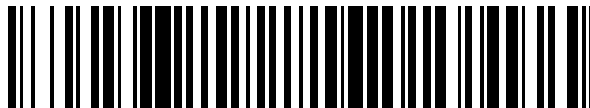


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 700 149**

51 Int. Cl.:

C07K 14/81 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.02.2015 PCT/US2015/017152**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.08.2015 WO15127391**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.02.2015 E 15708411 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018 EP 3110434**

54 Título: **Proteínas de fusión de UTI**

30 Prioridad:

24.02.2014 US 201461943617 P

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

14.02.2019

73 Titular/es:

**TAKEDA GMBH (50.0%)
Byk-Gulden-Strasse 2
78467 Konstanz, DE y
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**CHAMBERLAIN, AARON;
LIU, QIANG y
SCHMIDT, MATHIAS**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 700 149 T3

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

DESCRIPCIÓN

Proteínas de fusión de UTI

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a biología molecular, farmacología y medicina.

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El inhibidor de tripsina urinaria (UTI), también conocido como ulinastatina, uristatina, urinastatina, ulistina, inhibidor humano 30 (HI-30), mingina y bikunina, es un inhibidor de proteasa con un peso molecular de alrededor de 40 kD. El UTI está presente en la orina y sangre humanas (hUTI), y presenta una variedad de actividades fisiológicas tales como un efecto inhibidor sobre una familia de serina proteasas, tales como tripsina, α -quimiotripsina, plasmina, catepsina-G, y elastasa leucocitaria. El UTI también tiene un efecto inmunomodulador, y puede hacer descender la liberación de citocinas proinflamatorias, tales como factor α de necrosis tumoral (TNF- α), interleucina-1 (IL-1) e interleucina (IL-6). Además, el UTI también interfiere con la ruta de señalización mediada por dímeros activos PDGF-D (PDGF-DD)/PDGF-BBR, al neutralizar el dímero.

hUTI ha recibido una autorización de comercialización, y se comercializa un producto en Japón bajo el nombre comercial Miraclid, y se aísla de la orina humana. De hecho, el hUTI, aislado de la orina humana, se comercializa actualmente por varios fabricantes para el tratamiento de pancreatitis e insuficiencia circulatoria aguda provocada por choque.

UTI se produce primero en seres humanos como una proteína precursora denominada AMBP (precursor de la α 1-microglobulina/bikunina), que se codifica en el cromosoma 9 humano. La proteólisis de AMBP produce la UTI libre, que contiene 143 aminoácidos. UTI comprende dos dominios Kunitz que se sabe que inhiben serina proteasas, que están flanqueados por aminoácidos no estructurados en los términos N y C de UTI. Se espera que los dos dominios confieran diferentes especificidades de la inhibición de proteasas, debido a los diferentes aminoácidos involucrados en la unión de proteasas. Por analogía a otros inhibidores de serina proteasas (por ejemplo, BPTI, inhibidor de la tripsina pancreática bovina), podemos estimar que los dos aminoácidos clave para la inhibición de proteasas incluyen Met26 (dominio 1 de Kunitz) y Arg88 (dominio 2 de Kunitz). Poco se sabe sobre la implicación de diferentes porciones de UTI durante la inhibición de diferentes proteasas, pero se ha demostrado que la eliminación del dominio 1 de Kunitz cambia la especificidad de las proteasas, descubriendo nueva actividad inhibidora contra el Factor Xa y la calicreína plasmática. El UTI de longitud completa no muestra inhibición de estas dos proteasas (Morishita et al., Thrombosis Research 1994, vol 73 (3/4) p193-204). UTI también comprende dos azúcares unidos, uno enlazado mediante O en Ser10, y uno enlazado mediante N en Asn45. La semivida de UTI en roedores y seres humanos es 4 a 30 minutos (Fries et al, International Journal of Biochemistry and Cell Biology, 2000, vol 32, p 125-137).

Una proteína de fusión de UTI debería contener una secuencia optimizada de aminoácidos, que incluyen los mejores puntos de inicio y de parada de cualesquiera dominios UTI, y puede estar fusionada a otra proteína para mejorar las propiedades tales como la expresión, purificación, semivida y estabilidad. La secuencia exacta del compañero de fusión necesita una determinación, y puede incluir variaciones en enlazadores, puntos de inicio/parada, y/o mutaciones, que pueden cambiar las propiedades funcionales del compañero de fusión.

Se conocen variantes de ulinastatina obtenidas a partir de la orina; documentos WO199856916, US5792629, US5407915, US5409895, US7019123, y US6583108. El concepto de proteínas de fusión de ulinastatina (y sus variaciones) se ha descrito en los documentos US20080181892, US5541288, y US20080255025. Ciertas proteínas de fusión de UTI se describen en el documento CN 103044554A. Las proteínas de fusión del documento CN 103044554A se refieren a variantes específicas en el dominio Fc, presuntamente para evitar todo efecto farmacológico mediado por Fc (ADCC, CDC). Hemos encontrado sorprendentemente que una UTI-Fc con IgG1 de tipo salvaje es bien tolerada, y proporciona un incremento significativo en la semivida. También, comparadas con las proteínas de fusión de UTI del documento CN 103044554A, las presentes proteínas de fusión de UTI, en particular SEQ ID NO: 1, demuestran mayor estabilidad térmica.

La presente invención proporciona proteínas de fusión de UTI, composiciones farmacéuticas que las comprenden, métodos de preparación, y sus usos.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona proteínas de fusión de UTI, que comprenden un dominio UTI y compañeros de fusión, en las que el dominio UTI está enlazado operativamente al compañero de fusión. La presente invención proporciona proteínas de fusión de UTI, que comprenden un dominio UTI y un dominio Fc, en las que el dominio UTI está enlazado operativamente al dominio Fc. La presente invención también proporciona proteínas de fusión de UTI aisladas, como se describe en la presente.

La presente invención proporciona una proteína de fusión de UTI que comprende SEQ ID NO:1.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, la presente invención proporciona una secuencia de ácido nucleico que codifica las proteínas de fusión de UTI que comprenden las proteínas de fusión de UTI descritas en la presente. Además, la invención proporciona las secuencias de ADN como se exponen en SEQ ID NO:2. En una realización, el ácido nucleico que codifica una proteína de fusión de UTI comprende además un vector que contienen secuencias de control a las cuales está enlazado operablemente el ácido nucleico. En otra realización, la presente invención proporciona una célula hospedante que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína de fusión de UTI, tal como una célula de mamífero, de insecto, de *E. coli* o de levadura, y que mantiene la célula hospedante bajo condiciones en la que se expresa la molécula de la proteína de fusión.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende las proteínas de fusión de UTI descritas en la presente, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, se proporciona un método para tratar trastornos relacionados con UTI, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de una proteína de fusión de UTI descrita en la presente.

Es decir, la presente invención proporciona el uso de una proteína de fusión de UTI como un medicamento, que incluye la elaboración de un medicamento, y el uso de una proteína de fusión de UTI como se describe en la presente para el tratamiento de los trastornos relacionados con el UTI descritos en la presente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- FIG. 1 Estructura de dominio UTI y sitios de glicosilación.
- FIG. 2 Dos constructos de UTI-Fc que demuestran enlazadores alterados.
- FIG. 3 Diversos constructos de UTI-Fc de la presente invención.
- FIGS. 4 Estrategia de montaje de ADN (SLIC) usada en la construcción de la fusión de UTI.
- FIG. 5 Supresión de la actividad de proteasa (tripsina) por UTI y UTI-Fc1, SEQ ID NO:1
- FIG. 6 Supresión de la actividad de proteasa (quimiotripsina) por UTI-Fc1, UFC1, SEQ ID NO:1.
- FIG. 7 Supresión de la actividad de proteasa (múltiples proteasas) por UTI-Fc1, UFC1, SEQ ID NO:1.
- FIG. 8 Supresión de la secreción de citocina (IL-6) UTI y UTI-Fc1, UTI-Fc, SEQ ID NO:1.
- FIG. 9 Rendimientos de la purificación de las proteínas de fusión de UTI.
- FIG. 10 Efecto de SEQ ID NO:1 sobre C5a inducido por LPS en ratones C3H.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona proteínas de fusión de UTI según SEQ ID NO:1, un dominio UTI y un compañero de fusión, en la que el dominio UTI está enlazado operativamente al compañero de fusión. Las proteínas de fusión de UTI de la presente invención tienen un efecto inhibitor sobre proteasas, incluyendo tripsina.

En algunas realizaciones, el compañero de fusión es un polipéptido Fc humano. Se describe además un compañero de fusión que es un análogo o análogos del polipéptido Fc humano, tal como un fragmento o fragmentos del polipéptido Fc humano. Se describe que el compañero de fusión es un polipéptido Fc de ratón. Se describe que el compañero de fusión es un polipéptido Fc de rata.

En algunas realizaciones, el dominio UTI es UTI humano (hUTI). En algunas realizaciones, el dominio UTI es un análogo de hUTI. En algunas realizaciones, el dominio UTI es un fragmento de hUTI. En algunas realizaciones, la proteína de fusión de UTI comprende un dominio hUTI de tipo salvaje.

En algunas realizaciones, la proteína de fusión de UTI comprende un dominio hUTI de tipo salvaje y un dominio Fc humano. En algunas realizaciones, la proteína de fusión de UTI comprende un dominio hUTI de tipo salvaje, un dominio enlazador y un dominio Fc humano.

En algunas realizaciones, el dominio Fc se une a un receptor de Fc en una célula humana. En algunas realizaciones, la semivida en suero de la molécula es significativamente mayor que la semivida del dominio UTI solo. En algunas realizaciones, la actividad inhibitora de proteasas del dominio UTI de la molécula es la misma o mayor que el dominio UTI solo. En algunas realizaciones, la administración de la molécula a un ratón disminuye las reacciones inflamatorias, incluyendo, pero no se limitan a, la disminución de la activación de las células inmunes, o la disminución de la producción, secreción o actividad de citocinas o quimiocinas.

Se entiende que el dominio UTI puede estar enlazado operativamente al compañero de fusión mediante un dominio enlazador.

La presente invención proporciona una proteína de fusión de UTI, que comprende un dominio UTI fusionado a dominio Fc.

La proteína de fusión de la presente abarca proteínas que tienen formas monoméricas y multiméricas, ya sea que se preparen por una digestión de un anticuerpo intacto o se produzcan por otros medios.

- 5 Los términos “multímero” y “multimérico” hacen referencia a proteínas en las que dominios Fc o moléculas que comprenden dominios Fc tienen dos o más cadenas de polipéptidos asociadas en forma covalente, no covalente, o que tienen interacciones tanto covalentes como no covalentes. El término multímero incluye el término dímero.

10 El término “dímero” hace referencia a proteínas en las que dominios Fc o moléculas que comprenden dominios Fc tienen dos cadenas de polipéptidos asociadas covalentemente, no covalentemente, o que tienen interacciones tanto covalentes como no covalentes. Es decir, el término “dímero” hace referencia a proteínas de fusión de UTI en las que dos dominios Fc se asocian covalentemente, no covalentemente, o que tienen interacciones tanto covalentes como no covalentes. Más específicamente, el término “dímero” hace referencia a proteínas de fusión de UTI en las que dos dominios Fc se asocian covalentemente.

DEFINICIONES DE LOS TÉRMINOS

- 15 Los términos usados en esta memoria descriptiva y reivindicaciones se definen como se establece más abajo, a menos que se indique lo contrario.

Como se usa en la presente, los términos “enlazado”, “fusionado” o “fusión” se usan de manera intercambiable.

20 Estos términos hacen referencia a la unión de dos o más elementos o componentes o dominios, por cualquier medio, incluyendo conjugación química o medios recombinantes. Los métodos de conjugación química se conocen en la técnica.

25 Una “proteína de fusión” hace referencia a un polipéptido que tiene dos o más porciones enlazadas covalentemente, en el que una o más porciones derivan de proteínas diferentes. Las dos porciones pueden enlazarse directamente mediante un único enlace peptídico (por ejemplo, las porciones enlazadas directamente entre sí), o a través de un enlazador peptídico que contiene uno o más restos de aminoácidos (por ejemplo con un aminoácido interviniente o secuencia de aminoácidos entre las porciones). Por lo general, el ADN que codifica las dos porciones y el enlazador estará en el marco de lectura respecto al otro, y se produce usando técnicas recombinantes.

30 Un “dominio UTI” es una proteína o péptido que imita la actividad de UTI. Se entiende que el dominio UTI de la presente invención puede alterarse de manera que varíen secuencias de las secuencias de origen natural o nativas de las cuales derivan, mientras retienen la actividad deseada de la secuencia nativa. Preferentemente, el dominio UTI es UTI humano nativo (hUTI), análogos, y sus variantes. Las variantes de hUTI incluyen sustituir o modificar uno o más aminoácidos de hUTI nativo que no son una característica estructural requerida o no proporcionan actividad funcional, incluyendo sustituciones conservativas. Las variantes de hUTI incluyen eliminar o insertar uno o más aminoácidos en hUTI nativo que no son una característica estructural requerida o no proporcionan actividad funcional. Las variantes de hUTI incluyen sustituir o modificar uno o más aminoácidos de hUTI nativo para modificar una o más propiedades o actividades. Las variantes de hUTI incluyen eliminar o insertar uno o más aminoácidos de hUTI nativo para modificar una o más propiedades o actividades de UTI. Las variantes de hUTI incluyen eliminar o alterar sitios de glicosilación en UTI humano nativo. Las variantes de hUTI incluyen eliminar o alterar uno o más dominios de Kunitz. Las variantes de hUTI pueden introducirse por técnicas estándar, tales como mutagénesis dirigida al sitio y mutagénesis mediada por PCR.

40 La secuencia de restos de aminoácidos del dominio hUTI recombinante se establece como SEQ ID NO: 31. Por lo general, el dominio UTI incluye una secuencia al menos 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% idéntica al dominio hUTI recombinante que se indica como SEQ ID NO:31.

45 Un “dominio Fc” es el polipéptido que comprende la región constante de un anticuerpo, excluyendo el primer dominio de inmunoglobulina de región constante y, en algunos casos, parte o toda la bisagra. Así, un dominio Fc hace referencia a la porción que no se une al antígeno de un anticuerpo, ya sea en forma monomérica o multimérica. El anticuerpo del cual surge el dominio Fc tiene preferentemente origen humano, y puede ser cualquiera de las inmunoglobulinas, si bien se prefieren IgG1 e IgG2.

50 Un dominio Fc incluye la región bisagra de la cadena pesada. Por “bisagra” o “región bisagra” o “región bisagra de anticuerpo” o “región bisagra de inmunoglobulina”, en la presente, se hace referencia al polipéptido flexible que comprende los aminoácidos entre el primer y el segundo dominio constante de un anticuerpo, en dirección 5' del sitio de escisión de papaína. Por consiguiente, para IgG, un dominio Fc comprende dominios inmunoglobulínicos CH2 y CH3 y la región bisagra entre CH1 y CH2. Si bien los límites de la región Fc pueden variar, la región Fc de cadena pesada de IgG humana se define por lo general para que incluya los restos C226 o P230 en su término carboxilo, en el que la numeración se realiza de acuerdo con el índice EU y en Kabat. En algunas realizaciones, como se describirá más completamente a continuación, las modificaciones de aminoácidos se realizan al dominio Fc, por ejemplo para

alterar la unión a uno o más receptores Fc γ R o al receptor FcRn.

Por consiguiente, la expresión “dominio Fc” incluye la región bisagra que puede truncarse, modificarse por sustitución, supresión y/o inserción, y además, la región bisagra modificada o no modificada puede ser el sitio de unión de un dominio enlazador.

- 5 Un “análogo de un dominio Fc” hace referencia a una molécula o secuencia que está modificada del Fc nativo pero que todavía comprende un sitio de unión para el receptor de rescate. La expresión “análogo de un dominio Fc” incluye una molécula o secuencia que está humanizada a partir de un Fc nativo no humano. La expresión “análogo de un dominio Fc” también incluye una molécula o secuencia que carece, o tiene modificaciones, de uno o más restos Fc nativos que afectan o se ven implicados en la formación de disulfuro, incompatibilidad con una célula hospedante, heterogenicidad
10 N-terminal con la expresión, estabilidad, glicosilación, interacción con un complemento, unión a un receptor de rescate de Fc y/o interacción con un receptor Fc γ .

- 15 Las expresiones “fragmentos del dominio Fc” o “fragmento del dominio Fc” hacen referencia a un Fc nativo del cual se han eliminado uno o más sitios, en el que el sitio o sitios eliminados no constituyen las características estructurales ni actividad funcional que se requieren por las proteínas de fusión de la presente invención. Los fragmentos del dominio Fc incluyen suprimir restos del Fc nativo, o truncar el Fc nativo, y pueden incluir sustituciones de los restos restantes. Los restos insertados o alterados (por ejemplo, los restos sustituidos) pueden ser aminoácidos naturales o aminoácidos alterados, peptidomiméticos, aminoácidos no naturales o D-aminoácidos.

- 20 Por lo general, el dominio Fc incluye una secuencia al menos 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% idéntica a IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgD, IgA, IgE, o IgM, en particular una IgG1 o IgG2 humana.

La expresión “dominio Fc” abarca Fc nativo y análogos de Fc, e incluye formas monoméricas y multiméricas, ya sea que se preparen mediante una digestión de un anticuerpo intacto o se produzcan por otros medios.

- 25 Un dominio Fc comprende al menos un dominio bisagra (región bisagra superior, media y/o inferior), un dominio CH2 (o una variante o fragmento del mismo), y un dominio CH3 (o una variante o fragmento del mismo). Un dominio Fc consiste en un dominio bisagra (región bisagra superior, media y/o inferior), un dominio CH2 (o una variante o fragmento del mismo), y un dominio CH3 (o una variante o fragmento del mismo). En otras ciertas realizaciones, un dominio Fc consiste en un dominio bisagra (región bisagra superior, media y/o inferior), un dominio CH2 (o una variante o fragmento del mismo), un dominio CH3 (o una variante o fragmento del mismo), y un dominio CH4 (o una variante o fragmento del mismo). En otra realización, un dominio Fc consiste en un dominio bisagra (región bisagra superior, media y/o inferior) y un dominio CH2. En otra realización, un dominio Fc consiste en un dominio bisagra (región bisagra superior, media y/o inferior) y un dominio CH3 (o una variante o fragmento del mismo). En otra realización, un dominio Fc consiste en un dominio CH2 (o una variante o fragmento del mismo), y un dominio CH3 (o una variante o fragmento del mismo). En otra realización, el dominio Fc consiste en un dominio CH2 completo y un dominio CH3 completo. En otra realización, el dominio Fc consiste en un dominio CH2 completo y un dominio CH3 completo. Un dominio Fc de la invención comprende al menos la porción de la molécula Fc conocida en la técnica como requerida para la unión de FcRn. En otra realización, un dominio Fc de la invención comprende al menos la porción de una molécula Fc conocida en la técnica como requerida para la unión de la Proteína A.

- 40 De acuerdo con la presente invención, un dominio Fc hace referencia por lo general a un polipéptido que comprende todo o parte del dominio Fc de una cadena pesada de inmunoglobulina. Como se explicó anteriormente, esto incluye, pero no se limita a, polipéptidos que comprenden toda la región bisagra, los dominios CH1, CH2, y/o CH3, así como también los fragmentos de dichos péptidos que comprenden, por ejemplo, la bisagra, los dominios CH2 y CH3. El dominio Fc puede derivarse de toda inmunoglobulina de cualquier especie y/o subtipo, incluyendo, pero sin limitarse a, un anticuerpo de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgD, IgA, IgE, o IgM humana. Un dominio Fc incluye los dos últimos dominios de inmunoglobulina de región constante de IgA, IgD e IgG, los tres últimos dominios de inmunoglobulina de región constante de IgE e IgM, y la bisagra flexible N-terminal a estos dominios. Para IgA e IgM, Fc puede incluir la cadena J.

Un dominio Fc, como se usa en la presente, abarca moléculas de Fc nativo y variantes de Fc. Al igual que con las variantes de Fc y las proteínas de Fc nativo, la expresión dominio Fc incluye moléculas en forma monomérica y multimérica, ya sea digeridas a partir de un anticuerpo o se produzcan por otro medio.

- 50 Como se expone en la presente, se entiende que cualquier dominio Fc puede modificarse de manera que varíe en la secuencia de aminoácidos del dominio Fc nativo de la molécula de inmunoglobulina de origen natural. En ciertas realizaciones ejemplares, el dominio Fc conserva una función efectora, por ejemplo unión a Fc γ R. En ciertas realizaciones ejemplares, el dominio Fc carece de una función efectora, por ejemplo, unión a Fc γ R.

- 55 Las proteínas de fusión de UTI incluyen un dominio Fc. Los dominios Fc útiles para producir las proteínas de fusión de UTI pueden obtenerse a partir de una cantidad de fuentes diferentes. En realizaciones preferidas, un dominio Fc de las proteínas de fusión de UTI deriva de una inmunoglobulina humana.

Las expresiones “tipo salvaje” o “wt” o “nativo”, como se usan en la presente, hacen referencia a una secuencia de aminoácidos o una secuencia nucleotídica que se encuentra en la naturaleza, incluyendo variaciones alélicas. Una

proteína de tipo salvaje, polipéptido, anticuerpo, inmunoglobulina, IgG, polinucleótido, ADN, ARN, y similar, tiene una secuencia de aminoácidos o una secuencia nucleotídica que no se ha modificado intencionadamente.

Se describe que las proteínas de fusión de UTI de la presente invención pueden emplear un dominio enlazador. El dominio enlazador se usa para conectar operacionalmente un dominio UTI a un compañero de fusión.

5 La expresión "dominio enlazador" hace referencia a enlazadores polipeptídicos, enlazadores no peptídicos, y sus combinaciones. En particular, un dominio enlazador puede ser un polipéptido. Como se usa en la presente, la expresión "dominio enlazador" hace referencia a una secuencia que conecta dos dominios en una secuencia lineal. Tal como se usa en la presente, la expresión "enlazador polipeptídico" hace referencia a una secuencia peptídica o polipeptídica (por ejemplo, una secuencia peptídica o polipeptídica sintética) que conecta dos dominios en una
10 secuencia de aminoácidos lineal de una cadena polipeptídica. Por ejemplo, los enlazadores polipeptídicos pueden usarse para conectar un dominio UTI a un dominio Fc. Preferentemente, dichos enlazadores polipeptídicos pueden proporcionar flexibilidad a la molécula polipeptídica. Una proteína de fusión de UTI de la invención puede comprender un dominio enlazador, incluyendo un enlazador peptídico.

Por ejemplo, un dominio enlazador puede usarse para conectar dos dominios en una secuencia de aminoácidos lineal de un enlazador polipeptídico, tal como el enlazamiento de un dominio UTI con un dominio Fc. En ciertas realizaciones, un dominio enlazador puede usarse para conectar un dominio UTI a un dominio de Fc. El dominio enlazador puede usarse para conectar los dominios en cualquier orden. Por ejemplo, un enlazador conectará un dominio UTI y un dominio Fc con el orden UTI-enlazador-Fc, mientras que, en otras realizaciones, un enlazador conectará un dominio UTI y un dominio Fc con el orden Fc-enlazador-UTI, en el que las regiones polipeptídicas se indican desde el término N al término C. Enlazadores polipeptídicos ejemplares incluyen aquellos que consisten en restos de glicina y serina, los denominados enlazadores polipeptídicos Gly-Ser. Como se usa en la presente, la expresión "enlazador polipeptídico Gly-Ser" hace referencia a un péptido que consiste en restos de glicina y serina. Un enlazador polipeptídico Gly-Ser ejemplar comprende la secuencia de aminoácidos Ser(Gly₄Ser)_n, en la que n es un número entero 1 a 10, SEQ ID NO: 33-42, respectivamente. Se describe que la proteína de fusión de UTI incluye uno o dos enlazadores polipeptídicos Gly-Ser, en los que n=1. En una realización, la proteína de fusión de UTI incluye uno o dos enlazadores polipeptídicos Gly-Ser, en los que n=2. En una realización, la proteína de fusión de UTI incluye uno o dos enlazadores polipeptídicos Gly-Ser, en los que n=3. Se describe que la proteína de fusión de UTI incluye uno o dos enlazadores polipeptídicos Gly-Ser, en los que n=4. En una realización, la proteína de fusión de UTI incluye uno o dos enlazadores polipeptídicos Gly-Ser, en los que n=5. En una realización, la proteína de fusión de UTI incluye uno o dos enlazadores polipeptídicos Gly-Ser, en los que n=6. En una realización, la proteína de fusión de UTI incluye uno o dos enlazadores polipeptídicos Gly-Ser, en los que n=7. Se describe que la proteína de fusión de UTI incluye uno o dos enlazadores polipeptídicos Gly-Ser, en los que n=8. En una realización, la proteína de fusión de UTI incluye uno o dos enlazadores polipeptídicos Gly-Ser, en los que n=9. En una realización, la proteína de fusión de UTI incluye uno o dos enlazadores polipeptídicos Gly-Ser, en los que n=10.

35 Otro enlazador ejemplar se da en SEQ ID NO:43.

La expresión "que comprende" significa que un compuesto, es decir, proteína de fusión, puede incluir aminoácidos adicionales en uno o en ambos términos N o C. Por supuesto, estos aminoácidos adicionales no deberían interferir significativamente con la actividad del compuesto, es decir, la proteína de fusión.

La expresión "aminoácido" hace referencia a aminoácidos de origen natural o sintéticos, así como también a análogos de aminoácidos y miméticos de aminoácidos que funcionan de manera similar a los aminoácidos de origen natural. Los aminoácidos de origen natural son aquellos codificados por el código genético, así como también aquellos aminoácidos codificados que se modifican posteriormente, por ejemplo hidroxiprolina y fosfoserina. Los análogos de aminoácidos hacen referencia a un compuesto, es decir, proteínas de fusión, que tiene la misma estructura química básica que los aminoácidos de origen natural, es decir, un átomo de carbono unido a un átomo de hidrógeno, grupo carboxilo, un grupo amino, y un grupo R. Los análogos de aminoácidos tienen grupos R modificados, o dan lugar a estructuras polipeptídicas modificadas, pero retienen la misma estructura química básica que los aminoácidos de origen natural.

La expresión "sustitución de aminoácidos" hace referencia al reemplazo de al menos un resto de aminoácidos existente en una secuencia de aminoácidos predeterminada o nativa por un aminoácido de "reemplazo" diferente.

50 La expresión "inserción de aminoácidos" hace referencia a la inserción de uno o más aminoácidos adicionales en una secuencia de aminoácidos predeterminada o nativa. La inserción puede ser uno, dos, tres, cuatro, cinco, o hasta veinte restos de aminoácidos.

La expresión "supresión de aminoácidos" hace referencia a la eliminación de al menos un aminoácido de una secuencia de aminoácidos predeterminada o nativa. La supresión puede ser uno, dos, tres, cuatro, cinco, o hasta veinte restos de aminoácidos.

Los términos "polipéptido", "péptido" y "proteína" se usan de manera indistinta en la presente, y hacen referencia a un polímero de restos de aminoácidos. Los términos se aplican a polímeros de aminoácidos en los que uno o más aminoácidos son un aminoácido no natural, un aminoácido sintético, o un aminoácido mimético.

La expresión "ácido nucleico" hace referencia a un desoxirribonucleótido o ribonucleótido, y a sus polímeros, ya sea en forma monocatenaria o bicatenaria. La expresión "ácido nucleico" se usa de forma indistinta con gen, nucleótido, polinucleótido, ADNc, ADN y ARNm. A menos que específicamente se encuentre limitada, la expresión abarca ácidos nucleicos que contienen análogos conocidos de nucleótidos naturales que tienen propiedades de unión similares al ácido nucleico natural. A menos que se limite específicamente, una secuencia nucleotídica particular también abarca sus variantes conservativamente modificadas (por ejemplo, aquellas que contienen sustituciones de codones redundantes) y secuencias complementarias, así como también las secuencias descritas específicamente.

Los polinucleótidos de la presente invención pueden estar formados por cualquier polirribonucleótido o polidesoxirribonucleótido, que puede ser ARN o ADN no modificado, o ARN o ADN modificado. Por ejemplo, los polinucleótidos pueden estar formados por regiones monocatenarias o bicatenarias, regiones monocatenarias o bicatenarias combinadas. Además, los polinucleótidos pueden ser regiones tricatenarias que contienen ARN o ADN, o tanto ARN como ADN. Los polinucleótidos modificados incluyen bases modificadas, tales como bases tritiladas, o bases inusuales, tales como inosina. Una variedad de modificaciones pueden realizarse al ARN o al ADN; de este modo, el polinucleótido incluye formas modificadas química, enzimática o metabólicamente.

El término "derivatizado" o "derivado" hace referencia a un compuesto, es decir, proteínas de fusión, que tiene una porción cíclica, por ejemplo reticulada entre restos de cisteinilo, el compuesto, es decir, la proteína de fusión, está reticulado, uno o más enlaces peptídicos se sustituyen por un enlace no peptídico, o el término N se sustituye por un NRR_1 , NRC(O)R_1 , NRC(O)OR_1 , NHC(O)NHR_1 , $\text{NRS(O)}_2\text{R}_2$, succinamida, u otro grupo, en los que R y R_1 se definen en la presente, y/o el término C se sustituye por C(O)R_3 o NR_4R_5 , y el compuesto, es decir, la proteína de fusión, en la que los restos de aminoácidos se modifican por el tratamiento con agentes capaces de reaccionar con cadenas laterales seleccionadas o restos terminales. R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C_{1-6} , R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C_{1-6} , R_2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-8} , y fenilo opcionalmente sustituido; R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , y cicloalquilo de C_{3-8} ; R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C_{1-6} ; R_5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_{1-6} y cicloalquilo de C_{3-8} ; o R_4 y R_5 se toman junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de 4 a 7 miembros, saturado, que tiene opcionalmente 1 heteroátomo anular adicional seleccionado del grupo de N, O y S.

La expresión "alquilo de C_{1-6} " hace referencia a una cadena de alquilo lineal o ramificada de uno a seis átomos de carbono.

La expresión "cicloalquilo de C_{3-8} " hace referencia a un anillo alquílico monocíclico o bicíclico, saturado o parcialmente (pero no completamente) insaturado, de tres a ocho átomos de carbono, e incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares. Se entiende que la expresión incluye ciclopentilo y ciclohexilo benzocondensados.

La expresión "fenilo opcionalmente sustituido" hace referencia a un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , ciano, y trifluorometilo.

PREPARACIÓN

Los compuestos, es decir, las proteínas de fusión, de esta invención pueden prepararse por métodos sintéticos estándar, técnicas de ADN recombinante, u otros métodos para preparar péptidos y proteínas de fusión. En un procedimiento ejemplar, un dominio hUTI se enlaza covalentemente a un dominio Fc por la expresión de un constructo de ADN que codifica el dominio UTI y el dominio Fc y cualquier dominio enlazador.

Se prevén maneras alternativas de construir una proteína de fusión de UTI. En algunas realizaciones, la orientación del dominio puede alterarse para construir una molécula Fc-UTI o una molécula UTI-Fc o una molécula UTI-Fc-UTI que retenga la unión al FcR y tenga un dominio UTI activo.

En algunas realizaciones, las proteínas de fusión de UTI incluyen un dominio Fc de tipo salvaje que puede permitir que la proteína de fusión experimente endocitosis tras la unión a FcRn (receptor Fc neonatal). Así, la presente invención proporciona además métodos para producir las proteínas de fusión de UTI descritas. Estos métodos abarcan cultivar una célula hospedante que contiene el o los ácidos nucleicos aislados que codifican las proteínas de fusión de UTI de la invención. Como apreciarán los expertos en la técnica, esto puede realizarse de diversas maneras, dependiendo de la naturaleza de la proteína de fusión de UTI. En algunas realizaciones, la proteína de fusión de UTI de la invención se produce y puede aislarse.

En general, se proporcionan ácidos nucleicos que codifican la proteína de fusión de UTI de la invención. Dichos polinucleótidos codifican un dominio UTI, el compañero de fusión, y cualquier dominio enlazador. La presente invención también contempla fragmentos de oligonucleótidos que derivan de los polinucleótidos descritos, y secuencias de ácidos nucleicos complementarias a estos polinucleótidos.

Los polinucleótidos pueden estar en forma de ARN o ADN. Los polinucleótidos en forma de ADN, ADNc, ADN genómico, análogos de ácidos nucleico, y ADN sintético están dentro del alcance de la presente invención. El ADN puede ser bicatenario o monocatenario, y si es monocatenario, puede ser la cadena codificante (sentido) o la cadena

no codificante (antisentido). La secuencia codificante que codifica el polipéptido puede ser idéntica a la secuencia codificante proporcionada en la presente, o puede ser una secuencia codificante diferente, secuencia la cual, como resultado de la redundancia o degeneración del código genético, codifica los mismos polipéptidos que el ADN proporcionado en la presente.

- 5 En algunas realizaciones, el o los ácidos nucleicos que codifican las proteínas de fusión de UTI de la invención se incorporan en vectores de expresión, que pueden ser extracromosómicos, o se pueden diseñar para integrarse en el genoma de la célula hospedante en la que se introducen. Los vectores de expresión pueden contener cualquier número de secuencias reguladoras apropiadas (incluyendo, sin limitación, secuencias de control transcripcionales y traduccionales, promotores, sitios de unión al ribosoma, potenciadores, orígenes de replicación, etc.), u otros componentes (genes de selección, etc.), todos los cuales están enlazados operablemente como se sabe bien en la técnica. En algunos casos, se usan dos ácidos nucleicos, y cada uno se pone en un vector de expresión diferente (por ejemplo, cadena pesada en un primer vector de expresión, cadena ligera en un segundo vector de expresión), o como alternativa, se pueden poner en el mismo vector de expresión. Aquellos expertos en la técnica apreciarán que el diseño del vector o de los vectores de expresión, incluyendo la selección de secuencias reguladoras, puede depender de factores tales como la elección de la célula hospedante, el nivel de expresión de proteína deseado, etc.

En general, los ácidos nucleicos y/o la expresión se pueden introducir en una célula hospedante adecuada para crear una célula hospedante recombinante mediante el uso de cualquier método apropiado para la célula hospedante seleccionada (por ejemplo, transformación, transfección, electroporación, infección), de manera que la o las moléculas de ácido nucleico estén enlazadas operablemente a uno o más elementos de control de expresión (por ejemplo, en un vector, en un constructo creado por procesos en la célula, integrados en el genoma de la célula hospedante). La célula hospedante recombinante resultante puede mantenerse bajo condiciones adecuadas para la expresión (por ejemplo, en presencia de un inductor, en un animal no humano adecuado, en un medio de cultivo adecuado complementado con sales apropiadas, factores de crecimiento, antibióticos, complementos nutricionales, etc), con lo cual se producen el o los polipéptidos codificados. En algunos casos, las cadenas pesadas se producen en una célula, y la cadena ligera en otra.

Las líneas celulares de mamíferos disponibles como hospedantes para la expresión son conocidas en la técnica, e incluyen muchas líneas celulares inmortalizadas disponibles de la American Type Culture Collection (ATCC), Manassas, VA, incluyendo, pero no se limitan a, células de ovario de hámster chino (CHO), células HEK 293, células NSO, células HeLa, células de riñón de hámster (BHK), células de riñón de mono (COS), células del carcinoma hepatocelular humano (por ejemplo, HepG2), y un número de otras líneas celulares. Las células que no pertenecen a mamíferos, que incluyen, pero no se limitan a, células bacterianas, de levaduras, de insectos y de plantas, también pueden usarse para expresar anticuerpos recombinantes. En algunas realizaciones, los anticuerpos pueden producirse en animales transgénicos tales como vacas o pollos.

En una realización, las proteínas de fusión de la invención son codificadas por una secuencia nucleotídica. Las secuencias nucleotídicas de la invención pueden ser útiles para una cantidad de aplicaciones, que incluyen: clonación, terapia génica, expresión y purificación de proteínas, introducción de mutación, vacuna de ADN de un hospedante que lo necesita, generación de anticuerpos para, por ejemplo, inmunización pasiva, PCR, generación de cebadores y sondas, diseño y generación de ARNip, y similares. En una realización, la secuencia nucleotídica de la invención comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, una secuencia nucleotídica seleccionada de SEQ ID NO:2.

En una realización, una secuencia nucleotídica incluye una secuencia nucleotídica idéntica a una secuencia nucleotídica expuesta en SEQ ID NO 2. En una realización, una secuencia nucleotídica incluye una secuencia nucleotídica contigua al menos 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% idéntica a una secuencia nucleotídica contigua expuesta en SEQ ID NO:2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, o 32.

Se describen proteínas de fusión de UTI que comprenden una secuencia (por ejemplo, al menos un dominio Fc) derivada de una secuencia de inmunoglobulina humana. Sin embargo, las secuencias pueden comprender una o más secuencias de otras especies de mamíferos. Por ejemplo, se puede incluir un dominio Fc de primate o un dominio de nucleasa en la secuencia del sujeto. En forma alternativa, pueden estar presentes uno o más aminoácidos murinos en un polipéptido. En algunas realizaciones, las secuencias polipeptídicas de la invención no son inmunogénicas y/o presentan una inmunogenicidad reducida. Las proteínas de fusión de UTI de la invención pueden comprender sustituciones de aminoácidos conservativas en uno o más restos de aminoácidos, por ejemplo, en restos de aminoácidos esenciales o no esenciales. Una "sustitución de aminoácidos conservativa" es aquella en la que el resto de aminoácido se sustituye por un resto de aminoácido que tiene una cadena lateral similar. Las familias de restos de aminoácidos que tienen cadenas laterales similares se han definido en la técnica, incluyendo cadenas laterales básicas (por ejemplo, lisina, arginina, histidina), cadenas laterales ácidas (por ejemplo, ácido aspártico, ácido glutámico), cadenas laterales polares sin carga (por ejemplo, glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, tirosina, cisteína), cadenas laterales no polares (por ejemplo, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano), cadenas laterales ramificadas en beta (por ejemplo, treonina, valina, isoleucina) y cadenas laterales aromáticas (por ejemplo, tirosina, fenilalanina, triptófano, histidina). De este modo, un resto de aminoácido no esencial en un polipéptido de unión se sustituye preferentemente por otro resto de aminoácido de la misma familia de cadena lateral. En otra realización, una cadena de aminoácidos puede sustituirse por una cadena estructuralmente

similar que difiere en orden y/o composición de los miembros de la familia de cadena lateral. En forma alternativa, como se describe en la presente, se pueden introducir mutaciones en forma aleatoria en toda o parte de una secuencia codificante, tal como mediante mutagénesis de saturación, y los mutantes resultantes pueden incorporarse en los polipéptidos de unión de la invención y seleccionarse por su capacidad para unirse a la diana deseada.

5 USOS

En una realización, la invención proporciona métodos para diagnosticar y tratar afecciones relacionadas con UTI. Como se usan en la presente, los términos “afección”, “trastorno” y “enfermedad” hacen referencia a un estado no saludable o anormal. La expresión “afecciones relacionadas con UTI” incluye afecciones, trastornos y enfermedades en las que UTI proporciona un beneficio terapéutico. La expresión “afecciones relacionadas con UTI” incluye afecciones caracterizadas por un efecto inmunomodulador o inflamatorio. En particular, la expresión afecciones relacionadas con UTI incluye pancreatitis, incluyendo pancreatitis aguda y pancreatitis crónica, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, insuficiencia circulatoria aguda (por ejemplo, provocada por choque), coagulación intravascular diseminada, y síndrome de disfunción multiorgánica. La expresión afecciones relacionadas con UTI también incluye el uso en pacientes quirúrgicos de alto riesgo. La expresión afecciones relacionadas con UTI también incluye infecciones del pulmón, hígado, corazón o riñón. La expresión afecciones relacionadas con UTI también incluye septicemia grave. La expresión afecciones relacionadas con UTI también incluye lesión pulmonar aguda (ALI) provocada por virus SARS o síndrome de disneico agudo (ARDS).

En una realización, la invención proporciona métodos para tratar una afección relacionada con UTI, que comprenden administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva, por ejemplo una cantidad farmacéuticamente efectiva, de una proteína de fusión de UTI descrita. En ciertas realizaciones, la afección es aquella mencionada especialmente aquí.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan de manera conocida en la técnica farmacéutica, e incluyen como ingrediente activo al menos una de las proteínas de fusión de UTI de la invención. La composición farmacéutica de las proteínas de fusión de UTI usadas de acuerdo con la presente invención se prepara mezclando una proteína de fusión de UTI, que tiene el grado deseado de pureza, con excipientes farmacéuticamente aceptables opcionales. La expresión “excipientes farmacéuticamente aceptable” hace referencia a los usos típicamente en la preparación de composiciones farmacéuticas, y deberían ser farmacéuticamente puros y no tóxicos en las cantidades usadas. Por lo general son materiales sólidos, semisólidos o líquidos que en el agregado pueden servir como un vehículo o medio para el ingrediente activo. Algunos ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables se encuentran en Remington’s Pharmaceutical Sciences y the Handbook of Pharmaceutical Excipients, e incluyen diluyentes, vehículos, portadores, matrices de liberación sostenida, agentes estabilizantes, conservantes, disolventes, agentes de suspensión, amortiguadores, emulsionantes, tintes, propelentes, agentes de recubrimiento, y otros. Por lo general, para la administración intravenosa o por inyección, las proteínas de fusión de UTI de la presente invención se encuentran en forma de formulaciones liofilizadas, o disoluciones acuosas.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables no son tóxicos para los sujetos en las cantidades usadas, e incluyen amortiguadores tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes, incluyendo ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencilamonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencílico; alquil parabenos, tales como metil o propil parabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de alrededor de 10 restos); proteínas, tales como albúmina de suero, gelatina, o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos, tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos, y otros hidratos de carbono, incluyendo glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales, tales como sodio; complejos metálicos (por ejemplo, complejos de Zn-proteínas); y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG).

Las composiciones farmacéuticas de la presente también pueden contener más de un compuesto activo, es decir, proteína de fusión, según sea necesario para la indicación particular bajo tratamiento, preferiblemente aquellos con actividades complementarias que no afectan de manera adversa al otro. Dichas moléculas están presentes en forma adecuada en combinación en cantidades que son eficaces para los fines pretendidos.

Las composiciones farmacéuticas a usar para la administración in vivo deberían ser estériles, o casi. Esto se logra fácilmente mediante filtración a través de membranas de filtración estériles.

Las proteínas de fusión de UTI de la invención se administran a un sujeto, de acuerdo con métodos conocidos, tal como la administración intravenosa como un bolo o mediante infusión continua durante un período de tiempo, mediante inyección intramuscular, intraperitoneal, intracerebroespinal, subcutánea, intraarticular, intrasinovial o intratecal o infusión, o por vías tópicas o por inhalación. Se prefiere la administración intravenosa o subcutánea de la proteína de fusión de UTI.

Los términos “tratar”, “tratamiento” y “tratando” incluyen mejorar las afecciones descritas en la presente. Los términos “tratar”, “tratamiento” y “tratando” incluyen todos los procesos que proporcionan una desaceleración, interrupción,

detención, control o parada del estado o progresión de las afecciones descritas en la presente, pero no necesariamente indican una eliminación total de todos los síntomas, o una cura de la afección. Los términos “tratar”, “tratamiento” y “tratando” tienen por objeto incluir el tratamiento terapéutico de dichos trastornos. Los términos “tratar”, “tratamiento” y “tratando” tienen por objeto incluir el tratamiento profiláctico de dichos trastornos.

5 Como se usa en la presente, los términos “paciente” y “sujeto” incluyen seres humanos y animales no humanos, por ejemplo mamíferos, tales como ratones, ratas, cobayas, perros, gatos, conejos, vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos. El término también incluye aves, peces, reptiles, anfibios, y similares. Se entiende que un paciente más particular es un ser humano. También, pacientes y sujetos más particulares son los mamíferos no humanos, tales como ratones, ratas y perros.

10 Tal como se usa en la presente, la expresión “cantidad eficaz” hace referencia a la cantidad de compuesto, es decir, proteína de fusión, de la invención que trata, tras una administración de dosis única o múltiple, a un paciente que sufre la afección mencionada. Una cantidad efectiva puede ser determinada con facilidad por el especialista en diagnóstico tratante como un profesional médico, tal como un médico o un veterinario como un experto en la técnica, mediante el uso de técnicas conocidas y mediante la observación de los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Por
15 ejemplo, un profesional médico podría comenzar las dosis del medicamento empleado en la composición farmacéutica a niveles más bajos que los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado, y gradualmente incrementar la dosis hasta que se logre el efecto deseado.

A la hora de determinar la cantidad efectiva, la dosis, se considera un número de factores por parte del especialista en diagnóstico, incluyendo, pero sin limitarse a: las especies de pacientes, su tamaño, edad y salud general; la afección,
20 trastorno o enfermedad específica involucrada, el grado de o la implicación o la gravedad de la afección, el trastorno, o la enfermedad, la respuesta del paciente individual; el compuesto particular, es decir, la proteína de fusión, administrado; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosis seleccionado; el uso de medicamentos concomitantes; y otras circunstancias relevantes. Las cantidades específicas pueden determinarse por el experto en la técnica. Si bien estas dosificaciones se basan en
25 sujetos humanos promedio con una masa de alrededor de 60 kg a alrededor de 70 kg, el médico podrá determinar la dosis apropiada para un paciente (por ejemplo, un lactante), en el que la masa se encuentra fuera de este intervalo de pesos.

Los regímenes de dosificación se ajustan para proporcionar la respuesta deseada. Por ejemplo, se puede administrar un bolo único, se pueden administrar varias dosis divididas en el tiempo, o la dosis puede reducirse o incrementarse
30 proporcionalmente según lo indican las exigencias de la situación terapéutica.

Las composiciones parenterales pueden formularse en una forma unitaria de dosificación para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. La forma unitaria de dosificación como se usa en la presente hace referencia a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos a ser tratados; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo, es decir, proteína de fusión, calculada para
35 producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido.

Las presentes composiciones farmacéuticas se formulan preferentemente en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosis típicamente de alrededor de 0,5 mg a alrededor de 100 mg de una proteína de fusión de UTI de la invención. La expresión “forma de dosificación unitaria” hace referencia a una unidad físicamente discreta que contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado,
40 mediante el cual se usan una o más a través de los regímenes de dosificación para producir el efecto terapéutico deseado. Pueden tomarse una o más “formas de dosificación unitaria” para afectar la dosis de tratamiento.

Un intervalo no limitante ejemplar para una cantidad efectiva de una proteína de fusión de UTI usada en la presente invención es alrededor de 0,1-100 mg/kg, tal como alrededor de 0,1-50 mg/kg, por ejemplo alrededor de 0,1-20 mg/kg, tal como alrededor de 0,1-10 mg/kg, por ejemplo alrededor de 0,5 mg/kg, tal como alrededor de 0,3 mg/kg, alrededor
45 de 1 mg/kg, o alrededor de 3 mg/kg. En otra realización, la proteína de fusión de UTI se administra en una dosis de 1 mg/kg o más, tal como una dosis de 1 a 20 mg/kg, por ejemplo una dosis de 5 a 20 mg/kg, por ejemplo una dosis de 8 mg/kg. Un intervalo ejemplar no limitante para una cantidad eficaz de una proteína de fusión de UTI usada en la presente invención es alrededor de 1-500 mg/dosis, tal como alrededor de 1-100 mg/dosis, por ejemplo alrededor de 1-50 mg/dosis, tal como alrededor de 1-10 mg/dosis, por ejemplo alrededor de 1 mg/dosis, o alrededor de 3 mg/dosis,
50 o alrededor de 5 mg/dosis.

En una realización, la proteína de fusión de UTI se administra por infusión en una dosificación cada 3 días o semanalmente de 10 a 500 mg/dosis. Dicha administración puede repetirse según sea necesario para mantener el efecto terapéutico deseado.

Como ejemplos no limitantes, el tratamiento de acuerdo con la presente invención puede proporcionarse como una dosificación de la proteína de fusión de UTI en una cantidad de alrededor de 0,1-100 mg/kg, tal como 0,5, 0,9, 1,0, 1,1,
55 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90 o 100 mg/kg, por día, en al menos uno por día; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, o 40 mg/kg, o como alternativa, al menos

una vez por semana 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 mg/kg después del comienzo del tratamiento, o cualquiera de sus combinaciones. Como ejemplos no limitantes, el tratamiento de acuerdo con la presente invención se puede proporcionar como una dosificación de la proteína de fusión de UTI en una cantidad de alrededor de 1-100 mg/dosificación, tal como 1, 5, 10, 20, 30, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100 150, 200, 250, 300, 350, o 400 mg/dosificación. En al menos una vez por día 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, o 40 mg/dosificación después del comienzo del tratamiento, o cualquiera de sus combinaciones. En al menos una por semana 1, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, o 100 mg/dosificación después del comienzo del tratamiento, o cualquiera de sus combinaciones.

Las proteínas de fusión de UTI de la invención encuentran uso en una variedad de aplicaciones, incluyendo el tratamiento de enfermedades relacionadas con UTI. Las proteínas de fusión de UTI de la invención pueden encontrar uso en el tratamiento de enfermedades con implicación del sistema inmune, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, respuestas inflamatorias posoperatorias, enfermedades asociadas con el lisosoma, enfermedades de coagulación, enfermedades relacionadas con proteasas, y como terapia adyuvante durante cirugía. Las proteínas de fusión de UTI de la invención pueden encontrar uso en el tratamiento de pancreatitis (incluyendo pancreatitis inducida por endoscopia y pancreatitis aguda), artritis, SARS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, insuficiencia circulatoria agua, septicemia, hepatitis, apendicitis, colitis, insuficiencia orgánica, daño orgánico (incluyendo páncreas, riñón, pulmón), lesión por reperfusión, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, choque, lesiones isquémicas, lesión pulmonar aguda (incluyendo aquella provocada por disección aórtica aguda), asma, inflamación pulmonar, neumonía (incluyendo asociada al ventilador), coagulación intravascular diseminada (DIC), síndrome disneico agudo (ARDS), y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Las proteínas de fusión de UTI de la presente invención pueden encontrar uso en a la hora de inhibir proteasas, incluyendo las serina proteasas, incluyendo tripsina, quimiotripsina, trombina, calicreína, plasmina, elastasa, catepsina, lipasa, hialuronidasa, factores IXa, Xa, XIa, y XIIa, y elastasa leucocitaria polimorfonuclear.

Las proteínas de fusión de UTI de la presente invención pueden encontrar uso en la supresión de mediadores proinflamatorios, tales como citocinas, factor alfa de necrosis tumoral, interleucina-1, -1 β , -4, -6 y -8, -10, y quimiocinas.

Las proteínas de fusión de UTI de la presente invención pueden encontrar uso en el tratamiento del cáncer, incluyendo la prevención de la invasión tumoral y metástasis, índices alterados de apoptosis, y reducción de la pérdida de la función renal en el tratamiento con cisplatino.

Las proteínas de fusión de UTI de la presente invención encuentran uso para tratar el SIDA, incluyendo como tratamiento adyuvante.

EJEMPLOS

A continuación hay ejemplos de realizaciones específicas para llevar a cabo la presente invención. Los ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos solamente, y no pretenden limitar el alcance de la presente invención de ninguna forma. Se han hecho esfuerzos para asegurar la precisión con respecto a los números usados (por ejemplo, cantidades, temperaturas, etc.), pero se deberían permitir, por supuesto, algunos errores y desviaciones experimentales. La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique lo contrario, los métodos convencionales de la química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología, dentro de la técnica. Dichas técnicas se explican completamente en la bibliografía. Véanse, por ejemplo, T.E. Creighton, *Proteins: Structure and Molecular Properties* (W.H. Freeman and Company, 1993); A.L. Lehninger, *Biochemistry* (Worth Publishers, Inc.); Sambrook, et al, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2ª edición, 1989); *Methods In Enzymology* (S. Colowick and N. Kaplan eds., Academic Press, Inc.); *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª edición (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990); Carey y Sundberg *Advanced Organic Chemistry* 3ª edición (Plenum Press) Vol A y B (1992).

EJEMPLO 1: Construcción de vectores de ADN que codifican proteínas de fusión de UTI.

Los métodos para llevar a cabo biología molecular son conocidos en la técnica, y pueden encontrarse, por ejemplo, en *Molecular Cloning: A laboratory Manual* 4ª edición (Micheal Green and Joseph Sambrook, Cold Spring Harbor Press, 2012).

Se solicitó un gen que codifica UTI-Fc1 usando los servicios de síntesis de genes optimizada por codones GeneArt de Life Technologies (Carlsbad, CA). La secuencia de proteínas es como se enumera en SEQ ID NO: 1 con un péptido de señal, MGWSCIIILFLVATATGVHS, añadido para secreción. La Figura 1 muestra las regiones generales de UTI usadas en la fusión. El gen que codifica UTI-Fc1 se ligó en un vector de expresión de mamífero. Los vectores de expresión de mamíferos son conocidos en la técnica, incluyendo los vectores pSecTag2/Hygro A, pcDNA4 y pcDNA6 (Life Technologies, Carlsbad CA). El vector se digirió con las enzimas de restricción, HindIII-HF y EcoRI de New England Biolabs (NEB). Este fragmento se ligó en el vector de expresión, que proporciona resistencia a carbenicilina y se digerido con las mismas dos enzimas de restricción. En la ligación se usó una relación molar de vector:inserto de 1:3. El ADN ligado se transformó en células de E.coli químicamente competentes 10-beta procedentes de NEB, y se colocó en placas de LB con carbenicilina para que crezcan durante toda la noche. Las colonias se hicieron crecer durante toda la noche en LB con carbenicilina, y se preparó ADN miniprep con el kit QIAprep Spin Miniprep de Qiagen

(Qiagen, Hilden, Alemania). El ADN se secuenció entonces usando servicios de secuenciación de ADN de Bio Applied Technologies Joint (BATJ, San Diego). La colonia de secuencia verificada se hizo crecer posteriormente en medio LB con carbenicilina para la purificación del ADN con el instrumento BenchPro 2100 y MaxiCard de Life Technologies.

EJEMPLO 2: Construcción de vectores de ADN que codifican las proteínas de fusión de UTI-Fc.

- 5 Las SEQ ID NOS: 1-28 enumeran las secuencias de ADN y de proteínas de algunas proteínas de fusión de UTI-Fc. Estas proteínas de fusión de UTI comprenden modificaciones que alteran el isotipo Ig, enlazadores, dominios UTI, y orden de dominio UTI y Fc (N- o C-terminal), especies de UTI, especies de Fc, restos de inicio/parada de UTI, unión a azúcares, sitios sensibles a proteasas, y función efectora de Fc. En las Figuras 2 y 3 se representan algunas proteínas UTI-Fc. Las proteínas de fusión de UTI-Fc que comprenden tres modificaciones de aminoácidos para Ser (IgG1 Fc3Ser, C154S/P172S/P265S) comprenden mutaciones para alterar la formación del enlace de disulfuro y las funciones de Fc γ R.

Creación de los constructos de expresión de UTI-Fc

- 15 Las secuencias nucleotídicas de UTI (por ejemplo, variantes de tipo salvaje, S10A, y K21S K22S) y los dominios Fc3Ser humanos se optimizaron en los codones para la expresión en células CHO, y se sintetizaron por Life Technologies (Carlsbad, CA). Los siguientes constructos se crearon en un vector de expresión CHO ensamblando dominios UTI y Fc3Ser vía un método de clonación independiente de ligación y secuencia (SLIC) (Li y Elledge 2007 Nature Methods 4(3): 251-256): UTI-Fc3Ser, UTI S10A-Fc3Ser, UTI K21S K22S-Fc3Ser, UTI m2-Fc3Ser, UTI LI-Fc3Ser, UTI L2-Fc3Ser (Figura 4A). El ensamblaje de ADN basado en SLIC se realizó mezclando los vectores linealizados (30 ng), los productos de PCR de UTI (100 ng) y Fc3Ser (100 ng), con secuencias protuberantes apropiadas para la recombinación homóloga, y T4 ADN polimerasa (0,5 U) en un volumen de 5 μ l que contiene NEBuffer 2 y BSA (New England Biolabs). Después de incubar durante 30 minutos a temperatura ambiente, la actividad de exonucleasa de T4 ADN polimerasa se paralizó al añadir 2 mM de dCTP. Luego se realizó la recombinación homóloga in vitro mediante gradiente de temperatura de 75C a 37C durante 30 minutos. La mezcla de reacción que contiene ADN ensamblado se transformó químicamente en TOP10 E. coli (Invitrogen), y se colocó en placas de LB-agar que contienen carbenicilina. Los marcos de lectura abiertos para los constructos restantes (UTI ml-Fc3Ser, UTI dl-Fc3Ser, UTI d2-Fc3Ser, UTI L3-Fc3Ser, UTI-Fc IgG2, Fc3Ser-UTI, y UTI de ratón-IgG1 de ratón) se optimizaron en cuanto a los codones y se sintetizaron como constructos de fusión. Estos constructos se clonaron en el vector de expresión con el método SLIC como se describió anteriormente (Figura 4B). Las secuencias de ADN de los 13 constructos en el vector se verificaron mediante secuenciación de ADN de Sanger.

30 **EJEMPLO 3: Expresión de las fusiones UTI-Fc en células CHO.**

- Un vector de ADN que codifica UTI-Fc1 se transfectó establemente en células CHO-S usando el reactivo Freestyle MAX de Invitrogen. Los cultivos en masa se cultivaron en matraces T, y se seleccionaron usando CD CHO suplementado con diversas concentraciones de metionina sulfoximina (MSX) que varían de 50-100 μ M. Una vez que los cultivos se recuperaron de la selección, se expandieron para la producción y crioconservación. Se realizaron múltiples lotes de producción para soportar las pruebas in vitro e in vivo. El proceso de producción es un cultivo por lote alimentado de 10 a 14 días con CD FortiCHO, CD Efficient Feed B, y CD Efficient Feed C, de Invitrogen. Los volúmenes de producción oscilaron de 1l a 3l, y los cultivos se cosecharon por centrifugación a 3500 rpm durante 1 a 2 horas, seguido de la filtración estéril del sobrenadante, y el sobrenadante celular resultante se usó en la purificación.

EJEMPLO 4: Purificación de proteínas de fusión de UTI-Fc.

- 40 La purificación de 2 lotes de UTI-Fc1 se realizó aplicando 2,3 litros de medio acondicionado de células CHO con UTI-Fc1 expresada a 30 ml de protein A mAb select 1x (GE healthcare) equilibrada en 25 mM de citrato trisódico pH 8,1, 125 mM de NaCl. La columna se lavó con 2 volúmenes de columna (60 ml) de 25 mM de citrato trisódico pH 8,1, 125 mM de NaCl, y luego con 2 volúmenes de columna (60 ml) 25 mM de citrato trisódico pH 8,1, 2000 mM de NaCl. La columna se equilibró luego con 2 volúmenes de columna (60 ml) 25 mM de citrato trisódico pH 8,1, 125 mM de NaCl.
- 45 UTI-Fc1 se eluyó con gradiente de 7 volúmenes de columna (210 ml) hasta 100% de 25 mM de ácido cítrico pH 2,9, 125 mM de NaCl. La UTI-Fc1 eluyó como dos picos, un pico amplio y flanqueante, a un pH aproximado de 5,5, y un pico más agudo, a un pH aproximado de 3,5. Luego, la UTI-Fc concentrada se sometió a intercambio de amortiguador en un amortiguador final de TBS pH 7,4 (25 mM de tris, 130 mM de NaCl, 2,7 mM de KCl pH 7,4) usando concentradores centrifugos Amicon Ultra con un corte de peso molecular (M.W.C.O.) de 30K. El rendimiento de la proteína purificada se muestra en la TABLA 1, y la proteína se almacenó a -80°C para su uso posterior.

TABLA 1

Nombre de pico	Volumen del pico (ml)	Conc. del producto final (mg/ml)	Rendimiento del producto final (mg)	Rendimiento de la columna de proteína A (%)	% de carga de proteína total
Pico del 1 ^{er} lote	40	10	110	59	52
Pico del 2 ^o lote	40	11	150	72	68

EJEMPLO 5: Expresión y purificación de proteínas de fusión de UTI-Fc adicionales.

5 En el día de la transfección, las células CHO se contaron y se sembraron a una densidad de $2,2 \times 10^6$ células vivas/ml en 90 % del volumen total - 900 ml, y se cultivaron en matraces agitadores a 33°C hasta la transfección. Se descongeló el ADN congelado, y se añadió a PEI (Polietilenimina – un polímero catiónico) y AKT. Se añadió ADN a 0,625 ug/ 1 millón de células. 1l de células requiere 1,25 mg. 90% del ADN total añadido es ADN de interés = 1,125 mg. El restante 10% fue AKT (codifica proteína antiapoptótica) = 0,125 mg. Se añadió PEI a 2,5 ug/ 1 millón de células. Para una transfección de 1l, esto fue 5 mg. La solución de PEI se añadió al ADN diluido, y se incubó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de la adición del complejo de ADN a las células.

10 Los cultivos se hicieron crecer a 33°C, 5% de CO₂ y 125 rpm. 1 a 4 horas posteriores a la transfección, se añadió 0,6 mM de ácido valproico. Para la transfección de 1l, esto fue 2 ml de 300mM de disolución madre. En el día 1, se añadió 1:250 de agente antiaglomerantes, es decir, 4 ml /1l y 15% v/v de CD Efficient Feed C, es decir, 150 ml/1l. En el día 5 y el día 9, se añadió 15% de CD Efficient Feed C.

15 Las sobrenadantes celulares se cosecharon en el día 14, las células se contaron, y se determinaron los títulos de las proteínas. Las células se centrifugaron por centrifugación a 3000 rpm durante 30 minutos a 4°C. Los sobrenadantes se filtraron a través de un filtro de 0,2 micrómetros, y se almacenaron a 4°C, o se congelaron a -20 °C.

20 La purificación de las fusiones UTI-Fc se realizó por cromatografía de Proteína A. Se mezclaron 200 ml de sobrenadante de cultivo celular con 2 ml de perlas de sefarosa con proteína A MabSelect Sure, y se agitaron durante toda la noche a 4°C. La mezcla de perlas se centrifugó entonces en tubos de 50 ml a 1200 rpm durante 5 minutos, y se desechó el sobrenadante. Las perlas se añadieron a una columna y se lavaron tres veces con amortiguador de unión (Biorad, Hercules, CA). Las fusiones de UTI se eluyeron con 8 ml de amortiguador de elución MAPS II (Biorad, Hercules, CA). Se añadieron 2 ml de disolución de neutralización (1M Tris-HCl pH 8). Las muestras fueron luego sometidas a intercambio de amortiguador en 25 mM de Citrato, 125 mM de NaCl, pH 5,5, por concentración y dilución repetida con el amortiguador con unidades centrifugas Amicon (30MWCO, 15 ml, Millipore). La Figura 9 enumera los resultados de purificación de diversas proteínas de fusión de UTI.

EJEMPLO 6: Inhibición de proteasas por proteínas de fusión de UTI.

Ensayo enzimático in vitro para la inhibición de tripsina por proteína de fusión de UTI-Fc

30 Se prepararon disoluciones de UTI-Fc1 a diversas concentraciones (≤ 200 nM de la concentración final) en 50 mM de HEPES, 150 mM de NaCl, 20 mM de CaCl₂ y 0,01% de Brij L23, pH 7,4. Se realizaron ensayos de actividad en placas de volumen pequeño de 384 pocillos Greiner. Todas las etapas se llevaron a cabo a temperatura ambiente.

35 Se añadió tripsina pancreática humana (concentración final de 1,5 nM) (Athens Research & Technology, Inc) a las diluciones, luego se preincubó durante 15 minutos con la UTI-Fc de ensayo. A continuación, la reacción se inició con 100 μ M (final) de sustrato hidrocloreuro de N-Benzoil-L-arginina-7-amido-4-metilcumarina SIGMA B7260-25MG. El volumen total de la mezcla de reacción fue 20 l. Se determinó la actividad de tripsina mediante fluorescencia. Por ejemplo, la intensidad de fluorescencia se determinó en modo cinético a lo largo de una ventana de 30 a 60 minutos en un BMG PHERAstar FS o PHERAstar plus, usando una longitud de onda de excitación de 370 nm y una longitud de onda de emisión de 470 nm. La actividad de tripsina fue linealmente proporcional al cambio en la fluorescencia observada (final - inicial). El porcentaje de inhibición de Tripsina a una concentración de UTI-Fc dada se definió como:

$$40 \quad \text{Porcentaje de inhibición} = 100 * (1 - ((F_i - F_p) / (F_n - F_p)))$$

en la que:

Fi fue la fluorescencia observada a una concentración dada de UTI-Fc de ensayo.

Fp fue la fluorescencia observada de un control positivo, es decir, el valor promedio de 2 a 6 ensayos en ausencia de Tripsina.

45 Fn fue la fluorescencia observada de un control negativo, es decir, el valor promedio de 2 a 6 ensayos de Tripsina en

presencia del vehículo solo.

La IC50 (la concentración molar del compuesto, es decir, proteína de fusión, que produce una inhibición del 50 %) de un compuesto de ensayo, es decir, proteína de fusión, se calculó por ajuste de la curva de mínimos cuadrados no lineal de la ecuación porcentaje de inhibición = $Pie + ((Cima - Pie) / (1 + ((IC50 / [UTI-Fc]) ^ Hill)))$. Hubo un control positivo incluido en el panel de UTI-Fc. Como se muestra en la Figura 5, UTI humano tuvo una IC50 de ~3 nM.

La medida de las inhibiciones de otras proteasas por UTI-Fc1 también se midió en Reaction Biology Corporation (Malvern, PA). La Figura 6 demuestra una inhibición de UTI-Fc1 de quimi tripsina. La Figura 7 enumera las constantes inhibitoras de UTI-Fc1 para una variedad de proteasas. La UTI-Fc1 inhibe la quimi tripsina y plasmina moderadamente, y muestra una débil inhibición de caspasa-1, catepsina C, y papaína.

10 EJEMPLO 7: Efectos celulares del tratamiento con proteínas de fusión de UTI.

La inhibición mediante UTI-Fc1 de la liberación de citocina se midió en un ensayo basado en células. Células BEAS2B se sembraron a la densidad de 20.000 células/pocillo en una placa de 96 pocillos, y se cultivaron con un BEGM Bullet Kit (Lonza) completo en incubadora de CO2. Después de 24 horas, el medio de cultivo se sustituyó por DMEM puro para la inanición celular, y las células se cultivaron toda la noche. Después, las células se incubaron con DMEM puro nuevo, que contiene 100 nM de tripsina, con diversas concentraciones de UTI de orina humana o proteínas UTI-Fc1 recombinantes. Tras 8 horas, los sobrenadantes del cultivo se recogieron, y se evaluaron los niveles de proteína IL-6 usando DuoSet (R&D Systems) para IL-6 humana.

Los resultados demuestran que tanto UTI como UTI-Fc disminuyeron la producción de IL-6 inducida por tripsina en células BEAS2B. Como se muestra en la Figura 8, la inhibición dependió de la dosis con valores de IC50 de 0,40 y 0,41 µg/ml, respectivamente.

EJEMPLO 8

Medidas de estabilidad de las moléculas de UTI-Fc - Desnaturalización térmica

Se realizaron ensayos para medir la estabilidad térmica y la estabilidad en tiempo real. Todas las moléculas demostraron actividad en la inhibición de tripsina. Se midió la estabilidad térmica por calorimetría de barrido diferencial en un calorímetro Microcal VP-DSC. Las muestras se prepararon a 1 mg/ml, y se amortiguaron en 0,25 mM de Tris pH7,4, 0,13M de NaCl y 0,0027M de KCl. Las muestras se calentaron desde 25°C hasta 110°C a una velocidad de 200°C por hora. UTI-Fc1 se comparó con la Publicación de Solicitud número CN 103044554 A, SEQ IDs 2 y 6, que comprende un dominio Fc IgG2 o IgG1, respectivamente. Los resultados se presentan en la Tabla 8.

TABLA 8

Proteína	DSC Tm1 (oC)	DSC Tm2 (oC)
UTI-Fc1 (SEQ ID NO:1)	70,86	85,79
CN 103044554 A SEQ ID 6	68,72	86,38
CN 103044554 A SEQ ID 2	68,47	79,22

EJEMPLO 9

Medidas de estabilidad en tiempo real

Se realizaron las medidas de estabilidad en tiempo real incubando SEQ ID NO:1 (UTI-Fc1) o CN 103044554 A, SEQ IDS 2 o 6 a 2-8°C, y 40°C durante 0,2 y 4 semanas en amortiguador de TBS, pH 7,4. La formación de especies con pesos moleculares superiores o inferiores se determinó mediante cromatografía por exclusión de tamaños (SEC), y se visualizó con electroforesis en gel de poli acrilamida (PAGE). La concentración de cada UTI-Fc también se monitorizó determinando la absorbancia de la disolución a 280 nm (A280), usando coeficientes de extinción determinados mediante la composición de proteínas. Las moléculas de UTI-Fc producen dos picos parcialmente superpuestos, cuando se analizan mediante SEC. El área del pico porcentual en cada muestra de UTI-Fc medida por SEC se da a conocer en la Tabla 9 en los tiempos = 0 semanas, 2 semanas y 4 semanas. También se muestra el cambio porcentual en la concentración medido mediante A280 (% Δ (mg/ml)) en los tiempos = 2 semanas y 4 semanas. La concentración inicial T0 de cada muestra fue UTI-Fc1 = 33,5 mg/ml, CN 103044554 A SEQ ID 2 = 8,5 mg/ml, y CN 103044554 A SEQ ID 6 = 5,6 mg/ml. Una variabilidad de 3% es típica para SEC, y 15% para las medidas de UV individuales. El análisis mediante PAGE mostró que cada molécula de UTI-Fc mostró el patrón de bandas esperado para UTI-Fc de longitud completa.

TABLA 9.

Proteína	SEC 0 semanas	SEC 2 semanas	SEC 4 semanas	% Δ (mg/ml) 2 semanas	% Δ (mg/ml) 4 semanas
UTI-Fc1 (SEQ ID NO 1)	Pico1 35,7% Pico2 64,3%	NA		NA	NA
UTI-Fc1 (SEQ ID NO 1) a 2-8°C	NA	Pico1 36,2% Pico2 63,8%	Pico1 36,1% Pico2 63,9%	9,2%	1,2%
UTI-Fc1 (SEQ ID NO 1) a 40°C	NA	Pico1 37,1% Pico2 62,9%	Pico1 36,8% Pico2 63,2%	0,2%	11,9%
CN 103044554 A SEQ ID 2	Pico1 30,6% Pico2 69,4%	NA	NA	NA	NA
CN 103044554 A SEQ ID 2 a 2-8°C	NA	Pico1 29,0% Pico2 71,0%	Pico1 31,5% Pico2 68,5%	0,2%	2,7%
CN 103044554 A SEQ ID 2 a 40°C	NA	Pico1 28,2% Pico2 71,8%	Pico1 30,3% Pico2 69,7%	1,6%	3,5%
CN 103044554 A SEQ ID 6	Pico 1 36,6% Pico 2 63,4%	NA	NA	NA	NA
CN 103044554 A SEQ ID 6 a 2-8°C	NA	Pico1 34,8% Pico2 65,2%	Pico1 36,4% Pico2 63,6%	7,8%	9,5%
CN 103044554 A SEQ ID 6 a 40°C	NA	Pico1 33,9% Pico2 66,1%	Pico1 34,5% Pico2 65,5%	3,6%	6,0%

EJEMPLO 10

Ensayos in vivo de la inhibición del complemento.

- 5 Se midieron in vivo los efectos de UTI-Fc1 (SEQ ID NO:1) sobre el sistema del complemento. Se adquirieron ratones hembra C3h/HeJ a Jackson Laboratories. A los animales se les dosificó de acuerdo con el diseño experimental de la Tabla 10. A los animales se les inyectó i.p. (100 ul/ratón) 15 minutos tras la dosis con LPS en el tiempo cero. Los animales se sometieron a eutanasia 2 y 4 horas después de la inyección de LPS mediante sobredosis de CO₂, y se recogió la sangre mediante punción cardíaca. La sangre se transfirió a microtubos separadores de suero y se dejó
- 10 coagular a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, los microtubos se centrifugaron a 12.000 rpm durante 5 minutos, y el suero se retiró y se fraccionó en una placa de 96 pocillos. Se usó ácido rosmarínico como un control positivo, y se usó como 3 mg/ml en disolución salina. La placa de 96 pocillos se congeló a -20°C. Las muestras de suero se analizaron para determinar el contenido de C5a mediante Duoset. Se determinó la significancia estadística usando software de generación de gráficos Prism, y los efectos se consideraron estadísticamente significativos si $p < 0,05$. Como se muestra en la Figura 10, SEQ ID NO:1 (UTI-Fc1) redujo significativamente C5a a 20, 50 y 100 mg/kg a 4
- 15 horas después de la dosis de LPS.

TABLA 4: Diseño experimental (UTI-Fc1 es SEQ ID:1)

Grupo	Descripción	Dosis (mg/kg)	Conc. (mg/ml)	Volumen (ml/kg) Ruta	Estimulación LPS (i.p)	Conc. LPS (mg/ml)	Animales
1	Sin tratamiento						8
2	Veh -2 h	--	--	10 iv	30 ug	0,3	8

ES 2 700 149 T3

Grupo	Descripción	Dosis (mg/kg)	Conc. (mg/ml)	Volumen (ml/kg) Ruta		Estimulación LPS (i.p)	Conc. LPS (mg/ml)	Animales
3	UTI-Fc1 -2 h	50	5,0	10	iv	30 ug	0,3	8
4	Ros_2 h_30mpk	30	3,0	10	sc	30 ug	0,3	8
5	Veh - 4 h	--	--	10	iv	30 ug	0,3	8
6	UTI-Fc1 -4 h_5mpk	5	0,5	10	iv	30 ug	0,3	8
7	UTI-Fc1 -4 h_20mpk	20	2,0	10	iv	30 ug	0,3	8
8	UTI-Fc1 -4 h_50mpk	50	5,0	10	iv	30 ug	0,3	8
9	UTI-Fc1 -4 h_100mpk	100	10,0	10	iv	30 ug	0,3	8
10	Ros_4 h_30mpk	30	3,0	10	sc	30 ug	0,3	8

LISTADO DE SECUENCIAS

SEQ ID N° 1 Secuencia de la proteína UTI-Fc 1

AVLPQEEEGSGGGQLVTEVTKKEDSCQLGYSAGPCMGMTSRYFYNGTSMACETFQ
 YGGCMGNGNMFVTEKECLQTCRTVAACNLPVIRGPCRAFIQLWAFDAVKGKCVLFP
 YGGCQGNNGKFKYSEKECREYCGVPGDGDEELLGSGGGGDKTHTCPPCPAPPELLGGP
 SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
 QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYIT
 LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYS
 KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

5 SEQ ID N° 2 Secuencia de ADN de UTI-Fc 1

GCTGTGCTGCCTCAGGAAGAGGAAGGCTCTGGCGGAGGCCAGCTCGTGACCGAA
 GTGACCAAGAAAGAGGACTCCTGCCAGCTGGGCTACTCTGCCGGCCCTTGTATGG
 GCATGACCTCCCGGTACTTCTACAACGGCACCTCCATGGCCTGCGAGACATTCCA
 GTACGGCGGCTGCATGGGCAACGGCAACAACCTTTGTGACAGAGAAAGAGTGCCT
 GCAGACCTGCAGAACCGTGGCCGCCTGTAACCTGCCTATCGTGCGGGGACCCTGT
 CGGGCCTTTATCCAGCTGTGGGCCTTCGACGCCGTGAAGGGCAAATGCGTGCTGT
 TCCCCTATGGCGGCTGCCAGGGAAATGGAACAAGTTCTACTCCGAGAAAGAAT
 GCCCGGAGTACTGTGGCGTGCCAGGCGACGGGGATGAGGAACTGCTGGGATCAG
 GCGGCGGAGGCGACAAGACCCATACCTGTCCACCTTGCCTGCCCCGAGCTGCT
 GGGAGGACCTTCTGTGTTCCCTGTTCCCCCAAAGCCAAGGACACCCTGATGATC
 TCCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGATCCCCG
 AAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGAAGTGCACAACGCCAAGACCA
 AGCCCAGAGAGGAACAGTACAACCTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCG
 TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACA
 AGGCCCTGCCTGCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCC
 GGGAAACCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCCGGGAAGAGATGACAAAGAACC

AGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAGGATTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGA
ATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCT
GGACTCCGACGGCTCATTCTTCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGG
TGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACC
ACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGC

SEQ ID N° 3 Secuencia de la proteína UTI-Fc IgG1 3Ser

avlpqcecgsgggqlvtevtkkcdscqlgysagpcmgmtsryfyngtsmacctfyggcmngnfnvtekeclqtrtvaacn
lpivrgpfracifqlwafdavkqkcvlfpyggcqqngnkfysekecreycvpgdgdeellrepkssdkhtppcpapellgss
vflfppkpkdtlmisrtpvtecvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvvhqdwlngkeykck
vsnkalspasiectiskakgqpprepqvytlppsreemtknqvslclvkgfypsdiavewesngqpennyktppldsdgsfflys
kltvdkrwwqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspg

SEQ ID N° 4 Secuencia del ADN de UTI-Fc IgG1 3Ser

gctgtgctgcctcaggaaggaaggctctggcggaggccagctcgtgaccgaagtaccgaagaagagactcctgccagctgg
gctactctgccggccttgatggcatgacctcccgtactctacaacggcacctccatggcctgcgagacattccagtagcggg
ctgcatgggcaacggcaacaactttgtgacagagaaaagtgctcgcagacctgcagaacctggccgctgtaacctgctatcgt
ggggggaccctgtcggcctttatccagctgtggccttcgacgccgtgaagggcaaatgcgtgctgtcccctatggcggctgcca
gggaaatggaacaagtctactccgagaaagaatgccgcgagtactgtggcgtgccaggcgacggggatgaggaactgctcggg
gagcccaaatctccgacaagaccatacctgtccacctggcctgccccgagctgctgggaggatcctctgtgtctgttcccccc
aaagcccaagggacacctgatgatctcccggacctgaagtgcctgctggtggatggtgccacgagatcccgaagtga
gttcaattggtagctggcggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccagagaggaaacagtaaacctccacctaccgggtg
gtgtccgtgctgacctgctgcaccaggattggctgaacggcaagagataagtgcaaggtgtccaacaaggccctgctcctcc
atcgaaaagaccatctcaaaggccaaggccagccccgggaacccaggtgtacacactgccccctagccgggaaagatgaca
aagaaccaggtgtccctgacctgtctcgtgaaggattctaccctccgatatgccgtggaatgggagtccaacggccagcctgag
aacaactacaagaccacccccctgtgctgactccgacggctcattctcctgtactccaagctgacagtggaacaagtccccgtggc
agcagggcaacgtgttctcctgctccgtgatgcacagggccctgcacaaccactaccccagaagtccctgtccctgagccccggc

5

SEQ ID N° 5 Secuencia de la proteína UTI-Fc IgG2 Ser

avlpqcecgsgggqlvtevtkkcdscqlgysagpcmgmtsryfyngtsmacctfyggcmngnfnvtekeclqtrtvaacn
lpivrgpfracifqlwafdavkqkcvlfpyggcqqngnkfysekecreycvpgdgdeellrkscevcpappvagsvflfp
pkpkdtlmisrtpvtecvvdvshedpevkfnwyvdgmevhnaktkpreeqfnstfrvsvltvvhqdwlngkeykckvsn
kglpapiectiskakgqpprepqvytlppsreemtknqvslclvkgfypsdiavewesngqpennyktppldsdgsfflyskt
vdkrwwqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgk

SEQ ID N° 6 Secuencia del ADN de UTI-Fc IgG2 Ser

gctgtgctgcctcaggaagaggaaggctctggcggaggccagctcgtgaccgaagtgaccaagaaaggactcctgccagctgg
gctactctccggcccttgatgggcatgacctcccggtactctacaacggcacctccatggcctgcgagacattccagtacggcgg
ctgcatgggcaacggcaacaactttgtacagagaaagagtgcctgcagacctgcagaaccgtggccgcctgtaacctgcctatcgt
gcggggaccctgfcggcctttatccagctgtggccttcgacgccgtgaaggcacaatgctgctgttccctatggcggctgcca
gggaaatggaaacaagttctactccgagaaagaatgccgcgagtactgtggcgtgccaggcgacggggatgaggaactgctgagg
aaatcctgtgctgagtgcccaccgtgccagcaccacctgtggcaggaccgtcagcttctcttcccccaaaaccaaggacaccc
tcatgatctccggaccctgaggtcacgtgctggtggtggactgagccacgaagaccccagggtccagtcaactggtacgtgg
acggcatggagggtgataatgccaagacaagccacgggagggagcagttcaacagcacgttccgtgtggtcagctctcaccgtc
gtgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaaggcctcccagccccatcgagaaaaccatctc
caaaacaaaggcgagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccagggtcagcct
gacctgctggtcaaaaggcttctacccacgcgacatcgccgtggagtgggagagcaatggcgagccggagaacaactacaagacc
acacctccatgctggactccgacggctccttctctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtc
ttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcacaaccactacacacagaagagcctctccctgtctccgggtaaa

SEQ ID N° 7 Secuencia de la proteína UTI-Fc IgG2

avlpqcccsgggqlvtevtkkcdscqlgysagpcmgmtsryfyngtsmacctfqyggcmngnnfvtekeclqtertvaacn
lpivrGPCrafiqlwafdavkkgcvlfpyggcqqngnkfysekecreycgvpdgddeellrkceveppcpappvagpsvflfp
pkpkdtlmsirtpcvvvdvshedpevqfnwyvdgmevhnaktkpreeqfnstfrvsvltvvhqdwlngkeykckvsn
kglpapiektisktkgqprepqvylppsreemtknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennyktpplmldsdgsfflysklt
vdkstrwqqgnvfscsvmhcalhnhytqkslsispk

SEQ ID N° 8 Secuencia del ADN de UTI-Fc IgG2

gctgtgctgcctcaggaagaggaaggctctggcggaggccagctcgtgaccgaagtgaccaagaaaggactcctgccagctgg
gctactctccggcccttgatgggcatgacctcccggtactctacaacggcacctccatggcctgcgagacattccagtacggcgg
ctgcatgggcaacggcaacaactttgtacagagaaagagtgcctgcagacctgcagaaccgtggccgcctgtaacctgcctatcgt
gcggggaccctgfcggcctttatccagctgtggccttcgacgccgtgaaggcacaatgctgctgttccctatggcggctgcca
gggaaatggaaacaagttctactccgagaaagaatgccgcgagtactgtggcgtgccaggcgacggggatgaggaactgctgagg
aaatgttgtgctgagtgcccaccgtgccagcaccacctgtggcaggaccgtcagcttctcttcccccaaaaccaaggacaccc
tcatgatctccggaccctgaggtcacgtgctggtggtggactgagccacgaagaccccagggtccagtcaactggtacgtgg
acggcatggagggtgataatgccaagacaagccacgggagggagcagttcaacagcacgttccgtgtggtcagctctcaccgtc
gtgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaaggcctcccagccccatcgagaaaaccatctc
caaaacaaaggcgagccccgagaaccacaggtgtfacacctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccagggtcagcct
gacctgctggtcaaaaggcttctacccacgcgacatcgccgtggagtgggagagcaatggcgagccggagaacaactacaagacc
acacctccatgctggactccgacggctccttctctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtc
ttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcacaaccactacacacagaagagcctctccctgtctccgggtaaa

5

SEQ ID N° 9 Secuencia de la proteína UTI-Fc IgG1 3Ser S10A

avlpqcccagggqlvtevtkkcdscqlgysagpcmgmtsryfyngtsmacctfqyggcmngnnfvtekeclqtertvaacn
lpivrGPCrafiqlwafdavkkgcvlfpyggcqqngnkfysekecreycgvpdgddeellrepkssdkthtppcpapellgss
vflfppkpkdtlmsirtpcvvvdvshedpevknwyvdgvevhnaktkpreeqnystyrvsvltvlhqdwlngkeykck
vsnkalpasiektiskakgqprepqvylppsreemtknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennyktpplvldsdgsfflys
kltvdkstrwqqgnvfscsvmhcalhnhytqkslsispk

SEQ ID N° 10 Secuencia del ADN de UTI-Fc IgG1 3Ser S10A

gctgtgctgcctcaggaagaggaaaggcgagggaggccagctcgtgaccgaaagtaccaagaagaggactcctgccagctg
 ggctactctgccggccctgtatgggcatgacctcccggctactctacaacggcacctccatggcctgcgagacattccagtagggc
 gctgcatgggcaacggcaacaactttgtacagagaagaagtgcctgcagacctgcagaacctggccgcctgtaacctgcctatcg
 tgcggggaccctgtcgggcctttatccagctgtgggcttcgacgccgtgaagggcaaatgctgctgttcccctatggcggctgcca
 gggaaatggaaacaagtctactccgagaagaatgccgagtagtctgtggcgtgccagggcagggggatgaggaactgctgagg
 gagcccaaatctccgacaagaccatacctgtccacctgccccgagctgctggaggatcctctgtgttctgttcccccc
 aaagcccaaggacacctgatgatctcccggacctgaagtacctgctggtggtggtgatgtgtcccacgaggatcccgaagtga
 gttcaattggtacgtggagcggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccagagaggaacagtacaactccacctaccgggtg
 gtgtccgtgctgacctgctgcaccaggattggctgaacggcaagagtagcaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgctgctcc
 atcgaaaagaccatctcaaggccaaggccagccccgggaacccccaggtgtacacactgccccatgcccgggaagatgaca
 aagaaccaggtgtccctgacctgtctcgtgaaggattctaccctccgatacggcgtggaatgggagccaacggccagcctgag
 aacaactacaagaccacccccctgtgctgactccgacggctcattctctgtactccaagctgacagtggaacaagtccccgtggc
 agcagggcaacgtgttctctgctccgtgatgcacgagccctgcacaaccactacaccagaagtccctgtccctgagccccggc

SEQ ID N° 11 Secuencia de la proteína UTI-Fc IgG1 3Ser m2

cdscqlgsyagpccmgsryfyngtsmacctfyggcmgnnnfvtkccclqtervaacnlpivrpgpccrafiqlwafdavkg
 kcvlfpyggcqnknkfysekecreyegvpgdgdellrepkssdkthtppcpapellgssvflfppkpkdtlmisrtpevtc
 vvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqnystyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpasiektiskakgqp
 repqvytlppsreemtknqvsitclvkgyfypsdiavewesngqpennyktpvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsv
 mhealthnhytqkslslspg

SEQ ID N° 12 Secuencia del ADN de UTI-Fc IgG1 3Ser m2

5

gaggactcctgccagctgggctactctgccggccctgtatgggcatgacctcccggctactctacaacggcacctccatggcctgcg
 agacattccagtagggcggctgcatgggcaacggcaacaactttgtacagagaagaagtgcctgcagacctgcagaacctggcc
 gcctgtaacctgcctatctgtcggggaccctgtcgggcctttatccagctgtggccttcgacgccgtgaagggcaaatgctgctgtt
 cccctatggcggctgccagggaatggaacaagtctactccgagaagaatgccgagtagtctgtggcgtgccagggcagggg
 gatgaggaactgctgcccggagcccaaatctccgacaagaccatfacctgtccacctgccccgagctgctgggagatcc
 tetgttctctgttcccccaagcccaaggacacctgatgatctcccggacctgaagtacctgctggtggtgatgtgtcca
 cgagatcccgaagtgaagtcaattgtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccaagagaggaacagtac
 aactccacctaccgggtggtgctcctgctgacctgctgcaccaggattggctgaacggcaagagtacaagtgcaaggtgtccaac
 aaggccctgcctcctcgaagaccatctcaaggccaaggccagccccgggaacccccaggtgtacacactgcccccta
 gccgggaagatgacaaagaccaggtgtccctgacctgtcctggaaggattctaccctccgatacggcgtggaatgggagt
 ccaacggccagcctgagaacaactacaagaccacccccctgtgctgacctccgacggctcattctctgtactccaagctgacagt
 ggacaagtcccgggtggcagcagggcaacgtgttctctgctccgtgatgcacgagccctgcacaaccactacaccagaagtccct
 gtcctgagccccggc

SEQ ID N° 13 Secuencia de la proteína UTI-Fc IgG1 3Ser m1

10

avlpqeeegsgggqlvtevtkkekssdkthtppcpapellgssvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvdvshedpevkfnw
 yvdgvevhnaktkpreeqnystyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpasiektiskakgqp
 repqvytlppsreemtknqvsitclvkgyfypsdiavewesngqpennyktpvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsv
 mhealthnhytqkslslspg

SEQ ID N° 14 Secuencia del ADN de UTI-Fc IgG1 3Ser m1

gctgtgctgcctcaggaagaggaaaggctctggcggaggccagctcgtgaccgaagtgaccaagaaagagcccaaatctccgaca
agaccatactgtccacctgcccctgccccgagctgctgggaggatcctctgtgttctgttcccccaaaagccaaggacacctg
atgatctccggacctgaagtacctcgtgggtggatgtgtcccacgaggatcccgaagtgaattcaattggtacgtggacg
gctgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaactccacctaccgggtggtgtccgtgctgacctgct
gcaccaggattggctgaacggcaaaagatfacaagtcaagggtccaacaaggccctgcctgcctccatcgaaaagaccatctcca
aggccaaggggcagccccgggaacccccagggtgtacacactgccccctagccgggagagatgacaagaaccaagggttccctga
cctgtctcgtgaaggattctaccctccgatatgccgtggaatgggagtcacaacggccagcctgagaacaactacaagaccaccc
cccctgtcgtgactccgacggctcattctctgtactccaagctgacagtggacaagtcccgggtggcagcaggccaacgtgtctcc
tgtccctgatgcacgaggccctgcacaaccactacaccagaagtcctgtccctgagccccggc

SEQ ID N° 15 Secuencia de la proteína UTI-Fc IgG1 3Ser enlazador3

avlpqcccsgggqlvtevtkkcdscqlgysagpcmgmtsfyfyngtsmacctfgyggcmgnnfvtkccclqtertvaacn
lpivrgpfraciflwafdavkgkcvlfpyggcqqngnkfysekecreycgvpgdgdeellggggsgggsepkssdkthtppc
papellggssvflfppkpkdtlmisrtevtcvvdvshedpevkfnwyvdgvehnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdw
lngkeykckvsnkalpasiektiskakgqprepvytlppsreemtknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvl
dsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhcalhnhytqkslslspg

SEQ ID N°: 16 Secuencia del ADN de UT1-Fc IgG1 3Ser enlazador

5

gctgtgctgcctcaggaagaggaaaggctctggcggaggccagctcgtgaccgaagtgaccaagaaagaggactcctgccagctgg
gctactctgccggccctgtatggcatgacctcccgtactctacaacggcacctccatggcctgcgagacattccagtacggcg
ctgcatgggcaacggcaacaactttgacagagaaaagtgctgcagacctgcagaaccgtggccgctgtaacctgctatcgt
ggggggacctgtcggcctttatccagctgtggccttcgacgccgtgaagggcaaatgctgctgttcccctatggcgctgcca
gggaaatggaacaagtctactccgagaaagaatgccgcgagtactgtgctgctgccaaggcgacgggatgaggaactgctggga
gggtggtggatcagggtggcggagatcagagcccaaatcttccgacaagaccatactgtccacctfcccctgccccgagctgctg
ggagatcctctgtgttctgttcccccaaaagccaaggacacctgatgatctcccggacctgaagtacctgctggtggtgg
atgtgtcccacgaggatcccgaagtgaagtcaattgtacgtggacggcctggagtgacacaacgccaagaccaagcccagagag
gaacagtacaactccacctaccgggtgctgctgctgaccgtgctgaccaggaatggctgaacggcacaagagatcaagtgaag
gttccaacaaggccctgcctgcctccatgaaaagaccatctccaaggccaaggccaagccccgggaacccccagggtgtacacact
gccccctagccgggagagatgacaagaaccagggtcctctgacctgtctcgtgaaggattctaccctccgatatgccgtgga
atgggagtccaacggccagcctgagaacaactacaagaccacccccctgtgctggactccgacggctcattctctgtactccaag
ctgacagtggacaagtcccgggtggcagcaggcaacgtgttctctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacca
gaagtcctgtccctgagccccggc

SEQ ID N° 17 Secuencia de la proteína UTI-Fc IgG1 3Ser enlazador2

avlpqcccsgggqlvtevtkkcdscqlgysagpcmgmtsfyfyngtsmacctfgyggcmgnnfvtkccclqtertvaacn
lpivrgpfraciflwafdavkgkcvlfpyggcqqngnkfysekecreycgvpgdgdeellrppcpapellggssvflfppkpkd
tlmisrtevtcvvdvshedpevkfnwyvdgvehnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpasi
ektiskakgqprepvytlppsreemtknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvl dsdgsfflyskltvdksrw
qqgnvfscsvmhcalhnhytqkslslspg

SEQ ID N° 18 Secuencia del ADN de UTI-Fc IgG1 3Ser enlazador2

gctgtgctgacctcaggaagaggaaggctctggcggaggccagctcgtgaccgaagtgaccaagaaaggactcctgccagctgg
gctactctgccggcccttgatgggcatgacctcccgtactctacaacggcacctccatggcctgcgagacattccagtacggcgg
ctgcatgggcaacggcaacaactttgtgacagagaaagagtgcctgcagacctgcagaaccgtggccgcctgtaacctgcctatcgt
gcggggaccctgctgggctttatccagctgtggccttcgacgccgtgaaggcacaatgctgtgctgttccctatggcggctgcca
gggaaatggaaacaagttctactccgagaaagaatgccgcgagactgtggcgtgccaggcgacggggatgaggaactgctgagg
tgtccacctgccccgccccgagctgctgggaggtactctgttctgttcccccaagcccaaggacacctgatgatctcccg
gaccctgaagtgacctgctggtggtggtgatgttcccacgaggatcccgaagtgaagtcaattggtacgtggacggcgtggaagt
gcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaactccacctaccgggtggtgctgctgacctgctgcaccaggatt
ggctgaacggcaagagtacaagtgaagggtgccaacaaggccctgcctgcctcatcgaagaccatcccaaggccaaggg
ccagccccgggaaccccagggtgtacacactgccccctagccgggagagatgacaagaaccagggtgctcctgacctgctcgtga
agggatctaccctccgatacgcctggaatgggagfccaacggccagcctgagaacaactacaagaccacccccctgtgctgg
actccgacggctcattctctgactccaagctgacagtggacaagtccccgtggcagcagggcaacgtgttctcctgctccgtgatg
cagaggccctgcacaaccactacaccagaagtcctgtcctgagccccggc

SEQ ID N° 19 Secuencia de la proteína UTI-Fc IgG1 3Ser enlazador1

avlqpeccsgggqlvtevtkkedscqlgysagpcmgmtsryfyngtsmacctfgygcmgnnfvtekcclqtrtvaacn
lpivrgpcraftqlwafdavkkgkcvlfpyggcngnkfysekecreycgvssvflfppkpkdtlmsirtpvctvvvdvshedp
evkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpasiektiskakgqprepqvylppsr
eemtknqvsltclvkgyfypsdiawesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdkswqqgnvfscsvmhcalhnhytq
kslsisp

SEQ ID N° 20 Secuencia del ADN de UTI-Fc IgG1 3Ser enlazador1

gctgtgctgacctcaggaagaggaaggctctggcggaggccagctcgtgaccgaagtgaccaagaaaggactcctgccagctgg
gctactctgccggcccttgatgggcatgacctcccgtactctacaacggcacctccatggcctgcgagacattccagtacggcgg
ctgcatgggcaacggcaacaactttgtgacagagaaagagtgcctgcagacctgcagaaccgtggccgcctgtaacctgcctatcgt
gcggggaccctgctgggctttatccagctgtggccttcgacgccgtgaaggcacaatgctgtgctgttccctatggcggctgcca
gggaaatggaaacaagttctactccgagaaagaatgccgcgagactgtggcgtgctcctgtgttctgttcccccaagcccaag
gacacctgatgatctcccggaccctgaagtgacctgctggtggtgatgttcccacgaggatcccgaagtgaagtcaattggt
acgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaactccacctaccgggtggtgctcctgct
gacctgctgcaccaggattggctgaacggcaagagtacaagtgaagggtgccaacaaggccctgcctgcctcatcgaagaa
ccatcccaaggccaaggccacccccgggaaccccagggtgtacacactgccccctagccgggagagatgacaagaaccagg
tgtccctgacctgctcgtgaagggafttaccctccgatacgcctggaatgggagfccaacggccagcctgagaacaactaca
gaccacccccctgtgctggactccgacggetcattctctgactccaagctgacagtggacaagtccccgggtggcagcagggcaa
cgtgttctcctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacaccagaagtcctgtcctgagccccggc

5

SEQ ID N° 21 Secuencia de la proteína UTI-Fc IgG1 3Ser K21S K22S

avlqpeccsgggqlvtevtssedscqlgysagpcmgmtsryfyngtsmacctfgygcmgnnfvtekcclqtrtvaacn
pivrgpcraftqlwafdavkkgkcvlfpyggcngnkfysekecreycgvpgdgedeellrepkssdkthtppcpapellggssv
flfppkpkdtlmsirtpvctvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckv
snkalpasiektiskakgqprepqvylppsr
eemtknqvsltclvkgyfypsdiawesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdkswqqgnvfscsvmhcalhnhytqkslsisp

SEQ ID N° 22 Secuencia del ADN de UTI-Fc IgG1 3Ser K21S K22S

gctgtgctgcctcaggaagaggaaaggcctctggcggaggccagctcgtgaccgaagtgacctcctccaggactcctgccagctggg
 ctactctccggcccttctgtatggcatgacctcccgtactctacaacggcacctccatggcctgcgagacattccagtacggcgct
 gcatgggcaacggcaacaactttgtgacagagaaagtgctcgcagacctgcagaaccgtggccgctgtaacctgcctatcgtgc
 ggggaccctgtcgggctttatccagctgtggccttcgacgccgtgaaaggcaaatgctgtgctgtccctatggcggctgccagg
 gaaatggaaacaagtctactccgagaaagaatgccgcgactgtgtggcgtgccaggcgacgggatgaggaaactgctgcggga
 gccccaaatctccgacaagaccatactgtccacctgcccctgcccccgagctgctgggaggatcctctgtgttctgttcccccaaa
 gcccagggacacctgatgatctcccggacctggaagtgcctgctggtggatgtgtcccacgaggatcccgaagtgaagtt
 caattggtactgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccagagaggaacagtacaactccacctaccgggtggtg
 tccgtgctgacctgctgcaccaggattggctgaacggcaagagtacaagtcaaggtgtccaacaaggccctgctgcctccatc
 gaaaagaccatctccaaggccaaggccagccccgggaaccccaggtgtacacactgccccctagccgggaaagatgacaaaag
 aaccagggtgctcctgacctgtctgtgaaggattctaccctccgatatcgccgtggaatgggagtccaacggccagctgagaaca
 actacaagaccacccccctgtgctgactccgacggctcattctctgtactccaagctgacagtggacaagtcccgggtggcagca
 gggcaacgtgttctctgctccgtgatgcacgagccctgcacaaccactacacccagaagtccctgctcctgagccccggc

SEQ ID N° 23 Secuencia de la proteína UTI-Fc IgG1 3Ser d2

avlpqeeegsgggqlvtevtkktvaachlpivrpgpccrafiqlwafdavkgkcvlfpyggcngnknfysekecreycgvpdgd
 eellrepkssdkthtccppapellggssvflfppkpkdtlmsirtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeq
 ynstyrvsvltvlhqdlngkcykckvsnkalpasicktiskakgpprepqvytlppsreemtknqvsitclvkgfypsdiavc
 wesngqpennykttppvldsdsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspg

5 SEQ ID N° 24 Secuencia del ADN de UTI-Fc IgG1 3Ser d2

gctgtgctgcctcaggaagaggaaaggcctctggcggaggccagctcgtgaccgaagtgaccaagaaaaccgtggccgctgtaacc
 tgcctatcgtcggggaccctgtcggcctttatccagctgtggccttcgacgccgtgaaaggcaaatgctgtgctgtccctatggc
 ggctgccagggaatggaacaagtctactccgagaaagaatgccgcgactgtgctgctgccaggcgacgggatgaggaaac
 tgtgctgggagcccaaatctccgacaagaccatactgtccacctgcccctgccccgagctgctgggaggatcctctgtgttctg
 tcccccaaaagcccaaggacacctgatgatctcccggacctggaagtgcctgctggtggatgtgtcccacgaggatccc
 gaagtgaagtcaattgtactgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaaactacaactccacct
 ccgggtggtgtcctgctgacctgctgcaccaggatggctgaaaggcaaaagagtacaagtcaaggtgtccaacaaggccctgc
 ctgctccatcgaaaaagaccatctccaaggccaaggccagccccgggaaccccaggtgtacacactgccccctagccgggaaaga
 gatgacaaaagaaccagggtgctcctgacctgtctgtgaaggattctaccctccgatatcgccgtggaatgggagtccaacggcca
 gcctgagaacaactacaagaccacccccctgtgctgactccgacggctcattctctgtactccaagctgacagtggacaagtcc
 cgggtggcagcagggaacgtgttctctgctccgtgatgcacgagccctgcacaaccactacacccagaagtccctgctcctgagc
 cccggc

SEQ ID N° 25 Secuencia de la proteína UTI-Fc IgG1 3Ser d1

avlpqeeegsgggqlvtevtkkedscqlgysagpcmgmtsrlyfngtsmacetfpyggcmngnfnvtekecltcrepkssd
 kthtccppapellggssvflfppkpkdtlmsirtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsv
 ltlhqdlngkeykckvsnkalpasiektiskakgpprepqvytlppsreemtknqvsitclvkgfypsdiavewesngqpen
 nykttppvldsdsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspg

SEQ ID N° 26 Secuencia del ADN de UTI-Fc IgG1 3Ser d1

gctgtgctgacctcaggaagaggagctctggcggaggccagctcgtgaccgaaagtgaccaagaaagaggactcctgccagctgg
 gctactctgccggcccttgtatgggcatgacctcccggfacttctacaacggcacctccatggcctgcgagacattccagfacggcgg
 ctgcatgggcaacggcaacaactftgtgacagagaaagagtccctgcagacctgcagagagcccaaatctccgacaagaccata
 cctgtccacctgcccctgccccgagctgctgggaggatcctctgtgtcctgtcccccaaaagcccaaggacacctgatgatctcc
 cggacccttgaaagtacctgctggtggtgatgtgtcccacaggatcccgaagtgaagtcaattgtacgtggacggcgtggaa
 gtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacaagtacaactccacctaccgggtggtgctccgtgctgacctgctgaccagg
 attgctgaacggcaaaagatacaagtcaaggtgtcaacaagcccctgctgctccatcgaagaccatctcaaggccaag
 ggccagccccgggaaccccaggtgtacacactccccctagccgggaagagatgacaagaaccaggtgtccctgacctgtctct
 gaagggaftcaccctccgatatgccgtggaatgggagtccaacggccagcctgagaacaactacaagaccacccccctgtgct
 ggactccgacggctcattctctgtactccaagtgacagtgagacaagtcgggtggcagcagggaacgtgtctcctgctcctgta
 tgcacagggccctgcacaaccactacaccagaagtcctgtccctgagccccggc

SEQ ID N° 27 Secuencia de la proteína mUTI-mFc mlgG1

avlpqesegsgteplitgllkkedscqlnyscgpclgmqeryyyngasmactfgyggclgnnnfiskdelqtertiaacnlpiv
 qgperafiklwafdaaqkciqfhyggckngnkfysekekeycgvpgdgyeelirskivprdcgkpcictvpevsvfifp
 pkpkdvltiltpkvtcvvvdiskddpevqfswfvddvevhtaqtprccqfnstfrsvsclpimhqdwlngkcfkcrvnsaafp
 apiektisktkgrpkapqvtytipppkeqmakdkvsltcmittffpeditvewqwnqpaenykntqipimtdtdgsyfvysklnv
 qksnwcagntftcsvlhcglnhhtckslshspgk

5 SEQ ID N° 28 Secuencia del ADN de mUTI-mFc mlgG1

gcagtgctgccccaaagagagtgaggggtcagggactgagccactaataactgggacctcaagaaagagactcctgccagctcaa
 ttactcagaaggccccctgctagggatgcaagaaggtattactacaacggcgcctccatggcctgcgagaccttcaatatgggggtt
 gcctaggcaacggcaacaactcctctctgagaaggactgtctgcagacatgtcggaccatagcggcctgcaatctccccatagtcca
 agggccccctgccgagcctcataaagctctgggcattgatgcagcacaagggaagtgcataaftccactacgggggctgcaaaag
 caacggcaacaatactactctgagaaggaatgcaaaagactgtgagtcctctggtgatgggtacgaggaactaatacgagtaaa
 atcgtgctcgggactcggctgcaagccctgcatctgcaccgtgcccgaggtgtcctcctgttcatctcccaccaagccccagg
 acgtgctgacctcacctgacccccaaagtacctgctggtggtggacatccaaggacgacccccgaggtgcagttcagttggtt
 cgtggacgacgtggaagtgcacaccgcccagaccagcccagagaggaacagttcaactccacttcagatccgtgtccgagctgc
 ccatcatgaccaggactggctgaaaggcaaaagagtcaagtgacagtgactcggcctcccagccccatcgaaaagacc
 atctcaagaccaaggcgagaccaagggccccaggtgtacacatccccccaccaaaagacagatggccaaggacaaggtgt
 ccctgacctgcatgaccgatttctcccagaggacatcaccgtggaatggcagtggaacggccagcccggcggagaactacaaga
 acaccagccccatcatggacaccgagcgtcctactctgttactccaagctgaacgtgcagaagtccaactgggagggccggcaac
 acctcacctgtagcgtgctgcacagggcctgcacaaccaccacaccgagaagtcctgtcccactccccggcaag

SEQ ID N° 29 Secuencia de la proteína Fc IgG1 3Ser UTI

epkssdkthtppcpapellggssvflfpkpkdltmisrtevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynst
 yrvsvlvtlhqdwlngkyckckvsnkalpasicktiskakqprepqvylppsrccmtknqvsltclvkgfypsdiavewesn
 gqpennyktpvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgkggggsgggsggggsvlpq
 eeegsgggqlvtevtkkedscqlgysagpcmgmtsryfyngtsmacetfgyggcmgnnnfvtekeclqtervaacnlpivrg
 pcralfqlwafdavkgkcvlfpyggcqqngnkfysekekeycgvpgdgdellr

10 SEQ ID N° 30 Secuencia del ADN de Fc IgG1 3Ser UTI

ES 2 700 149 T3

gagcccaaatctccgacaagaccatacctgtccacftgccctgccccggagctgctgggaggatcctctgtgttctgttccccc
aaagccaaggacacctgatgatctccggaccctgaagtacactgcgtgggtggatgtgtccacaggatcccgaagtga
gtcaattgtactgtgacggcgtggaagtgcacaacgccaaagaccaagccagagaggaaacagfacaactccacctaccgggtg
gtgtccgtgctgacctgctgcaccaggattggctgaacggcaagagfacaagtccaagggttccaacaaggccctgctgcctcc
atcgaaaagaccatctcaaggccaaggccagccccgggaacccaggtgtacacactgccccctagccgggaagagatgaca
aagaaccaggtgtccctgacctgtctgtgaaggattctaccctccgatatgccgtggaatgggagttcaacggccagcctgag
aacaactacaagaccacccccctgtgctggactccgacggctcattctctgtactccaagctgacagtggacaagtccccgggtgc
agcagggcaacgtgttctctgtccgtgatgcacgagggcctgcacaaccactacaccagaagtcctgtccctgagccccggca
agggagggtgggatcaggagggtggaggtfcccgggtgctggaggatcagctgtgctcctcaggaagaggaaaggctctgctggcggag
gccagctgtgacctgaagtaccaagaaagaggactcctgccagctgggctactctgccggccctgtatgggcatgacctccgggt
acttctacaacggcactccatggcctgcgagacattccagctacggcggctgcatgggcaacggcaacaactttgtgacagagaag
agtgctgcagacctgcagaacctggccgcctgtaacctgcctatcgtcggggaccctgtcggccctttaccagctgtggccctt
cgacgccgtgaagggcaaatgcgtgctgttcccctatggcggctgccagggaatggaaacaagtctactccgagaagaatgcc
cgagtactgtggcgtgccaggcgacggggatgaggaactgctgcgg

SEQ ID N° 31 Secuencia de la proteína hUTI

avlpq eeegsgggql vtevtkkeds cqlgysagpc
mgmtsryfyn gtsmacetfq yggcmgnngn fvtekeclqt crtvaacnlp ivrgpcrafi
qlwafdavkg kcvlfpypggc qngnkfyse kecreycgvp gdgdeellrf sn

SEQ ID N° 32 Secuencia de la preproteína AMBP

mrslgallll lsaclavsag pvptppdniq vqenfnisri ygkwynlaig stopwlkkim
drmtvstlvl gegateaeis mtstrwrkgv ceetsgayek tdtgkflyh kskwnitmes
yvhntydey aifltkkfsr hhgptitakl ygrapqlret llqdfrvvaq gvgipedsif
tmadrgecvp geqepepili prvravlpq eeegsgggql vtevtkkeds cqlgysagpc
mgmtsryfyn gtsmacetfq yggcmgnngn fvtekeclqt crtvaacnlp ivrgpcrafi
qlwafdavkg kcvlfpypggc qngnkfyse kecreycgvp gdgdeellrf sn

5

SEQ ID N° 33

SGGGGS

SEQ ID N° 34

SGGGGSGGGGS

10

SEQ ID N° 35

SGGGGSGGGGSGGGGS

SEQ ID N° 36

SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS

SEQ ID N° 37

15

SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS

SEQ ID N° 38

SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS

SEQ ID N° 39

SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS

20

SEQ ID N° 40

SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS

SEQ ID N° 41

ES 2 700 149 T3

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

Thr Glu Val Thr Lys Lys Glu Asp Ser Cys Gln Leu Gly Tyr Ser Ala
20 25 30

Gly Pro Cys Met Gly Met Thr Ser Arg Tyr Phe Tyr Asn Gly Thr Ser
35 40 45

Met Ala Cys Glu Thr Phe Gln Tyr Gly Gly Cys Met Gly Asn Gly Asn
50 55 60

Asn Phe Val Thr Glu Lys Glu Cys Leu Gln Thr Cys Arg Thr Val Ala
65 70 75 80

Ala Cys Asn Leu Pro Ile Val Arg Gly Pro Cys Arg Ala Phe Ile Gln
85 90 95

Leu Trp Ala Phe Asp Ala Val Lys Gly Lys Cys Val Leu Phe Pro Tyr
100 105 110

Gly Gly Cys Gln Gly Asn Gly Asn Lys Phe Tyr Ser Glu Lys Glu Cys
115 120 125

Arg Glu Tyr Cys Gly Val Pro Gly Asp Gly Asp Glu Glu Leu Leu Gly
130 135 140

ES 2 700 149 T3

Ser Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 145 150 160

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 165 170 175

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 180 185 190

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 195 200 205

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 210 215 220

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 225 230 235 240

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 245 250 255

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 260 265 270

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 275 280 285

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 290 295 300

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 305 310 315 320

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 325 330 335

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 340 345 350

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 355 360 365

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 370 375

<210> 2

<211> 1125

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 2

ES 2 700 149 T3

gctgtgctgc ctcaggaaga ggaaggctct ggcggaggcc agctcgtgac cgaagtgacc 60
aagaaagagg actcctgcc a gctgggctac tctgccggcc cttgtatggg catgacctcc 120
cggctacttct acaacggcac ctccatggcc tgcgagacat tccagtacgg cggctgcatg 180
ggcaacggca acaactttgt gacagagaaa gaggcctgc agacctgcag aaccgtggcc 240
gcctgtaacc tgcctatcgt gcggggaccc tgcgggcct ttatccagct gtgggccttc 300
gacgccgtga agggcaaatg cgtgctgttc ccctatggcg gctgccaggg aaatggaaac 360
aagttctact ccgagaaaga atgccgcgag tactgtggcg tgccaggcga cggggatgag 420
gaactgctgg gatcaggcgg cggaggcgac aagaccata cctgtccacc ttgccctgcc 480
cccgagctgc tgggaggacc ttctgtgttc ctgttcccc caaagcccaa ggacacctg 540
atgatctccc ggaccctga agtgacctgc gtggtggtgg atgtgtccca cgaggatccc 600
gaagtgaagt tcaattggta cgtggacggc gtggaagtgc acaacgcaa gaccaagccc 660
agagaggaac agtacaactc cacctaccgg gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag 720
gattggctga acggcaaaga gtacaagtgc aagggtcca acaaggccct gcctgcccc 780
atcgaagaaga ccatctcaa ggccaagggc cagccccggg aaccccagggt gtacacactg 840
ccccctagcc ggaagagat gacaaagaac cagggtgcc tgacctgtct cgtgaagga 900
ttctaccct ccgatatcgc cgtggaatgg gaggccaac gccagcctga gaacaactac 960
aagaccacc cccctgtgct ggactccgac ggctcattct tcctgtactc caagctgaca 1020
gtggacaagt cccggtggca gcagggaac gtgttctcct gctccgtgat gcacgaggcc 1080
ctgcacaacc actacacca gaagtcctg tccctgagcc ccggc 1125

<210> 3

<211> 375

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 3

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

10

ES 2 700 149 T3

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

ES 2 700 149 T3

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 275 280 285

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 290 295 300

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 305 310 315 320

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 325 330 335

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 340 345 350

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 355 360 365

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 370 375

<210> 4

<211> 1125

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 4

gctgtgctgc ctcaggaaga ggaaggctct ggcggaggcc agctcgtgac cgaagtgacc	60
aagaaagagg actcctgcc gctgggctac tctgccggcc cttgtatggg catgacctcc	120
cggctacttct acaacggcac ctccatggcc tgcgagacat tccagtacgg cggctgcatg	180
ggcaacggca acaactttgt gacagagaaa gagtgcctgc agacctgcag aaccgtggcc	240
gcctgtaacc tgccatcgt gcggggaccc tgcgggcct ttatccagct gtgggccttc	300
gacgccgtga agggcaaagt cgtgctgttc ccctatggcg gctgccaggg aaatggaaac	360
aagttctact ccgagaaaga atgccgcgag tactgtggcg tgccaggcga cggggatgag	420
gaactgctgc gggagcccaa atcttccgac aagaccata cctgtccacc ttgccctgcc	480
cccagactgc tgggaggatc ctctgtgttc ctgttcccc caaagcccaa ggacaccctg	540
atgatctccc ggaccctga agtgacctgc gtggtggtgg atgtgtccca cgaggatccc	600
gaagtgaagt tcaattggta cgtggacggc gtggaagtgc acaacgccaa gaccaagccc	660

10

ES 2 700 149 T3

agagaggaac agtacaactc cacctaccgg gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag 720
gattggctga acggcaaaga gtacaagtgc aaggtgtcca acaaggccct gcctgcctcc 780
atcgaaaaga ccatctccaa ggccaagggc cagccccggg aaccccaggt gtacacactg 840
ccccctagcc gggaagagat gacaaagaac caggtgtccc tgacctgtct cgtgaaggga 900
ttctaccctt ccgatatcgc cgtggaatgg gagtccaacg gccagcctga gaacaactac 960
aagaccaccc cccctgtgct ggactccgac ggctcattct tcctgtactc caagctgaca 1020
gtggacaagt cccggtggca gcagggcaac gtgttctcct gctccgtgat gcacgaggcc 1080
ctgcacaacc actacacca gaagtcctcg tcctgagcc ccggc 1125

<210> 5

<211> 370

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 5

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

10

ES 2 700 149 T3

Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
 145 150 155 160

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 165 170 175

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 180 185 190

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Met Glu Val His
 195 200 205

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 210 215 220

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 225 230 235 240

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 245 250 255

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 260 265 270

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 275 280 285

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 290 295 300

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
 305 310 315 320

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 325 330 335

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 340 345 350

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 355 360 365

Gly Lys
 370

<210> 6

<211> 1110

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 6

ES 2 700 149 T3

gctgtgctgc ctcaggaaga ggaaggctct ggcggaggcc agctcgtgac cgaagtgacc 60
aagaaagagg actcctgcca gctgggctac tctgccggcc cttgtatggg catgacctcc 120
cggtaacttct acaacggcac ctccatggcc tgcgagacat tccagtacgg cggctgcatg 180
ggcaacggca acaactttgt gacagagaaa gagtgcctgc agacctgcag aaccgtggcc 240
gcctgtaacc tgctatcgt gcggggaccc tgtcgggcct ttatccagct gtgggccttc 300
gacgccgtga agggcaaagt cgtgctgttc ccctatggcg gctgccaggg aaatggaaac 360
aagttctact ccgagaaaga atgccgcgag tactgtggcg tgccaggcga cggggatgag 420
gaactgctgc gaaatcctg tgctgagtgc ccaccgtgcc cagcaccacc tgtggcagga 480
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc cgggacctc 540
gaggtcacgt gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ccgaggtcca gttcaactgg 600
tacgtggacg gcatggaggt gcataatgcc aagacaaagc cacgggagga gcagttcaac 660
agcacgttcc gtgtggctag cgtcctcacc gtcgtgcacc aggactggct gaacggcaag 720
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 780
aaaaccaaag ggagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 840
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc 900
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac acctcccatg 960
ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1020
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacaca 1080
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1110

<210> 7

<211> 370

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 7

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

ES 2 700 149 T3

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

ES 2 700 149 T3

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 275 280 285

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 290 295 300

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
 305 310 315 320

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 325 330 335

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 340 345 350

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 355 360 365

Gly Lys
 370

<210> 8

<211> 1110

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 8

gctgtgctgc	ctcaggaaga	ggaaggctct	ggcggaggcc	agctcgtgac	cgaagtgacc	60
aagaaagagg	actcctgcc	gctgggctac	tctgccggcc	cttgatggg	catgacctcc	120
cggctacttct	acaacggcac	ctccatggcc	tgcgagacat	tccagtacgg	cggctgcatg	180
ggcaacggca	acaactttgt	gacagagaaa	gagtgccctgc	agacctgcag	aaccgtggcc	240
gcctgtaacc	tgccatcgt	gcggggaccc	tgctgggcct	ttatccagct	gtgggccttc	300
gacgccgtga	agggcaaagt	cgtgctgttc	ccctatggcg	gctgccaggg	aatggaaac	360
aagttctact	ccgagaaaga	atgccgcgag	tactgtggcg	tgccaggcga	cggggatgag	420
gaactgctgc	ggaaatgttg	tgctgagtgc	ccaccgtgcc	cagcaccacc	tgtggcagga	480
ccgtcagtct	tcctcttccc	cccaaaaccc	aaggacaccc	tcatgatctc	ccggaccctt	540
gaggtcacgt	gcgtgggtgt	ggacgtgagc	cacgaagacc	ccgaggtcca	gttcaactgg	600
tacgtggacg	gcatggaggt	gcataatgcc	aagacaaagc	cacgggagga	gcagttcaac	660
10 agcacgttcc	gtgtggctcag	cgctctcacc	gtcgtgcacc	aggactggct	gaacggcaag	720

ES 2 700 149 T3

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 780
 aaaaccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 840
 atgaccaaga accaggctcag cctgacctgc ctggtaaag gcttctaccc cagcgacatc 900
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac acctcccatg 960
 ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcagggtg 1020
 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacaca 1080
 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1110

<210> 9

<211> 375

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 9

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

10

ES 2 700 149 T3

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 145 150 155 160

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 165 170 175

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 180 185 190

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 195 200 205

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 210 215 220

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 225 230 235 240

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 245 250 255

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 260 265 270

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 275 280 285

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 290 295 300

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 305 310 315 320

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 325 330 335

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 340 345 350

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 355 360 365

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 370 375

<210> 10

<211> 1125

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 10

ES 2 700 149 T3

gctgtgctgc ctcaggaaga ggaaggcgca ggcggaggcc agctcgtgac cgaagtgacc 60
aagaaagagg actcctgcc a gctgggctac tctgccggcc cttgtatggg catgacctcc 120
cggtaacttct acaacggcac ctccatggcc tgcgagacat tccagtacgg cggctgcatg 180
ggcaacggca acaactttgt gacagagaaa gagtgcctgc agacctgcag aaccgtggcc 240
gcctgtaacc tgcctatcgt gcggggaccc tgtcgggcct ttatccagct gtgggccttc 300
gacgccgtga agggcaaatg cgtgctgttc ccctatggcg gctgccaggg aaatggaaac 360
aagttctact ccgagaaaaga atgccgcgag tactgtggcg tgccaggcga cggggatgag 420
gaactgctgc gggagcccaa atcttccgac aagaccata cctgtccacc ttgccctgcc 480
cccgagctgc tgggaggatc ctctgtgttc ctgttcccc caaagcccaa ggacacctg 540
atgatctccc ggaccctga agtgacctgc gtggtggtgg atgtgtccca cgaggatccc 600
gaagtgaagt tcaattggta cgtggacggc gtggaagtgc acaacgcca gaccaagccc 660
agagaggaac agtacaactc cacctaccgg gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag 720
gattggctga acggcaaaga gtacaagtgc aagggttcca acaaggccct gcctgcctcc 780
atcgaaaaaga ccatctccaa ggccaagggc cagccccggg aaccccagggt gtacacactg 840
ccccctagcc gggagagat gacaaagaac cagggtgtccc tgacctgtct cgtgaaggga 900
ttctaccctt ccgatatcgc cgtggaatgg gagtccaacg gccagcctga gaacaactac 960
aagaccaccc cccctgtgct ggactccgac ggctcattct tcctgtactc caagctgaca 1020
gtggacaagt cccggtggca gcagggcaac gtgttctcct gctccgtgat gcacgaggcc 1080
ctgcacaacc actacacca gaagtccctg tccctgagcc ccggc 1125

<210> 11

<211> 353

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 11

Glu Asp Ser Cys Gln Leu Gly Tyr Ser Ala Gly Pro Cys Met Gly Met
1 5 10 15

10 Thr Ser Arg Tyr Phe Tyr Asn Gly Thr Ser Met Ala Cys Glu Thr Phe

ES 2 700 149 T3

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 275 280 285

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 290 295 300

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

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 325 330 335

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 340 345 350

Gly

<210> 12

<211> 1059

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 12

gaggactcct gccagctggg ctactctgcc ggccttgta tgggcatgac ctcccggtag 60
 ttctacaacg gcacctccat ggcctgcgag acattccagt acggcggctg catgggcaac 120
 ggcaacaact ttgtgacaga gaaagagtgc ctgcagacct gcagaaccgt ggccgcctgt 180
 aacctgccta tcgtgcgggg accctgtcgg gcctttatcc agctgtgggc cttcgacgcc 240
 gtgaagggca aatgcgtgct gttcccctat ggcggctgcc agggaaatgg aaacaagtcc 300
 tactccgaga aagaatgccg cgagtactgt ggcgtgccag gcgacgggga tgaggaaactg 360
 ctgctgggag ccaaatcttc cgacaagacc catacctgtc caccttgccc tgcccccgag 420
 ctgctgggag gatcctctgt gttcctgttc cccccaaagc ccaaggacac cctgatgata 480
 tcccgagacc ctgaagtgc ctgcgtggg gtggatgtgt cccacgagga tccggaagtg 540
 aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa gtgcacaacg ccaagaccaa gccagagag 600
 gaacagtaca actccaccta ccgggtggtg tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg 660
 ctgaacggca aagagtacaa gtgcaagggt tccaacaagg ccctgcctgc ctccatcgaa 720
 aagaccatct ccaaggccaa gggccagccc cgggaacccc aggtgtacac actgccccct 780
 10 agccgggaag agatgacaaa gaaccaggtg tccttgacct gtctctgtaa gggattctac 840

ccctccgata tcgccgtgga atgggagtcc aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc 900
 accccccctg tgctggactc cgacggctca ttcttctgt actccaagct gacagtggac 960
 aagtcccggg ggacgaggg caacgtgttc tctgtctcg tgatgcacga ggccctgcac 1020
 aaccactaca cccagaagtc cctgtccctg agccccggc 1059

<210> 13

ES 2 700 149 T3

<211> 253

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 13

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

Thr Glu Val Thr Lys Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
20 25 30

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe
35 40 45

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
50 55 60

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
65 70 75 80

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
85 90 95

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
100 105 110

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
115 120 125

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
130 135 140

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
145 150 155 160

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
165 170 175

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
180 185 190

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
195 200 205

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
210 215 220

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
225 230 235 240

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
245 250

10

ES 2 700 149 T3

<210> 14

<211> 759

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 14

gctgtgctgc ctcaggaaga ggaaggctct ggcggaggcc agctcgtgac cgaagtgacc	60
aagaaagagc ccaaattcttc cgacaagacc catacctgtc caccttgccc tgccccgag	120
ctgctgggag gatcctctgt gttcctgttc ccccaaagc ccaaggacac cctgatgac	180
tcccgagacc ctgaagtgac ctgcgtggtg gtggatgtgt cccacgagga tccggaagtg	240
aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa gtgcacaacg ccaagaccaa gccagagag	300
gaacagtaca actccaccta ccgggtggtg tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg	360
ctgaacggca aagagtacaa gtgcaagggtg tccaacaagg ccctgcctgc ctccatcgaa	420
aagaccatct ccaaggccaa gggccagccc cgggaacccc aggtgtacac actgccccct	480
agccgggaag agatgacaaa gaaccaggtg tccctgacct gtctcgtgaa gggattctac	540
ccctccgata tcgccgtgga atgggagtcc aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc	600
acccccctg tgctggactc cgacggctca ttcttctgt actccaagct gacagtggac	660
aagtcccggg ggacagagg caacgtgttc tctgctccg tgatgcacga ggccctgcac	720
aaccactaca cccagaagtc cctgtccctg agccccggc	759

10 <210> 15

<211> 384

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 15

ES 2 700 149 T3

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

Thr Glu Val Thr Lys Lys Glu Asp Ser Cys Gln Leu Gly Tyr Ser Ala
20 25 30

Gly Pro Cys Met Gly Met Thr Ser Arg Tyr Phe Tyr Asn Gly Thr Ser
35 40 45

Met Ala Cys Glu Thr Phe Gln Tyr Gly Gly Cys Met Gly Asn Gly Asn
50 55 60

Asn Phe Val Thr Glu Lys Glu Cys Leu Gln Thr Cys Arg Thr Val Ala
65 70 75 80

Ala Cys Asn Leu Pro Ile Val Arg Gly Pro Cys Arg Ala Phe Ile Gln
85 90 95

Leu Trp Ala Phe Asp Ala Val Lys Gly Lys Cys Val Leu Phe Pro Tyr
100 105 110

Gly Gly Cys Gln Gly Asn Gly Asn Lys Phe Tyr Ser Glu Lys Glu Cys
115 120 125

Arg Glu Tyr Cys Gly Val Pro Gly Asp Gly Asp Glu Glu Leu Leu Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys
145 150 155 160

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser
165 170 175

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
180 185 190

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
195 200 205

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
210 215 220

ES 2 700 149 T3

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 225 230 235 240
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 245 250 255
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys
 260 265 270
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 275 280 285
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 290 295 300
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 305 310 315 320
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 325 330 335
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 340 345 350
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 355 360 365
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 370 375 380

<210> 16

<211> 1152

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 16

gctgtgctgc ctcaggaaga ggaaggctct ggcggaggcc agctcgtgac cgaagtgacc	60
aagaaagagg actcctgcc gctgggctac tctgccggcc cttgtatggg catgacctcc	120
cgg tacttct acaacggcac ctccatggcc tgcgagacat tccagtacgg cggctgcatg	180
ggcaacggca acaactttgt gacagagaaa gagtgcctgc agacctgcag aaccgtggcc	240
gcctgtaacc tgctatcgt gcggggaccc tgtcgggcct ttatccagct gtgggccttc	300
gacgccgtga agggcaaatg cgtgctgttc ccctatggcg gctgccaggg aaatggaaac	360

10

ES 2 700 149 T3

aagttctact ccgagaaaga atgccgcgag tactgtggcg tgccaggcga cggggatgag 420
 gaactgctgg gaggtggtgg atcaggtggc ggaggatcag agcccaaadc ttccgacaag 480
 acccatacct gtccaccttg ccctgcccc gagctgctgg gaggatcctc tgtgttcctg 540
 ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccga ccctgaagt gacctgcgtg 600
 gtggtggatg tgtcccacga ggatcccga gtgaagttca attggtacgt ggacggcgtg 660
 gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt acaactccac ctaccgggtg 720
 gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaag 780
 gtgtccaaca aggccctgcc tgcctccatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 840
 ccccggaac ccaggtgta cactgccc cctagccggg aagagatgac aaagaaccag 900
 gtgtccctga cctgtctcgt gaagggattc taccctccg atatgccctg ggaatgggag 960
 tccaacggcc agcctgagaa caactacaag accaccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1020
 tcattcttc tgtactcaa gctgacagtg gacaagtccc ggtggcagca gggcaacgtg 1080
 ttctctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acaccagaa gtcctgtcc 1140
 ctgagccccg gc 1152

<210> 17

<211> 365

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 17

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

Thr Glu Val Thr Lys Lys Glu Asp Ser Cys Gln Leu Gly Tyr Ser Ala
 20 25 30

Gly Pro Cys Met Gly Met Thr Ser Arg Tyr Phe Tyr Asn Gly Thr Ser
 35 40 45

Met Ala Cys Glu Thr Phe Gln Tyr Gly Gly Cys Met Gly Asn Gly Asn
 50 55 60

Asn Phe Val Thr Glu Lys Glu Cys Leu Gln Thr Cys Arg Thr Val Ala
 65 70 75 80

10 Ala Cys Asn Leu Pro Ile Val Arg Gly Pro Cys Arg Ala Phe Ile Gln
 85 90 95

ES 2 700 149 T3

Leu Trp Ala Phe Asp Ala Val Lys Gly Lys Cys Val Leu Phe Pro Tyr
 100 105 110

Gly Gly Cys Gln Gly Asn Gly Asn Lys Phe Tyr Ser Glu Lys Glu Cys
 115 120

Arg Glu Tyr Cys Gly Val Pro Gly Asp Gly Asp Glu Glu Leu Leu Arg
 130 135 140

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe
 145 150 155 160

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 165 170 175

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 180 185 190

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 195 200 205

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 210 215 220

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 225 230 235 240

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 245 250 255

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 260 265 270

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 275 280 285

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 290 295 300

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 305 310 315 320

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 325 330 335

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 340 345 350

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 355 360 365

<210> 18

5 <211> 1095

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 700 149 T3

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 18

```
gctgtgctgc ctcaggaaga ggaaggctct ggcggaggcc agctcgtgac cgaagtgacc      60
aagaaagagg actcctgccca gctgggctac tctgccggcc cttgtatggg catgacctcc      120
cggtaacttct acaacggcac ctccatggcc tgcgagacat tccagtacgg cggctgcatg      180
ggcaacggca acaactttgt gacagagaaa gagtgcctgc agacctgcag aaccgtggcc      240
gcctgtaacc tgctatcgtg gcggggaccc tgtcgggcct ttatccagct gtgggccttc      300
gacgccgtga agggcaaatg cgtgctgttc ccctatggcg gctgccaggg aatggaaac      360
aagtctact ccgagaaaga atgccgcgag tactgtggcg tgccaggcga cgggatgag      420
gaactgctgc ggtgtccacc ttgccctgcc cccgagctgc tgggaggatc ctctgtgttc      480
ctgttcccc caaagcccaa ggacacctg atgatctccc ggaccctga agtgacctgc      540
gtggtggtgg atgtgtccca cgaggatccc gaagtgaagt tcaattggta cgtggacggc      600
gtggaagtgc acaacgccaa gaccaagccc agagaggaac agtacaactc cacctaccgg      660
gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaaaga gtacaagtgc      720
aaggtgtcca acaaggccct gcctgcctcc atcgaaaaga ccatctcaa ggccaagggc      780
cagccccggg aaccccaggt gtacacactg cccctagcc gggaagagat gacaaagaac      840
caggtgtccc tgacctgtct cgtgaagggg ttctaccct cccgatatcgc cgtggaatgg      900
gagtccaacg gccagcctga gaacaactac aagaccacc cccctgtgct ggactccgac      960
ggctcattct tcctgtactc caagctgaca gtggacaagt cccggtggca gcagggcaac     1020
gtgttctcct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacacca gaagtccctg     1080
tccctgagcc ccggc                                     1095
```

5 <210> 19

<211> 343

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 19

ES 2 700 149 T3

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

Thr Glu Val Thr Lys Lys Glu Asp Ser Cys Gln Leu Gly Tyr Ser Ala
20 25 30

Gly Pro Cys Met Gly Met Thr Ser Arg Tyr Phe Tyr Asn Gly Thr Ser
35 40 45

Met Ala Cys Glu Thr Phe Gln Tyr Gly Gly Cys Met Gly Asn Gly Asn
50 55 60

Asn Phe Val Thr Glu Lys Glu Cys Leu Gln Thr Cys Arg Thr Val Ala
65 70 75 80

Ala Cys Asn Leu Pro Ile Val Arg Gly Pro Cys Arg Ala Phe Ile Gln
85 90 95

Leu Trp Ala Phe Asp Ala Val Lys Gly Lys Cys Val Leu Phe Pro Tyr
100 105 110

Gly Gly Cys Gln Gly Asn Gly Asn Lys Phe Tyr Ser Glu Lys Glu Cys
115 120 125

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

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
145 150 155 160

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
165 170 175

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
180 185 190

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
195 200 205

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
210 215 220

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
225 230 235 240

ES 2 700 149 T3

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 245 250 255
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 260 265 270
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 275 280 285
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 290 295 300
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 305 310 315 320
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 325 330 335
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 340

<210> 20

<211> 1029

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 20

gctgtgctgc ctcaggaaga ggaaggctct ggcggaggcc agctcgtgac cgaagtgacc	60
aagaaagagg actcctgcc gctgggctac tctgccggcc cttgtatggg catgacctcc	120
cggctacttct acaacggcac ctccatggcc tgcgagacat tccagtacgg cggctgcatg	180
ggcaacggca acaactttgt gacagagaaa gagtgcctgc agacctgcag aaccgtggcc	240
gcctgtaacc tgccatcgt gcggggaccc tgtcgggcct ttatccagct gtgggccttc	300
gacgccgtga agggcaaagt cgtgctgttc ccctatggcg gctgccaggg aaatggaaac	360
aagttctact ccgagaaaga atgccgcgag tactgtggcg tgcctctgt gttcctgttc	420
ccccaaagc ccaaggacac cctgatgatc tcccggaccc ctgaagtgac ctgcgtggtg	480
gtggatgtgt cccacgagga tcccgaagtg aagtccaatt ggtacgtgga cggcgtggaa	540
gtgcacaacg ccaagaccaa gccagagag gaacagtaca actccaccta ccgggtggtg	600
tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg ctgaacggca aagagtacaa gtgcaaggtg	660
10 tccaacaagg ccctgcctgc ctccatcgaa aagaccatct ccaaggccaa gggccagccc	720

ES 2 700 149 T3

cggaacccc aggtgtacac actgccccct agccgggaag agatgacaaa gaaccaggtg 780
 tccctgacct gtctcgtgaa gggattctac ccctccgata tcgccgtgga atgggagtcc 840
 aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc accccccctg tgctggactc cgacggctca 900
 ttcttctgt actccaagct gacagtggac aagtcccggg ggcagcaggg caacgtgttc 960
 tcctgctccg tgatgcacga ggccctgcac aaccactaca cccagaagtc cctgtccctg 1020
 agccccggc 1029

<210> 21

<211> 375

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 21

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

10

ES 2 700 149 T3

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 165 170 175

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 180 185 190

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 195 200 205

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 210 215 220

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 225 230 235 240

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 245 250 255

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 260 265 270

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 275 280 285

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 290 295 300

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 305 310 315 320

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 325 330 335

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 340 345 350

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 355 360 365

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 370 375

<210> 22

<211> 1125

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 22

ES 2 700 149 T3

gctgtgctgc ctcaggaaga ggaaggctct ggcggaggcc agctcgtgac cgaagtgacc 60
 tcctccgagg actcctgcca gctgggctac tctgccggcc cttgtatggg catgacctcc 120
 cggctacttct acaacggcac ctccatggcc tgcgagacat tccagtacgg cggctgcatg 180
 ggcaacggca acaactttgt gacagagaaa gagtgcctgc agacctgacg aaccgtggcc 240
 gcctgtaacc tgcctatcgt gcggggaccc tgtcgggcct ttatccagct gtgggccttc 300
 gacgccgtga agggcaaatg cgtgctgttc ccctatggcg gctgccaggg aatggaaac 360
 aagttctact ccgagaaaaga atgccgcgag tactgtggcg tgccaggcga cggggatgag 420
 gaactgctgc gggagcccaa atcttccgac aagaccata cctgtccacc ttgccctgcc 480
 cccgagctgc tgggaggatc ctctgtgttc ctgttcccc caaagcccaa ggacacctg 540
 atgatctccc ggaccctga agtgacctgc gtggtggtgg atgtgtccca cgaggatccc 600
 gaagtgaagt tcaattggta cgtggacggc gtggaagtgc acaacgcaa gaccaagccc 660
 agagaggaac agtacaactc cacctaccgg gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag 720
 gattggctga acggcaaaga gtacaagtgc aagggttcca acaaggccct gcctgcctcc 780
 atcgaaaaaga ccatctccaa ggccaagggc cagccccggg aaccccagggt gtacacactg 840
 ccccctagcc gggagagat gacaaagaac cagggtgtccc tgacctgtct cgtgaagggg 900
 ttctaccctt ccgatatcgc cgtggaatgg gagtccaacg gccagcctga gaacaactac 960
 aagaccacc cccctgtgct ggactccgac ggctcattct tcctgtactc caagctgaca 1020
 gtggacaagt cccggtggca gcagggcaac gtgttctcct gctccgtgat gcacgaggcc 1080
 ctgcacaacc actacacca gaagtccctg tcctgagcc ccggc 1125

<210> 23

<211> 320

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 23

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

10 Thr Glu Val Thr Lys Lys Thr Val Ala Ala Cys Asn Leu Pro Ile Val
 20 25 30

ES 2 700 149 T3

Arg Gly Pro Cys Arg Ala Phe Ile Gln Leu Trp Ala Phe Asp Ala Val
 35 40 45

Lys Gly Lys Cys Val Leu Phe Pro Tyr Gly Gly Cys Gln Gly Asn Gly
 50 55 60

Asn Lys Phe Tyr Ser Glu Lys Glu Cys Arg Glu Tyr Cys Gly Val Pro
 65 70 75 80

Gly Asp Gly Asp Glu Glu Leu Leu Arg Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys
 85 90 95

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser
 100 105 110

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 115 120 125

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 130 135 140

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 145 150 155 160

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 165 170 175

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 180 185 190

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys
 195 200 205

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 210 215 220

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 225 230 235 240

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 245 250 255

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 260 265 270

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 275 280 285

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 290 295 300

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 305 310 315 320

<210> 24

5 <211> 960

<212> ADN

ES 2 700 149 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

5 <400> 24

```
gctgtgctgc ctcaggaaga ggaaggctct ggcggaggcc agctcgtgac cgaagtgacc      60
aagaaaaccg tggccgcctg taacctgcct atcgtgcggg gaccctgtcg ggcctttatc     120
cagctgtggg ccttcgacgc cgtgaagggc aaatgcgtgc tgttccccta tggcggctgc     180
cagggaaatg gaaacaagtt ctactccgag aaagaatgcc gcgagtactg tggcgtgcca     240
ggcgcagggg atgaggaact gctgcgggag cccaaatctt ccgacaagac ccatacctgt     300
ccaccttgcc ctgccccga gctgctggga ggatcctctg tgttctgtt cccccaaag      360
cccaaggaca ccctgatgat ctcccggacc cctgaagtga cctgcgtggt ggtgatgtg     420
tcccacgagg atcccgaagt gaagttcaat tggtagctgg acggcgtgga agtgacacaac     480
gccaagacca agcccagaga ggaacagtac aactccacct accgggtggt gtccgtgctg     540
accgtgctgc accaggattg gctgaacggc aaagagtaca agtgcaaggt gtccaacaag     600
gccctgcctg cctccatcga aaagaccatc tccaaggcca agggccagcc ccgggaacct     660
caggtgtaca cactgcccc tagccgggaa gagatgacaa agaaccaggt gtccctgacc     720
tgtctcgtga agggattcta cccctccgat atcgcctgag aatgggagtc caacggccag     780
cctgagaaca actacaagac cccccccct gtgctggact ccgacggctc attcttctg     840
tactccaagc tgacagtgga caagtcccgg tggcagcagg gcaacgtggt ctctgctcc     900
gtgatgcacg aggccctgca caaccactac acccagaagt ccctgtccct gagccccggc     960
```

<210> 25

<211> 308

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 25

ES 2 700 149 T3

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

Thr Glu Val Thr Lys Lys Glu Asp Ser Cys Gln Leu Gly Tyr Ser Ala
20 25 30

Gly Pro Cys Met Gly Met Thr Ser Arg Tyr Phe Tyr Asn Gly Thr Ser
35 40 45

Met Ala Cys Glu Thr Phe Gln Tyr Gly Gly Cys Met Gly Asn Gly Asn
50 55 60

Asn Phe Val Thr Glu Lys Glu Cys Leu Gln Thr Cys Arg Glu Pro Lys
65 70 75 80

Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
85 90 95

Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
100 105 110

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
115 120 125

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
130 135 140

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
145 150 155 160

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
165 170 175

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
180 185 190

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
195 200 205

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
210 215 220

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
225 230 235 240

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

ES 2 700 149 T3

245 250 255
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 260 265 270
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 275 280 285
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 290 295 300

Leu Ser Pro Gly
 305

<210> 26

<211> 924

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 26

gctgtgctgc ctcaggaaga ggaaggctct ggcggaggcc agctcgtgac cgaagtgacc	60
aagaaagagg actcctgcc a gctgggctac tctgccggcc cttgtatggg catgacctcc	120
cgg tacttct acaacggcac ctccatggcc tgcgagacat tccagtacgg cggctgcatg	180
ggcaacggca acaactttgt gacagagaaa gagtgcctgc agacctgcag agagcccaaa	240
tcttccgaca agaccatac ctgtccacct tgcctgccc ccgagctgct gggaggatcc	300
tctgtgttcc tgttcccc aaagcccaag gacaccctga tgatctccc gaccctgaa	360
gtgacctgcg tgggtggga tgtgtccac gaggatccc aagtgaagt caattggtac	420
gtggacggcg tgaagtga caacgccaag accaagcca gagaggaaca gtacaactcc	480
acctaccggg tgggtgccg tctgacctg ctgaccagg attggctgaa cggcaaagag	540
tacaagtga aggtgtcaa caaggccctg cctgcctcca tcgaaaagac catctccaag	600
gccaagggcc agccccggga accccagggtg tacacactgc cccctagccg ggaagagatg	660
acaaagaacc aggtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tctaccctc cgatatgcc	720
gtggaatggg agtccaacgg ccagcctgag aacaactaca agaccacccc cctgtgctg	780
gactccgacg gctcattctt cctgtactcc aagctgacag tggacaagtc ccggtggcag	840
cagggcaacg tgttctctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacaccag	900
aagtcctgt cctgagccc cggc	924

<210> 27

<211> 374

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

ES 2 700 149 T3

<223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 27

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

ES 2 700 149 T3

Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 210 215 220

Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp
 225 230 235 240

Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro
 245 250 255

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala
 260 265 270

Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp
 275 280 285

Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile
 290 295 300

Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn
 305 310 315 320

Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys
 325 330 335

Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys
 340 345 350

Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu
 355 360 365

Ser His Ser Pro Gly Lys
 370

<210> 28

<211> 1122

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 28

gcagtgctgc cccaagagag tgaggggtca gggactgagc cactaataac tgggaccctc	60
aagaaagaag actcctgcca gctcaattac tcagaaggcc cctgcctagg gatgcaagag	120
aggtattact acaacggcgc ttccatggcc tgcgagacct ttcaatatgg gggttgccta	180
ggcaacggca acaacttcat ctctgagaag gactgtctgc agacatgtcg gaccatagcg	240

10

ES 2 700 149 T3

gcctgcaatc tccccatagt ccaaggcccc tgccgagcct tcataaagct ctgggcattt 300
gatgcagcac aaggaagtg catccaattc cactacgggg gctgcaaagg caacggcaac 360
aaattctact ctgagaagga atgcaaagag tactgtggag tccctgggga tgggtacgag 420
gaactaatac gcagtaaaat cgtgcctcgg gactgcccgt gcaagccctg catctgcacc 480
gtgcccgagg tgtcctccgt gttcatcttc ccaccaagc ccaaggacgt gctgaccatc 540
accctgaccc ccaagtgac ctgctgtgtg gtggacatct ccaaggacga ccccagagtg 600
cagttcagtt ggttcgtgga cgacgtggaa gtgcacaccg cccagaccca gcccagagag 660
gaacagtcca actccacctt cagatccgtg tccgagctgc ccatcatgca ccaggactgg 720
ctgaacggca aagagttcaa gtgcagagtg aactccgccg ccttcccagc ccccatcgaa 780
aagaccatct ccaagaccaa gggcagaccc aaggcccccc aggtgtacac catccccca 840
cccaaagaac agatggccaa ggacaagggtg tccctgacct gcatgatcac cgatttcttc 900
ccagaggaca tcaccgtgga atggcagtgg aacggccagc ccgccgagaa ctacaagaac 960
accagccca tcatggacac cgacggctcc tacttctgtg actccaagct gaacgtgcag 1020
aagtccaact gggaggccgg caacaccttc acctgtagcg tgctgcacga gggcctgcac 1080
aaccaccaca ccgagaagtc cctgtcccac tccccggca ag 1122

<210> 29

<211> 391

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 29

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

10 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

ES 2 700 149 T3

85					90					95					
Asp	Trp	Leu	Asn ₁₀₀	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys ₁₀₅	Cys	Lys	Val	Ser	Asn ₁₁₀	Lys	Ala
Leu	Pro	Ala ₁₁₅	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr ₁₂₀	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys ₁₂₅	Gly	Gln	Pro
Arg	Glu ₁₃₀	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr ₁₃₅	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg ₁₄₀	Glu	Glu	Met	Thr
Lys ₁₄₅	Asn	Gln	Val	Ser	Leu ₁₅₀	Thr	Cys	Leu	Val	Lys ₁₅₅	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser ₁₆₀
Asp	Ile	Ala	Val	Glu ₁₆₅	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly ₁₇₀	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn ₁₇₅	Tyr
Lys	Thr	Thr	Pro ₁₈₀	Pro	Val	Leu	Asp	Ser ₁₈₅	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe ₁₉₀	Leu	Tyr
Ser	Lys	Leu ₁₉₅	Thr	Val	Asp	Lys	Ser ₂₀₀	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly ₂₀₅	Asn	Val	Phe
Ser	Cys ₂₁₀	Ser	Val	Met	His	Glu ₂₁₅	Ala	Leu	His	Asn	His ₂₂₀	Tyr	Thr	Gln	Lys
Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro ₂₃₀	Gly	Lys	Gly	Gly	Gly ₂₃₅	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly ₂₄₀
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly ₂₄₅	Gly	Ser	Ala	Val	Leu ₂₅₀	Pro	Gln	Glu	Glu	Glu ₂₅₅	Gly
Ser	Gly	Gly	Gly ₂₆₀	Gln	Leu	Val	Thr	Glu ₂₆₅	Val	Thr	Lys	Lys	Glu ₂₇₀	Asp	Ser
Cys	Gln	Leu ₂₇₅	Gly	Tyr	Ser	Ala	Gly ₂₈₀	Pro	Cys	Met	Gly	Met ₂₈₅	Thr	Ser	Arg
Tyr	Phe ₂₉₀	Tyr	Asn	Gly	Thr	Ser ₂₉₅	Met	Ala	Cys	Glu	Thr ₃₀₀	Phe	Gln	Tyr	Gly
Gly ₃₀₅	Cys	Met	Gly	Asn	Gly ₃₁₀	Asn	Asn	Phe	Val	Thr ₃₁₅	Glu	Lys	Glu	Cys	Leu ₃₂₀
Gln	Thr	Cys	Arg	Thr ₃₂₅	Val	Ala	Ala	Cys	Asn ₃₃₀	Leu	Pro	Ile	Val	Arg ₃₃₅	Gly
Pro	Cys	Arg	Ala ₃₄₀	Phe	Ile	Gln	Leu	Trp ₃₄₅	Ala	Phe	Asp	Ala	Val ₃₅₀	Lys	Gly
Lys	Cys	Val ₃₅₅	Leu	Phe	Pro	Tyr	Gly ₃₆₀	Gly	Cys	Gln	Gly	Asn ₃₆₅	Gly	Asn	Lys
Phe	Tyr ₃₇₀	Ser	Glu	Lys	Glu	Cys ₃₇₅	Arg	Glu	Tyr	Cys	Gly ₃₈₀	Val	Pro	Gly	Asp
Gly ₃₈₅	Asp	Glu	Glu	Leu	Leu	Arg									

ES 2 700 149 T3

<210> 30

<211> 1173

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 30

gagcccaaat cttccgacaa gaccataacc tgtccacctt gccctgcccc cgagctgctg	60
ggaggatcct ctgtgttctt gttccccca aagcccaagg acaccctgat gatctcccg	120
accctgaag tgacctgcgt ggtggtggat gtgtcccacg aggatcccga agtgaagttc	180
aattggtacg tggacggcgt ggaagtgcac aacgccaaga ccaagcccag agaggaacag	240
tacaactcca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgaccgtgc tgcaccagga ttggctgaac	300
ggcaaagagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaggccctgc ctgcctccat cgaaaagacc	360
atctccaagg ccaagggcca gccccgggaa ccccagggtg acacactgcc ccctagccgg	420
gaagagatga caaagaacca ggtgtccctg acctgtctcg tgaagggatt ctaccctcc	480
gatatcgccg tggaatggga gtccaacggc cagcctgaga acaactacaa gaccacccc	540
cctgtgctgg actccgacgg ctcatcttc ctgtactcca agctgacagt ggacaagtcc	600
cgggtggcagc agggcaacgt gttctctgc tccgtgatgc acgaggccct gcacaaccac	660
tacaccaga agtccctgtc cctgagcccc ggcaagggag gtggtggatc aggaggtgga	720
ggttccgggtg gcggaggatc agctgtgctg cctcaggaag aggaaggctc tggcggaggc	780
cagctcgtga ccgaagtgc caagaaagag gactcctgcc agctgggcta ctctgccggc	840
ccttgatagg gcatgacctc ccggtacttc tacaacggca cctccatggc ctgagagaca	900
ttccagtacg gcggctgcat gggcaacggc aacaactttg tgacagagaa agagtgcctg	960
cagacctgca gaaccgtggc cgctgtaac ctgcctatcg tgcggggacc ctgtcgggcc	1020
tttatccagc tgtgggcctt cgacgccgtg aagggcaaat gcgtgctgtt cccctatggc	1080

10

ggctgccagg gaaatgaaa caagttctac tccgagaaag aatgccgcga gta [^] ctgtggc	1140
gtgccaggcg acggggatga ggaactgctg cgg	1173

<210> 31

<211> 147

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 31

ES 2 700 149 T3

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

Thr Glu Val Thr Lys Lys Glu Asp Ser Cys Gln Leu Gly Tyr Ser Ala
20 25 30

Gly Pro Cys Met Gly Met Thr Ser Arg Tyr Phe Tyr Asn Gly Thr Ser
35 40 45

Met Ala Cys Glu Thr Phe Gln Tyr Gly Gly Cys Met Gly Asn Gly Asn
50 55 60

Asn Phe Val Thr Glu Lys Glu Cys Leu Gln Thr Cys Arg Thr Val Ala
65 70 75 80

Ala Cys Asn Leu Pro Ile Val Arg Gly Pro Cys Arg Ala Phe Ile Gln
85 90 95

Leu Trp Ala Phe Asp Ala Val Lys Gly Lys Cys Val Leu Phe Pro Tyr
100 105 110

Gly Gly Cys Gln Gly Asn Gly Asn Lys Phe Tyr Ser Glu Lys Glu Cys
115 120 125

Arg Glu Tyr Cys Gly Val Pro Gly Asp Gly Asp Glu Glu Leu Leu Arg
130 135 140

Phe Ser Asn
145

<210> 32

<211> 352

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 32

ES 2 700 149 T3

Met Arg Ser Leu Gly Ala Leu Leu Leu Leu Leu Ser Ala Cys Leu Ala
1 5 10 15

Val Ser Ala Gly Pro Val Pro Thr Pro Pro Asp Asn Ile Gln Val Gln
20 25 30

Glu Asn Phe Asn Ile Ser Arg Ile Tyr Gly Lys Trp Tyr Asn Leu Ala
35 40 45

Ile Gly Ser Thr Cys Pro Trp Leu Lys Lys Ile Met Asp Arg Met Thr
50 55 60

Val Ser Thr Leu Val Leu Gly Glu Gly Ala Thr Glu Ala Glu Ile Ser
65 70 75 80

Met Thr Ser Thr Arg Trp Arg Lys Gly Val Cys Glu Glu Thr Ser Gly
85 90 95

Ala Tyr Glu Lys Thr Asp Thr Asp Gly Lys Phe Leu Tyr His Lys Ser
100 105 110

Lys Trp Asn Ile Thr Met Glu Ser Tyr Val Val His Thr Asn Tyr Asp
115 120 125

Glu Tyr Ala Ile Phe Leu Thr Lys Lys Phe Ser Arg His His Gly Pro
130 135 140

Thr Ile Thr Ala Lys Leu Tyr Gly Arg Ala Pro Gln Leu Arg Glu Thr
145 150 155 160

Leu Leu Gln Asp Phe Arg Val Val Ala Gln Gly Val Gly Ile Pro Glu
165 170 175

Asp Ser Ile Phe Thr Met Ala Asp Arg Gly Glu Cys Val Pro Gly Glu
180 185 190

Gln Glu Pro Glu Pro Ile Leu Ile Pro Arg Val Arg Arg Ala Val Leu
195 200 205

Pro Gln Glu Glu Glu Gly Ser Gly Gly Gly Gln Leu Val Thr Glu Val
210 215 220

Thr Lys Lys Glu Asp Ser Cys Gln Leu Gly Tyr Ser Ala Gly Pro Cys
225 230 235 240

ES 2 700 149 T3

Met Gly Met Thr Ser Arg Tyr Phe Tyr Asn Gly Thr Ser Met Ala Cys
 245 250 255

Glu Thr Phe Gln Tyr Gly Gly Cys Met Gly Asn Gly Asn Asn Phe Val
 260 265 270

Thr Glu Lys Glu Cys Leu Gln Thr Cys Arg Thr Val Ala Ala Cys Asn
 275 280 285

Leu Pro Ile Val Arg Gly Pro Cys Arg Ala Phe Ile Gln Leu Trp Ala
 290 295 300

Phe Asp Ala Val Lys Gly Lys Cys Val Leu Phe Pro Tyr Gly Gly Cys
 305 310 315 320

Gln Gly Asn Gly Asn Lys Phe Tyr Ser Glu Lys Glu Cys Arg Glu Tyr
 325 330 335

Cys Gly Val Pro Gly Asp Gly Asp Glu Glu Leu Leu Arg Phe Ser Asn
 340 345 350

<210> 33

<211> 6

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Péptido sintético"

<400> 33

10 Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5

<210> 34

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Péptido sintético"

<400> 34

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

20 <210> 35

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Péptido sintético"
 <400> 35
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15
 5 <210> 36
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 10 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Péptido sintético"
 <400> 36
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15
 Gly Gly Gly Gly Ser
 20
 <210> 37
 15 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 20 <223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Péptido sintético"
 <400> 37
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 20 25
 <210> 38
 <211> 31
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Polipéptido sintético"
 30 <400> 38

ES 2 700 149 T3

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

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

<210> 39

5 <211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 39

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

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

Gly Gly Gly Ser
35

<210> 40

<211> 41

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Polipéptido sintético"

20 <400> 40

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

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

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
35 40

<210> 41

<211> 46

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

ES 2 700 149 T3

<223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 41

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

1 5 10 15

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

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

<210> 42

<211> 51

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 42

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

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

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

Gly Gly Ser
50

15 <210> 43

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Péptido sintético"

<400> 43

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

<210> 44

25 <211> 19

<212> PRT

ES 2 700 149 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Péptido sintético"

5 <400> 44

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser

<210> 45

<211> 19

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Péptido sintético"

<400> 45

Pro Gly Asp Gly Asp Glu Glu Leu Leu Arg Glu Pro Lys Ser Ser Asp
1 5 10 15

15 Lys Thr His

<210> 46

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Péptido sintético"

<400> 46

Pro Gly Asp Gly Asp Glu Glu Leu Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Asp
1 5 10 15

Lys Thr His

25 <210> 47

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Péptido sintético"

ES 2 700 149 T3

<400> 47

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

<210> 48

<211> 15

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia artificial: Péptido sintético"

10 <400> 48

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

REIVINDICACIONES

1. Una proteína de fusión de UTI, que comprende SEQ ID NO:1.
2. Una proteína de fusión de UTI aislada, que comprende SEQ ID NO:1.
3. Una proteína de fusión de UTI como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, con la que la proteína de fusión es un dímero, y comprende los dominios Fc que están asociados covalentemente.
4. Una composición farmacéutica, que comprende una proteína de fusión de UTI como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 3, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
5. Una proteína de fusión de UTI como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 3, para uso como medicamento.
6. Una proteína de fusión de UTI como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 3, para uso en el tratamiento de pancreatitis, incluyendo pancreatitis inducida por endoscopia y pancreatitis aguda; artritis, SARS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, insuficiencia circulatoria agua, septicemia, hepatitis, apendicitis, colitis, insuficiencia orgánica, daño orgánico, incluyendo daño al páncreas, riñón, o pulmón; lesión por reperfusión, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, choque, lesiones isquémicas, lesión pulmonar aguda, incluyendo lesión pulmonar provocada por disección aórtica aguda; asma, inflamación pulmonar, neumonía, incluyendo neumonía asociada al ventilador; coagulación intravascular diseminada, o síndrome disneico agudo.
7. Un ácido nucleico que comprende una secuencia polinucleotídica que codifica SEQ ID NO:1.
8. Un vector de expresión, que comprende un ácido nucleico como se define en la reivindicación 7.
9. Una célula hospedante recombinante, que comprende un vector de expresión como se define en la reivindicación 8.
10. Un método para producir una proteína de fusión de UTI, que comprende: colocar una célula hospedante recombinante como se define en la reivindicación 9 en un medio de cultivo, de manera que se exprese una proteína de fusión recombinante, y aislar la proteína de fusión recombinante de la célula o del medio de cultivo.

FIGURA 1

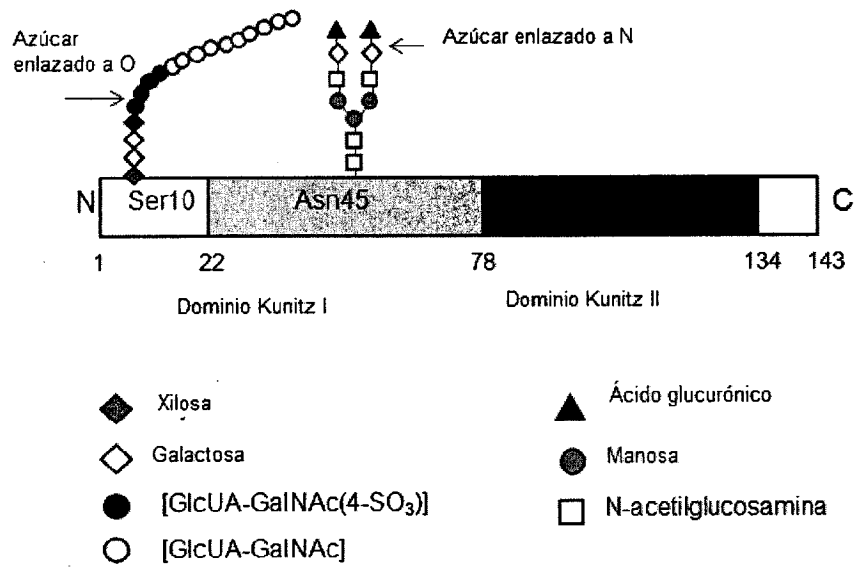


FIGURA 2

UTI - Fc (3Ser)

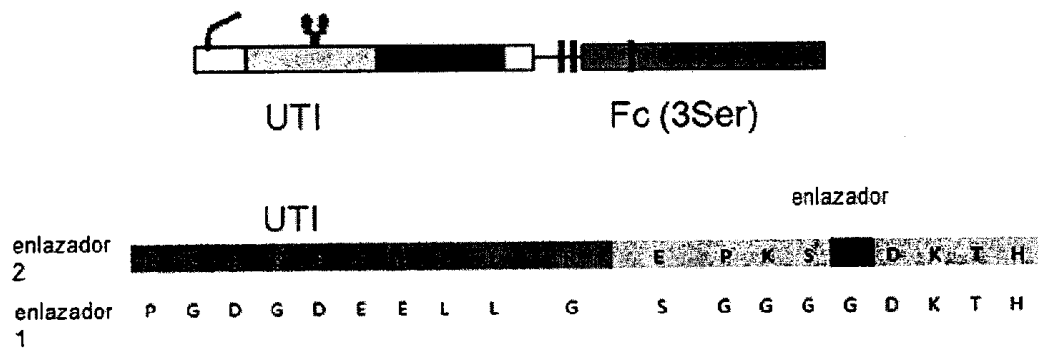


FIGURA 3

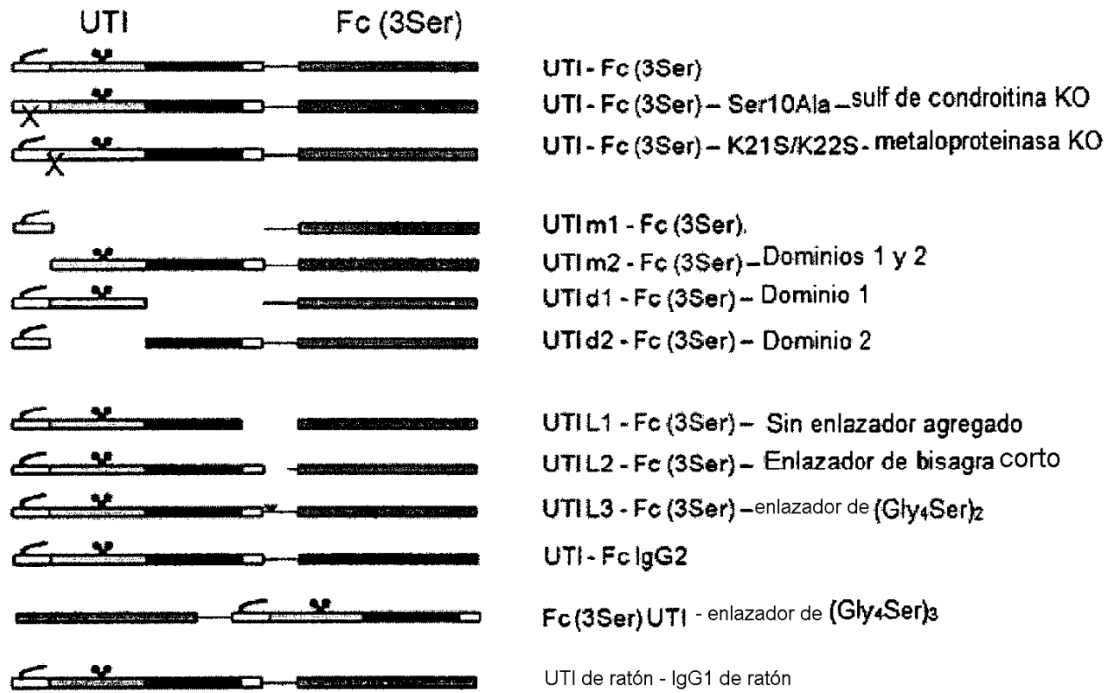


FIGURA 4

Ensamblaje de ADN y clonación vía SLIC

FIGURA 4 A

ensamblaje de ADN
(dos insertos a un vector)

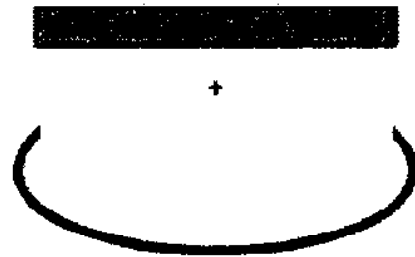


Recombinación homóloga *in vitro*
mediante SLIC



FIGURA 4B

clonación
(un inserto a un vector)



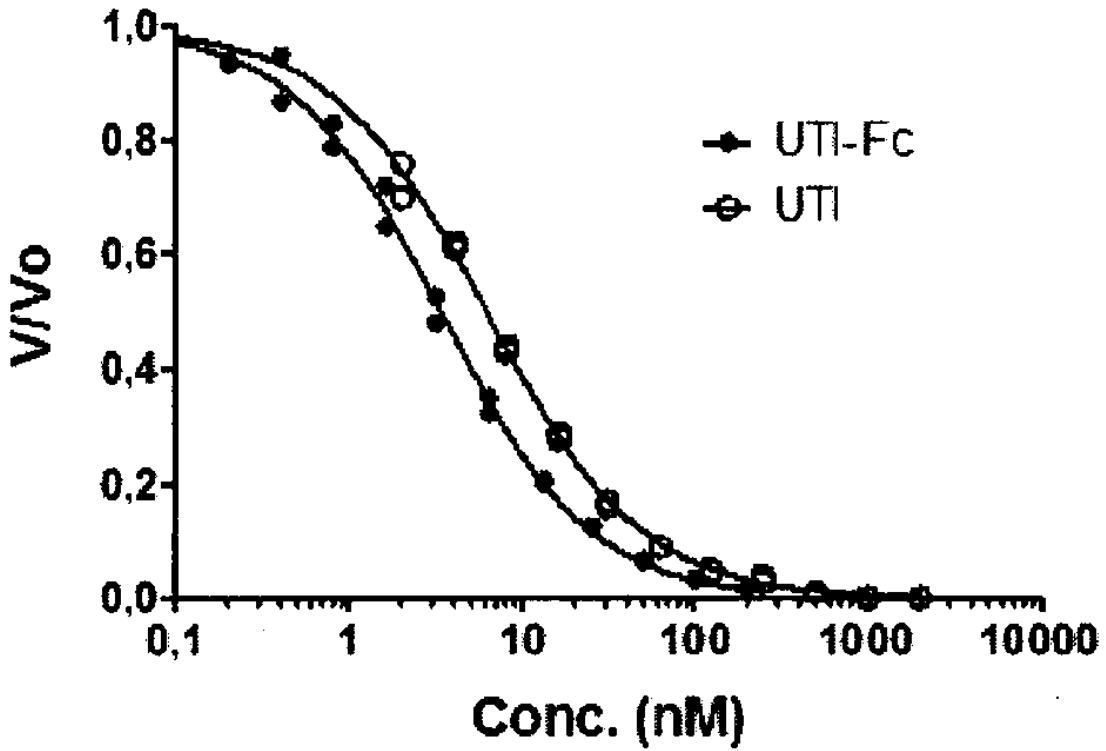
↓



Li MZ and Elledge SJ (2007), Harnessing homologous recombination *in vitro* to generate recombinant DNA via SLIC. *Nature Methods* 4(3):251-256.

FIGURA 5

Inhibición de tripsina por UTI-Fc frente a UTI



$$Y = \text{cima} / (1 + ((X/IC50)^{\text{Hill}}))$$

	UTI-Fc	UTI
Cima	= 1,000	= 1,000
IC50	3,327	6,088
Hill	1,009	0,9666

FIGURA 6

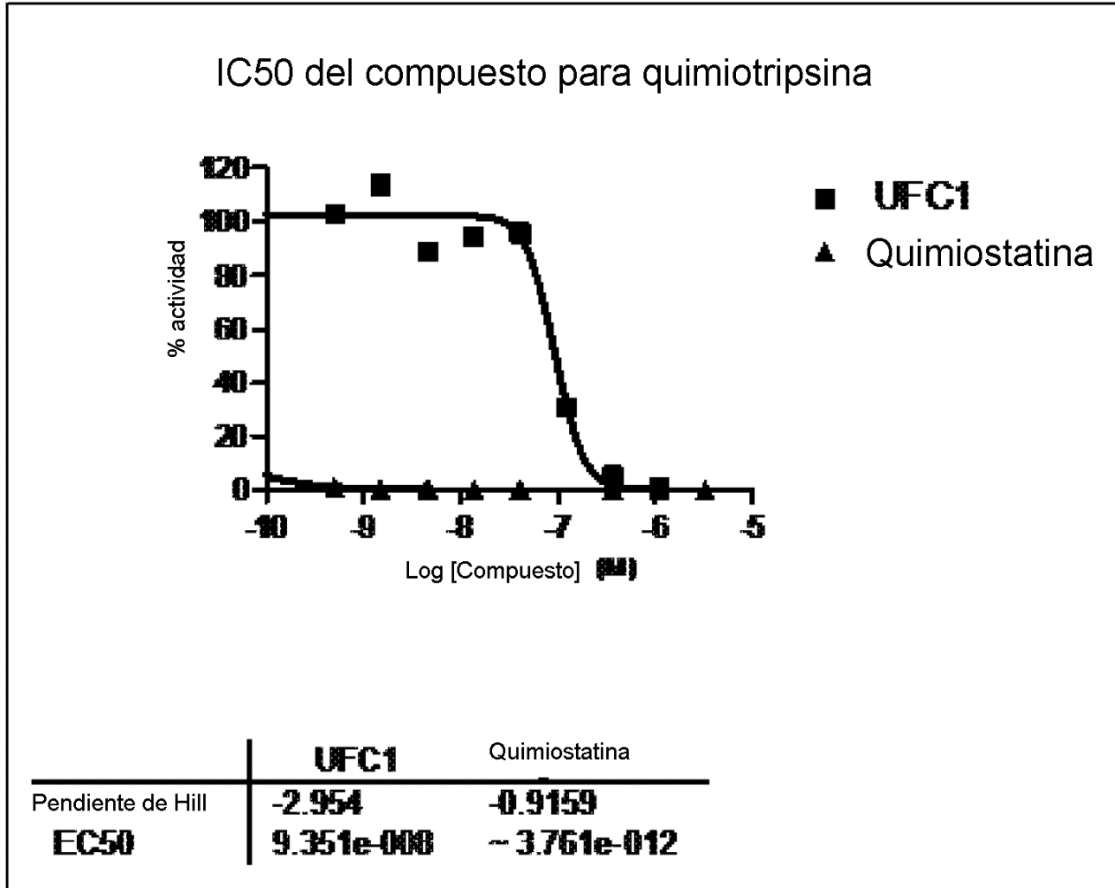
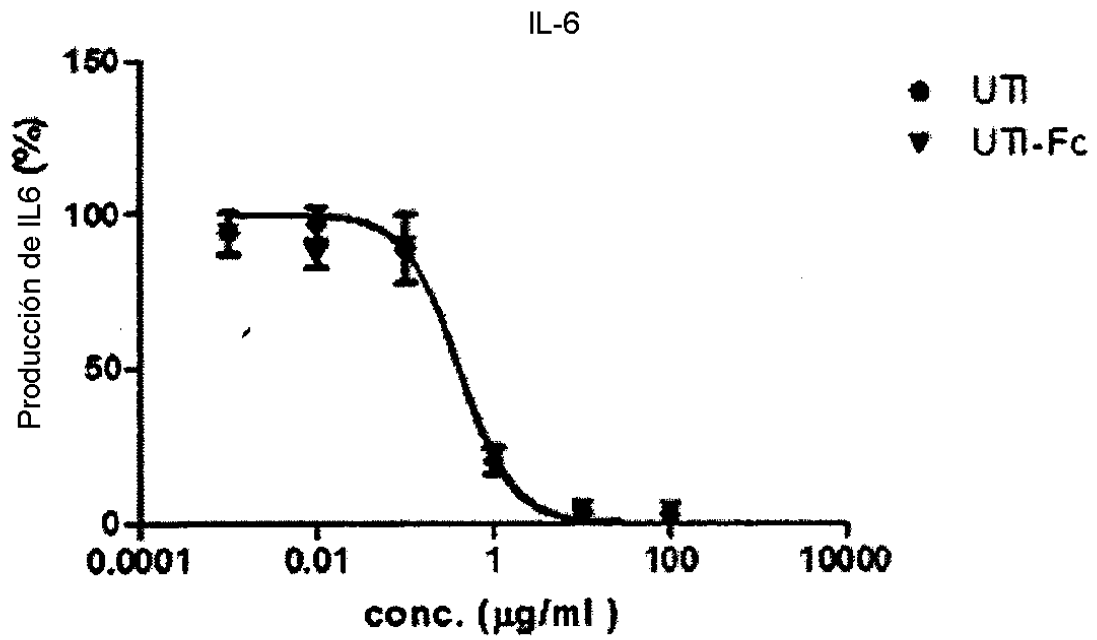


FIGURA 7

Compuesto IC50 (M)

Diana	UTI-Fc (UFC1)	Control I IC50 (M)	Compuesto de control
Caspasa 1	1,33E-06	7,30E-08	IETD-CHO
Catepsina C	5,48E-06	2,29E-07	E 64
Catepsina G	> 1,0E-05	6,63E-07	Quimiostatina
Quimiotripsina	9,35E-08	< 5,08E-10	Quimiostatina
Papaína	3,29E-06	< 5,08E-10	E64
Plasmina	6,63E-08	6,14E-08	Gabexato Mesilato
Proteinasa K		8,71E-08	Inhibidor de proteasa K
TACE/ADAM17	> 1,0E-05	1,69E-08	CM6001
Trombina		2,60E-05	Gabexato Mesilato
Triptasa beta II		1,61E-09	Gabexato Mesilato

FIGURA 8



Valores de IC50 (µg/ml)

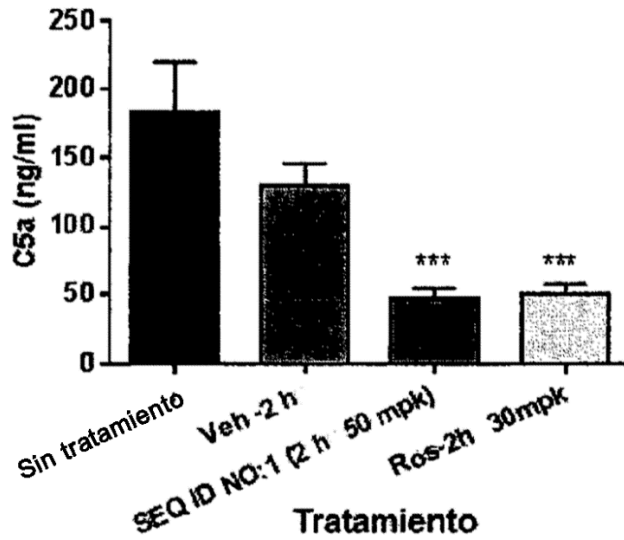
	UTI	UTI-Fc
Producción de IL6	0,40	0,41

FIGURA 9

Nombre de la proteína	PPR #	Título (µg/ml)	Concentración (mg/ml)	Volumen (ml)	Rendimiento (mgs)	Volumen de la carga (ml)	% de recuperación
UTI-Fc(3Ser)	711	45	2,8	2	5,50	200	60,7
UTI-Fc(3Ser)-Ser10Ala	712	52	3,4	2	6,75	200	65,5
UTI-Fc(3Ser)-K21S/K22S	713	40	2,3	2	4,67	200	58,1
UTI m1-Fc(3Ser)	714	51	2,9	2	5,71	200	55,5
UTI m2-Fc(3Ser)	715	2					
UTI d1-Fc(3Ser)	716	41	2,5	2	4,94	200	60,7
UTI d2-Fc(3Ser)	717	52	2,7	2	5,42	200	52,3
UTI L1-Fc(3Ser)	718	33	2,1	2	4,18	200	62,7
UTI L2-Fc(3Ser)	719	40	2,4	2	4,80	200	60,3
UTIL3-Fc(3Ser)enlazador (Gly4Ser)2	720	38	2,5	2	4,93	200	64,7
UTI-Fc(IgG2)	721	39	2,5	2	5,06	200	64,3
Fc(3Ser)-UTI enlazador (Gly4Ser)3	722	31	1,9	2	3,85	200	62,8
UTI de ratón – IgG1 de ratón	723	4					

Figura 10

Efecto de SEQ ID NO:1 en C5a inducido por LPS en ratones C3H
(media + sem, n = 8)



Efecto de SEQ ID NO:1 en C5a inducido por LPS en ratones C3H
(media + sem, n = 8)

