln	Gln	Ala	Ala	Ala	Asp	Thr	Gly	His	Ser	Asn	Gln	Val	Ser		
		835					840					845					
Gln	Asn	Tyr	Pro	Ile	Val	Gln	Asn	Ile	Gln	Gly	Gln	Met	Val	His	Gln		
	850					855					860						
Ala	Ile	Ser	Pro	Arg	Thr	Leu	Asn	Ala	Trp	Val	Lys	Val	Val	Glu	Glu		
865					870					875					880		
Lys	Ala	Phe	Ser	Pro	Glu	Val	Ile	Pro	Met	Phe	Ser	Ala	Leu	Ser	Glu		
				885					890					895			
Gly	Ala	Thr	Pro	Gln	Asp	Leu	Asn	Thr	Met	Leu	Asn	Thr	Val	Gly	Gly		
			900					905					910				
His	Gln	Ala	Ala	Met	Gln	Met	Leu	Lys	Glu	Thr	Ile	Asn	Glu	Glu	Ala		
		915					920					925					
Ala	Glu	Trp	Asp	Arg	Val	His	Pro	Val	His	Ala	Gly	Pro	Ile	Ala	Pro		
	930					935					940						
Gly	Gln	Met	Arg	Glu	Pro	Arg	Gly	Ser	Asp	Ile	Ala	Gly	Thr	Thr	Ser		
945					950					955					960		
Thr	Leu	Gln	Glu	Gln	Ile	Gly	Trp	Met	Thr	His	Asn	Pro	Pro	Ile	Pro		
				965					970					975			
Val	Gly	Glu	Ile	Tyr	Lys	Arg	Trp	Ile	Ile	Leu	Gly	Leu	Asn	Lys	Ile		
			980					985					990				

ES 2 685 823 T3

Val Arg Met Tyr Ser Pro Thr Ser Ile Leu Asp Ile Arg Gln Gly Pro
995 1000 1005

Lys Glu Pro Phe Arg Asp Tyr Val Asp Arg Phe Tyr Lys Thr Leu
1010 1015 1020

Arg Ala Glu Gln Ala Ser Gln Glu Val Lys Asn Trp Met Thr Glu
1025 1030 1035

Thr Leu Leu Val Gln Asn Ala Asn Pro Asp Cys Lys Thr Ile Leu
1040 1045 1050

Lys Ala Leu Gly Pro Gly Ala Thr Leu Glu Glu Met Met Thr Ala
1055 1060 1065

Cys Gln Gly Val Gly His His His His His His
1070 1075

<210> 15

<211> 1106

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 15

ES 2 685 823 T3

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

ES 2 685 823 T3

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

ES 2 685 823 T3

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

ES 2 685 823 T3

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

ES 2 685 823 T3

Val Gln Asn Ile Gln Gly Gln Met Val His Gln Ala Ile Ser Pro Arg
885 890 895

Thr Leu Asn Ala Trp Val Lys Val Val Glu Glu Lys Ala Phe Ser Pro
900 905 910

Glu Val Ile Pro Met Phe Ser Ala Leu Ser Glu Gly Ala Thr Pro Gln
915 920 925

Asp Leu Asn Thr Met Leu Asn Thr Val Gly Gly His Gln Ala Ala Met
930 935 940

Gln Met Leu Lys Glu Thr Ile Asn Glu Glu Ala Ala Glu Trp Asp Arg
945 950 955 960

Val His Pro Val His Ala Gly Pro Ile Ala Pro Gly Gln Met Arg Glu
965 970 975

Pro Arg Gly Ser Asp Ile Ala Gly Thr Thr Ser Thr Leu Gln Glu Gln
980 985 990

Ile Gly Trp Met Thr His Asn Pro Pro Ile Pro Val Gly Glu Ile Tyr
995 1000 1005

Lys Arg Trp Ile Ile Leu Gly Leu Asn Lys Ile Val Arg Met Tyr
1010 1015 1020

Ser Pro Thr Ser Ile Leu Asp Ile Arg Gln Gly Pro Lys Glu Pro
1025 1030 1035

Phe Arg Asp Tyr Val Asp Arg Phe Tyr Lys Thr Leu Arg Ala Glu
1040 1045 1050

Gln Ala Ser Gln Glu Val Lys Asn Trp Met Thr Glu Thr Leu Leu
1055 1060 1065

Val Gln Asn Ala Asn Pro Asp Cys Lys Thr Ile Leu Lys Ala Leu
1070 1075 1080

Gly Pro Gly Ala Thr Leu Glu Glu Met Met Thr Ala Cys Gln Gly
1085 1090 1095

Val Gly His His His His His His
1100 1105

<210> 16
<211> 1106

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Construcción sintética

<400> 16

ES 2 685 823 T3

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

ES 2 685 823 T3

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

ES 2 685 823 T3

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

ES 2 685 823 T3

Gly	Leu	Glu	Gly	Leu	Ile	Tyr	Ser	Gln	Lys	Arg	Gln	Asp	Ile	Leu	Asp	
				725					730					735		
Leu	Trp	Val	Tyr	His	Thr	Gln	Gly	Tyr	Phe	Pro	Asp	Trp	Gln	Asn	Tyr	
			740					745					750			
Thr	Pro	Gly	Pro	Gly	Ile	Arg	Tyr	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Trp	Cys	Phe	
		755					760					765				
Lys	Leu	Val	Pro	Val	Glu	Pro	Glu	Lys	Val	Glu	Glu	Ala	Asn	Glu	Gly	
	770					775					780					
Glu	Asn	Asn	Ser	Leu	Leu	His	Pro	Met	Ser	Leu	His	Gly	Met	Asp	Asp	
785					790					795					800	
Pro	Glu	Arg	Glu	Val	Leu	Val	Trp	Lys	Phe	Asp	Ser	Arg	Leu	Ala	Phe	
				805					810					815		
His	His	Met	Ala	Arg	Glu	Leu	His	Pro	Glu	Tyr	Tyr	Lys	Asp	Cys	Glu	
			820					825					830			
Phe	Thr	Asn	Gly	Ser	Ile	Thr	Val	Ala	Ala	Thr	Ala	Pro	Thr	Val	Thr	
		835					840					845				
Pro	Thr	Val	Asn	Ala	Thr	Pro	Ser	Ala	Ala	Gln	Phe	Ala	Gln	Gln	Ala	
	850					855					860					
Ala	Ala	Asp	Thr	Gly	His	Ser	Asn	Gln	Val	Ser	Gln	Asn	Tyr	Pro	Ile	
865					870					875					880	
Val	Gln	Asn	Ile	Gln	Gly	Gln	Met	Val	His	Gln	Ala	Ile	Ser	Pro	Arg	
				885					890					895		
Thr	Leu	Asn	Ala	Trp	Val	Lys	Val	Val	Glu	Glu	Lys	Ala	Phe	Ser	Pro	
			900					905					910			
Glu	Val	Ile	Pro	Met	Phe	Ser	Ala	Leu	Ser	Glu	Gly	Ala	Thr	Pro	Gln	
		915					920					925				
Asp	Leu	Asn	Thr	Met	Leu	Asn	Thr	Val	Gly	Gly	His	Gln	Ala	Ala	Met	
	930					935					940					
Gln	Met	Leu	Lys	Glu	Thr	Ile	Asn	Glu	Glu	Ala	Ala	Glu	Trp	Asp	Arg	
945					950					955					960	
Val	His	Pro	Val	His	Ala	Gly	Pro	Ile	Ala	Pro	Gly	Gln	Met	Arg	Glu	
				965					970					975		

Pro Arg Gly Ser Asp Ile Ala Gly Thr Thr Ser Thr Leu Gln Glu Gln
980 985 990

Ile Gly Trp Met Thr His Asn Pro Pro Ile Pro Val Gly Glu Ile Tyr
995 1000 1005

Lys Arg Trp Ile Ile Leu Gly Leu Asn Lys Ile Val Arg Met Tyr
1010 1015 1020

Ser Pro Thr Ser Ile Leu Asp Ile Arg Gln Gly Pro Lys Glu Pro
1025 1030 1035

Phe Arg Asp Tyr Val Asp Arg Phe Tyr Lys Thr Leu Arg Ala Glu
1040 1045 1050

Gln Ala Ser Gln Glu Val Lys Asn Trp Met Thr Glu Thr Leu Leu
1055 1060 1065

Val Gln Asn Ala Asn Pro Asp Cys Lys Thr Ile Leu Lys Ala Leu
1070 1075 1080

Gly Pro Gly Ala Thr Leu Glu Glu Met Met Thr Ala Cys Gln Gly
1085 1090 1095

Val Gly His His His His His His
1100 1105

<210> 17

<211> 627

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Oligonucleótido sintético

10

<400> 17

ES 2 685 823 T3

```

gctagcatgg gaggcaaatg gagtaaaaga agtgttgtgg gttggccaac tgtgagagaa      60
agaatgagaa gggctgaacc agccgctgat ggtgtaggtg ctgtgtcacg agatctggaa      120
aaacacggag caataacatc ctctaatacc gccgcaaata acgcagactg tgcctggctc      180
gaagctcaag aagaagaaga agtcggattc cccgtgcgac cccaagttcc cctcagacca      240
atgacttata aaggcgctct ggatcttagc cactttctta aagaaaaagg aggactggaa      300
ggacttattt attcacaaaa aagacaagac atcctcgatt tgtgggtata tcatactcaa      360
ggttattttc cagactggca aaattatact cctggacccg gcattcgata tccccttacc      420
tttggatggg gctttaaact tgtccccgtc gaacctgaaa aagtagaaga agcaaataaa      480
ggcgaaaata attcactgct ccaccctatg tcaactgcacg gaatggatga ccccgaaacgc      540

gaagttctgg tatggaaatt tgattcaaga cttgcttttc accacatggc tagagaactt      600
caccocgaat attataaaga ctgttga                                          627

```

<210> 18
 <211> 1965
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Oligonucleótido sintético

<400> 18

ES 2 685 823 T3

gctagtcaga cccccaccaa caccatcagc gtgacccccca ccaacaacag cccccccacc	60
aacaacagca accccaagcc caacccccgct agcctcgaga tgggtgagag agcgtcaata	120
ttaagcgggtg gcgaattaga tagatgggaa aaaattcggt taaggccagg gggaaagaaa	180
aaatataaat taaaacatat agtatgggca agcagggagc tagaacgatt cgaggttaat	240
cctggcctgt tagaaacatc agaaggctgt agacaaatac tgggacagct acaaccatcc	300
cttcagacag gatcagaaga acttagatca ttatataata cagtagcaac cctctattgt	360
gtgcatcaaa ggatagagat aaaagacacc aaggaagctt tagacaagat agaggaagag	420
caaaacaaaa gtgtcgatac cgtgaccccc accgccaccg ccacccccag cgccatcgtg	480
accaccatca cccccaccgc caccaccaag cccgtcgaca tgggaggcaa atggagtaaa	540
agaagtgttg tgggttggcc aactgtgaga gaaagaatga gaagggtga accagccgct	600
gatggtgtag gtgctgtgtc acgagatctg gaaaaacacg gagcaataac atcctctaata	660
accgccgcaa ataacgcaga ctgtgcctgg ctggaagctc aagaagaaga agaagtcgga	720
ttccccgtgc gacccaagt tcccctcaga ccaatgactt ataaaggcgc tctggatctt	780
agccactttc ttaaagaaaa aggaggactg gaaggactta tttattcaca aaaaagacaa	840
gacatcctcg atttgtgggt atatcatact caaggttatt tcccagactg gcaaaattat	900
actcctggac cgggcattcg atatcccctt acctttggat ggtgctttaa acttgtcccc	960
gtcgaacctg aaaaagtaga agaagcaaat gaaggcgaaa ataattcact gctccaccct	1020
atgtcactgc acggaatgga tgacccccgaa cgcgaagtgc tggatatggaa atttgattca	1080
agacttgctt ttcaccacat ggctagagaa cttcaccaccg aatattataa agactgtgaa	1140
ttcaccaacg gcagcatcac cgtggccgcc accgccccca ccgtgacccc caccgtgaac	1200
gccacccccca gcgcgcgcca attcgcacag caagcagcag ctgacacagg acacagcaat	1260
caggtcagcc aaaattaccc tatagtgcag aacatccagg ggcaaatggg acatcaggcc	1320
atatcaccta gaactttaaa tgcattgggt aaagtagtag aagagaaggc tttcagccca	1380
gaagtgatac ccatgttttc agcattatca gaaggagcca cccacaaga tttaaacc	1440

atgctaaaca cagtgggggg acatcaagca gccatgcaaa tgttaaaaga gaccatcaat	1500
gaggaagctg cagaatggga tagagtgcac ccagtgcacg cagggcctat tgcaccaggc	1560
cagatgagag aaccaagggg aagtgcacata gcaggaacta ctagtaccct tcaggaacaa	1620
ataggatgga tgacacataa tccacctatc ccagtaggag aaatctataa aaggtggata	1680
atcctgggat taaataaaat agtaagaatg tatagcccta ccagcattct ggacataaga	1740
caaggaccaa aggaaccctt tagagactat gtagaccgat tctataaaac tctaagagcc	1800
gagcaagctt cacaagaggt aaaaaattgg atgacagaaa ccttgttggt ccaaaatgcg	1860
aaccagatt gtaagactat tttaaaagca ttgggaccag gagcgacact agaagaaatg	1920
atgacagcat gtcaggaggt ggggcatcac catcaccatc actga	1965

<210> 19

<211> 919

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223>Oligonucleótido sintético

<400> 19

ES 2 685 823 T3

Ala	Thr	Gly	Ala	Thr	Gly	Thr	Cys	Cys	Thr	Cys	Thr	Gly	Cys	Thr	Cys	1	5	10	15
Ala	Gly	Thr	Thr	Cys	Cys	Thr	Thr	Gly	Gly	Thr	Cys	Thr	Cys	Cys	Thr	20	25	30	
Gly	Thr	Thr	Gly	Cys	Thr	Cys	Thr	Gly	Thr	Thr	Thr	Thr	Cys	Ala	Ala	35	40	45	
Gly	Gly	Thr	Ala	Cys	Cys	Ala	Gly	Ala	Thr	Gly	Thr	Gly	Ala	Thr	Ala	50	55	60	
Thr	Cys	Cys	Ala	Gly	Ala	Thr	Gly	Ala	Cys	Ala	Cys	Ala	Gly	Ala	Cys	65	70	75	80
Thr	Ala	Cys	Ala	Thr	Cys	Cys	Thr	Cys	Cys	Cys	Thr	Gly	Thr	Cys	Thr	85	90	95	
Gly	Cys	Cys	Thr	Cys	Thr	Cys	Thr	Ala	Gly	Gly	Ala	Gly	Ala	Cys	Ala	100	105	110	
Gly	Ala	Gly	Thr	Cys	Ala	Cys	Cys	Ala	Thr	Cys	Ala	Gly	Thr	Thr	Gly	115	120	125	
Cys	Ala	Gly	Thr	Gly	Cys	Ala	Ala	Gly	Thr	Cys	Ala	Gly	Gly	Gly	Cys	130	135	140	

ES 2 685 823 T3

Ala Thr Thr Ala Gly Cys Ala Ala Thr Thr Ala Thr Thr Thr Ala Ala
145 150 155 160

Ala Cys Thr Gly Gly Thr Ala Thr Cys Ala Gly Cys Ala Gly Ala Ala
165 170 175

Ala Cys Cys Ala Gly Ala Thr Gly Gly Ala Ala Cys Thr Gly Thr Thr
180 185 190

Ala Ala Ala Cys Thr Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys Thr Ala Thr Thr
195 200 205

Ala Cys Ala Cys Ala Thr Cys Ala Ala Thr Thr Thr Thr Ala Cys Ala
210 215 220

Cys Thr Cys Ala Gly Gly Ala Gly Thr Cys Cys Cys Ala Thr Cys Ala
225 230 235 240

Ala Gly Gly Thr Thr Cys Ala Gly Thr Gly Gly Cys Ala Gly Thr Gly
245 250 255

Gly Gly Thr Cys Thr Gly Gly Gly Ala Cys Ala Gly Ala Thr Thr Ala
260 265 270

Thr Thr Cys Thr Cys Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr Cys Gly Gly Cys
275 280 285

Ala Ala Cys Cys Thr Gly Gly Ala Ala Cys Cys Thr Gly Ala Ala Gly
290 295 300

Ala Thr Ala Thr Thr Gly Cys Cys Ala Cys Thr Thr Ala Cys Thr Ala
305 310 315 320

Thr Thr Gly Thr Cys Ala Gly Cys Ala Gly Thr Thr Thr Ala Ala Thr
325 330 335

Ala Ala Gly Cys Thr Thr Cys Cys Thr Cys Cys Gly Ala Cys Gly Thr
340 345 350

Thr Cys Gly Gly Thr Gly Gly Ala Gly Gly Cys Ala Cys Cys Ala Ala
355 360 365

Ala Cys Thr Cys Gly Ala Gly Ala Thr Cys Ala Ala Ala Cys Gly Ala
370 375 380

Ala Cys Thr Gly Thr Gly Gly Cys Thr Gly Cys Ala Cys Cys Ala Thr

ES 2 685 823 T3

385					390						395					400
Cys	Thr	Gly	Thr	Cys	Thr	Thr	Cys	Ala	Thr	Cys	Thr	Thr	Cys	Cys	Cys	
				405					410					415		
Gly	Cys	Cys	Ala	Thr	Cys	Thr	Gly	Ala	Thr	Gly	Ala	Gly	Cys	Ala	Gly	
			420					425					430			
Thr	Thr	Gly	Ala	Ala	Ala	Thr	Cys	Thr	Gly	Gly	Ala	Ala	Cys	Thr	Gly	
		435					440					445				
Cys	Cys	Thr	Cys	Thr	Gly	Thr	Thr	Gly	Thr	Gly	Thr	Gly	Cys	Cys	Thr	
	450					455					460					
Gly	Cys	Thr	Gly	Ala	Ala	Thr	Ala	Ala	Cys	Thr	Thr	Cys	Thr	Ala	Thr	
465					470					475					480	
Cys	Cys	Cys	Ala	Gly	Ala	Gly	Ala	Gly	Gly	Cys	Cys	Ala	Ala	Ala	Gly	
				485					490					495		
Thr	Ala	Cys	Ala	Gly	Thr	Gly	Gly	Ala	Ala	Gly	Gly	Thr	Gly	Gly	Ala	
			500					505					510			
Thr	Ala	Ala	Cys	Gly	Cys	Cys	Cys	Thr	Cys	Cys	Ala	Ala	Thr	Cys	Gly	
		515					520					525				
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Cys	Thr	Cys	Cys	Cys	Ala	Gly	Gly	Ala	Gly	Ala	
	530					535					540					
Gly	Thr	Gly	Thr	Cys	Ala	Cys	Ala	Gly	Ala	Gly	Cys	Ala	Gly	Gly	Ala	
545					550					555					560	
Cys	Ala	Gly	Cys	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Cys	Ala	Gly	Cys	Ala	Cys	Cys	
				565					570					575		
Thr	Ala	Cys	Ala	Gly	Cys	Cys	Thr	Cys	Ala	Gly	Cys	Ala	Gly	Cys	Ala	
			580					585					590			
Cys	Cys	Cys	Thr	Gly	Ala	Cys	Gly	Cys	Thr	Gly	Ala	Gly	Cys	Ala	Ala	
		595					600					605				
Ala	Gly	Cys	Ala	Gly	Ala	Cys	Thr	Ala	Cys	Gly	Ala	Gly	Ala	Ala	Ala	
	610					615					620					
Cys	Ala	Cys	Ala	Ala	Ala	Gly	Thr	Cys	Thr	Ala	Thr	Gly	Cys	Cys	Thr	
625					630					635					640	

ES 2 685 823 T3

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

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
900 905 910

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
915

<210> 20
<211> 1852
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Construcción sintética

<400> 20

Ala Thr Gly Ala Ala Cys Thr Thr Gly Gly Gly Gly Cys Thr Cys Ala
1 5 10 15

Gly Cys Thr Thr Gly Ala Thr Thr Thr Thr Cys Cys Thr Thr Gly Thr
20 25 30

Cys Cys Thr Thr Gly Thr Thr Thr Thr Ala Ala Ala Ala Gly Gly Thr
35 40 45

Gly Thr Cys Cys Ala Gly Thr Gly Thr Gly Ala Ala Gly Thr Gly Ala
50 55 60

Ala Gly Cys Thr Gly Gly Thr Gly Gly Ala Gly Thr Cys Thr Gly Gly
65 70 75 80

Gly Gly Gly Ala Gly Gly Cys Thr Thr Ala Gly Thr Gly Cys Ala Gly
85 90 95

Cys Cys Thr Gly Gly Ala Gly Gly Gly Thr Cys Cys Cys Thr Gly Ala
100 105 110

Ala Ala Cys Thr Cys Thr Cys Cys Thr Gly Thr Gly Cys Ala Ala Cys
115 120 125

Cys Thr Cys Thr Gly Gly Ala Thr Thr Cys Ala Cys Thr Thr Thr Cys
130 135 140

Ala Gly Thr Gly Ala Cys Thr Ala Thr Thr Ala Cys Ala Thr Gly Thr
145 150 155 160

Ala Thr Thr Gly Gly Gly Thr Thr Cys Gly Cys Cys Ala Gly Ala Cys
165 170 175

ES 2 685 823 T3

Thr Cys Cys Ala Gly Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Gly Cys Thr Gly
 180 185 190
 Gly Ala Gly Thr Gly Gly Gly Thr Cys Gly Cys Ala Thr Ala Cys Ala
 195 200 205
 Thr Thr Ala Ala Thr Thr Cys Thr Gly Gly Thr Gly Gly Thr Gly Gly
 210 215 220
 Thr Ala Gly Cys Ala Cys Cys Thr Ala Thr Thr Ala Thr Cys Cys Ala
 225 230 235 240
 Gly Ala Cys Ala Cys Thr Gly Thr Ala Ala Ala Gly Gly Gly Cys Cys
 245 250 255
 Gly Ala Thr Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr Cys Thr Cys Cys Ala Gly
 260 265 270
 Ala Gly Ala Cys Ala Ala Thr Gly Cys Cys Ala Ala Gly Ala Ala Cys
 275 280 285
 Ala Cys Cys Cys Thr Gly Thr Ala Cys Cys Thr Gly Cys Ala Ala Ala
 290 295 300
 Thr Gly Ala Gly Cys Cys Gly Gly Cys Thr Gly Ala Ala Gly Thr Cys
 305 310 315 320
 Thr Gly Ala Gly Gly Ala Cys Ala Cys Ala Gly Cys Cys Ala Thr Gly
 325 330 335
 Thr Ala Thr Thr Ala Cys Thr Gly Thr Gly Cys Ala Ala Gly Ala Cys
 340 345 350
 Gly Gly Gly Gly Gly Thr Thr Ala Cys Cys Gly Thr Thr Cys Cys Ala
 355 360 365
 Thr Gly Cys Thr Ala Thr Gly Gly Ala Cys Thr Ala Thr Thr Gly Gly
 370 375 380
 Gly Gly Thr Cys Ala Ala Gly Gly Ala Ala Cys Cys Thr Cys Ala Gly
 385 390 395 400
 Thr Cys Ala Cys Cys Gly Thr Cys Thr Cys Cys Thr Cys Ala Gly Cys
 405 410 415
 Cys Ala Ala Ala Ala Cys Gly Ala Ala Gly Gly Gly Cys Cys Cys Ala
 420 425 430

ES 2 685 823 T3

Thr Cys Cys Gly Thr Cys Thr Thr Cys Cys Cys Cys Cys Thr Gly Gly
 435 440 445
 Cys Gly Cys Cys Cys Thr Gly Cys Thr Cys Cys Ala Gly Gly Ala Gly
 450 455 460
 Cys Ala Cys Cys Thr Cys Cys Gly Ala Gly Ala Gly Cys Ala Cys Ala
 465 470 475 480
 Gly Cys Cys Gly Cys Cys Cys Thr Gly Gly Gly Cys Thr Gly Cys Cys
 485 490 495
 Thr Gly Gly Thr Cys Ala Ala Gly Gly Ala Cys Thr Ala Cys Thr Thr
 500 505 510
 Cys Cys Cys Cys Gly Ala Ala Cys Cys Gly Gly Thr Gly Ala Cys Gly
 515 520 525
 Gly Thr Gly Thr Cys Gly Thr Gly Gly Ala Ala Cys Thr Cys Ala Gly
 530 535 540
 Gly Cys Gly Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Ala Gly Cys Gly Gly
 545 550 555 560
 Cys Gly Thr Gly Cys Ala Cys Ala Cys Cys Thr Thr Cys Cys Cys Gly
 565 570 575
 Gly Cys Thr Gly Thr Cys Cys Thr Ala Cys Ala Gly Thr Cys Cys Thr
 580 585 590
 Cys Ala Gly Gly Ala Cys Thr Cys Thr Ala Cys Thr Cys Cys Cys Thr
 595 600 605
 Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Gly Thr Gly Gly Thr Gly Ala Cys Cys
 610 615 620
 Gly Thr Gly Cys Cys Cys Thr Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Thr
 625 630 635 640
 Thr Gly Gly Gly Cys Ala Cys Gly Ala Ala Gly Ala Cys Cys Thr Ala
 645 650 655
 Cys Ala Cys Cys Thr Gly Cys Ala Ala Cys Gly Thr Ala Gly Ala Thr
 660 665 670
 Cys Ala Cys Ala Ala Gly Cys Cys Cys Ala Gly Cys Ala Ala Cys Ala
 675 680 685

Cys Cys Ala Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala Cys Ala Ala Gly Ala Gly
 690 695 700
 Ala Gly Thr Thr Gly Ala Gly Thr Cys Cys Ala Ala Ala Thr Ala Thr
 705 710 715 720
 Gly Gly Thr Cys Cys Cys Cys Cys Ala Thr Gly Cys Cys Cys Ala Cys
 725 730 735
 Cys Cys Thr Gly Cys Cys Cys Ala Gly Cys Ala Cys Cys Thr Gly Ala
 740 745 750
 Gly Thr Thr Cys Gly Ala Ala Gly Gly Gly Gly Gly Ala Cys Cys Ala
 755 760 765
 Thr Cys Ala Gly Thr Cys Thr Thr Cys Cys Thr Gly Thr Thr Cys Cys
 770 775 780
 Cys Cys Cys Cys Ala Ala Ala Ala Cys Cys Cys Ala Ala Gly Gly Ala
 785 790 795 800
 Cys Ala Cys Thr Cys Thr Cys Ala Thr Gly Ala Thr Cys Thr Cys Cys
 805 810 815
 Cys Gly Gly Ala Cys Cys Cys Cys Thr Gly Ala Gly Gly Thr Cys Ala
 820 825 830
 Cys Gly Thr Gly Cys Gly Thr Gly Gly Thr Gly Gly Thr Gly Gly Ala
 835 840 845
 Cys Gly Thr Gly Ala Gly Cys Cys Ala Gly Gly Ala Ala Gly Ala Cys
 850 855 860
 Cys Cys Cys Gly Ala Gly Gly Thr Cys Cys Ala Gly Thr Thr Cys Ala
 865 870 875 880
 Ala Cys Thr Gly Gly Thr Ala Cys Gly Thr Gly Gly Ala Thr Gly Gly
 885 890 895
 Cys Gly Thr Gly Gly Ala Gly Gly Thr Gly Cys Ala Thr Ala Ala Thr
 900 905 910
 Gly Cys Cys Ala Ala Gly Ala Cys Ala Ala Ala Gly Cys Cys Gly Cys
 915 920 925
 Gly Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Cys Ala Gly Thr Thr Cys Ala Ala

930	935	940
Cys Ala Gly Cys Ala Cys Gly Thr Ala Cys Cys Gly Thr Gly Thr Gly 945 950 955 960		
Gly Thr Cys Ala Gly Cys Gly Thr Cys Cys Thr Cys Ala Cys Cys Gly 965 970 975		
Thr Cys Cys Thr Gly Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Ala Cys Thr Gly 980 985 990		
Gly Cys Thr Gly Ala Ala Cys Gly Gly Cys Ala Ala Gly Gly Ala Gly 995 1000 1005		
Thr Ala Cys Ala Ala Gly Thr Gly Cys Ala Ala Gly Gly Thr Cys 1010 1015 1020		
Thr Cys Cys Ala Ala Cys Ala Ala Ala Gly Gly Cys Cys Thr Cys 1025 1030 1035		
Cys Cys Gly Thr Cys Cys Thr Cys Cys Ala Thr Cys Gly Ala Gly 1040 1045 1050		
Ala Ala Ala Ala Cys Cys Ala Thr Cys Thr Cys Cys Ala Ala Ala 1055 1060 1065		
Gly Cys Cys Ala Ala Ala Gly Gly Gly Cys Ala Gly Cys Cys Cys 1070 1075 1080		
Cys Gly Ala Gly Ala Gly Cys Cys Ala Cys Ala Gly Gly Thr Gly 1085 1090 1095		
Thr Ala Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Cys Cys Cys Cys Cys Ala 1100 1105 1110		
Thr Cys Cys Cys Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Thr Gly 1115 1120 1125		
Ala Cys Cys Ala Ala Gly Ala Ala Cys Cys Ala Gly Gly Thr Cys 1130 1135 1140		
Ala Gly Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Thr Gly Cys Cys Thr Gly 1145 1150 1155		
Gly Thr Cys Ala Ala Ala Gly Gly Cys Cys Thr Thr Cys Thr Ala Cys 1160 1165 1170		

Cys 1175	Cys	Cys	Ala	Gly	Cys	Gly 1180	Ala	Cys	Ala	Thr	Cys 1185	Gly	Cys	Cys
Gly 1190	Thr	Gly	Gly	Ala	Gly	Thr 1195	Gly	Gly	Gly	Ala	Gly 1200	Ala	Gly	Cys
Ala 1205	Ala	Thr	Gly	Gly	Gly	Cys 1210	Ala	Gly	Cys	Cys	Gly 1215	Gly	Ala	Gly
Ala 1220	Ala	Cys	Ala	Ala	Cys	Thr 1225	Ala	Cys	Ala	Ala	Gly 1230	Ala	Cys	Cys
Ala 1235	Cys	Gly	Cys	Cys	Thr	Cys 1240	Cys	Cys	Gly	Thr	Gly 1245	Cys	Thr	Gly
Gly 1250	Ala	Cys	Thr	Cys	Cys	Gly 1255	Ala	Cys	Gly	Gly	Cys 1260	Thr	Cys	Cys
Thr 1265	Thr	Cys	Thr	Thr	Cys	Cys 1270	Thr	Cys	Thr	Ala	Cys 1275	Ala	Gly	Cys
Ala 1280	Gly	Gly	Cys	Thr	Ala	Ala 1285	Cys	Cys	Gly	Thr	Gly 1290	Gly	Ala	Cys
Ala 1295	Ala	Gly	Ala	Gly	Cys	Ala 1300	Gly	Gly	Thr	Gly	Gly 1305	Cys	Ala	Gly
Gly 1310	Ala	Gly	Gly	Gly	Gly	Ala 1315	Ala	Thr	Gly	Thr	Cys 1320	Thr	Thr	Cys
Thr 1325	Cys	Ala	Thr	Gly	Cys	Thr 1330	Cys	Cys	Gly	Thr	Gly 1335	Ala	Thr	Gly
Cys 1340	Ala	Thr	Gly	Ala	Gly	Gly 1345	Cys	Thr	Cys	Thr	Gly 1350	Cys	Ala	Cys
Ala 1355	Ala	Cys	Cys	Ala	Cys	Thr 1360	Ala	Cys	Ala	Cys	Ala 1365	Cys	Ala	Gly
Ala 1370	Ala	Gly	Ala	Gly	Cys	Cys 1375	Thr	Cys	Thr	Cys	Cys 1380	Cys	Thr	Gly
Thr 1385	Cys	Thr	Cys	Thr	Gly	Gly 1390	Gly	Thr	Ala	Ala	Ala 1395	Gly	Cys	Thr
Ala 1400	Gly	Cys	Thr	Gly	Ala	Glu 1405	Val	Lys	Leu	Val	Glu 1410	Ser	Gly	Gly

Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Thr
1415						1420					1425			
Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asp	Tyr	Tyr	Met	Tyr	Trp	Val	Arg	Gln
1430						1435					1440			
Thr	Pro	Glu	Lys	Arg	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Tyr	Ile	Asn	Ser	Gly
1445						1450					1455			
Gly	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Thr	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr
1460						1465					1470			
Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Ser
1475						1480					1485			
Arg	Leu	Lys	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Arg
1490						1495					1500			
Gly	Leu	Pro	Phe	His	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser
1505						1510					1515			
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro
1520						1525					1530			
Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu
1535						1540					1545			
Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser
1550						1555					1560			
Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
1565						1570					1575			
Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr
1580						1585					1590			
Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val
1595						1600					1605			
Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser
1610						1615					1620			
Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Glu
1625						1630					1635			
Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr
1640						1645					1650			

Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp
	1655					1660					1665			
Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
	1670					1675					1680			
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln
	1685					1690					1695			
Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His
	1700					1705					1710			
Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
	1715					1720					1725			
Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys
	1730					1735					1740			
Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln
	1745					1750					1755			
Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys
	1760					1765					1770			
Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly
	1775					1780					1785			
Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser
	1790					1795					1800			
Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser
	1805					1810					1815			
Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu
	1820					1825					1830			
Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu
	1835					1840					1845			
Gly	Lys	Ala	Ser											
	1850													

<210> 21
 <211> 782
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Construcción sintética

<400> 21

ES 2 685 823 T3

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

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

ES 2 685 823 T3

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

Asn Thr Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly Ala Ile Asn Ser Ser Leu Pro
740 745 750

Tyr Gln Asn Ile His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys Leu Lys Tyr Val
755 760 765

Arg Ser Ala Lys Leu Arg Met Val His His His His His His
770 775 780

<210> 22

<211> 523

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 22

ES 2 685 823 T3

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

ES 2 685 823 T3

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

ES 2 685 823 T3

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Ala Ser
435 440 445

Asn Ser Pro Gln Asn Glu Val Leu Tyr Gly Asp Val Asn Asp Asp Gly
450 455 460

Lys Val Asn Ser Thr Asp Leu Thr Leu Leu Lys Arg Tyr Val Leu Lys
465 470 475 480

Ala Val Ser Thr Leu Pro Ser Ser Lys Ala Glu Lys Asn Ala Asp Val
485 490 495

Asn Arg Asp Gly Arg Val Asp Ser Ser Asp Val Thr Ile Leu Ser Arg
500 505 510

Tyr Leu Ile Arg Val Ile Glu Lys Leu Pro Ile
515 520

<210> 23

<211> 430

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Construcción sintética

<400> 23

ES 2 685 823 T3

Met Asp Leu Asp Ala Val Arg Ile Lys Val Asp Thr Val Asn Ala Lys
1 5 10 15

Pro Gly Asp Thr Val Asn Ile Pro Val Arg Phe Ser Gly Ile Pro Ser
20 25 30

Lys Gly Ile Ala Asn Cys Asp Phe Val Tyr Ser Tyr Asp Pro Asn Val
35 40 45

Leu Glu Ile Ile Glu Ile Lys Pro Gly Glu Leu Ile Val Asp Pro Asn
50 55 60

Pro Thr Lys Ser Phe Asp Thr Ala Val Tyr Pro Asp Arg Lys Met Ile
65 70 75 80

Val Phe Leu Phe Ala Glu Asp Ser Gly Thr Gly Ala Tyr Ala Ile Thr
85 90 95

Lys Asp Gly Val Phe Ala Thr Ile Val Ala Lys Val Lys Glu Gly Ala

ES 2 685 823 T3

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

ES 2 685 823 T3

Ser Thr Thr Ala Lys Ala Met Glu Gln Met Ala Gly Ser Ser Glu Gln
355 360 365

Ala Ala Glu Ala Met Asp Ile Ala Ser Gln Ala Arg Gln Met Val Gln
370 375 380

Ala Met Arg Thr Ile Gly Thr His Pro Ser Ser Ser Ala Gly Leu Lys
385 390 395 400

Asp Asp Leu Leu Glu Asn Leu Gln Ala Tyr Gln Lys Arg Met Gly Val
405 410 415

Gln Met Gln Arg Phe Lys Leu Glu His His His His His His
420 425 430

<210> 24

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 24

ES 2 685 823 T3

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1      5      10      15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
      20      25      30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
      35      40      45

Tyr Tyr Thr Ser Ile Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
      50      55      60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Gly Asn Leu Glu Pro
65      70      75      80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Lys Leu Pro Pro
      85      90      95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
      100      105      110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
      115      120      125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
      130      135      140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145      150      155      160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
      165      170      175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
      180      185      190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
      195      200      205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
      210

```

<210> 25
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 685 823 T3

<220>

<223> Construcción sintética

5

<400> 25

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

His Tyr Thr Ser Ile Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Phe Asn Lys Leu Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 26

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

<220>
 <223> Construcción sintética

<400> 26

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1      5      10      15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
      20      25      30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
      35      40      45

His Tyr Thr Ser Ile Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
      50      55      60

Ser Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu
65      70      75      80

Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Phe Asn Lys Leu Pro Pro Thr
      85      90      95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
      100      105      110
    
```

ES 2 685 823 T3

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 27

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 27

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

His Tyr Thr Ser Ile Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Phe Asn Lys Pro Pro Pro
85 90 95

ES 2 685 823 T3

Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	
			100					105					110			
Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	
		115					120					125				
Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	
	130					135					140					
Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	
145					150					155					160	
Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	
			165						170					175		
Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	
			180					185					190			
Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	
		195					200					205				
Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys											
			210													

<210> 28

<211> 214

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Construcción sintética

<400> 28

ES 2 685 823 T3

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Thr Ser Leu Gly
1           5           10           15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
          20           25           30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
          35           40           45

His Tyr Thr Ser Ile Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
          50           55           60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65           70           75           80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Phe Asn Lys Leu Pro Pro
          85           90           95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
          100          105          110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
          115          120          125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
          130          135          140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145          150          155          160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
          165          170          175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
          180          185          190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
          195          200          205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
          210

```

<210> 29

<211> 448

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 685 823 T3

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 29

5

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Asn Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

ES 2 685 823 T3

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

ES 2 685 823 T3

				325						330					335
Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro
			340					345					350		
Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val
		355					360					365			
Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly
	370					375					380				
Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp
385					390					395					400
Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp
				405					410					415	
Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His
			420					425					430		
Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys	Ala	Ser
		435					440					445			

<210> 30

<211> 448

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Construcción sintética

<400> 30

ES 2 685 823 T3

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

ES 2 685 823 T3

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

ES 2 685 823 T3

340	345	350
Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val		
355	360	365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
370	375	380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
385	390	395
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
405	410	415
Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His		
420	425	430
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Ala Ser		
435	440	445

<210> 31
 <211> 1100
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Construcción sintética
 <400> 31

ES 2 685 823 T3

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Asn Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Arg Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Gly Leu Pro Phe His Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

ES 2 685 823 T3

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

ES 2 685 823 T3

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

ES 2 685 823 T3

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

Ser Asn Gln Val Ser Gln Asn Tyr Pro Ile Val Gln Asn Ile Gln Gly
 865 870 875 880

Gln Met Val His Gln Ala Ile Ser Pro Arg Thr Leu Asn Ala Trp Val
 885 890 895

Lys Val Val Glu Glu Lys Ala Phe Ser Pro Glu Val Ile Pro Met Phe
 900 905 910

Ser Ala Leu Ser Glu Gly Ala Thr Pro Gln Asp Leu Asn Thr Met Leu
 915 920 925

Asn Thr Val Gly Gly His Gln Ala Ala Met Gln Met Leu Lys Glu Thr
 930 935 940

Ile Asn Glu Glu Ala Ala Glu Trp Asp Arg Val His Pro Val His Ala
 945 950 955 960

Gly Pro Ile Ala Pro Gly Gln Met Arg Glu Pro Arg Gly Ser Asp Ile
 965 970 975

Ala Gly Thr Thr Ser Thr Leu Gln Glu Gln Ile Gly Trp Met Thr His
 980 985 990

Asn Pro Pro Ile Pro Val Gly Glu Ile Tyr Lys Arg Trp Ile Ile Leu
 995 1000 1005

Gly Leu Asn Lys Ile Val Arg Met Tyr Ser Pro Thr Ser Ile Leu
 1010 1015 1020

Asp Ile Arg Gln Gly Pro Lys Glu Pro Phe Arg Asp Tyr Val Asp
 1025 1030 1035

Arg Phe Tyr Lys Thr Leu Arg Ala Glu Gln Ala Ser Gln Glu Val
 1040 1045 1050

Lys Asn Trp Met Thr Glu Thr Leu Leu Val Gln Asn Ala Asn Pro
 1055 1060 1065

Asp Cys Lys Thr Ile Leu Lys Ala Leu Gly Pro Gly Ala Thr Leu
 1070 1075 1080

Glu Glu Met Met Thr Ala Cys Gln Gly Val Gly His His His His
 1085 1090 1095

His His
 1100

<210> 32
 <211> 475
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Construcción sintética

<400> 32

10

```

Met Asp Leu Asp Ala Val Arg Ile Lys Val Asp Thr Val Asn Ala Lys
1          5          10          15

Pro Gly Asp Thr Val Asn Ile Pro Val Arg Phe Ser Gly Ile Pro Ser
          20          25          30

Lys Gly Ile Ala Asn Cys Asp Phe Val Tyr Ser Tyr Asp Pro Asn Val
          35          40          45

Leu Glu Ile Ile Glu Ile Lys Pro Gly Glu Leu Ile Val Asp Pro Asn
50          55          60

Pro Thr Lys Ser Phe Asp Thr Ala Val Tyr Pro Asp Arg Lys Met Ile
65          70          75          80

Val Phe Leu Phe Ala Glu Asp Ser Gly Thr Gly Ala Tyr Ala Ile Thr
          85          90          95

Lys Asp Gly Val Phe Ala Thr Ile Val Ala Lys Val Lys Glu Gly Ala
          100          105          110

Pro Asn Gly Leu Ser Val Ile Lys Phe Val Glu Val Gly Gly Phe Ala
          115          120          125

Asn Asn Asp Leu Val Glu Gln Lys Thr Gln Phe Phe Asp Gly Gly Val
          130          135          140

Asn Val Gly Asp Thr Thr Glu Pro Ala Thr Pro Thr Thr Pro Val Thr
145          150          155          160

Thr Pro Thr Thr Thr Asp Asp Leu Asp Ala Ala Ser Leu Glu Met Glu
          165          170          175

His Gln Leu Leu Cys Cys Glu Val Glu Thr Ile Arg Arg Ala Tyr Pro
          180          185          190

Asp Ala Asn Leu Leu Asn Asp Arg Val Leu Arg Ala Met Leu Lys Ala
          195          200          205

```

ES 2 685 823 T3

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

Arg	Asp	Val	Asp	Ile	His	His	His	His	His	His
465					470					475

REIVINDICACIONES

- 5
1. Un anticuerpo anti-CD40 humano que comprende una secuencia de cadena ligera de la SEQ ID NO: 24, 25, 26, 27 o 28 y una secuencia de cadena pesada de la SEQ ID NO: 29 o 30.
 2. Una proteína de fusión que comprende el anticuerpo de la reivindicación 1.

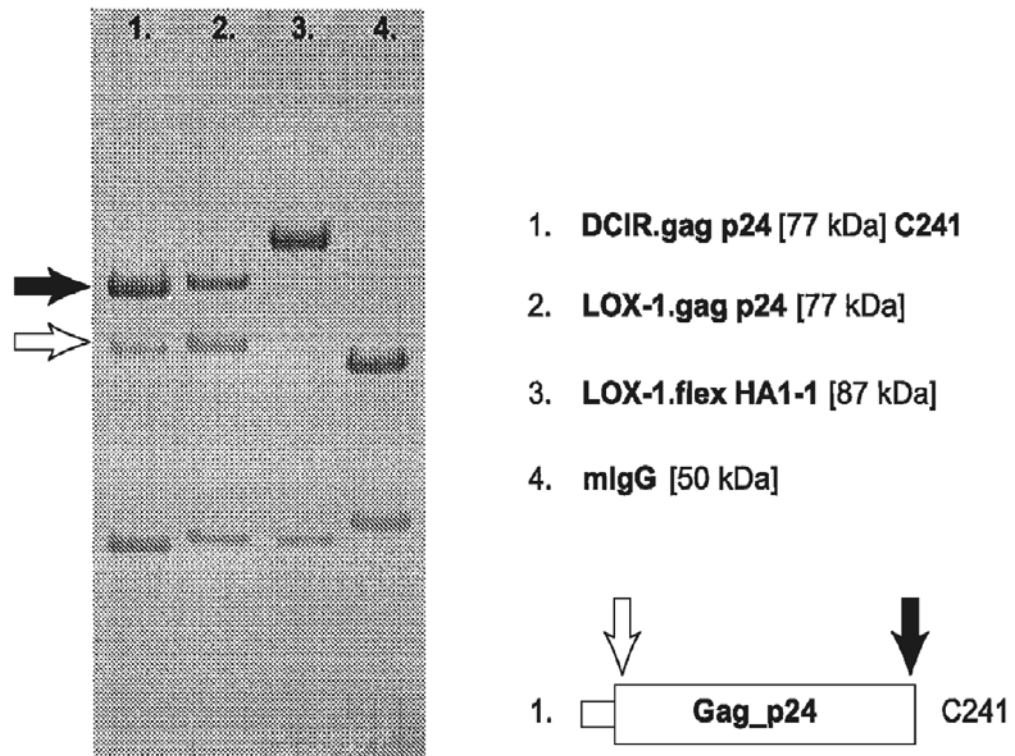


FIG. 1

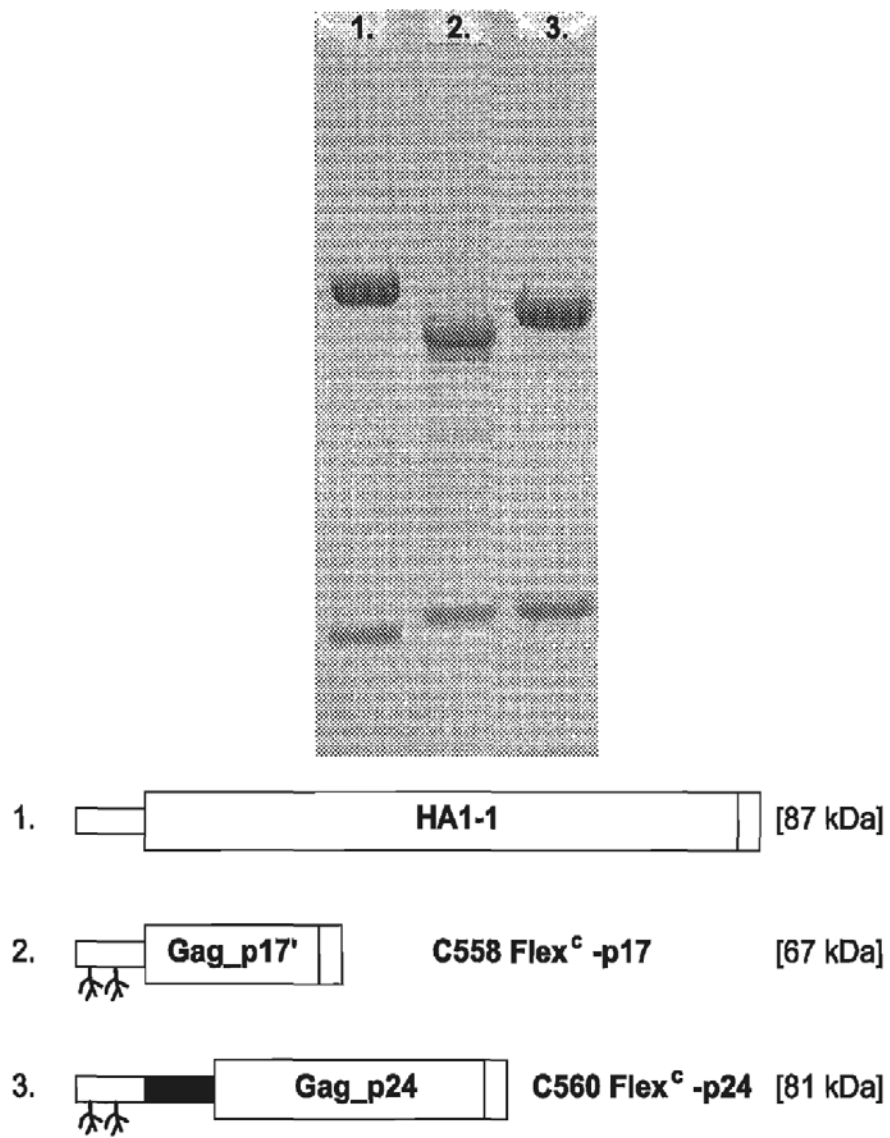


FIG. 2

FIG. 3A

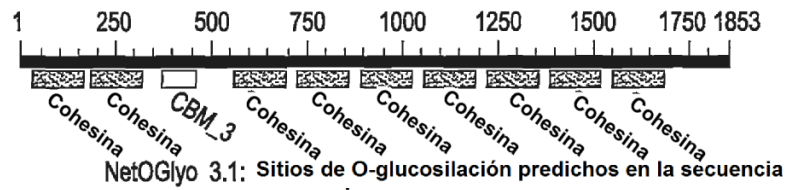


FIG. 3B

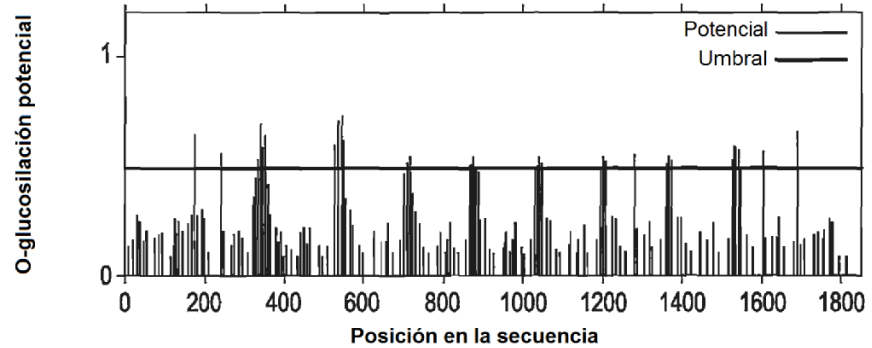


FIG. 3C

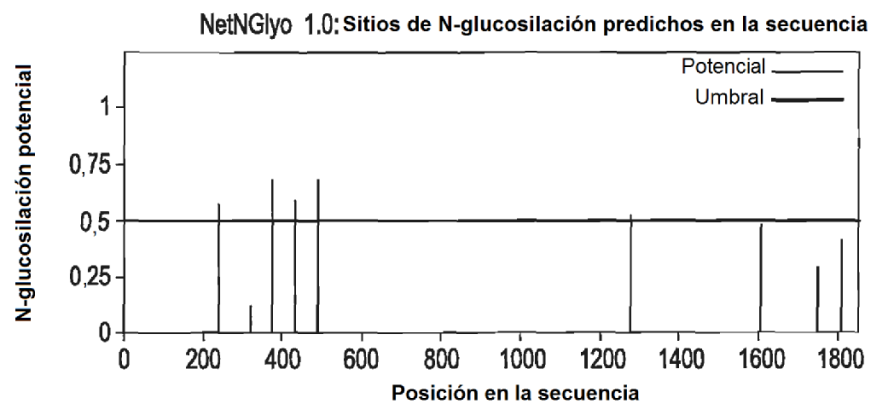
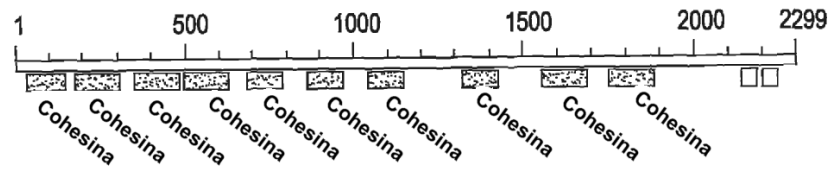
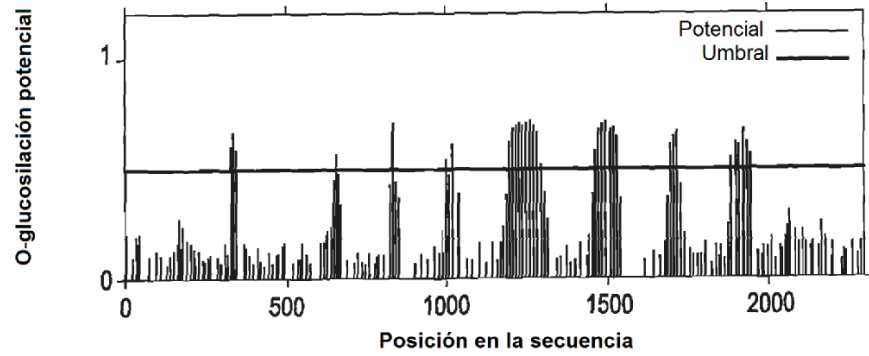


FIG. 4A



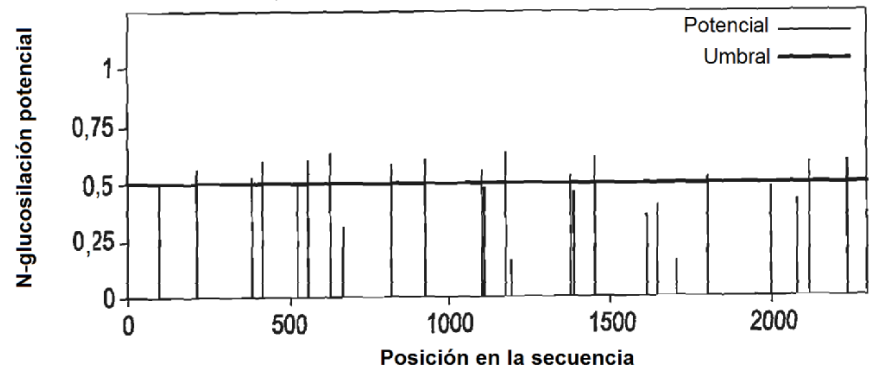
NetOGlyco 3.1: Sitios de O-glucosilación predichos en la secuencia

FIG. 4B



NetNGlyco 1.0: Sitios de N-glucosilación predichos en la secuencia

FIG. 4C



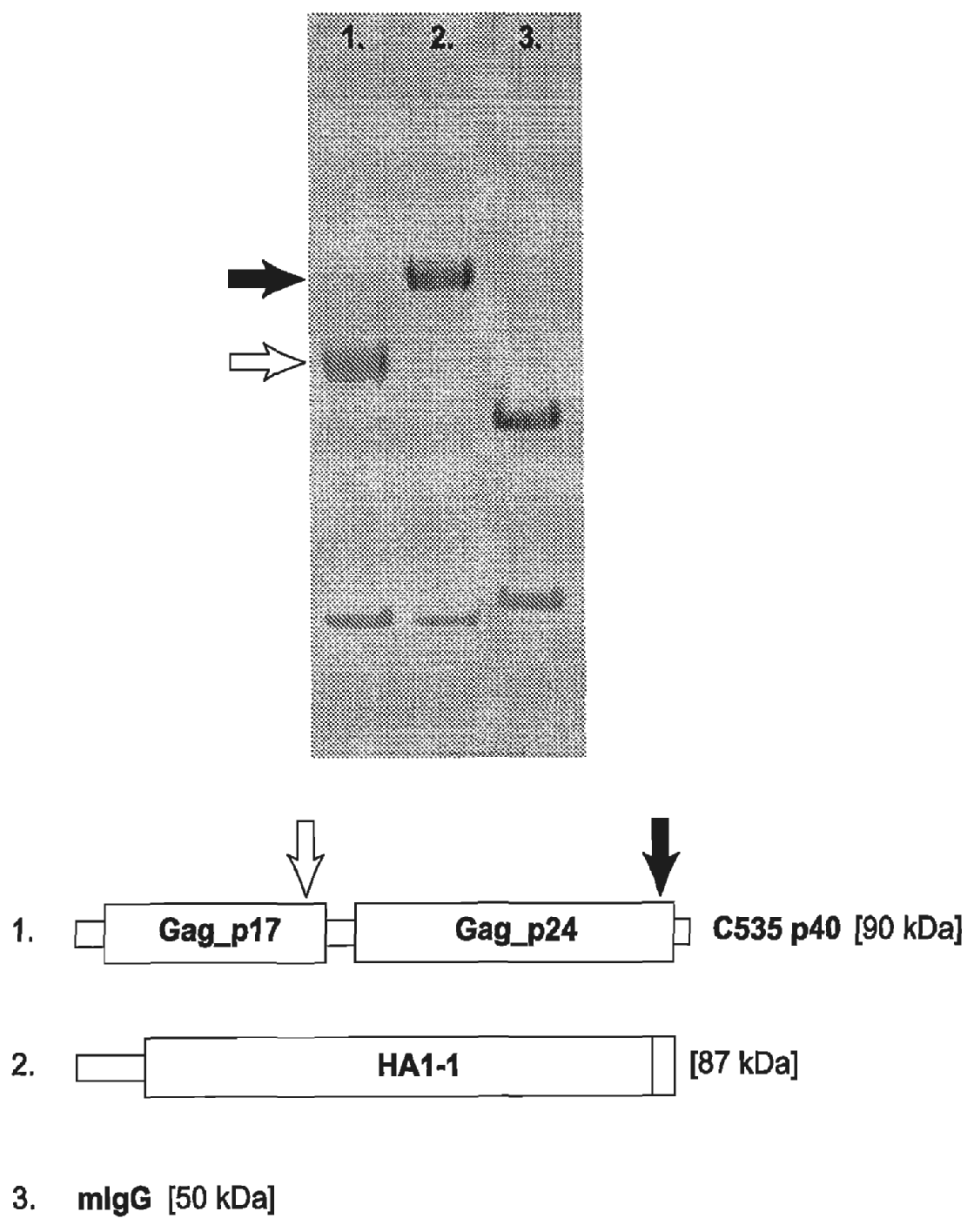


FIG. 5

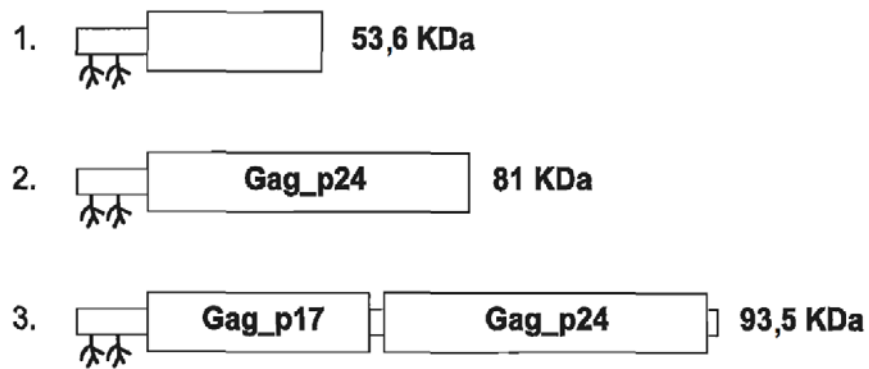
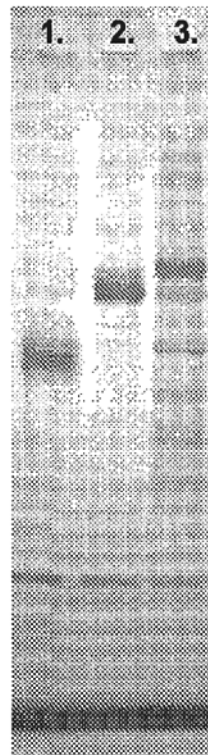
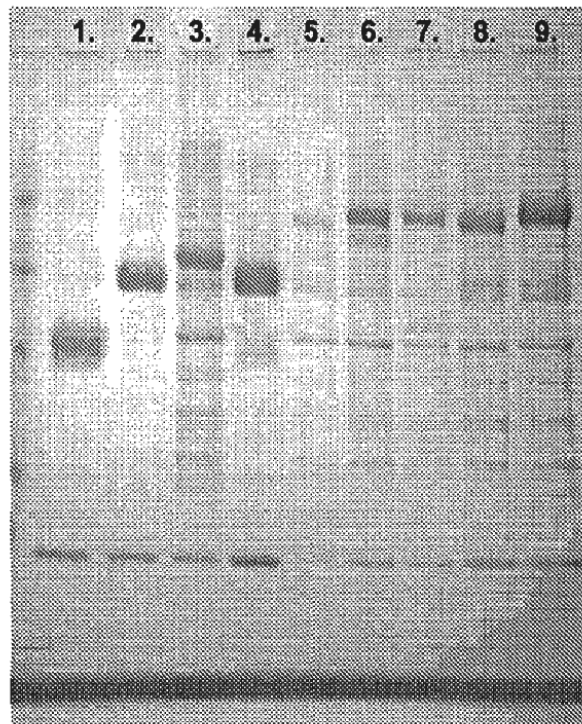


FIG. 6



1.  **53,6 KDa**
2.  **Gag_p24** **81 KDa**
3.  **Gag_p17** **Gag_p24** **93,5 KDa**
4.  **Gag_p24** **76,4 KDa**
5.  **Gag_p17** **Gag_p24** **Nef** **117 KDa**
6.  **Gag_p17** **Gag_p24** **Nef** **119 KDa**
7.  **Gag_p17** **Nef** **Gag_p24** **119,7 KDa**
8.  **Gag_p17** **Nef** **Gag_p24** **119,7 KDa**
9.  **Gag_p17** **Nef** **Gag_p24** **122,3 KDa**

FIG. 7

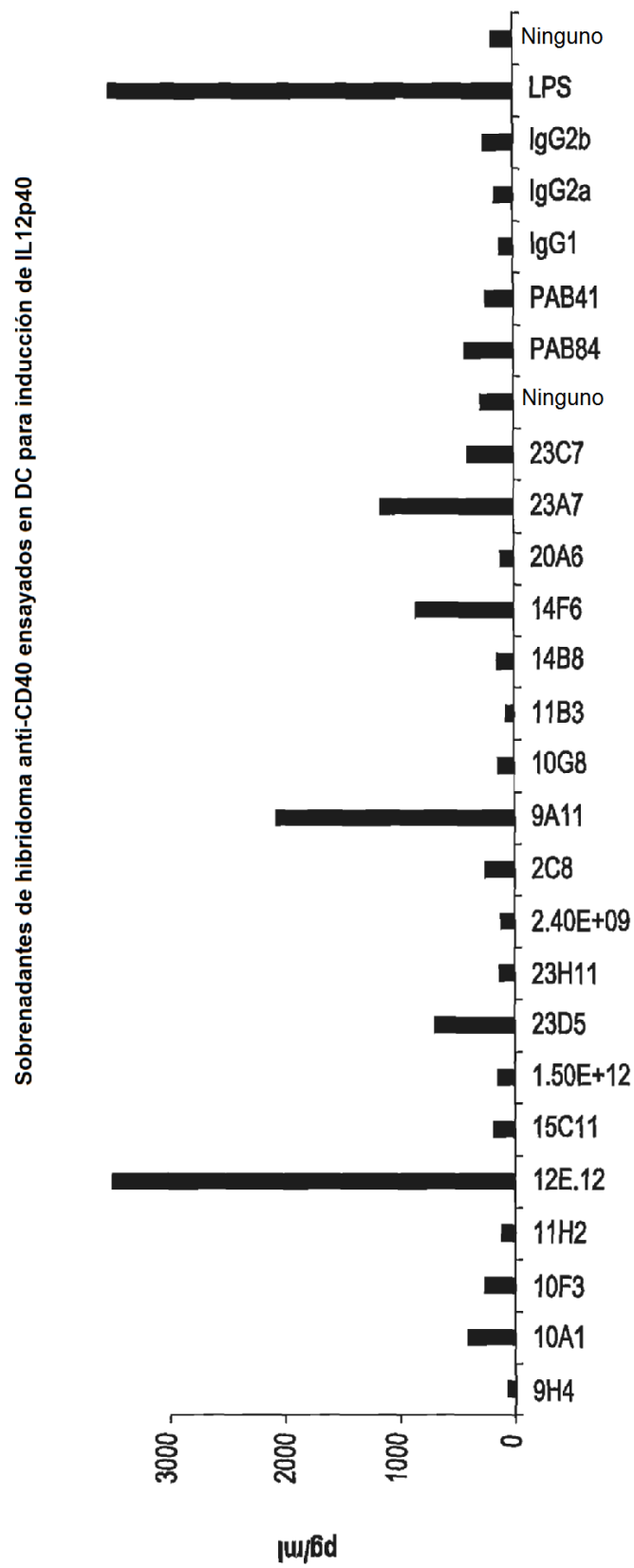


FIG. 8

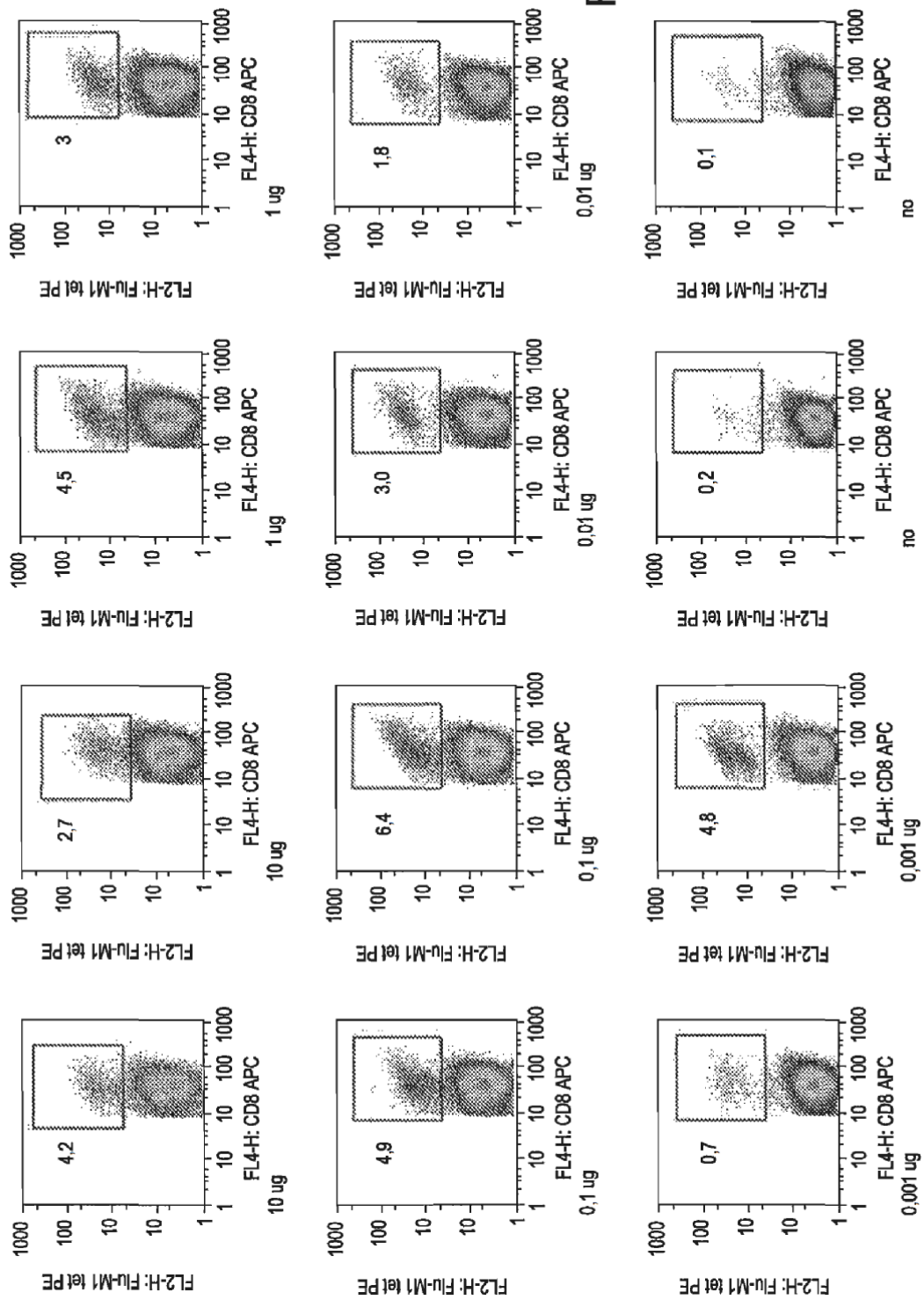


FIG. 9

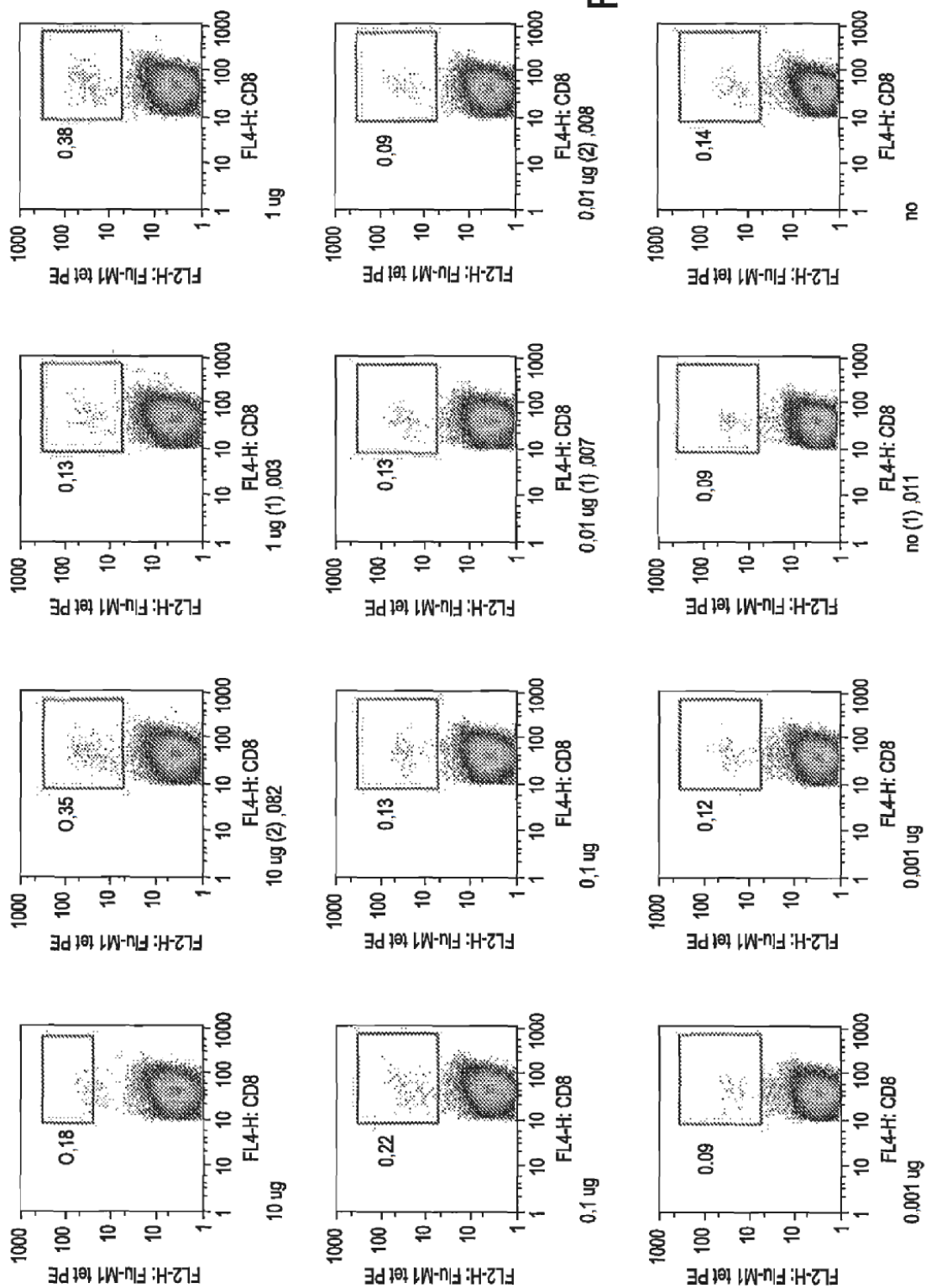


FIG. 10

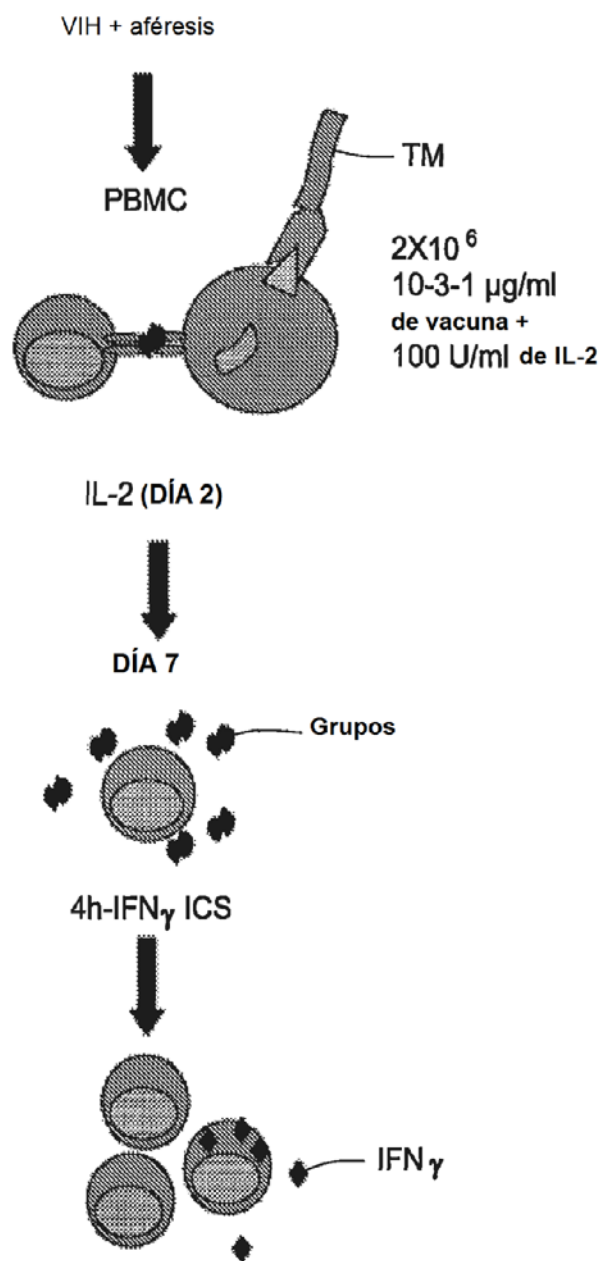
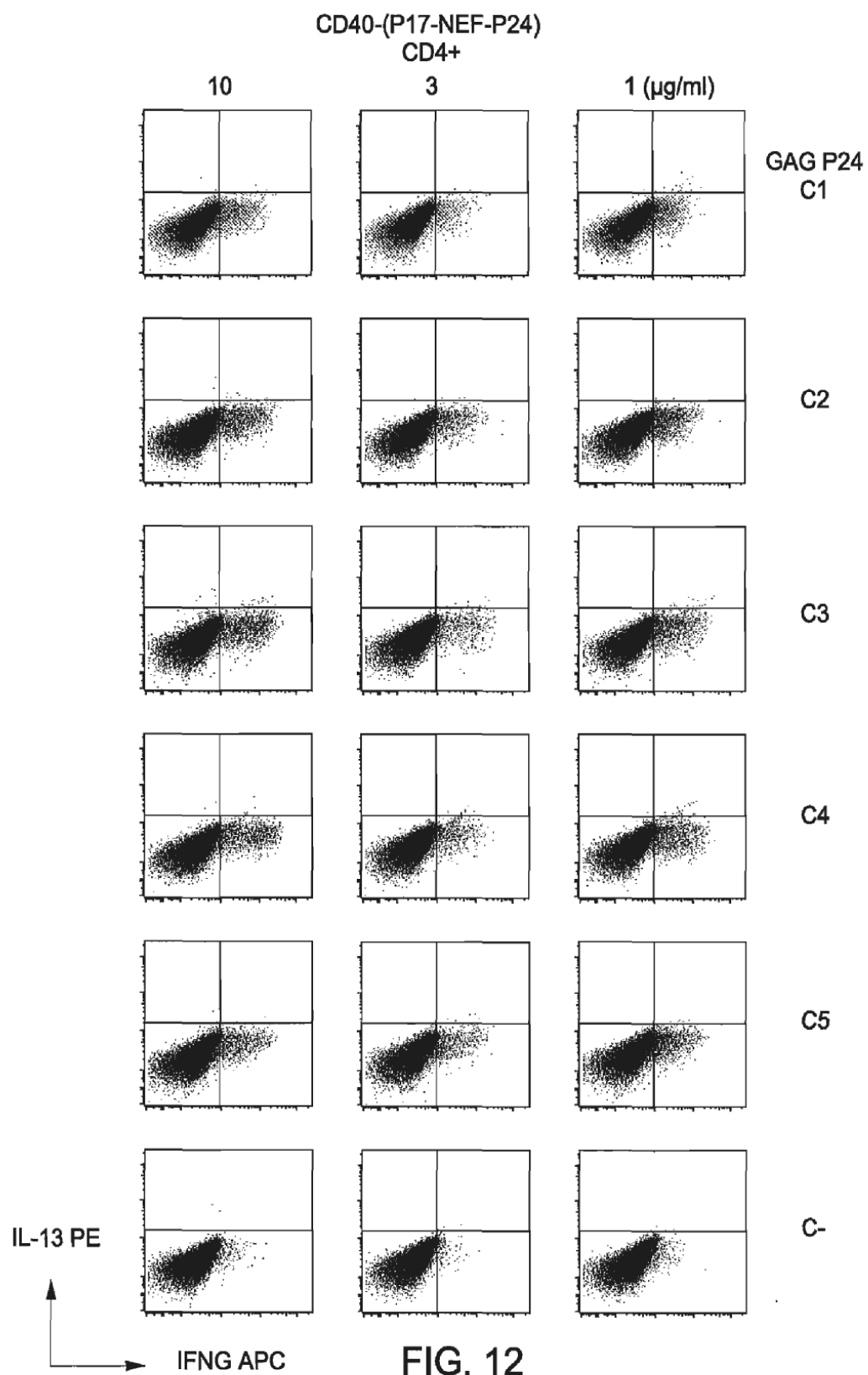


FIG. 11



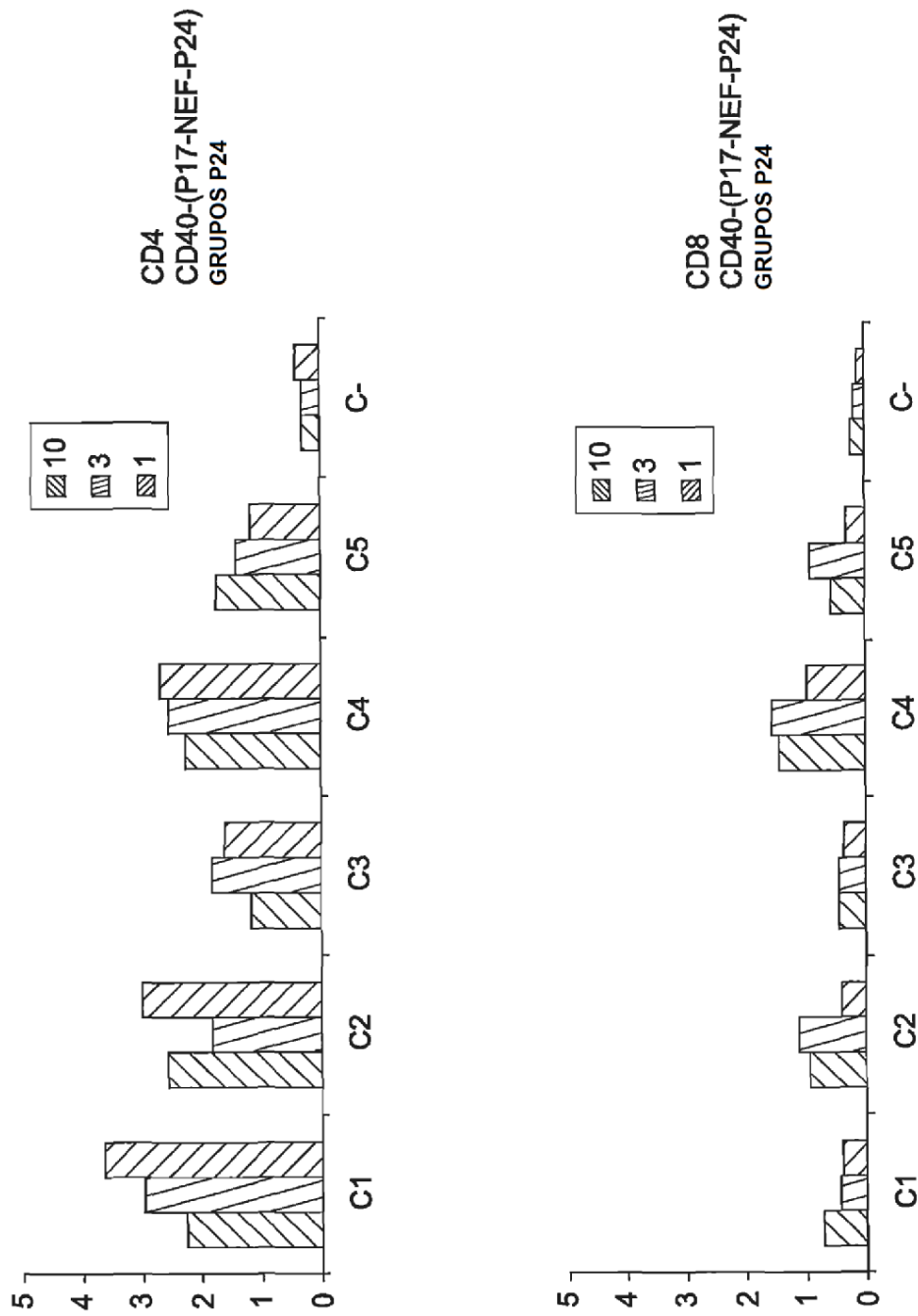


FIG. 13

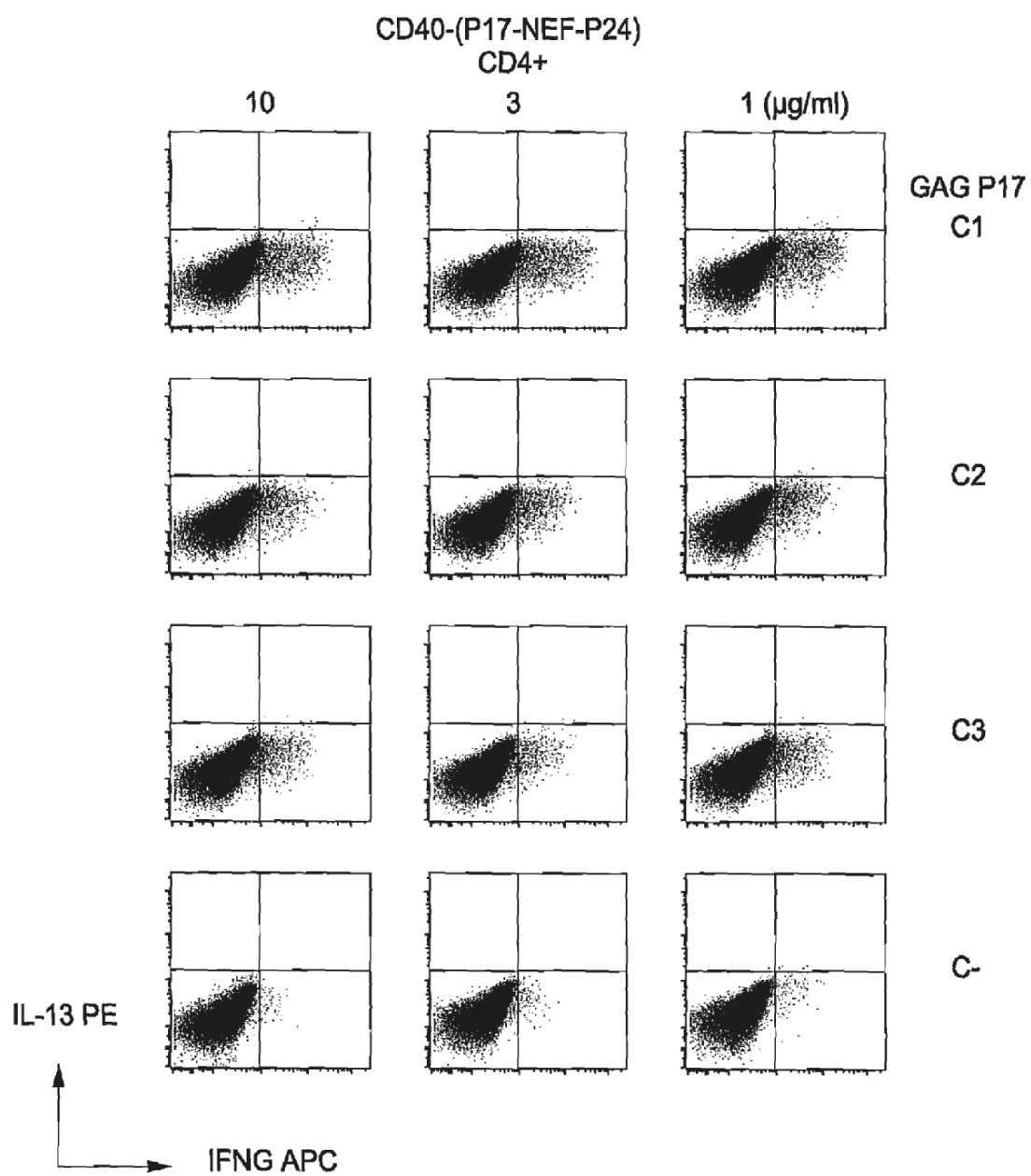


FIG. 14

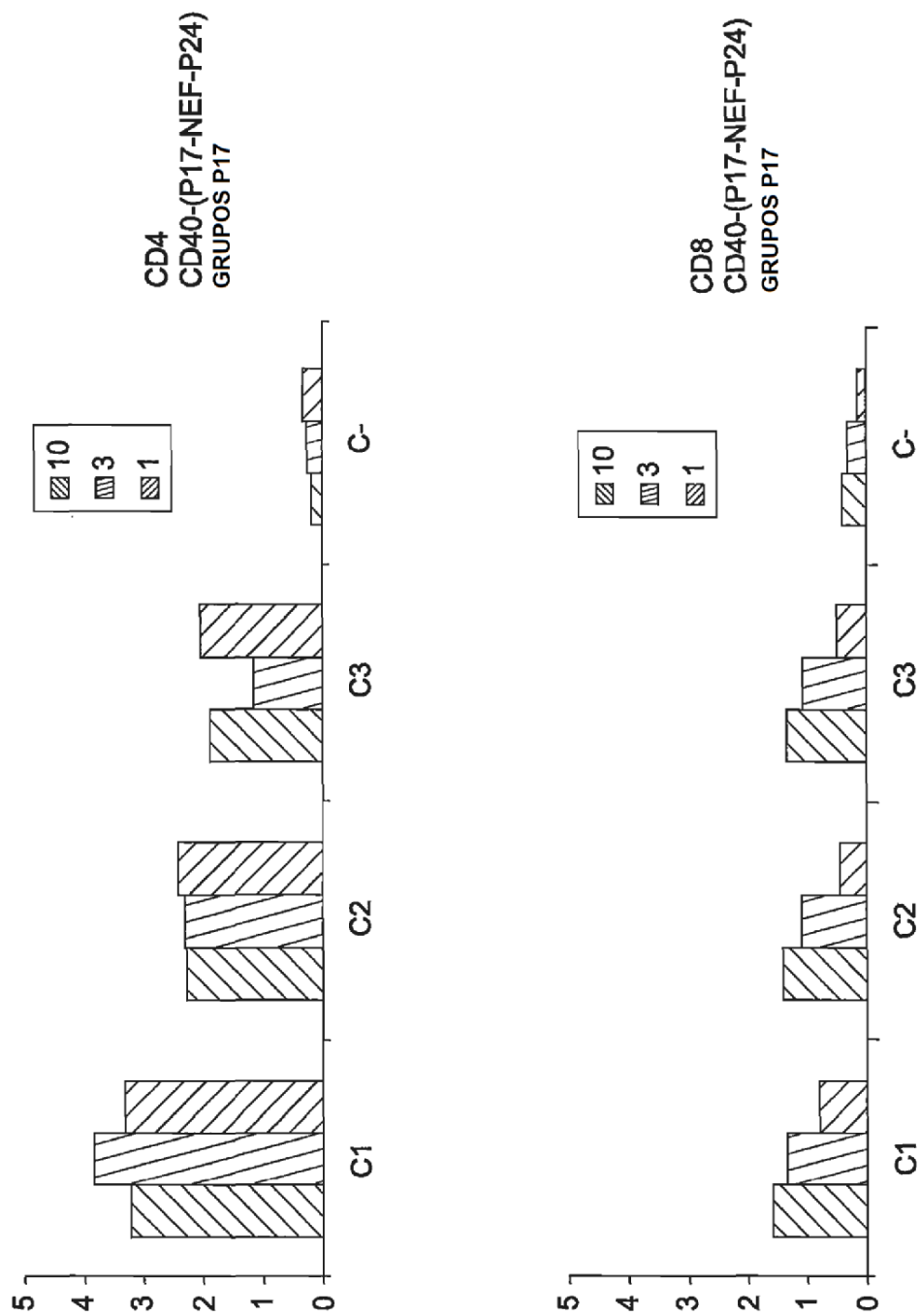


FIG. 15

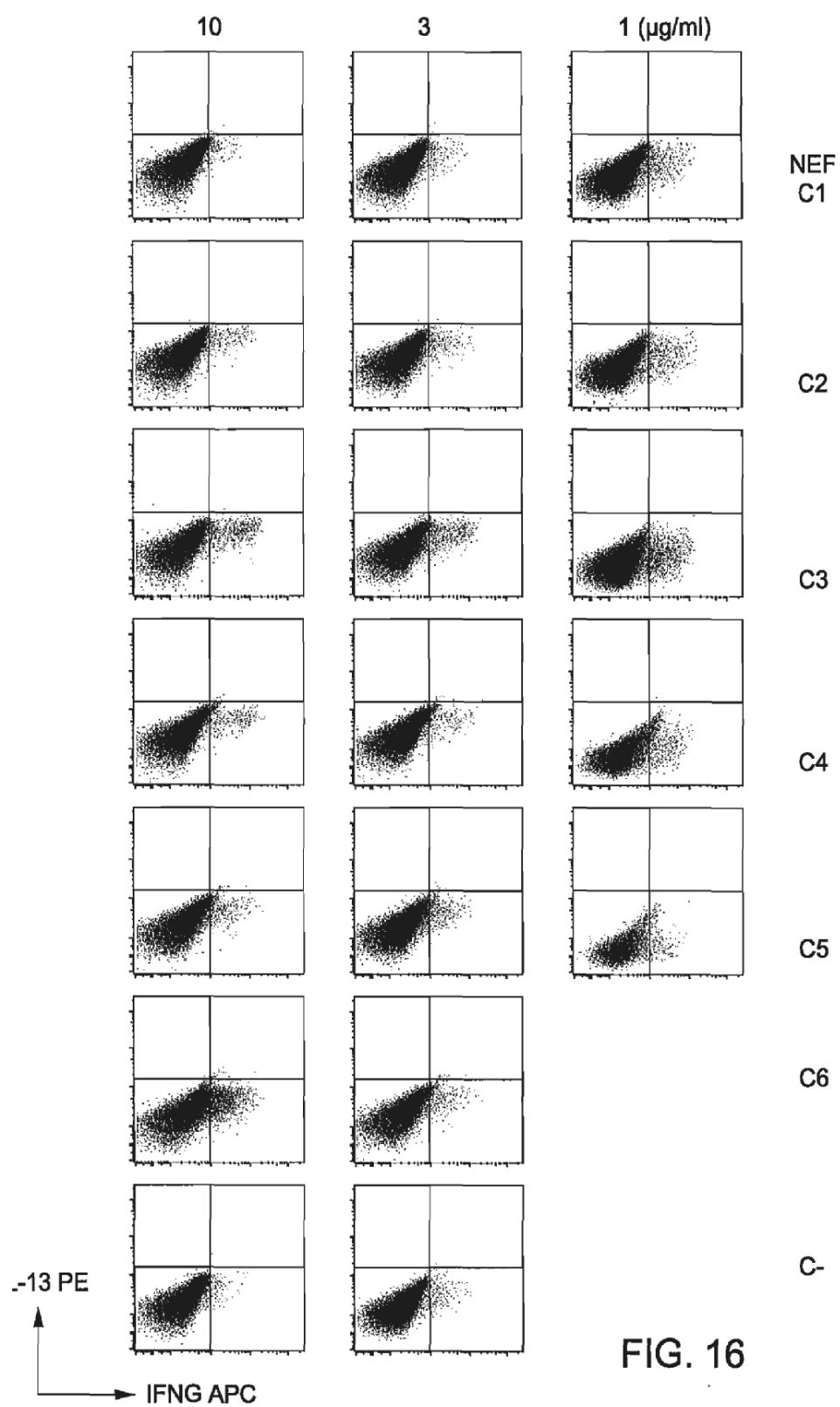


FIG. 16

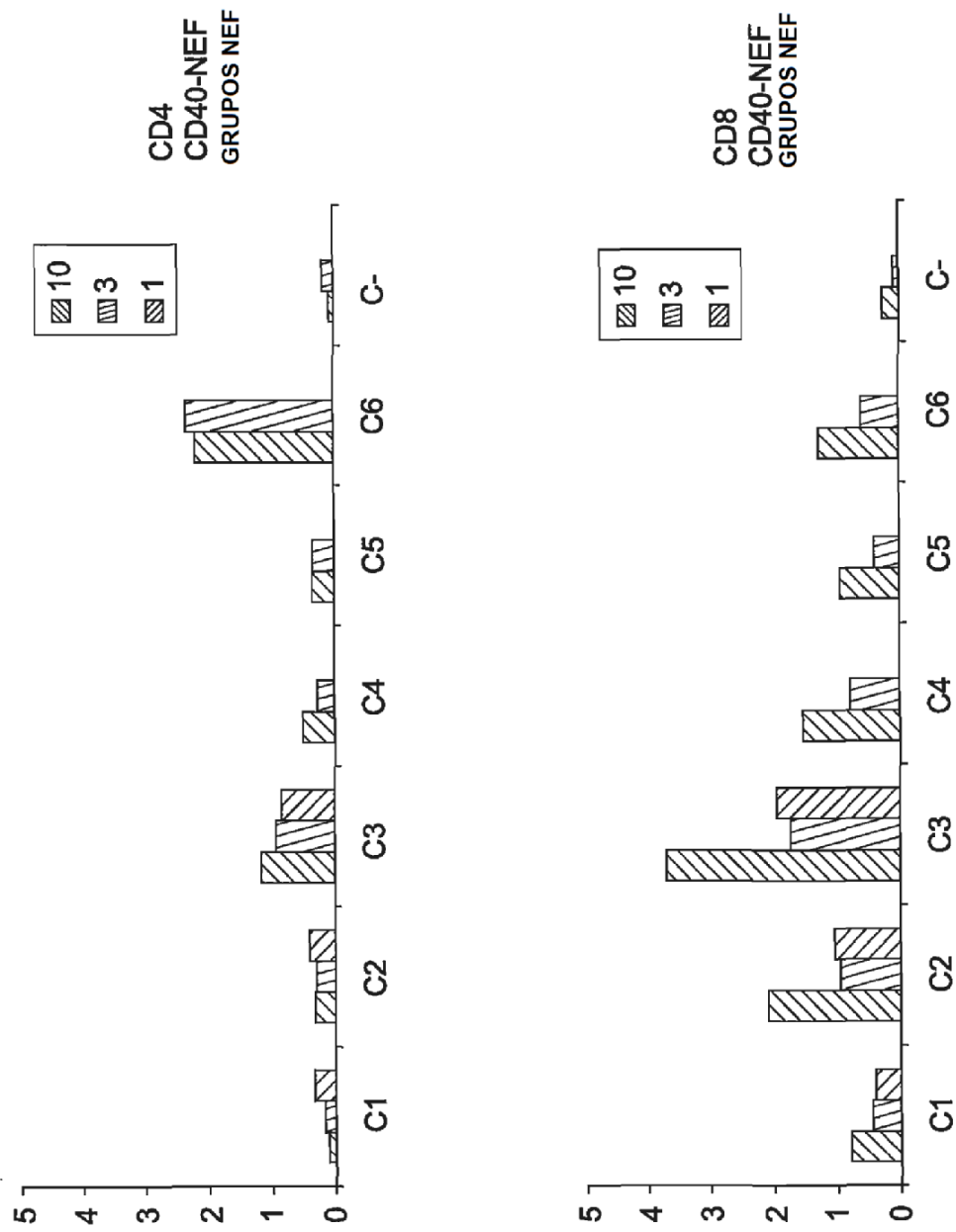


FIG. 17

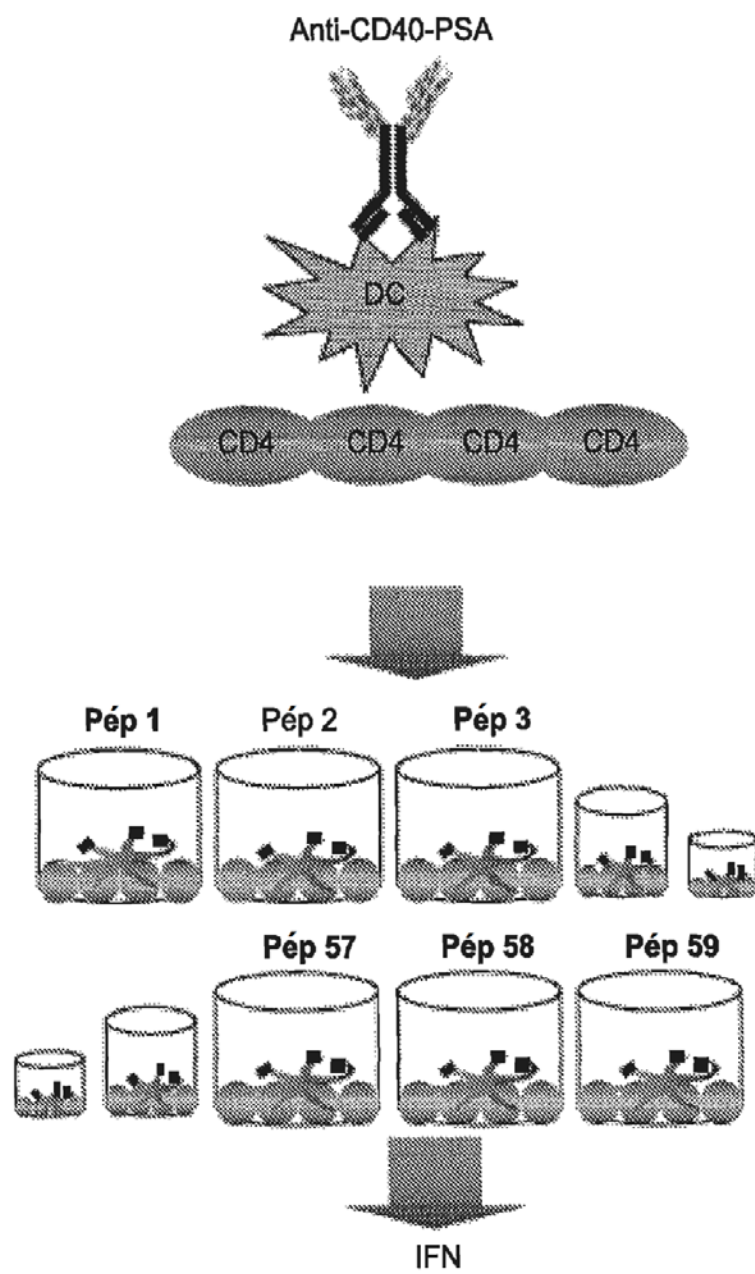
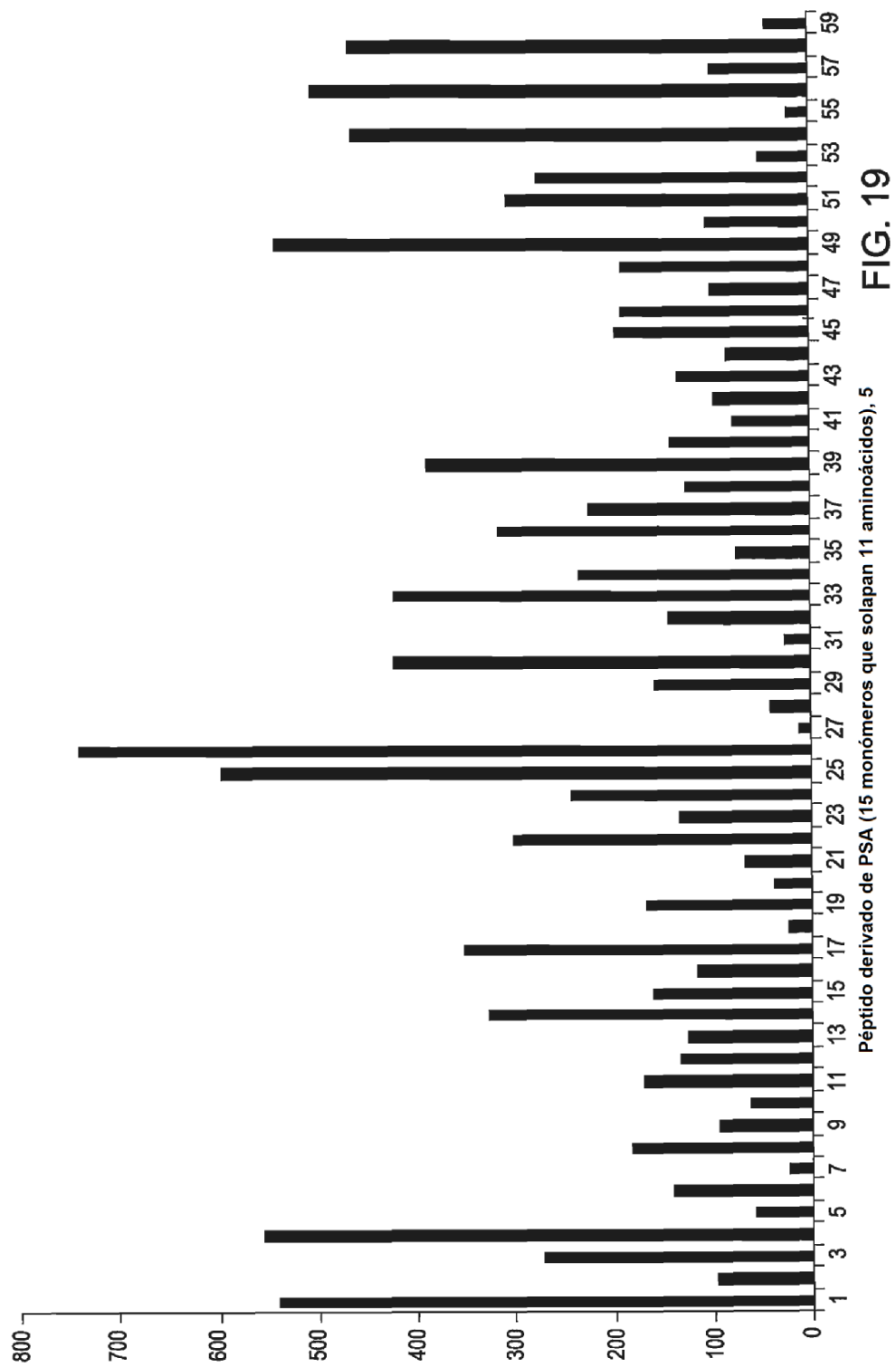


FIG. 18



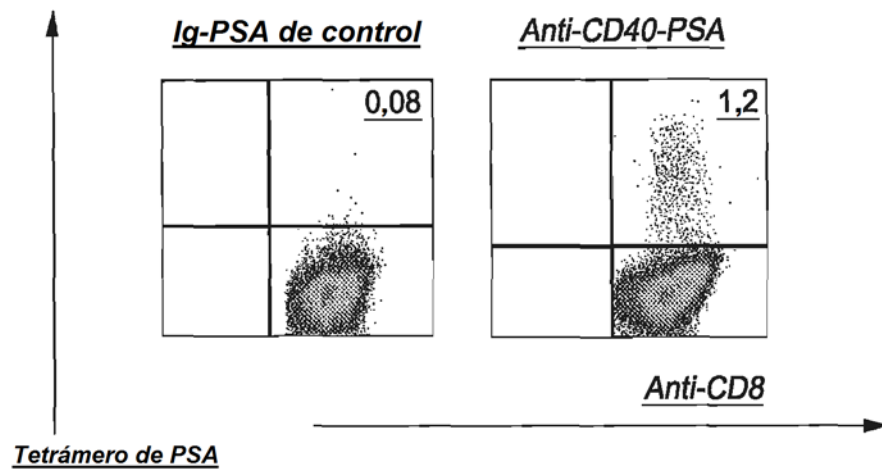


FIG. 20

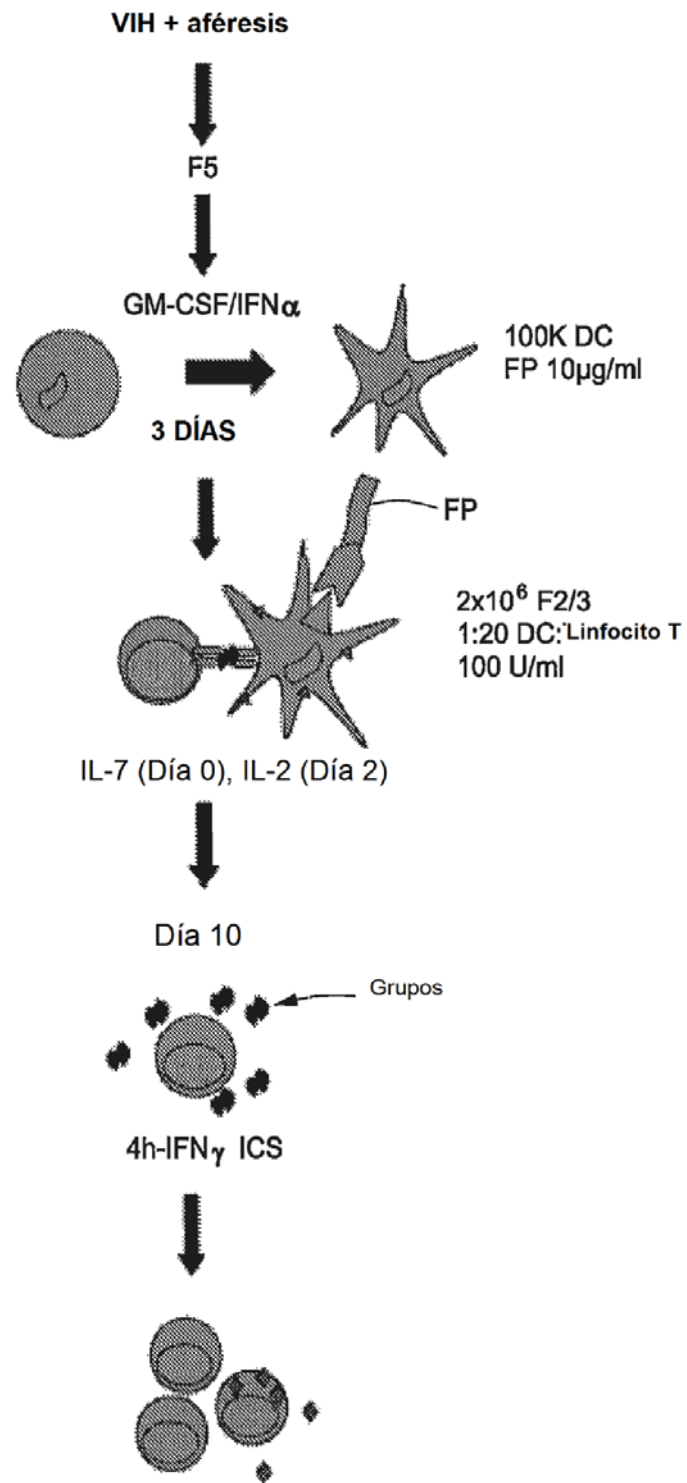


FIG. 21

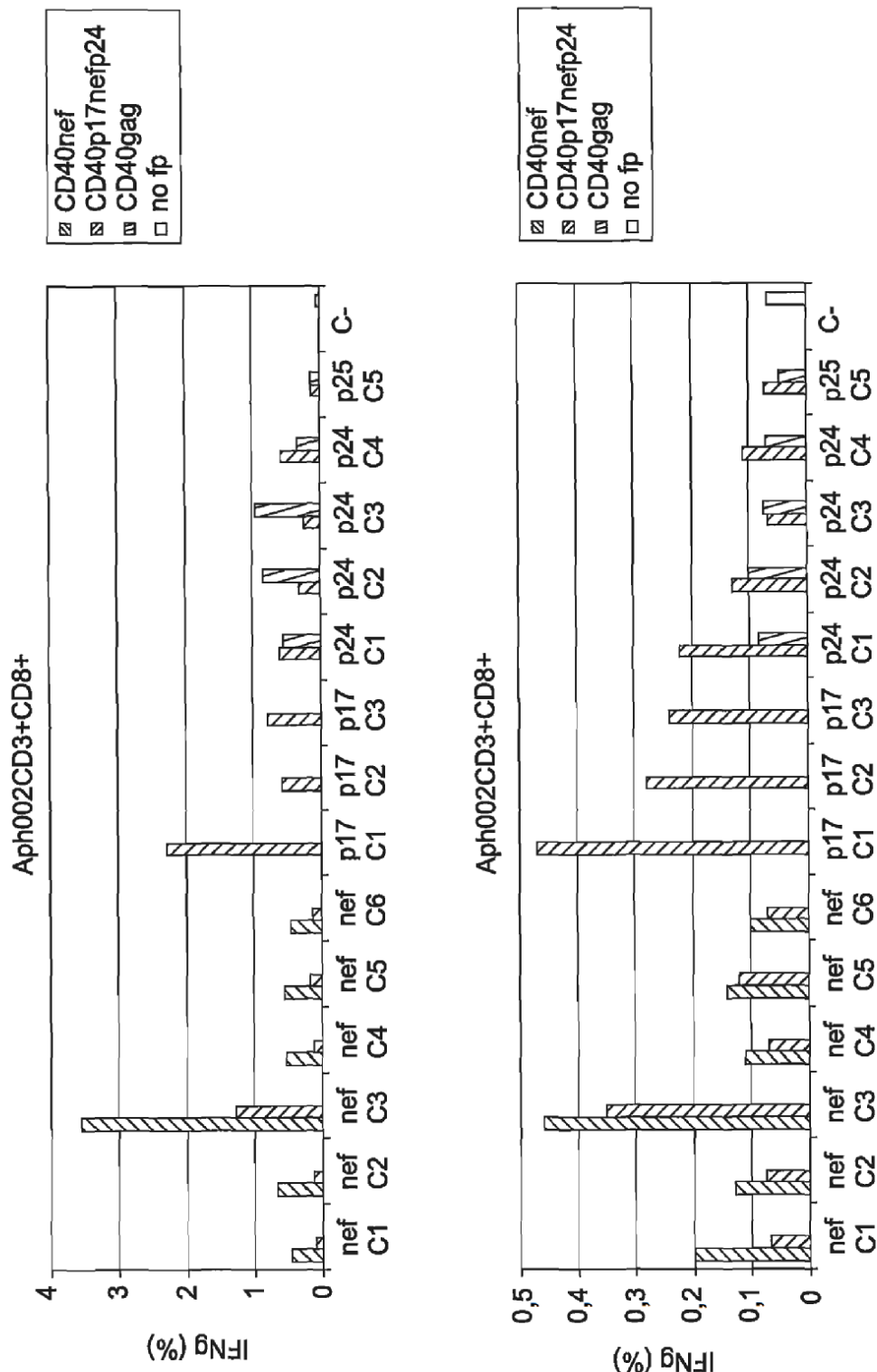


FIG. 22

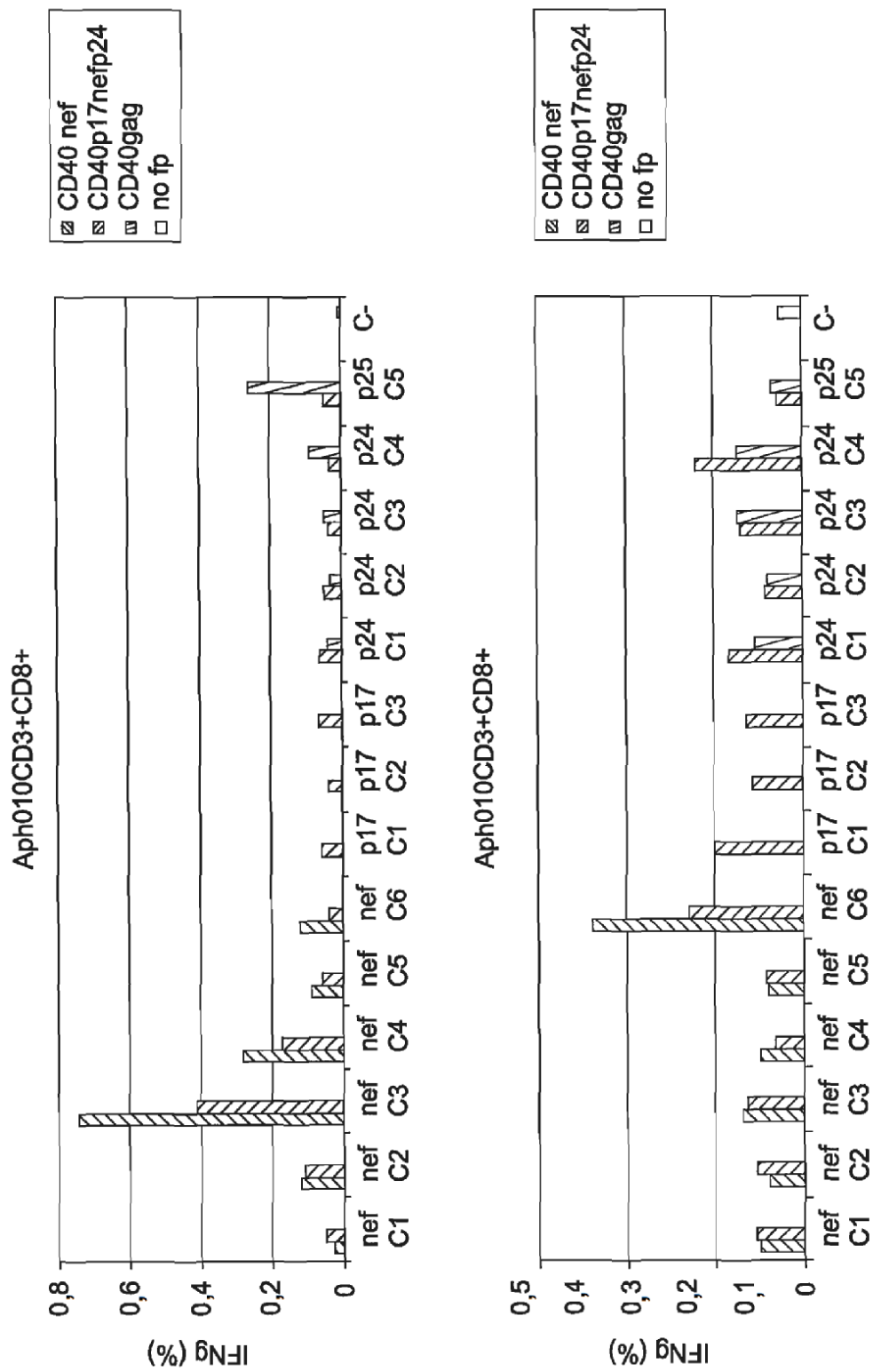


FIG. 23

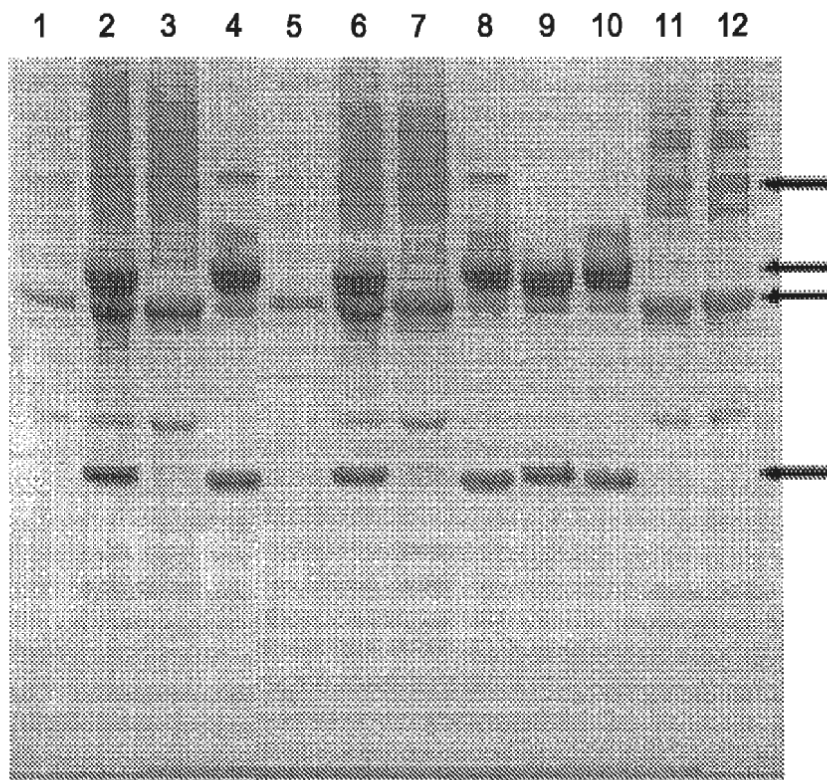


FIG. 24

Colección de péptidos de ciclina D1 solapantes

Proteína antigénica (295 AA)

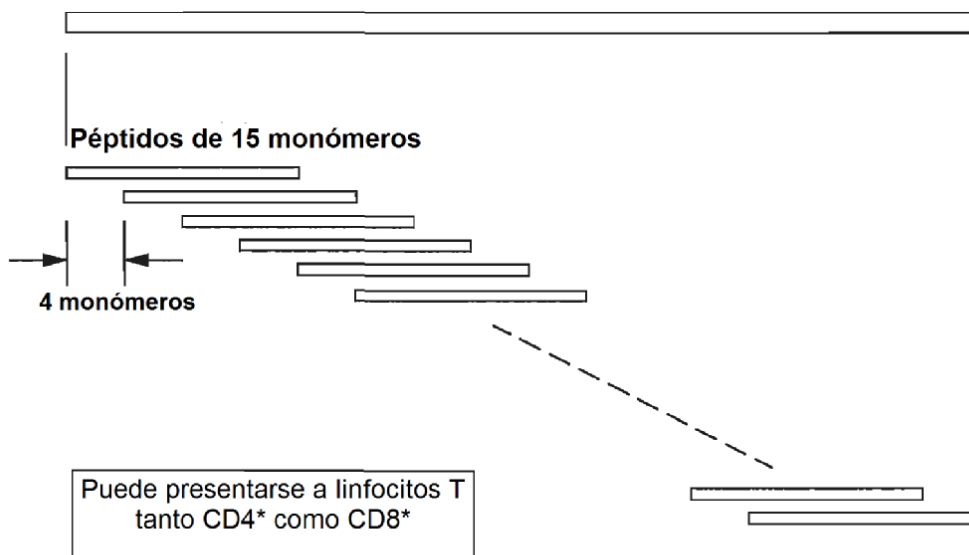


FIG. 25

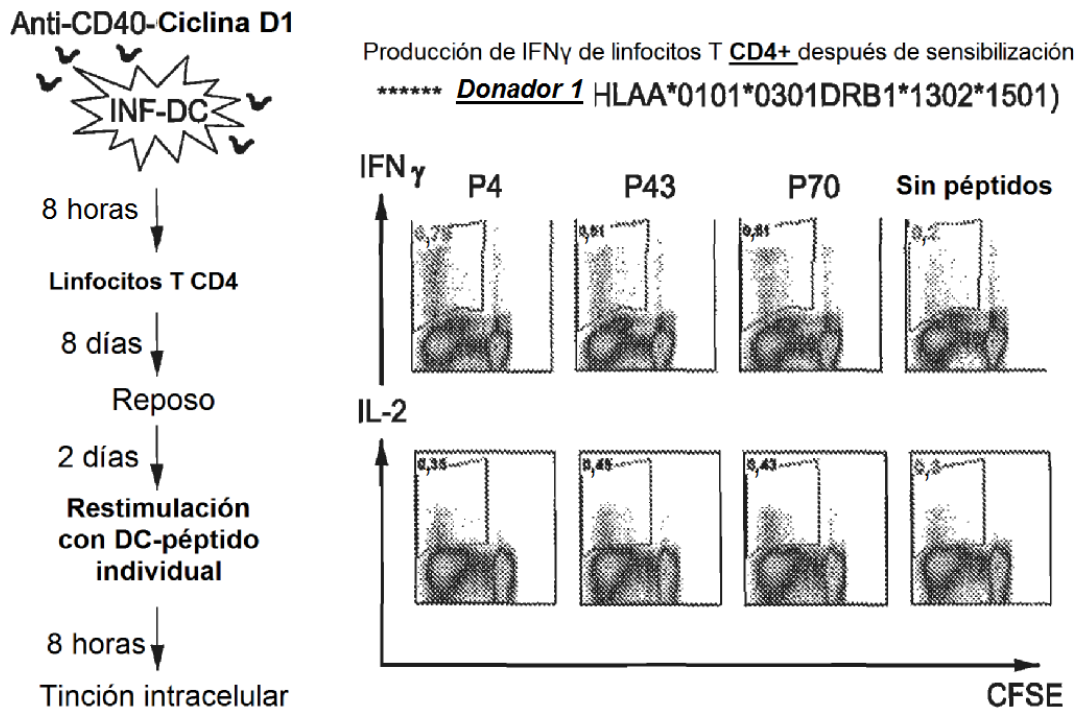


FIG. 26

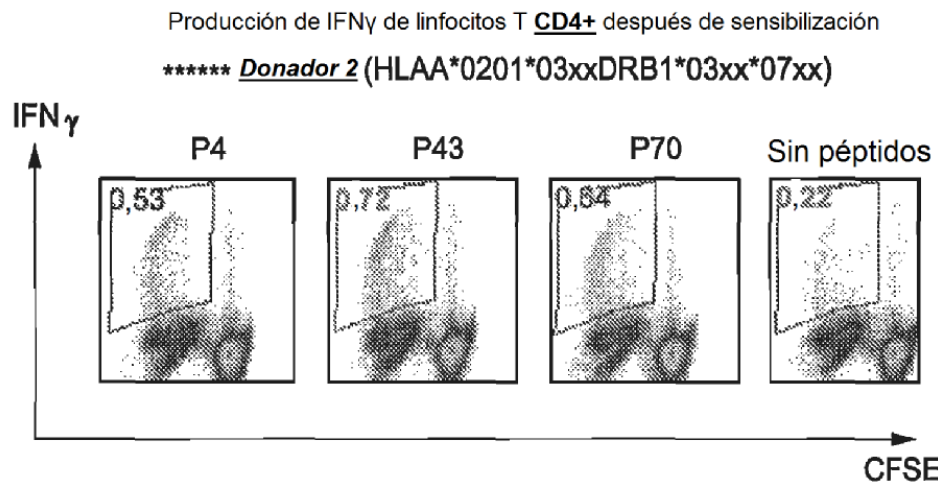


FIG. 27

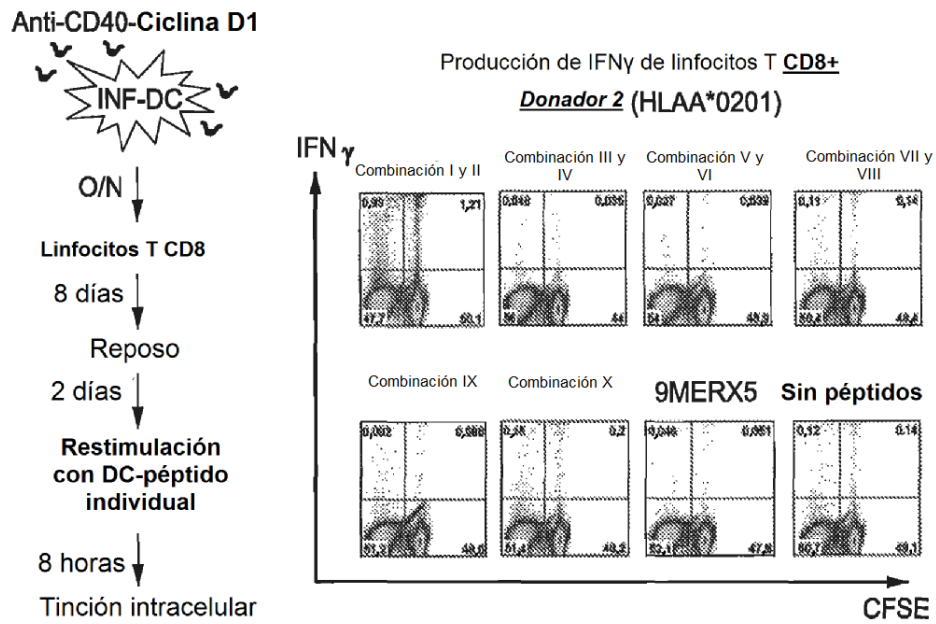


FIG. 28

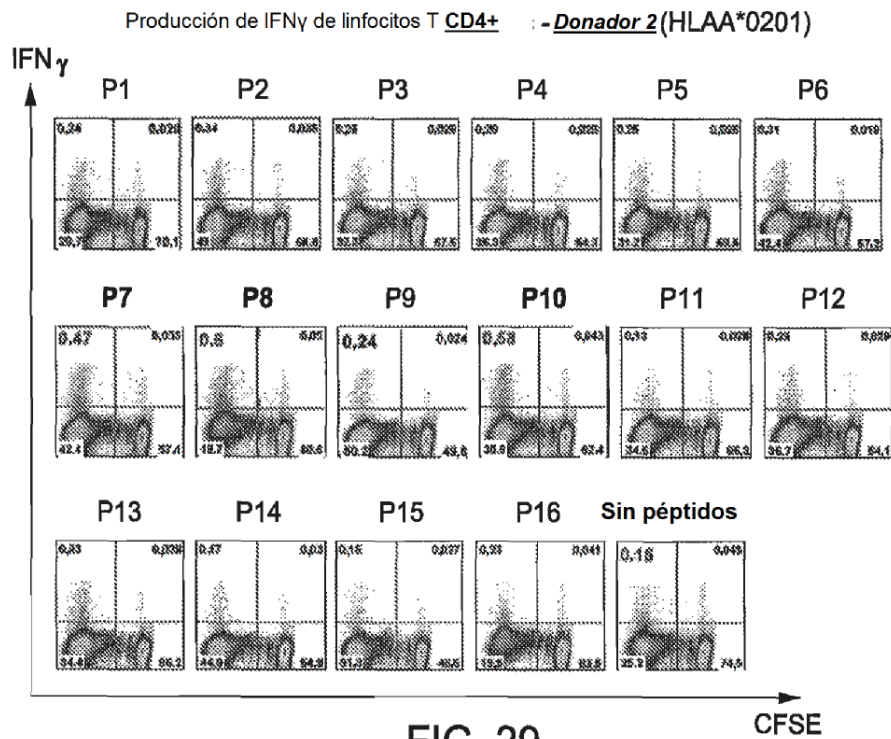


FIG. 29