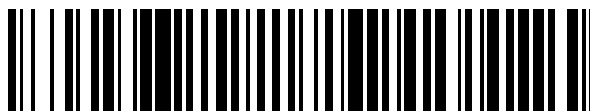


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 053**

51 Int. Cl.:

C12N 9/16 (2006.01)

C12N 9/22 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2010 E 16198956 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018 EP 3202898**

54 Título: **Composiciones terapéuticas de nucleasas y métodos**

30 Prioridad:

02.11.2009 US 257458 P

04.08.2010 US 370752 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.02.2019

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF WASHINGTON (100.0%)
Center for Commercialization 4311 11th Avenue
NE, Suite 500
Seattle, WA 98105, US**

72 Inventor/es:

**LEDBETTER, JEFFREY, A.;
HAYDEN-LEDBETTER, MARTHA;
ELKON, KEITH y
SUN, XIZHANG**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 702 053 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

Composiciones terapéuticas de nucleasas y métodos

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reclama el beneficio de la Solicitud Provisional de EE. UU. N.º 61/257.458, presentada el 2 de noviembre de 2009 y la Solicitud Provisional de EE. UU. N.º 61/370.752, presentada el 4 de agosto de 2010.

10 Declaración respecto a la investigación o desarrollo con fondos federales

La presente invención se realizó con el apoyo de los Institutos Nacionales de Salud (subvenciones AI44257, NS065933 y AR048796), la Alianza para la Investigación del Lupus y el Fondo para el Descubrimiento de Ciencias Biológicas del Estado de Washington (2087750). El gobierno tiene ciertos derechos en la invención.

15 Referencia a una lista de secuencias

Esta solicitud incluye una Lista de secuencias enviada por vía electrónica como un archivo de texto de nombre XXXXXPCT_sequencelisting.txt, creado el mes XX de 20XX, con un tamaño de X bytes. La lista de secuencias se incorpora a modo de referencia.

Antecedentes

25 La liberación excesiva de partículas de (ribo)nucleoproteínas procedentes de células muertas y agonizantes puede causar la patología del lupus mediante dos mecanismos: (i) deposición o formación *in situ* de complejos de cromatina/anti-cromatina que causan nefritis y conducen a la pérdida de la función renal; y (ii) las nucleoproteínas activan la inmunidad innata a través del receptor de tipo toll (TLR) 7, 8 y 9, así como la vía o vías independientes de TLR. La liberación de nucleoproteínas puede servir como un antígeno potente para autoanticuerpos en el LES, proporcionando la amplificación de células B y la activación de DC a través del co-compromiso de receptores de antígeno y TLRs. De este modo, existe una necesidad de un medio para eliminar los antígenos que incitan y/o atenúan la estimulación inmunitaria, la amplificación inmunitaria, y la enfermedad mediada por complejos inmunitarios en sujetos en necesidad del mismo.

Resumen

35 La invención se expone en las reivindicaciones. En un aspecto, la invención proporciona un polipéptido que comprende una RNasa, una DNasa y un dominio Fc variante, en el que la RNasa se acopla operativamente, opcionalmente con un enlazador, al dominio Fc variante, y en el que la DNasa se acopla operativamente, opcionalmente con un enlazador, al dominio Fc variante, en el que el dominio Fc variante es un dominio Fc de IgG1 humana variante que comprende una sustitución de aminoácidos que disminuye la unión, en comparación con el tipo natural, a un receptor Fcγ o a una proteína del complemento o los dos, en el que el polipéptido tiene una función efectora reducida seleccionada opcionalmente del grupo que consiste en opsonización, fagocitosis, citotoxicidad dependiente del complemento y citotoxicidad celular dependiente de un anticuerpo.

45 En otro aspecto, la invención proporciona una composición que comprende el polipéptido del primer aspecto y un portador farmacéuticamente aceptable.

50 Aspectos adicionales de la invención proporcionan un ácido nucleico que codifica el polipéptido del primer aspecto, un vector de expresión recombinante que codifica ese ácido nucleico y una célula huésped transformada con ese vector de expresión recombinante.

Otro aspecto de la invención proporciona un método de fabricación del polipéptido del primer aspecto, que comprende: proporcionar una célula huésped que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica el polipéptido; y mantener la célula huésped bajo condiciones en las que se expresa el polipéptido.

55 Un aspecto adicional de la invención proporciona el polipéptido del primer aspecto, para su uso en un método para tratar o prevenir una afección asociada con una respuesta inmunitaria anormal.

60 En la presente memoria se desvela una molécula de nucleasa híbrida que comprende un primer dominio nucleasa y un dominio Fc, en el que el primer dominio nucleasa se acopla operativamente al dominio Fc. En algunas realizaciones, la molécula de nucleasa híbrida incluye además un primer dominio enlazador, y el primer dominio nucleasa se acopla operativamente al dominio Fc por medio del primer dominio enlazador.

65 En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido, en el que la secuencia de aminoácidos del primer dominio nucleasa comprende una secuencia de aminoácidos de la RNasa de tipo natural humana, en el que el primer dominio enlazador es (Gly4Ser)_n, en el que n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5, en el que la secuencia

- de aminoácidos del dominio Fc comprende una secuencia de aminoácidos del dominio Fc de IgG1 de tipo natural humana, y en el que el primer dominio enlazador se acopla al extremo C-terminal del primer dominio nucleasa y al extremo N-terminal del dominio Fc. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido que comprende o que consiste en una secuencia mostrada en la Tabla 2. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 149. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 145. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 161. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 162. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 163.
- En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida comprende DNasa1 humana de tipo natural ligada con IgG1 humana de tipo natural. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida comprende DNasa1 G105R A114F humana ligada a un dominio Fc de IgG1 humana de tipo natural por medio de un dominio enlazador (gly4ser)_n, en el que n = 0, 1, 2, 3, 4, o 5. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida comprende RNasa1 humana de tipo natural ligada a IgG1 humana de tipo natural ligada a DNasa1 humana de tipo natural. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida comprende RNasa1 humana de tipo natural ligada a IgG1 humana de tipo natural ligada a DNasa1 G105R A114F humana. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido, en el que la secuencia de aminoácidos del primer dominio nucleasa comprende una secuencia de aminoácidos de RNasa, en el que el primer dominio enlazador comprende entre 5 y 32 aminoácidos de longitud, en el que la secuencia de aminoácidos del dominio Fc comprende una secuencia de aminoácidos del dominio Fc humano, y en el que el primer dominio enlazador se acopla al extremo C-terminal del primer dominio nucleasa y al extremo N-terminal del dominio Fc. En algunas realizaciones, el dominio enlazador incluye (gly4ser)₅ y sitios de restricción BgIII, AgeI, y XhoI. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido, en el que la secuencia de aminoácidos del primer dominio nucleasa comprende una secuencia de aminoácidos de RNasa humana, en el que el primer dominio enlazador es un péptido NLG comprendido entre 5 y 32 aminoácidos de longitud, en el que la secuencia de aminoácidos del dominio Fc comprende una secuencia de aminoácidos del dominio Fc de tipo natural humana, y en el que el primer dominio enlazador se acopla al extremo C-terminal del primer dominio nucleasa y al extremo N-terminal del dominio Fc.
- 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 más larga que la semivida en suero de solo el primer dominio nucleasa. En algunas realizaciones, la actividad de la nucleasa del primer dominio nucleasa de la molécula es la misma o mayor que solo el dominio nucleasa. En algunas realizaciones, la administración de la molécula a un ratón aumenta la tasa de supervivencia del ratón como se mide mediante un ensayo de modelo de ratón de lupus.
- En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida incluye una secuencia líder. En algunas realizaciones, la secuencia líder es el péptido VK3LP humano procedente de la familia de la cadena ligera kappa humana, y la secuencia líder se acopla al extremo N-terminal del primer dominio nucleasa.
- En algunas realizaciones, la molécula es un polipéptido. En algunas realizaciones, la molécula es un polinucleótido.
- En algunas realizaciones, el primer dominio nucleasa comprende una RNasa. En algunas realizaciones, la RNasa es una RNasa humana. En algunas realizaciones, la RNasa es un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90 % similar a una secuencia de aminoácidos de RNasa expuesta en la Tabla 2. En algunas realizaciones, la RNasa es un miembro de la familia de la RNasa A humana. En algunas realizaciones, la RNasa es una RNasa1 pancreática humana.
- En algunas realizaciones, el primer dominio nucleasa comprende una DNasa. En algunas realizaciones, la DNasa es una DNasa humana. En algunas realizaciones, la DNasa es un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90 % similar a una secuencia de aminoácidos de DNasa expuesta en la Tabla 2. En algunas realizaciones, la DNasa se selecciona del grupo que consiste en DNasa I humana, TREX1, y DNasa 1L3 humana.
- En algunas realizaciones, el dominio Fc es un dominio Fc humano. En algunas realizaciones, el dominio Fc es un dominio Fc de tipo natural. En algunas realizaciones, el dominio Fc es un dominio Fc mutante. En algunas realizaciones, el dominio Fc es un dominio Fc de IgG1 humana. En algunas realizaciones, el dominio Fc es un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90 % similar a una secuencia de aminoácidos del dominio Fc expuesta en la Tabla 2.
- En algunas realizaciones, el primer dominio enlazador tiene una longitud de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 aminoácidos. En algunas realizaciones, el primer dominio enlazador tiene una longitud de aproximadamente 5 a aproximadamente 31 aminoácidos. En algunas realizaciones, el primer dominio enlazador tiene una longitud de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 aminoácidos. En algunas realizaciones, el primer dominio enlazador tiene una longitud de aproximadamente 20 a aproximadamente 32 aminoácidos. En algunas realizaciones, el primer dominio enlazador tiene una longitud de aproximadamente 20 aminoácidos. En algunas realizaciones, el primer dominio enlazador tiene una longitud de aproximadamente 25 aminoácidos. En algunas realizaciones, el primer dominio enlazador tiene una longitud de aproximadamente 18 aminoácidos. En algunas realizaciones, el primer

5 dominio enlazador comprende un péptido gly/ser. En algunas realizaciones, el péptido gly/ser es de fórmula (Gly₄Ser)_n, en el que n es un número entero positivo seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, y 10. En algunas realizaciones, el péptido gly/ser incluye (Gly₄Ser)₃. En algunas realizaciones, el péptido gly/ser incluye (Gly₄Ser)₄. En algunas realizaciones, el péptido gly/ser incluye (Gly₄Ser)₅. En algunas realizaciones, el primer dominio enlazador incluye al menos un sitio de restricción. En algunas realizaciones, el primer dominio enlazador incluye aproximadamente 12 o más nucleótidos, incluyendo al menos un sitio de restricción. En algunas realizaciones, el primer dominio enlazador incluye dos o más sitios de restricción. En algunas realizaciones, el primer dominio enlazador incluye una pluralidad de sitios de restricción. En algunas realizaciones, el primer dominio enlazador comprende un péptido NLG. En algunas realizaciones, el primer dominio enlazador comprende un sitio de glicosilación ligado a N.

10 En algunas realizaciones, el primer dominio nucleasa se ligado al extremo N-terminal del dominio Fc. En algunas realizaciones, el primer dominio nucleasa se liga al extremo C-terminal del dominio Fc.

15 En algunas realizaciones, la molécula de nucleasa híbrida incluye además un segundo dominio nucleasa. En algunas realizaciones, el primer dominio nucleasa y el segundo dominio nucleasa son dominios nucleasa distintos. En algunas realizaciones, el primer dominio nucleasa y el segundo dominio nucleasa son los mismos dominios nucleasa. En algunas realizaciones, el segundo dominio nucleasa se liga al extremo C-terminal del dominio Fc. En algunas realizaciones, el segundo dominio nucleasa se liga al extremo N-terminal del dominio Fc. En algunas realizaciones, el segundo dominio nucleasa se liga al extremo C-terminal del primer dominio nucleasa. En algunas realizaciones, el segundo dominio nucleasa se liga al extremo N-terminal del primer dominio nucleasa.

20 Asimismo, se desvela en la presente memoria un polipéptido dimérico que comprende un primer polipéptido y un segundo polipéptido, en el que el primer polipéptido comprende un primer dominio nucleasa, y un dominio Fc, en el que el primer dominio nucleasa se acopla operativamente al dominio Fc. En algunas realizaciones, el segundo polipéptido es una segunda molécula de nucleasa híbrida que comprende un segundo dominio nucleasa, y un segundo dominio Fc, en el que el segundo dominio nucleasa se acopla operativamente al segundo dominio Fc.

25 Asimismo, se desvela en la presente memoria una composición farmacéutica que comprende al menos una molécula de nucleasa híbrida y/o al menos un polipéptido dimérico como se describe en la presente memoria, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 Asimismo, se desvela en la presente memoria una molécula de ácido nucleico que codifica una molécula de nucleasa híbrida desvelada en la presente memoria. Asimismo, se desvela en la presente memoria un vector de expresión recombinante que comprende una molécula de ácido nucleico desvelada en la presente memoria. Asimismo, se describe en la presente memoria una célula huésped transformada con un vector de expresión recombinante desvelado en la presente memoria.

35 Asimismo, se desvela en la presente memoria un método de fabricación de una nucleasa híbrida desvelada en la presente memoria, que comprende: proporcionar una célula huésped que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica la molécula de nucleasa híbrida; y mantener la célula huésped bajo condiciones en las que se expresa la molécula de nucleasa híbrida.

40 Asimismo, se desvela en la presente memoria un método para tratar o prevenir una afección asociada con una respuesta inmunitaria anormal, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad eficaz de una molécula de nucleasa híbrida aislada desvelada en la presente memoria. En algunas realizaciones, la afección es una enfermedad autoinmunitaria. En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmunitaria se selecciona del grupo que consiste en diabetes mellitus dependiente de insulina, esclerosis múltiple, encefalomiелitis autoinmune experimental, artritis reumatoide, artritis autoinmune experimental, miastenia gravis, tiroiditis, una forma experimental de uveorretinitis, tiroiditis de Hashimoto, mixedema primario, tirotoxicosis, anemia perniciosa, gastritis atrófica autoinmune, enfermedad de Addison, menopausia prematura, infertilidad masculina, diabetes juvenil, síndrome de Goodpasture, pénfigo vulgar, penfigoide, oftalmía simpática, uveítis facogénica, anemia hemolítica autoinmune, leucopenia idiopática, cirrosis biliar primaria, hepatitis Hbs-ve crónica activa, cirrosis criptogénica, colitis ulcerosa, síndrome de Sjogren, esclerodermia, granulomatosis de Wegener, polimiositis, dermatomiositis, LE discoide, lupus eritematoso sistémico (LES), y enfermedad del tejido conectivo. En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmunitaria es lupus eritematoso sistémico.

Breve descripción de las diversas vistas de los dibujos

60 Estas y otras características, aspectos y ventajas de la presente invención se entenderán mejor con respecto a la siguiente descripción y dibujos adjuntos, en los que:

65 La Figura (FIG.) 1 muestra la secuencia de nucleótidos y de aminoácidos de la mRNasa-mlgG2a con mutaciones en P238S, K322S, y P331S. Esta secuencia se enumera en el listado de secuencias como huVK3LP+mrib1+mlgG2A-C-2S (SEQ ID NO: 114).

La FIG. 2 muestra un diagrama esquemático de algunas realizaciones de moléculas de nucleasa híbridas descritas en la presente memoria.

La FIG. 3 muestra el análisis en gel de SDS-PAGE de mRNasa-mlgG2a-c en condiciones tanto reductoras como no reductoras.

La FIG. 4 muestra el análisis de inmunoprecipitación en gel de mRNasa-mlg2a-c.

La FIG. 5 muestra un título de ELISA para un anticuerpo anti-ARN antes y después de la inyección intravenosa de la molécula nucleasa híbrida RNasa-Ig procedente del ratón 410. Los datos muestran que la inyección de RNasa-Ig causó una reducción en el título del anticuerpo anti-ARN que persistió durante más de 3 semanas.

La FIG. 6 muestra que la adición de RNasa-Ig abolió la inducción del interferón- α a partir de células mononucleares de sangre periférica humanas estimuladas utilizando complejos inmunitarios formados con suero de un paciente con SLE (J11) más extracto nuclear (EN). El título del anticuerpo anti-ARN se redujo después de la inyección de RNasa-Ig.

La FIG. 7 muestra que la adición de RNasa-Ig abolió la inducción del interferón- α a partir de células mononucleares de sangre periférica humanas estimuladas utilizando complejos inmunitarios formados con suero de un paciente con SLE (J11) más extracto nuclear.

La FIG. 8 muestra el análisis de difusión enzimática radial simple (DERS) de suero a partir de dos RNasas de ratones transgénicos (Tg) en comparación con un ratón B6 normal.

La FIG. 9 muestra la concentración de RNasaA en ratones Tg y ratones dobles Tg (DTg) medida por ELISA. Cada punto representa la concentración medida en un ratón individual.

La FIG. 10 muestra la supervivencia de ratones TLR7.1 Tg frente a ratones TLR7.1xRNasaA DTg.

La FIG. 11 muestra la PCR cuantitativa de GRIs en bazo de ratones Tg frente a ratones DTg.

La FIG. 12 muestra una estructura de prototipo para la creación de diferentes realizaciones de moléculas de nucleasa híbridas.

La FIG. 13 muestra la cinética enzimática para las moléculas de nucleasa híbrida hRNasa1-G88D-hlgG1 SCCH-P238S-K322S-P331S como se mide utilizando el sustrato RNase Alert™.

La FIG. 14 muestra la unión de hRNasa1-TN-hlgG1-TN a las estirpes celulares monocíticas humanas U937 y THP1. El pico de la izquierda en ambos gráficos es el control y el pico de la derecha en ambos gráficos es hRNasa1-TN-hlgG1-TN.

La FIG. 15 muestra la actividad de bloqueo de la IgIV humana para la unión a células U937 y THP-1 por hRNasa1-TN-hlgG1-TN.

La FIG. 16 muestra los resultados de un ensayo de digestión de ADN por formas alternativas de Trex1-(g4s)n-mlgG.

La FIG. 17 muestra los resultados de una membrana Western para los sobrenadantes del cultivo de trex1-(Gly4S)4-Ig y trex1-(Gly4S)5-Ig a partir de transfecciones transitorias de COS-7.

La FIG. 18 muestra patrones de digestión de ADN por diferentes clones CHO-DG44 transfectados de forma estable designados como 2A3, 3A5, y 8H8, que expresan moléculas de nucleasa híbridas ADNasa1L3-mlgG2a-c.

La FIG. 19 muestra patrones de digestión de ADN de cantidades decrecientes de moléculas de nucleasa híbridas DNasa1L3-Ig después de varios tiempos de incubación con y sin heparina como inhibidor enzimático.

La FIG. 20 muestra una membrana de Western de proteínas de fusión inmunoprecipitadas a partir de células COS transfectadas de forma transitoria que expresan diferentes realizaciones de moléculas de nucleasa híbridas hRNasa1-Ig-hDNasa1 o hDNasa1-Ig.

La FIG. 21 muestra el análisis DERS para evaluar la presencia de actividad de la RNasa en los sobrenadantes COS que expresan diferentes realizaciones de moléculas de nucleasa híbridas hRNasa1-Ig-hDNasa1 o hDNasa1-Ig.

La FIG. 22 muestra una figura mixta que demuestra los resultados de los ensayos de actividad de la nucleasa DNasa realizados en sobrenadantes de COS de células transfectadas. La descripción de la numeración (p. ej., 090210-8 y 091210-8) de la FIG. 21 se aplica a esta figura también.

La FIG. 23 muestra la cinética enzimática ensayada utilizando el sustrato Rnase Alert (Ambion/IDT) y la fluorescencia se cuantificó con un lector de microplacas Spectramax M2. Los datos se analizaron utilizando el software Softmax Pro (Molecular Devices). Las velocidades de reacción en las diferentes concentraciones de sustrato se midieron y los datos se muestran como un gráfico de Lineweaver-Burk. El valor de Km aparente, corregido para el volumen es de 280 nM.

La FIG. 24 muestra los niveles de anticuerpos anti-ARN en sueros de ratón de ratones dobles transgénicos H564 y H564-RNasaA en intervalos sucesivos como el ratón transgénico de la misma edad.

Descripción detallada

Los términos utilizados en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva se definen como se expone a continuación a menos que se especifique lo contrario. En caso de conflicto directo con un término utilizado en una solicitud de patente provisional principal, el término utilizado en la presente memoria descriptiva prevalecerá.

"Aminoácido" se refiere a aminoácidos de origen natural y sintéticos, así como análogos de aminoácidos y miméticos de aminoácidos que funcionan de una manera similar a los aminoácidos de origen natural. Los aminoácidos de origen natural son aquellos codificados por el código genético, así como aquellos aminoácidos que se modifican posteriormente, p. ej., hidroxiprolina, γ -carboxiglutamato, y O-fosfoserina. Los análogos de aminoácidos se refieren a

compuestos que tienen la misma estructura química básica que un aminoácido de origen natural, es decir, un carbono α que se une a un hidrógeno, un grupo carboxilo, un grupo amino, y un grupo R, p. ej., homoserina, norleucina, sulfóxido de metionina, metionina metil sulfonio. Dichos análogos tienen grupos R modificados (p. ej., norleucina) o esqueletos peptídicos modificados, pero retienen la misma estructura química básica que un aminoácido de origen natural. Miméticos de aminoácidos se refiere a compuestos químicos que tienen una estructura que es diferente de la estructura química general de un aminoácido, pero que funciona de una manera similar a un aminoácido de origen natural.

Los aminoácidos pueden ser referidos en la presente memoria por cualquiera de sus símbolos comúnmente conocidos de tres letras o por los símbolos de una letra recomendados por la Comisión de Nomenclatura Bioquímica IUPAC-IUB. Igualmente, los nucleótidos pueden referirse por sus códigos de una sola letra comúnmente aceptados.

Una "sustitución de aminoácidos" se refiere al reemplazo de al menos un residuo de aminoácidos existente en una secuencia de aminoácidos predeterminada (una secuencia de aminoácidos de un polipéptido de partida) con un segundo residuo de aminoácidos de "reemplazo" diferente. Una "inserción de aminoácidos" se refiere a la incorporación de al menos un aminoácido adicional en una secuencia de aminoácidos predeterminada. Si bien la inserción consistirá habitualmente en la inserción de uno o dos residuos de aminoácidos, pueden hacerse las presentes "inserciones peptídicas" más extensas, p. ej., por inserción de aproximadamente tres a aproximadamente cinco o incluso hasta aproximadamente diez, quince o veinte residuos de aminoácidos. El residuo o residuos insertados pueden ser de origen natural o de origen no natural, como se ha desvelado anteriormente. Una "deleción de aminoácidos" se refiere a la eliminación de al menos un residuo de aminoácidos de una secuencia de aminoácidos predeterminada.

"Polipéptido", "péptido" y "proteína" se utilizan indistintamente en la presente memoria para referirse a un polímero de residuos de aminoácidos. Los términos se aplican a polímeros de aminoácidos en los que uno o más residuos de aminoácidos es un mimético químico artificial de un correspondiente aminoácido de origen natural, así como a polímeros de aminoácidos de origen natural y a polímeros de aminoácidos de origen no natural.

"Ácido nucleico" se refiere a desoxirribonucleótidos o ribonucleótidos y polímeros de los mismos en forma monocatenaria o bicatenaria. A menos que se limite específicamente, el término abarca ácidos nucleicos que contienen análogos conocidos de nucleótidos naturales que tienen propiedades de unión similares al ácido nucleico de referencia y se metabolizan de una manera similar en los nucleótidos de origen natural. A menos que se indique lo contrario, una secuencia de ácidos nucleicos particular también abarca implícitamente variantes modificadas de manera conservadora de las mismas (p. ej., sustituciones de codones degenerados) y secuencias complementarias, así como la secuencia indicada explícitamente. Específicamente, puede conseguirse sustituciones de codones degenerados mediante la generación de secuencias en las que la tercera posición de uno o más codones seleccionados (o todos) se sustituye con residuos de base mixta y/o residuos de desoxiinosina (Batzer *et al.*, *Nucleic Acid Res.* 19:5081, 1991; Ohtsuka *et al.*, *J. Biol. Chem.* 260:2605-2608, 1985); y Cassol *et al.*, 1992; Rossolini *et al.*, *Mol. Cell. Probes.* 8:91-98, 1994). Para arginina y leucina, las modificaciones en la segunda base pueden también ser conservadoras. El término ácido nucleico se utiliza indistintamente con gen, ADNc y ARNm codificado por un gen.

Los polinucleótidos de la presente invención pueden estar compuestos de cualquier polirribonucleótido o polidesoxirribonucleótido, que puede ser ARN o ADN no modificado o ARN o ADN modificado. Por ejemplo, los polinucleótidos pueden estar compuestos de ADN monocatenario y bicatenario, el ADN es una mezcla de regiones monocatenarias y bicatenarias, ARN monocatenario y bicatenario, y el ARN es una mezcla de regiones monocatenarias y bicatenarias, moléculas híbridas que comprenden ADN y ARN que puede ser monocatenarias o, más normalmente, bicatenarias o una mezcla de regiones monocatenarias y bicatenarias. Además, el polinucleótido puede estar compuesto de regiones tricatenarias que comprenden ARN o ADN o ambos ARN y ADN. Un polinucleótido también puede contener una o más bases modificadas o esqueletos de ADN o ARN modificados para su estabilidad o por otros motivos. Las bases "modificadas" incluyen, por ejemplo, bases tritiladas y bases inusuales, tales como inosina. Una variedad de modificaciones puede realizarse en el ADN y ARN; de este modo, "polinucleótido" abarca formas modificadas química, enzimática o metabólicamente.

Como se utiliza en la presente memoria, la expresión "molécula de nucleasa híbrida" se refiere a polinucleótidos o polipéptidos que comprenden al menos un dominio nucleasa y al menos un dominio Fc. Las moléculas de nucleasa híbridas también se refieren como proteína o proteínas de fusión y gen o genes de fusión. Por ejemplo, en una realización, una molécula de nucleasa híbrida puede ser un polipéptido que comprende al menos un dominio Fc ligado a un dominio nucleasa, tal como DNasa y/o RNasa. Como otro ejemplo, una molécula de nucleasa híbrida puede incluir un dominio nucleasa de RNasa, un dominio enlazador y un dominio Fc. La SEQ ID NO: 161 es un ejemplo de una molécula de nucleasa híbrida. Otros ejemplos se describen con más detalle a continuación. En una realización, una molécula de nucleasa híbrida de la invención puede incluir modificaciones adicionales. En otra realización, una molécula de nucleasa híbrida puede modificarse para añadir un resto funcional (p. ej., PEG, un fármaco, o una etiqueta).

En ciertos aspectos, las moléculas de nucleasa híbridas de la invención pueden emplear uno o más "dominios enlazadores", tales como enlazadores polipeptídicos. Como se utiliza en la presente memoria, la expresión "dominio enlazador" se refiere a una secuencia que conecta dos o más dominios en una secuencia lineal. Como se utiliza en la presente memoria, el término "enlazador polipeptídico" se refiere a una secuencia peptídica o polipeptídica (p. ej., una secuencia peptídica o polipeptídica sintética) que conecta dos o más dominios en una secuencia lineal de aminoácidos de una cadena polipeptídica. Por ejemplo, enlazadores polipeptídicos pueden utilizarse para conectar un dominio nucleasa a un dominio Fc. Preferentemente, dichos enlazadores polipeptídicos pueden aportar flexibilidad a la molécula polipeptídica. En ciertas realizaciones, el enlazador polipeptídico se utiliza para conectar (p. ej., fundir genéticamente) uno o más dominios Fc y/o uno o más dominios nucleasa. Una molécula de nucleasa híbrida de la invención puede comprender más de un dominio enlazador o enlazador peptídico.

Como se utiliza en la presente memoria, la expresión "enlazador polipeptídico gly-ser" se refiere a un péptido que consiste en los residuos de glicina y serina. Un enlazador polipéptido gly/ser a modo de ejemplo comprende la secuencia de aminoácidos Ser(Gly₄Ser)_n. En una realización, n = 1. En una realización, n = 2. En otra realización, n = 3, es decir, Ser(Gly₄Ser)₃. En otra realización, n = 4, es decir, Ser(Gly₄Ser)₄. En otra realización, n = 5. En otra realización, n = 6. En otra realización, n = 7. En otra realización, n = 8. En otra realización, n = 9. En otra realización, n = 10. Otro enlazador polipéptido gly/ser a modo de ejemplo comprende la secuencia de aminoácidos Ser(Gly₄Ser)_n. En una realización, n = 1. En una realización, n = 2. En una realización preferente, n = 3. En otra realización, n = 4. En otra realización, n = 5. En otra realización, n = 6.

Como se utiliza en la presente memoria, los términos "ligado", "fusionado", o "fusión", se utilizan indistintamente. Estos términos se refieren a la combinación de dos o más elementos o componentes o dominios, por cualquier medio, incluyendo conjugación química o medios recombinantes. Los métodos de conjugación química (p. ej., utilizando agentes de reticulación heterobifuncionales) se conocen en la materia.

Como se utiliza en la presente memoria, la expresión "región Fc" se definirá como la porción de una inmunoglobulina nativa formada por los respectivos dominios Fc (o restos Fc) de sus dos cadenas pesadas.

Como se utiliza en la presente memoria, la expresión "dominio Fc" se refiere a una porción de una cadena pesada sencilla de inmunoglobulina (Ig). Como tal, el dominio Fc también puede referirse como "Ig" o "IgG." En algunas realizaciones, un dominio Fc comienza en la región bisagra justo aguas arriba del sitio de escisión de papaína y finaliza en el extremo C-terminal del anticuerpo. Por consiguiente, un dominio Fc completo comprende al menos un dominio bisagra, un dominio CH2 y un dominio CH3. En ciertas realizaciones, un dominio Fc comprende al menos uno de: un dominio bisagra (p. ej., región bisagra superior, intermedia, y/o inferior), un dominio CH2, un dominio CH3, un dominio CH4, o una variante, porción, o fragmento del mismo. En otras realizaciones, un dominio Fc comprende un dominio Fc completo (es decir, un dominio bisagra, un dominio CH2 y un dominio CH3). En una realización, un dominio Fc comprende un dominio bisagra (o porción del mismo) fusionado a un dominio CH3 (o porción del mismo). En otra realización, un dominio Fc comprende un dominio CH2 (o porción del mismo) fusionado a un dominio CH3 (o porción del mismo). En otra realización, un dominio Fc consiste en un dominio CH3 o porción del mismo. En otra realización, un dominio Fc consiste en un dominio bisagra (o porción del mismo) y un dominio CH3 (o porción del mismo). En otra realización, un dominio Fc consiste en un dominio CH2 (o porción del mismo) y un dominio CH3. En otra realización, un dominio Fc consiste en un dominio bisagra (o porción del mismo) y un dominio CH2 (o porción del mismo). En una realización, un dominio Fc carece de al menos una porción de un dominio CH2 (p. ej., la totalidad o parte de un dominio CH2). En una realización, un dominio Fc de la invención comprende al menos la porción de una molécula de Fc conocida en la materia que se requiere para la unión a FcRn. En otra realización, un dominio Fc de la invención comprende al menos la porción de una molécula de Fc conocida en la materia que se requiere para la unión a FcγR. En una realización, un dominio Fc de la invención comprende al menos la porción de una molécula de Fc conocida en la materia que se requiere para la unión a la proteína A. En una realización, un dominio Fc de la invención comprende al menos la porción de una molécula de Fc conocida en la materia que se requiere para la unión a la proteína G. Un dominio Fc se refiere en la presente memoria en general a un polipéptido que comprende la totalidad o parte del dominio Fc de una cadena pesada de inmunoglobulina. Esto incluye, entre otros, polipéptidos que comprenden todos los dominios completos CH1, bisagra, CH2, y/o CH3, así como fragmentos de dichos péptidos que comprenden solamente, p. ej., el dominio bisagra, CH2 y CH3. El dominio Fc puede derivarse a partir de una inmunoglobulina de cualquier especie y/o cualquier subtipo, incluyendo, entre otros, un anticuerpo IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgD, IgA, IgE, o IgM humana. El dominio Fc abarca moléculas variantes de Fc y Fc nativas. Al igual que con las variantes de Fc y Fc nativos, la expresión dominio Fc incluye moléculas en forma monomérica o multimérica, si se digieren del anticuerpo completo o se producen por otros medios.

Como se expone en la presente memoria, un experto en la materia entenderá que cualquier dominio Fc puede ser modificado de forma tal que varía la secuencia de aminoácidos del dominio Fc nativo de una molécula de inmunoglobulina de origen natural. En ciertas realizaciones a modo de ejemplo, el dominio Fc retiene una función efectora (p. ej., unión a FcγR).

Los dominios Fc de un polipéptido de la invención pueden derivarse de diferentes moléculas de inmunoglobulina. Por ejemplo, un dominio Fc de un polipéptido puede comprender un dominio CH2 y/o CH3 derivado de una molécula de IgG1 y una región bisagra derivada de una molécula de IgG3. En otro ejemplo, un dominio Fc puede comprender

una región bisagra quimérica derivada, en parte, de una molécula de IgG1 y, en parte, de una molécula de IgG3. En otro ejemplo, un dominio Fc puede comprender una bisagra quimérica derivada, en parte, de una molécula de IgG1 y, en parte, de una molécula de IgG4.

5 Una secuencia de polipéptidos o aminoácidos "derivada de" un polipéptido o proteína designado se refiere al origen del polipéptido. Preferentemente, la secuencia de polipéptidos o aminoácidos que se deriva de una secuencia particular tiene una secuencia de aminoácidos que es esencialmente idéntica a la secuencia o una porción de la misma, en la que la porción consiste en al menos 10-20 aminoácidos, preferentemente al menos 20-30 aminoácidos, más preferentemente al menos 30-50 aminoácidos, o que es de otra manera identificable para un experto en la materia por tener su origen en la secuencia.

Los polipéptidos derivados de otro péptido pueden tener una o más mutaciones en relación con el polipéptido de partida, p. ej., uno o más residuos de aminoácidos que han sido sustituidos con otro residuo de aminoácidos o que tiene una o más inserciones o deleciones de residuos de aminoácidos.

15 Un polipéptido puede comprender una secuencia de aminoácidos que es de origen no natural. Dichas variantes tienen necesariamente menos del 100 % de identidad de secuencia o similitud con las moléculas de nucleasa híbridas de partida. En una realización preferente, la variante tendrá una secuencia de aminoácidos de aproximadamente 75 % a menos del 100 % de identidad de secuencia de aminoácidos o similitud con la secuencia de aminoácidos del polipéptido de partida, más preferentemente de aproximadamente 80 % a menos del 100 %, más preferentemente de aproximadamente 85 % a menos del 100 %, más preferentemente de aproximadamente 90 % a menos del 100 % (p. ej., 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o, 99 %) y más preferentemente de aproximadamente 95 % a menos del 100 %, p. ej., sobre la longitud de la molécula variante.

25 En una realización, existe una diferencia de aminoácidos entre una secuencia polipeptídica de partida y la secuencia derivada de la misma. La identidad o similitud con respecto a esta secuencia se define en la presente memoria como el porcentaje de residuos de aminoácidos en la secuencia candidata que es idéntico (es decir, mismo residuo) con los residuos de aminoácidos de partida, después de alinear las secuencias e introducir huecos, si es necesario, para conseguir el porcentaje máximo de identidad de secuencias.

30 En una realización, un polipéptido de la invención consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre la Tabla 2 y variantes funcionalmente activas de la misma. En una realización, un polipéptido incluye una secuencia de aminoácidos 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 de aminoácidos expuesta en la Tabla 2. En una realización, un polipéptido incluye una secuencia de aminoácidos contiguos 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 de aminoácidos contiguos expuesta en la Tabla 2. En una realización, un polipéptido incluye una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 200, 300, 400, o 500 (o cualquier número entero en estos números) aminoácidos contiguos de una secuencia de aminoácidos expuesta en la Tabla 2.

45 En una realización, los péptidos de la invención se codifican por una secuencia nucleotídica. Las secuencias nucleotídicas de la invención pueden ser útiles para una serie de aplicaciones, incluyendo: clonación, terapia génica, expresión y purificación de proteínas, introducción de mutaciones, vacunación con ADN de un huésped en necesidad del mismo, generación de anticuerpos para, p. ej., inmunización pasiva, PCR, generación de cebadores y sondas, diseño y generación de ARNip (véase, p. ej., la web de Dharmacon siDesign), y similares. En una realización, la secuencia nucleotídica de la invención comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, una secuencia nucleotídica seleccionada entre la Tabla 2. En una realización, una secuencia nucleotídica incluye una secuencia nucleotídica 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 expuesta en la Tabla 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 Tabla 2. En una realización, una secuencia nucleotídica incluye una secuencia nucleotídica que tiene al menos 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 200, 300, 400, o 500 (o cualquier número entero en estos números) nucleótidos contiguos de una secuencia nucleotídica expuesta en la Tabla 2.

60 Las moléculas de nucleasa híbridas preferentes de la invención comprenden una secuencia (p. ej., al menos un dominio Fc) derivada de una secuencia de inmunoglobulina humana. No obstante, las secuencias pueden comprender una o más secuencias de otra especie de mamífero. Por ejemplo, un dominio Fc o dominio nucleasa de primate puede incluirse en la secuencia del sujeto. Alternativamente, uno o más aminoácidos murinos pueden estar presentes en un polipéptido. En algunas realizaciones, las secuencias polipeptídicas de la invención no son inmunogénicas y/o han reducido su inmunogenicidad.

65 Un experto en la materia también entenderá que las moléculas de nucleasa híbridas de la invención pueden alterarse de manera tal que varían la secuencia de las secuencias de origen natural o nativas de las que se

derivaron, al tiempo que retienen la actividad deseable de las secuencias nativas. Por ejemplo, pueden efectuarse sustituciones de nucleótidos o de aminoácidos que conducen a sustituciones conservadoras o cambios en residuos de aminoácidos "no esenciales". Una molécula de ácido nucleico aislada que codifica una variante no natural de una molécula de nucleasa híbrida derivada de una inmunoglobulina (p. ej., un dominio Fc) puede crearse introduciendo una o más sustituciones, adiciones o deleciones de nucleótidos en la secuencia nucleotídica de la inmunoglobulina de manera tal que una o más sustituciones, adiciones o deleciones de aminoácidos se introducen en la proteína codificada. Las mutaciones pueden introducirse por técnicas convencionales, tales como mutagénesis dirigida al sitio y mutagénesis mediada por PCR.

Las moléculas de nucleasa híbridas peptídicas de la invención pueden comprender sustituciones de aminoácidos conservadores en uno o más residuos de aminoácidos, p. ej., en residuos de aminoácidos esenciales o no esenciales. Una "sustitución de aminoácidos conservadores" es aquella en la que el residuo de aminoácidos se reemplaza con un residuo de aminoácidos que tiene una cadena lateral similar. Las familias de residuos de aminoácidos que tienen cadenas laterales similares se han definido en la materia, incluyendo cadenas laterales básicas (p. ej., lisina, arginina, histidina), cadenas laterales ácidas (p. ej., ácido aspártico, ácido glutámico), cadenas laterales polares no cargadas (p. ej., glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, tirosina, cisteína), cadenas laterales no polares (p. ej., alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano), cadenas laterales ramificadas en beta (por ejemplo, treonina, valina, isoleucina) y cadenas laterales aromáticas (p. ej., tirosina, fenilalanina, triptófano, histidina). De este modo, un residuo de aminoácidos no esenciales en un polipéptido de unión se reemplaza preferentemente con otro residuo de aminoácidos de la misma familia de cadena lateral. En otra realización, una variable de cadena de aminoácidos puede reemplazarse con una variable de cadena estructuralmente similar que difiere en el orden y/o composición de los miembros de la familia de cadena lateral. Alternativamente, en otra realización, pueden introducirse mutaciones aleatoriamente a lo largo de la totalidad 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 e identificarse sistemáticamente por su capacidad para unirse a la diana deseada.

El término "mejorar" se refiere a cualquier resultado terapéuticamente beneficioso en el tratamiento de un estado de enfermedad, p. ej., un estado de enfermedad autoinmunitaria (por ejemplo, LES), incluyendo profilaxis, disminución en la gravedad o progresión, remisión, o cura del mismo.

La expresión "*in situ*" se refiere a procesos que ocurren en una célula viva que crece separada de un organismo vivo, p. ej., que crece en un cultivo tisular.

La expresión "*in vivo*" se refiere a procesos que ocurren en un organismo vivo.

El término "mamífero" o "sujeto" o "paciente", como se utiliza en la presente invención, incluye tanto seres humanos como no humanos e incluye, entre otros, seres humanos, primates no humanos, caninos, felinos, murinos, bovinos, equinos, y porcinos.

El término porcentaje de "identidad", en el contexto de dos o más secuencias de ácidos nucleicos o de polipéptidos, se refiere a dos o más secuencias o subsecuencias que tienen un porcentaje especificado de nucleótidos o residuos de aminoácidos que son los mismos, cuando se comparan y alinean para la máxima correspondencia, como se mide utilizando uno de los algoritmos de comparación de secuencias descritos a continuación (p. ej., BLASTP y BLASTN u otros algoritmos disponibles para los expertos) o mediante inspección visual. Dependiendo de la aplicación, el porcentaje de "identidad" puede existir sobre una región de la secuencia que compara, p. ej., más de un dominio funcional, o, alternativamente, existe sobre la longitud completa de las dos secuencias a comparar.

Para la comparación de secuencias, normalmente una secuencia actúa como secuencia de referencia con la que se comparan las secuencias de ensayo. Cuando se utiliza un algoritmo de comparación de secuencias, las secuencias de ensayo y de referencia se introducen en un ordenador, las coordenadas posteriores se designan, si es necesario, y se designan los parámetros del programa de algoritmo de secuencias. El algoritmo de comparación de secuencias calcula entonces el porcentaje de identidad de secuencias para la secuencia o secuencias de ensayo con respecto a la secuencia de referencia, en función de los parámetros del programa designados.

El alineamiento óptimo de secuencias para su comparación puede llevarse a cabo, p. ej., mediante el algoritmo de homología local de Smith y Waterman, *Adv. Appl. Math.* 2:482 (1981), mediante el algoritmo de alineamiento de homología de Needleman y Wunsch, *J. Mol. Biol.* 48:443 (1970), mediante la búsqueda del método de similitud de Pearson y Lipman, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU.* 85:2444 (1988), mediante implementaciones computarizadas de estos algoritmos (GAP, BESTFIT, FASTA y TFASTA en el paquete de programas de Wisconsin Genetics, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wis.), o mediante inspección visual (véase en general Ausubel *et al.*, *infra*).

Un ejemplo de un algoritmo que es adecuado para determinar el porcentaje de identidad de secuencia y la similitud de secuencias es el algoritmo BLAST, que se describe en Altschul *et al.*, *J. Mol. Biol.* 215:403-410 (1990). El

software para realizar análisis BLAST está disponible públicamente a través de la web del Centro Nacional para la Información Biotecnológica.

5 La expresión "cantidad suficiente" significa una cantidad suficiente para producir un efecto deseado, p. ej., una cantidad suficiente para modular la agregación de proteínas en una célula.

10 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad que es eficaz para mejorar un síntoma de una enfermedad. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una "cantidad profilácticamente eficaz" cuando la profilaxis puede considerarse terapia.

Cabe señalar que, al igual que se utiliza en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular de "un", "una" y "el", "la" incluyen referentes en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

15 Composiciones

Moléculas de nucleasa híbridas

20 En algunas realizaciones, una composición de la divulgación incluye una molécula de nucleasa híbrida. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida incluye un dominio nucleasa ligado operativamente a un dominio Fc. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida incluye un dominio nucleasa ligado a un dominio Fc. En algunas realizaciones, la molécula de nucleasa híbrida es una proteína nucleasa. En algunas realizaciones, la molécula de nucleasa híbrida es un polinucleótido de nucleasa.

25 En algunas realizaciones, el dominio nucleasa se liga al dominio Fc por un dominio enlazador. En algunas realizaciones, el dominio enlazador es un péptido enlazador. En algunas realizaciones, el dominio enlazador es un nucleótido enlazador. En algunas realizaciones, la molécula de nucleasa híbrida incluye una molécula líder, p. ej., un péptido líder. En algunas realizaciones, la molécula líder es un péptido líder situado en el extremo N-terminal del dominio nucleasa. En algunas realizaciones, la molécula de nucleasa híbrida incluirá un codón de terminación. En algunas realizaciones, el codón de terminación se encontrará en el extremo C-terminal del dominio Fc.

30 En algunas realizaciones, la molécula de nucleasa híbrida incluye además un segundo dominio nucleasa. En algunas realizaciones, el segundo dominio nucleasa se liga al dominio Fc por un segundo dominio enlazador. En algunas realizaciones, el segundo dominio enlazador se encontrará en el extremo C-terminal del dominio Fc. La Figura 12 muestra al menos una realización de una molécula de nucleasa híbrida. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida incluye una secuencia mostrada en la Tabla 2.

35 En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida es una molécula de RNasa o molécula de DNasa o una molécula multienzimática (p. ej., RNasa y DNasa o dos nucleasas de ARN o ADN con diferente especificidad para un sustrato) unida a un dominio Fc que se une específicamente a complejos inmunitarios extracelulares. En algunas realizaciones, el dominio Fc no se une eficazmente a receptores Fcγ. En un aspecto, la molécula de nucleasa híbrida no se une eficazmente a C1q. En otros aspectos, la molécula de nucleasa híbrida comprende un dominio Fc en la región marco de IgG1. En otros aspectos, la molécula de nucleasa híbrida comprende además mutaciones en los dominios bisagra, CH2 y/o CH3. En otros aspectos, las mutaciones son P238S, P331S o N297S, y pueden incluir mutaciones en una o más de tres cisteínas bisagra. En algunos de estos aspectos, las mutaciones en una o más de tres cisteínas bisagra pueden ser SCC o SSS. En otros aspectos, las moléculas contienen la bisagra SCC, pero por lo demás son de tipo natural para los dominios CH2 y CH3 de Fc de IgG1 humana, y se unen eficazmente a receptores Fc, lo que facilita la captación de la molécula de nucleasa híbrida en el compartimento endocítico de las células a las que se unen. En otros aspectos, la molécula tiene una actividad contra los sustratos de ARN monocatenario y/o bicatenario.

50 En algunos aspectos, la actividad de la molécula de nucleasa híbrida es detectable *in vitro* y/o *in vivo*. En algunos aspectos, la molécula de nucleasa híbrida se une a una célula, a una célula maligna, o a una célula cancerosa e interfiere con su actividad biológica.

55 En otro aspecto, se proporciona una molécula de RNasa multifuncional que se une a otra enzima o anticuerpo con especificidad de unión, tal como scFv orientado selectivamente a ARN o a un segundo dominio nucleasa con las mismas o diferentes especificidades que el primer dominio.

60 En otro aspecto, se proporciona una molécula de DNasa multifuncional que se une a otra enzima o anticuerpo con especificidad de unión, tal como scFv orientado selectivamente a ADN o a un segundo dominio nucleasa con las mismas o diferentes especificidades que el primer dominio.

65 En otro aspecto, una molécula de nucleasa híbrida se adapta para prevenir o tratar una enfermedad o trastorno en un mamífero mediante la administración de una molécula de nucleasa híbrida unida a una región Fc, en una cantidad terapéuticamente eficaz al mamífero en necesidad del mismo, en el que la enfermedad se previene o se trata. En otros aspectos, la enfermedad o trastorno es una enfermedad autoinmunitaria o cáncer. En algunos de

- 5 estos aspectos, la enfermedad autoinmunitaria es diabetes mellitus dependiente de insulina, esclerosis múltiple, encefalomiелitis autoinmune experimental, artritis reumatoide, artritis autoinmune experimental, miastenia gravis, tiroiditis, una forma experimental de uveorretinitis, tiroiditis de Hashimoto, mixedema primario, tirotoxicosis, anemia perniciosa, gastritis atrófica autoinmune, enfermedad de Addison, menopausia prematura, infertilidad masculina,
- 10 diabetes juvenil, síndrome de Goodpasture, pénfigo vulgar, penfigoide, oftalmía simpática, uveítis facogénica, anemia hemolítica autoinmune, leucopenia idiopática, cirrosis biliar primaria, hepatitis Hbs-ve crónica activa, cirrosis criptogénica, colitis ulcerosa, síndrome de Sjogren, esclerodermia, granulomatosis de Wegener, polimiositis, dermatomiositis, LE discoide, lupus eritematoso sistémico, y enfermedad del tejido conectivo.
- 15 En algunas realizaciones, las dianas de la actividad enzimática de RNasa de las moléculas de nucleasa híbridas de RNasa son principalmente extracelulares, que consisten en, p. ej., ARN contenido en complejos inmunitarios con autoanticuerpo anti-RNP y el ARN se expresa en la superficie de las células sometidas a apoptosis. En algunas realizaciones, la molécula de nucleasa híbrida de RNasa está activa en el entorno ácido de las vesículas endocíticas. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida de RNasa incluye un dominio Fc de tipo
- 20 natural (tn) con el fin de permitir, p. ej., que la molécula se una a FcR y entre en el compartimento endocítico a través de la vía de entrada utilizada por complejos inmunitarios. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida de RNasa que incluye un dominio Fc tn se adapta para que sea activa tanto extracelularmente como en el entorno endocítico (en el que puede expresarse TLR7). En algunos aspectos, esto permite que una molécula de nucleasa híbrida de RNasa que incluye un dominio Fc tn detenga la señalización de TLR7 a través de complejos inmunitarios previamente envueltos o por ARNs que activan TLR7 después de la infección viral. En algunas realizaciones, la RNasa tn de una molécula de nucleasa híbrida de RNasa no es resistente a la inhibición por un inhibidor citoplásmico de RNasa. En algunas realizaciones, la RNasa tn de una molécula de nucleasa híbrida de RNasa no está activa en el citoplasma de una célula.
- 25 En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida que incluye un dominio Fc tn se utiliza para la terapia de una enfermedad autoinmunitaria, por ejemplo, LES.
- 30 En algunas realizaciones, se aumenta la unión del Fc dominio a un receptor de Fc (FcR), p. ej., por alteraciones de glicosilación y/o cambios en la secuencia de aminoácidos. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida tiene una o más alteraciones de Fc que aumentan la unión FcR.
- 35 Se prevén formas alternativas para la construcción de una molécula de nucleasa híbrida unida a un dominio Fc. En algunas realizaciones, la orientación de dominio puede alterarse para construir una molécula de Ig-RNasa o una molécula de Ig-DNasa o una molécula de RNasa-Ig o una molécula de RNasa-Ig que retiene la unión de FcR y tiene dominios nucleasa activos.
- 40 En algunas realizaciones, las moléculas de nucleasa híbridas de DNasa incluyen un dominio Fc tn que puede permitir, p. ej., que las moléculas se sometan a endocitosis después de la unión de FcR. En algunas realizaciones, las moléculas de nucleasa híbridas de DNasa pueden ser activas hacia los complejos inmunitarios extracelulares que contienen ADN, p. ej., ya sea en forma soluble o depositado como complejos insolubles.
- 45 En algunas realizaciones, las moléculas de nucleasa híbridas incluyen tanto DNasa como RNasa. En algunas realizaciones, estas moléculas de nucleasa híbridas pueden mejorar la terapia de LES puesto que pueden, p. ej., digerir los complejos inmunitarios que contienen ARN, ADN, o una combinación de ARN y ADN; y cuando incluyen además un dominio Fc tn, son activas tanto extracelularmente como en el compartimento endocítico en el que pueden localizarse TLR7 y TLR9.
- 50 En algunas realizaciones, los dominios enlazadores incluyen 3, 4 o 5 variantes (gly4ser) que alteran la longitud del enlazador por progresiones de 5 aminoácidos. En otra realización, un dominio enlazador es de aproximadamente 18 aminoácidos de longitud e incluye un sitio de glicosilación ligado a N, que puede ser sensible a la escisión por proteasas *in vivo*. En algunas realizaciones, un sitio de glicosilación ligado a N puede proteger las moléculas de nucleasa híbridas de la escisión en el dominio enlazador. En algunas realizaciones, un sitio de glicosilación ligado a N puede ayudar en la separación del plegado de dominios funcionales independientes separados por el dominio enlazador.
- 55 En algunas realizaciones, las moléculas de nucleasa híbridas pueden incluir dominios Fc de IgG1 humana mutantes y/o de tipo natural. En algunas realizaciones, las moléculas de nucleasa híbridas pueden expresarse a partir de transfecciones transitorias de COS y CHO estables. En algunas realizaciones, la unión CD80/86 y la actividad de RNasa se conservan en una molécula de nucleasa híbrida. En algunas realizaciones, las moléculas de nucleasa híbridas incluyen construcciones DNasa1L3-Ig-enlazador-RNasa. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida incluye una construcción DNasa1-Ig-enlazador-RNasa o una construcción RNasa-Ig-enlazador-DNasa. En algunas realizaciones, las uniones de fusión entre dominios enzimáticos y los otros dominios de la molécula de nucleasa híbrida se optimizan.
- 60 En algunas realizaciones, las moléculas de nucleasa híbridas incluyen moléculas de nucleasa híbridas DNasa-Ig y/o moléculas de nucleasa híbridas DNasa-RNasa híbrida.
- 65

- En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida incluye TREX1. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida TREX1 puede digerir cromatina. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida TREX1 se expresa por una célula. En algunas realizaciones, la molécula de nucleasa híbrida expresada incluye TREX-1 murino y un dominio Fc (tn o mutante) murino. En algunas realizaciones, un dominio enlazador de 20-25 aminoácidos (aa) entre TREX1 y la bisagra de IgG puede ser necesario para permitir la actividad de DNasa. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida con un dominio enlazador de 15 aa no está activa. En algunas realizaciones, el uso de los dominios enlazadores de 20 y 25 aminoácidos (además de 2 o más aminoácidos para incorporar sitios de restricción) da lugar a la actividad funcional medida por la digestión de la cromatina. En algunas realizaciones, una región hidrófoba de aproximadamente 72 aa puede ser eliminada desde el extremo COOH de TREX-1 antes de la fusión con el dominio Fc por el dominio enlazador. En algunas realizaciones, una versión de dominio enlazador de 20 aminoácidos de la molécula de nucleasa híbrida exhibe altos niveles de expresión en comparación con los controles y/u otras moléculas de nucleasa híbridas. En algunas realizaciones, los ensayos enzimáticos cinéticos se utilizan para comparar la actividad enzimática de las moléculas de nucleasa híbridas y controles de una manera cuantitativa.
- En algunas realizaciones, una optimización adicional de la unión de fusión elegida para el truncamiento de una enzima TREX1 puede utilizarse para mejorar la expresión de las moléculas de nucleasa híbridas.
- En algunas realizaciones, la molécula de nucleasa híbrida incluye una molécula de nucleasa híbrida de dominio Fc que incluye TREX1-enlazador-Ig humana con dominios enlazadores de 20 y/o 25 aa. En algunas realizaciones, el dominio o los dominios enlazadores son variantes de un casete (gly4ser)⁴ o (gly4ser)⁵ con uno o más sitios de restricción unidos para su incorporación en la construcción de moléculas de nucleasa híbridas. En algunas realizaciones, debido a la dimerización cabeza-cola útil para la actividad enzimática TREX1; puede utilizarse un dominio enlazador flexible mayor para facilitar el plegado apropiado.
- En algunas realizaciones, la molécula de nucleasa híbrida es una molécula de nucleasa híbrida que incluye TREX1 en tándem. En algunas realizaciones, un método alternativo para facilitar el plegado cabeza-cola de TREX1 es generar una molécula de nucleasa híbrida de TREX1-TREX1-Ig híbrido que incorpora dos dominios TREX1 en tándem, seguido por un dominio enlazador y un dominio Fc de Ig. En algunas realizaciones, el posicionamiento de casetes de TREX1 de una manera cabeza-cola puede corregirse para el plegado cabeza-cola en cualquiera de los brazos de la inmunoenzima e introducir un único dominio funcional que incluye TREX1 en cada brazo de la molécula. En algunas realizaciones, cada inmunoenzima de una molécula de nucleasa híbrida tiene dos enzimas TREX1 funcionales unidas a un único dominio Fc de IgG.
- En algunas realizaciones, la molécula de nucleasa híbrida incluye TREX1-enlazador1-Ig-enlazador2-RNasa.
- En algunas realizaciones, la molécula de nucleasa híbrida incluye RNasa-Ig-enlazador-TREX1. En algunas realizaciones, los casetes se derivan de la fusión de amino y carboxilo de cada enzima para su incorporación en las moléculas de nucleasa híbridas en las que se invierte la configuración enzimática. En algunas realizaciones, la enzima RNasa exhibe actividad funcional comparable independientemente de su posición en las moléculas de nucleasa híbridas. En algunas realizaciones, las moléculas de nucleasa híbridas alternativas pueden diseñarse para ensayar si una configuración particular demuestra la mejora de la expresión y/o función de los componentes de molécula de nucleasa híbrida.
- En algunas realizaciones, la molécula de nucleasa híbrida incluye 1L3-Ig. En algunas realizaciones, la 1L3 DNasa se construye a partir de una secuencia murina y se expresa. En algunas realizaciones, la enzima está activa. En algunas realizaciones, una nucleasa híbrida que incluye 1L3 DNasa-Ig-RNasa murina se construye y se expresa. En algunas realizaciones, la molécula incluye 1L3-Ig humana, 1L3-Ig-RNasa humana, y/o RNasa-Ig-1L3 humana.
- En algunas realizaciones, las moléculas de nucleasa híbridas incluyen DNasa1-Ig. En algunas realizaciones, un alelo variante de origen natural, A114F, que muestra la sensibilidad reducida a actina se incluye en una molécula de nucleasa híbrida que incluye DNasa1-Ig. En algunas realizaciones, esta mutación se introduce en una molécula de nucleasa híbrida para generar un derivado más estable de la DNasa1 humana. En algunas realizaciones, se fabrica un DNasa1-enlazador-Ig que contiene un dominio enlazador de 20 o 25 aa. En algunas realizaciones, las moléculas de nucleasa híbridas incluyen RNasa-Ig-enlazador-DNasa1 en las que se encuentra el dominio DNasa1 en el lado COOH del dominio Fc de Ig. En algunas realizaciones, se fabrican moléculas de nucleasa híbridas que incorporan DNasa1 e incluyen: DNasa1-enlazador-Ig-enlazador2-RNasa, y/o RNasa-Ig-enlazador-DNasa1.
- Otro aspecto de la presente divulgación es el uso de métodos de terapia génica para tratar o prevenir trastornos, enfermedades y afecciones con una o más moléculas de nucleasa híbridas. Los métodos de terapia génica se refieren a la introducción de secuencias de ácido nucleico de la molécula de nucleasa híbrida (ADN, ARN y ADN o ARN antisentido) en un animal para conseguir la expresión del polipéptido o polipéptidos de la presente invención. Este método puede incluir la introducción de uno o más polinucleótidos que codifican un polipéptido de la molécula de nucleasa híbrida de la presente invención ligada operativamente a un promotor y otros elementos genéticos necesarios para la expresión del polipéptido por el tejido diana.

En aplicaciones de terapia génica, los genes de moléculas de nucleasa híbridas se introducen en células con el fin de conseguir la síntesis *in vivo* de un producto genético terapéuticamente eficaz. La "terapia génica" incluye las terapias génicas convencionales en las que se consigue un efecto duradero mediante un único tratamiento, y la administración de agentes terapéuticos génicos, que implica la administración única o administración repetida de un ADN o ARNm terapéuticamente eficaz. Los oligonucleótidos pueden modificarse para potenciar su captación, p. ej., mediante la sustitución de sus grupos fosfodiéster cargados negativamente con grupos no cargados.

Dominios Fc

En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida incluye un dominio Fc. Los dominios Fc útiles para producir las moléculas de nucleasa híbridas de la presente invención pueden obtenerse a partir de una serie de fuentes diferentes. En realizaciones preferentes, un dominio Fc de la molécula de nucleasa híbrida se deriva de una inmunoglobulina humana. Se entiende, sin embargo, que el dominio Fc puede derivarse de una inmunoglobulina de otra especie de mamífero, incluyendo, por ejemplo, especies roedoras (p. ej. un ratón, rata, conejo, conejillo de indias) o primates no humanos (p. ej., chimpancé, macaco). Además, el dominio Fc de la molécula de nucleasa híbrida o porción del mismo puede derivarse de cualquier clase de inmunoglobulina, incluyendo IgM, IgG, IgD, IgA e IgE, y cualquier isotipo de inmunoglobulina, incluyendo IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. En una realización preferente, se utiliza el isotipo humano IgG1.

Una variedad de secuencias génicas del dominio Fc (p. ej., secuencias génicas de la región constante humana) se disponen en forma de depósitos accesibles al público. Los dominios de la región constante que comprenden una secuencia del dominio Fc pueden seleccionarse por tener una función efectora particular (o carecer de una función efectora particular) o con una modificación particular para reducir la inmunogenicidad. Muchas secuencias de anticuerpos y genes que codifican al anticuerpo se han publicado y las secuencias del dominio Fc adecuadas (p. ej., secuencias de bisagra, CH2 y/o CH3, o porciones de las mismas) pueden derivarse de estas secuencias utilizando técnicas reconocidas en la materia. El material genético obtenido utilizando cualquiera de los métodos anteriores puede entonces alterarse o sintetizarse para obtener polipéptidos de la presente invención. Se apreciará además que el alcance de esta invención abarque alelos, variantes y mutaciones de las secuencias de ADN de la región constante.

Las secuencias del dominio Fc pueden clonarse, p. ej., utilizando la reacción en cadena de la polimerasa y los cebadores que se seleccionan para amplificar el dominio de interés. Para clonar una secuencia del dominio Fc a partir de un anticuerpo, el ARNm puede aislarse del hibridoma, bazo o células linfáticas, transcribirse de forma inversa en el ADN, y los genes de anticuerpos se amplifican por PCR. Los métodos de amplificación por PCR se describen con detalle en las patentes de Estados Unidos n.º 4.683.195; 4.683.202; 4.800.159; 4.965.188; y en, p. ej., "PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications" Innis *et al.* eds., Academic Press, San Diego, Calif. (1990); Ho *et al.* 1989. *Gene* 77:51; Horton *et al.* 1993. *Methods Enzymol.* 217:270). La PCR puede ser iniciada por cebadores de la región constante consenso o mediante cebadores más específicos basados en las secuencias de ADN de cadena pesada y ligera y de aminoácidos publicadas. Como se ha discutido anteriormente, la PCR también se puede utilizar para aislar clones de ADN que codifican las cadenas pesadas y ligeras del anticuerpo. En este caso, las bibliotecas pueden identificarse sistemáticamente por cebadores consenso o sondas homólogas mayores, tales como sondas de región constante de ratón. Numerosos conjuntos de cebadores adecuados para la amplificación de genes de anticuerpos se conocen en la materia (p. ej., cebadores en 5' basados en la secuencia del extremo N-terminal de los anticuerpos purificados (Benhar y Pastan. 1994. *Protein Engineering* 7:1509); amplificación rápida de los extremos de ADNc (Ruberti, F. *et al.* 1994. *J. Immunol. Methods* 173:33); secuencias líder del anticuerpo (Larrick *et al.* 1989 *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 160:1250). La clonación de secuencias de anticuerpos se describe adicionalmente en Newman *et al.*, patente de Estados Unidos n.º 5.658.570, presentada el 25 de enero de 1995.

Las moléculas de nucleasa híbridas de la invención pueden comprender uno o más dominios Fc (p. ej., 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o más dominios Fc). En una realización, los dominios Fc pueden ser de diferentes tipos. En una realización, al menos un dominio Fc presente en la molécula de nucleasa híbrida comprende un dominio bisagra o porción del mismo. En otra realización, la molécula de nucleasa híbrida de la invención comprende al menos un dominio Fc que comprende al menos un dominio CH2 o porción del mismo. En otra realización, la molécula de nucleasa híbrida de la invención comprende al menos un dominio Fc que comprende al menos un dominio CH3 o porción del mismo. En otra realización, la molécula de nucleasa híbrida de la invención comprende al menos un dominio Fc que comprende al menos un dominio CH4 o porción del mismo. En otra realización, la molécula de nucleasa híbrida de la invención comprende al menos un dominio Fc que comprende al menos un dominio bisagra o porción del mismo y al menos un dominio CH2 o porción del mismo (p. ej., en la orientación bisagra-CH2). En otra realización, la molécula de nucleasa híbrida de la invención comprende al menos un dominio Fc que comprende al menos un dominio CH2 o porción del mismo y al menos un dominio CH3 o porción del mismo (p. ej., en la orientación CH2-CH3). En otra realización, la molécula de nucleasa híbrida de la invención comprende al menos un dominio Fc que comprende al menos un dominio bisagra o porción del mismo, al menos un dominio CH2 o porción del mismo, y al menos un dominio CH3 o porción del mismo, por ejemplo en la orientación bisagra-CH2-CH3, bisagra-CH3-CH2, o CH2-CH3-bisagra.

En ciertas realizaciones, la molécula de nucleasa híbrida comprende al menos una región Fc completa derivada de una o más cadenas pesada de inmunoglobulinas (p. ej., un dominio Fc que incluye los dominios bisagra, CH2 y CH3 aunque estos no tienen que derivarse del mismo anticuerpo). En otras realizaciones, la molécula de nucleasa híbrida comprende al menos dos dominios Fc completos derivados de una o más cadenas pesadas de inmunoglobulina. En realizaciones preferentes, el dominio Fc completo se deriva de una cadena pesada de inmunoglobulina IgG humana (p. ej., IgG1 humana).

En otra realización, una molécula de nucleasa híbrida de la invención comprende al menos un dominio Fc que comprende un dominio CH3 completo. En otra realización, una molécula de nucleasa híbrida de la invención comprende al menos un dominio Fc que comprende un dominio CH2 completo. En otra realización, una molécula de nucleasa híbrida de la invención comprende al menos un dominio Fc que comprende al menos un dominio CH3, y al menos uno de una región bisagra, y un dominio CH2. En una realización, una molécula de nucleasa híbrida de la invención comprende al menos un dominio Fc que comprende un dominio bisagra y CH3. En otra realización, una molécula de nucleasa híbrida de la invención comprende al menos un dominio Fc que comprende un dominio bisagra, CH2 y CH3. En realizaciones preferentes, el dominio Fc se deriva de una cadena pesada de inmunoglobulina IgG humana (p. ej., IgG1 humana).

Los dominios de región constante o porciones de los mismos que componen un dominio Fc de una molécula de nucleasa híbrida de la invención pueden derivarse de diferentes moléculas de inmunoglobulina. Por ejemplo, un polipéptido de la invención puede comprender un dominio CH2 o porción del mismo derivado de una molécula de IgG1 y una región CH3 o porción de la misma derivada de una molécula de IgG3. En otro ejemplo, una molécula de nucleasa híbrida puede comprender un dominio Fc que comprende un dominio bisagra derivado, en parte, de una molécula de IgG1 y, en parte, de una molécula de IgG3. Como se expone en la presente invención, un experto en la materia entenderá que un dominio Fc puede ser alterado de tal forma que varíe la secuencia de aminoácidos de una molécula de anticuerpo de origen natural.

En otra realización, una molécula de nucleasa híbrida de la invención comprende uno o más dominios Fc truncados que son, no obstante, suficientes para conferir propiedades de unión del receptor de Fc (FcR) a la región Fc. De este modo, un dominio Fc de una molécula de nucleasa híbrida de la invención puede comprender o consistir en una porción de unión a FcRn. Las porciones de unión a FcRn pueden derivarse de las cadenas pesadas de cualquier isotipo, incluyendo IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. En una realización, se utiliza una porción de unión a FcRn de un anticuerpo del isotipo humano IgG1. En otra realización, se utiliza una porción de unión a FcRn de un anticuerpo de isotipo humano IgG4.

En una realización, una molécula de nucleasa híbrida de la invención carece de uno o más dominios de región constante de una región Fc completa, es decir, se delecionan parcial o totalmente. En ciertas realizaciones, las moléculas de nucleasa híbridas de la invención carecerán de un dominio CH2 completo (construcciones Δ CH2). Los expertos en la materia apreciarán que tales construcciones pueden resultar preferentes debido a las propiedades reguladoras del dominio CH2 de la tasa catabólica del anticuerpo. En ciertas realizaciones, las moléculas de nucleasa híbridas de la invención comprenden regiones Fc delecionadas en el dominio CH2 derivadas de un vector (p. e., de IDEC Pharmaceuticals, San Diego) que codifican un dominio de región constante de IgG1 humana (véase, p. ej., el documento WO 02/060955A2 y el documento WO02/096948A2). Este vector a modo de ejemplo se modifica por ingeniería genética para delecionar el dominio CH2 y proporcionar un vector sintético que expresa una región constante de IgG1 delecionada en el dominio. Se observará que estas construcciones a modo de ejemplo están modificadas por ingeniería genética preferentemente para fusionar el dominio CH3 de unión directamente a una región bisagra del respectivo dominio Fc.

En otras construcciones, puede ser deseable proporcionar un espaciador peptídico entre uno o más dominios Fc constituyentes. Por ejemplo, un espaciador peptídico puede colocarse entre una región bisagra y un dominio CH2 y/o entre un dominio CH2 y CH3. Por ejemplo, las construcciones compatibles podrían expresarse cuando se haya delecionado el dominio CH2 y el dominio CH3 restante (sintético o no sintético) se una a la región bisagra con un espaciador peptídico de 1-20, 1-10, o 1-5 aminoácidos. Tal espaciador peptídico puede añadirse, por ejemplo, para asegurar que los elementos reguladores del dominio de la región constante permanezcan libres y accesibles o que la región bisagra siga siendo flexible. Preferentemente, cualquier péptido enlazador compatible con la presente invención será relativamente no inmunogénico y no impedirá el plegado apropiado de Fc.

Cambios en los aminoácidos de Fc

En ciertas realizaciones, un dominio Fc empleado en una molécula de nucleasa híbrida de la invención se altera, p. ej., mediante la mutación de aminoácidos (p. ej., adición, delección o sustitución). Como se utiliza en la presente memoria, la expresión "variante del dominio Fc" se refiere a un dominio Fc que tiene al menos una sustitución de aminoácidos en comparación con Fc de tipo natural del que se deriva el dominio Fc. Por ejemplo, cuando el dominio Fc se deriva de un anticuerpo de IgG1 humana, una variante comprende al menos una mutación de aminoácidos (p. ej., sustitución) en comparación con un aminoácido de tipo natural en la posición correspondiente de la región Fc de IgG1 humana.

La sustitución o sustituciones de aminoácidos de una variante Fc pueden situarse en una posición en el dominio Fc referida según corresponda al número de porción que ese residuo daría en una región Fc en un anticuerpo.

En una realización, la variante Fc comprende una sustitución en una posición de aminoácidos situada en un dominio bisagra o porción del mismo. En otra realización, la variante Fc comprende una sustitución en una posición de aminoácidos situada en un dominio CH2 o porción del mismo. En otra realización, la variante Fc comprende una sustitución en una posición de aminoácidos situada en un dominio CH3 o porción del mismo. En otra realización, la variante Fc comprende una sustitución en una posición de aminoácidos situada en un dominio CH4 o porción del mismo.

En ciertas realizaciones, las moléculas de nucleasa híbridas de la invención comprenden una variante Fc que comprende más de una sustitución de aminoácidos. Las moléculas de nucleasa híbridas de la invención pueden comprender, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más sustituciones de aminoácidos. Preferentemente, las sustituciones de aminoácidos están situadas espacialmente separadas unas de otras por un intervalo de al menos 1 posición de aminoácidos o más, por ejemplo, al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 o más posiciones de aminoácidos. Más preferentemente, los aminoácidos modificados por ingeniería genética están situados espacialmente separados unos de otros por un intervalo de al menos 5, 10, 15, 20, o 25 o más posiciones de aminoácidos.

En ciertas realizaciones, la variante Fc confiere una mejora en al menos una función efectora conferida por un dominio Fc que comprende dicho dominio Fc de tipo natural (p. ej., una mejora en la capacidad del dominio Fc para unirse a receptores Fc (p. ej., FcγRI, FcγRII, o FcγRIII) o proteínas del complemento (por ejemplo, C1q), o para activar la citotoxicidad dependiente de un anticuerpo (CCDA), fagocitosis, o citotoxicidad dependiente del complemento (CDC)). En otras realizaciones, la variante Fc proporciona un residuo de cisteína modificado por ingeniería genética.

Las moléculas de nucleasa híbridas de la invención pueden emplear variantes Fc reconocidas en la materia que se conocen por conferir una mejora en la función efectora y/o unión a FcR. Específicamente, una molécula de nucleasa híbrida de la invención puede incluir, por ejemplo, un cambio (p. ej., una sustitución) en una o más de las posiciones de los aminoácidos descritos en las publicaciones PCT internacionales WO88/07089A1, W096/14339A1, WO98/05787A1, W098/23289A1, WO99/51642A1, WO99/58572A1, WO00/09560A2, WO00/32767A1, WO00/42072A2, WO02/44215A2, WO02/060919A2, WO03/074569A2, WO04/016750A2, WO04/029207A2, WO04/035752A2, WO04/063351 A2, WO04/074455A2, WO04/099249A2, WO05/040217A2, WO04/044859, WO05/070963A1, WO05/077981A2, WO05/092925A2, WO05/123780A2, WO06/019447A1, WO06/047350A2, y WO06/085967A2; las publicaciones de patentes de Estados Unidos n.º US2007/0231329, US2007/0231329, US2007/0237765, US2007/0237766, US2007/0237767, US2007/0243188, US20070248603, US20070286859, US20080057056; o las patentes de Estados Unidos n.º 5.648.260; 5.739.277; 5.834.250; 5.869.046; 6.096.871; 6.121.022; 6.194.551; 6.242.195; 6.277.375; 6.528.624; 6.538.124; 6.737.056; 6.821.505; 6.998.253; 7.083.784; y 7.317.091. En una realización, el cambio específico (p. ej., la sustitución específica de uno o más aminoácidos desvelados en la materia) puede efectuarse en una o más de las posiciones de aminoácidos desveladas. En otra realización, puede realizarse un cambio diferente en una o más de las posiciones de aminoácidos desveladas (p. ej., la sustitución diferente de una o más posiciones de aminoácidos desveladas en la materia).

En ciertas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida de la invención comprende una sustitución de aminoácidos en un dominio Fc que altera las funciones efectoras independientes del antígeno del anticuerpo, en particular la semivida en circulación del anticuerpo. Tales moléculas de nucleasa híbridas exhiben un aumento o disminución de la unión a FcRn en comparación con las moléculas de nucleasa híbridas que carecen de estas sustituciones y, por lo tanto, tienen un aumento o disminución de la semivida en el suero, respectivamente. Se prevé que las variantes Fc con afinidad mejorada para FcRn tienen semividas en suero más largas, y tales moléculas tienen aplicaciones útiles en métodos para tratar mamíferos en los que se desea una semivida larga del polipéptido administrado, p. ej., para tratar una enfermedad o trastorno crónico. Por el contrario, se espera que las variantes Fc con disminución de la afinidad de unión a FcRn tengan semividas más cortas, y tales moléculas también son útiles, por ejemplo, para la administración a un mamífero en el que un tiempo de circulación acortado puede ser ventajoso, p. ej., en el diagnóstico por imágenes *in vivo* o en situaciones en las que el polipéptido de partida tiene efectos secundarios tóxicos cuando está presente en la circulación durante periodos prolongados. Asimismo, es menos probable que las variantes Fc con disminución de la afinidad de unión a FcRn atraviesen la placenta y, en consecuencia, resultan también útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos en mujeres embarazadas. Además, otras aplicaciones en las que puede ser deseable una afinidad de unión a FcRn reducida incluyen aquellas aplicaciones en las que se desea la localización del cerebro, riñón, y/o hígado. En una realización a modo de ejemplo, las moléculas de nucleasa híbridas de la invención exhiben una reducción del transporte a través del epitelio de los glomérulos del riñón de la vasculatura. En otra realización, las moléculas de nucleasa híbridas de la invención exhiben un transporte reducido a través de la barrera hematoencefálica (BHE) del cerebro en el espacio vascular. En una realización, una molécula de nucleasa híbrida con unión a FcRn alterada comprende al menos un dominio Fc (p. ej., uno o dos dominios Fc) que tienen una o más sustituciones de aminoácidos en el "bucle de unión a FcRn" de un dominio Fc. Las sustituciones de aminoácidos a modo de ejemplo que alteraron la actividad de unión a FcRn se desvelan en la publicación PCT internacional n.º WO05/047327.

En otras realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida de la invención comprende una variante Fc que comprende una sustitución de aminoácidos que altera las funciones efectoras dependientes del antígeno del polipéptido, en particular, CDD o la activación del complemento, p. ej., en comparación con una región Fc de tipo natural. En una realización a modo de ejemplo, dichas moléculas de nucleasa híbridas exhiben unión alterada a un receptor gamma Fc (p. ej., CD16). Tales moléculas de nucleasa híbridas exhiben ya sea un aumento o disminución de la unión a gamma FcR en comparación con los polipéptidos de tipo natural y, por lo tanto, median en la función efectora mejorada o reducida, respectivamente. Se prevé que las variantes Fc con afinidad mejorada para FcγRs potencien la función efectora, y tales moléculas tienen aplicaciones útiles en métodos de tratamiento de mamíferos en los que se desea la destrucción de la molécula diana. Por el contrario, se espera que las variantes Fc con una disminución de la afinidad de unión a FcγR reduzcan la función efectora, y tales moléculas también son útiles, por ejemplo, para el tratamiento de condiciones en las que la destrucción de células diana no es deseable, p. ej., cuando las células normales pueden expresar moléculas diana, o cuando la administración crónica del polipéptido podría dar lugar a la activación del sistema inmunitario no deseada. En una realización, el polipéptido que comprende Fc exhibe al menos una función efectora dependiente del antígeno alterada seleccionada del grupo que consiste en opsonización, fagocitosis, citotoxicidad dependiente del complemento, citotoxicidad celular dependiente de un antígeno (CCDA), o modulación de células efectoras en comparación con un polipéptido que comprende una región Fc de tipo natural.

En una realización, las moléculas de nucleasa híbridas exhiben una unión alterada a un FcγR activador (p. ej., FcγI, FcγIIa, o FcγRIIIa). En otra realización, las moléculas de nucleasa híbridas exhiben una afinidad de unión alterada a un FcγR inhibidor (p. ej. FcγRIIb). Las sustituciones de aminoácidos a modo de ejemplo que alteraron FcR o la actividad de unión al complemento se desvelan en la publicación PCT internacional n.º WO05/063815.

Una molécula de nucleasa híbrida de la invención también puede comprender una sustitución de aminoácidos que altera la glicosilación de la molécula de nucleasa híbrida. Por ejemplo, el dominio Fc de la molécula de nucleasa híbrida puede comprender un dominio Fc que tiene una mutación que conduce a la reducción de la glicosilación (p. ej., glicosilación ligada a N u O) o puede comprender una glicofoma alterada del dominio Fc de tipo natural (p. ej., un glicano con un contenido bajo en fucosa o exento de fucosa). En otra realización, la molécula de nucleasa híbrida tiene una sustitución de aminoácidos próxima o dentro de un motivo de glicosilación, por ejemplo, un motivo de glicosilación ligada a N que contiene la secuencia de aminoácidos NXT o NXS. Las sustituciones de aminoácidos a modo de ejemplo que reducen o alteran la glicosilación se desvelan en la publicación PCT internacional n.º WO05/018572 y en la publicación de patente de Estados Unidos n.º 2007/0111281.

En otras realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida de la invención comprende al menos un dominio Fc que tiene un residuo de cisteína modificado por ingeniería genética o análogo del mismo que se encuentra en la superficie expuesta al disolvente. Preferentemente, el residuo de cisteína modificado por ingeniería genética o análogo del mismo no interfiere con una función efectora conferida por Fc. Más preferentemente, la alteración no interfiere con la capacidad de Fc para unirse a receptores Fc (p. ej., FcγRI, FcγRII, o FcγRIII) o proteínas del complemento (p. ej., C1q), o para activar la función efectora inmunitaria (p. ej., citotoxicidad dependiente de un anticuerpo (CCDA), fagocitosis o citotoxicidad dependiente del complemento (CDC)). En realizaciones preferentes, las moléculas de nucleasa híbridas de la invención comprenden un dominio Fc que comprende al menos un residuo de cisteína libre modificado por ingeniería genética o análogo del mismo que está esencialmente libre de enlaces disulfuro con un segundo residuo de cisteína. Cualquiera de los residuos de cisteína modificados por ingeniería genética anteriores o análogos de los mismos pueden conjugarse posteriormente con un dominio funcional utilizando técnicas reconocidas en la materia (p. ej., conjugados con un enlazador heterobifuncional reactivo con tiol).

En una realización, la molécula de nucleasa híbrida de la invención puede comprender un dominio Fc fusionado genéticamente que tiene dos o más de sus dominios Fc constituyentes seleccionados independientemente entre los dominios Fc descritos en la presente memoria. En una realización, los dominios Fc son los mismos. En otra realización, al menos dos de los dominios Fc son diferentes. Por ejemplo, los dominios Fc de las moléculas de nucleasa híbridas de la invención comprenden el mismo número de residuos de aminoácidos o pueden diferir en su longitud en uno o más residuos de aminoácidos (p. ej., aproximadamente 5 residuos de aminoácidos (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5 residuos de aminoácidos), aproximadamente 10 residuos, aproximadamente 15 residuos, aproximadamente 20 residuos, aproximadamente 30 residuos, aproximadamente 40 residuos, o aproximadamente 50 residuos). En otras realizaciones, los dominios Fc de las moléculas de nucleasa híbridas de la invención pueden diferir en la secuencia en una o más posiciones de aminoácidos. Por ejemplo, al menos dos de los dominios Fc pueden diferir en aproximadamente 5 posiciones de aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, o 5 posiciones de aminoácidos), aproximadamente 10 posiciones, aproximadamente 15 posiciones, aproximadamente 20 posiciones, aproximadamente 30 posiciones, aproximadamente 40 posiciones, o aproximadamente 50 posiciones).

Dominios enlazadores

En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida incluye un dominio enlazador. En algunas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida incluye una pluralidad de dominios enlazadores. En algunas realizaciones, el dominio enlazador es un enlazador polipeptídico. En ciertos aspectos, es deseable emplear un enlazador

polipeptídico para fusionar uno o más dominios Fc a uno o más dominios de nucleasa para formar una molécula nucleasa híbrida.

5 En una realización, el enlazador polipeptídico es sintético. Como se utiliza en la presente memoria, el término "sintético" con respecto a un enlazador polipeptídico incluye péptidos (o polipéptidos) que comprenden una secuencia de aminoácidos (que puede o no puede ser de origen natural) que se liga en una secuencia lineal de aminoácidos a una secuencia (que puede o no puede ser de origen natural) (p. ej., una secuencia de dominio Fc) a la que no se liga naturalmente en la naturaleza. Por ejemplo, el enlazador polipeptídico puede comprender polipéptidos de origen no natural que son formas modificadas de polipéptidos de origen natural (p. ej., que comprenden una mutación, tal como una adición, sustitución o delección) o que comprenden una primera secuencia de aminoácidos (que puede o no puede ser de origen natural). Los enlazadores polipeptídicos de la invención se pueden emplear, por ejemplo, para asegurar que los dominios Fc se yuxtaponen para asegurar el plegado y formación propios de un dominio Fc funcional. Preferentemente, un enlazador polipeptídico compatible con la presente invención será relativamente no inmunogénico y no inhibe cualquier asociación no covalente entre subunidades monoméricas de una proteína de unión.

20 En ciertas realizaciones, las moléculas de nucleasa híbridas de la invención emplean un enlazador polipeptídico para unirse a cualquiera de dos o más dominios del marco en una única cadena polipeptídica. En una realización, los dos o más dominios pueden seleccionarse independientemente de cualquiera de los dominios Fc o dominios nucleasa discutidos en la presente memoria. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, un enlazador polipeptídico puede utilizarse para fusionar dominios Fc idénticos, formando con ello una región Fc homomérica. En otras realizaciones, un enlazador polipeptídico puede utilizarse para fusionar diferentes dominios Fc (p. ej., un dominio Fc de tipo natural y una variante de dominio Fc), formando de este modo una región Fc heteromérica. En otras realizaciones, un enlazador polipeptídico de la invención puede utilizarse para fusionar genéticamente el extremo C-terminal de un primer dominio Fc (p. ej., un dominio bisagra o porción del mismo, un dominio CH2 o porción del mismo, un dominio CH3 completo o porción del mismo, una porción de unión a FcRn, una porción de unión a FcγR, una porción de unión al complemento, o porción del mismo) al extremo N-terminal de un segundo dominio Fc (p. ej., un dominio Fc completo).

30 En una realización, un polipéptido enlazador comprende una parte de un dominio Fc. Por ejemplo, en una realización, un enlazador polipeptídico puede comprender un dominio bisagra de inmunoglobulina de un anticuerpo de IgG1, IgG2, IgG3, y/o IgG4. En otra realización, un enlazador polipeptídico puede comprender un dominio CH2 de anticuerpo de IgG3, IgG1, IgG2, y/o IgG4. En otras realizaciones, un enlazador polipeptídico puede comprender un dominio CH3 de un anticuerpo de IgG3, IgG1, IgG2, y/o IgG4. Otras porciones de una inmunoglobulina (p. ej., una inmunoglobulina humana) pueden utilizarse también. Por ejemplo, un enlazador polipeptídico puede comprender un dominio CH1 o porción del mismo, un dominio CL o porción del mismo, un dominio VH o porción del mismo, o un dominio VL o porción del mismo. Dichas porciones pueden derivarse de cualquier inmunoglobulina, incluyendo, por ejemplo, un anticuerpo de IgG3, IgG1, IgG2, y/o IgG4.

40 En realizaciones a modo de ejemplo, un enlazador polipeptídico puede comprender al menos una porción de una región bisagra de inmunoglobulina. En una realización, un enlazador polipeptídico comprende un dominio bisagra superior (p. ej., un dominio bisagra superior de IgG1, IgG2, IgG3, o IgG4). En otra realización, un enlazador polipeptídico comprende un dominio bisagra intermedio (p. ej., un dominio bisagra intermedio de IgG1, IgG2, IgG3, o un IgG4). En otra realización, un enlazador polipeptídico comprende un dominio bisagra inferior (p. ej., un dominio bisagra inferior de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4).

50 En otras realizaciones, los enlazadores polipeptídicos pueden construirse combinando elementos de bisagra derivados de los mismos o diferentes isotipos de anticuerpos. En una realización, el enlazador polipeptídico comprende una bisagra quimérica que comprende al menos una porción de una región bisagra de IgG1 y al menos una porción de una región bisagra de IgG2. En una realización, el enlazador polipeptídico comprende una bisagra quimérica que comprende al menos una porción de una región bisagra de IgG1 y al menos una porción de una región bisagra de IgG3. En otra realización, un enlazador polipeptídico comprende una bisagra quimérica que comprende al menos una porción de una región bisagra de IgG1 y al menos una porción de una región bisagra de IgG4. En una realización, el enlazador polipeptídico comprende una bisagra quimérica que comprende al menos una porción de una región bisagra de IgG2 y al menos una porción de una región bisagra de IgG3. En una realización, el enlazador polipeptídico comprende una bisagra quimérica que comprende al menos una porción de una región bisagra de IgG2 y al menos una porción de una región bisagra de IgG4. En una realización, el enlazador polipeptídico comprende una bisagra quimérica que comprende al menos una porción de una región bisagra de IgG1, al menos una porción de una región bisagra de IgG2, y al menos una porción de una región bisagra de IgG4. En otra realización, un enlazador polipeptídico puede comprender una bisagra superior e intermedia de IgG1 y un único motivo de repetición de bisagra intermedia de IgG3. En otra realización, un enlazador polipeptídico puede comprender una bisagra superior de IgG4, una bisagra intermedia de IgG1 y una bisagra inferior de IgG2.

65 En otra realización, un enlazador polipeptídico comprende o consiste en un enlazador gly-ser. Como se utiliza en la presente memoria, la expresión "enlazador gly-ser" se refiere a un péptido que consiste en los residuos de glicina y serina. Un enlazador gly/ser a modo de ejemplo comprende una secuencia de aminoácidos de la fórmula (Gly₄Ser)_n,

en la que n es un número entero positivo (p. ej., 1, 2, 3, 4, o 5). Un enlazador gly/ser preferente es (Gly₄Ser)₄. Otro enlazador gly/ser preferente es (Gly₄Ser)₃. Otro enlazador gly/ser preferente es (Gly₄Ser)₅. En ciertas realizaciones, el enlazador gly-ser puede insertarse entre otras dos secuencias del enlazador polipeptídico (p. ej., cualquiera de las secuencias enlazadoras polipeptídicas descritas en la presente memoria). En otras realizaciones, un enlazador gly-ser está unido en uno o ambos extremos de otra secuencia del enlazador polipeptídico (p. ej., cualquiera de las secuencias enlazadoras polipeptídicas descritas en la presente memoria). En otras realizaciones, dos o más enlazadores gly-ser se incorporan en serie en un enlazador polipeptídico. En una realización, un enlazador polipeptídico de la invención comprende al menos una porción de una región bisagra superior (p. ej., derivada de una molécula de IgG1, IgG2, IgG3, o IgG4), al menos una porción de una región bisagra intermedia (p. ej., derivada de una molécula de IgG1, IgG2, IgG3, o IgG4) y una serie de residuos de aminoácidos gly/ser (p. ej., un enlazador gly/ser, tal como (Gly₄Ser)_n).

En una realización, un enlazador polipeptídico de la invención comprende un dominio de región bisagra de inmunoglobulina de origen no natural, p. ej., un dominio de región bisagra que no se encuentra de forma natural en el polipéptido que comprende el dominio de región bisagra y/o un dominio de región bisagra que ha sido alterado de manera que difiere en la secuencia de aminoácidos de un dominio de región bisagra de inmunoglobulina de origen natural. En una realización, las mutaciones pueden efectuarse en los dominios de la región bisagra para fabricar un enlazador polipeptídico de la invención. En una realización, un enlazador polipeptídico de la invención comprende un dominio bisagra que no comprende un número de cisteínas de origen natural, es decir, el enlazador polipeptídico comprende o bien un menor número de cisteínas o bien un mayor número de cisteínas que una bisagra de molécula de origen natural.

En otras realizaciones, un enlazador polipeptídico de la invención comprende una secuencia peptídica biológicamente relevante o una porción de la secuencia de la misma. Por ejemplo, una secuencia peptídica biológicamente relevante puede incluir, entre otros, secuencias derivadas de un péptido anti-rechazo o anti-inflamatorio. Dichos péptidos anti-rechazo o anti-inflamatorios pueden seleccionarse del grupo que consiste en un péptido inhibidor de citoquina, un péptido inhibidor de la adhesión celular, un péptido inhibidor de la trombina, y un péptido inhibidor de plaquetas. En una realización preferente, un enlazador polipeptídico comprende una secuencia peptídica seleccionada del grupo que consiste en una secuencia peptídica inhibidora de IL-1 o antagonista, una secuencia peptídica mimética de eritropoyetina (EPO), una secuencia peptídica mimética de trombopoyetina (TPO), una secuencia peptídica mimética de FGCE, una secuencia peptídica antagonista del FNT, una secuencia peptídica de unión a integrina, una secuencia peptídica antagonista de selectina, una secuencia peptídica anti-patógenos, una secuencia peptídica mimética del péptido intestinal vasoactivo (PIV), una secuencia peptídica antagonista de la calmodulina, un antagonista de mastocitos, una secuencia peptídica antagonista de SH3, una secuencia peptídica antagonista del receptor de uroquinasa (UK), una secuencia peptídica mimética de somatostatina o cortistatina, y una secuencia peptídica que inhibe macrófagos y/o células T. Las secuencias peptídicas a modo de ejemplo, cualquiera de las cuales se pueden emplear como un enlazador polipeptídico, se desvelan en la patente de Estados Unidos n.º 6.660.843.

Se entenderá que las formas variantes de estos enlazadores polipeptídicos a modo de ejemplo pueden crearse introduciendo una o más sustituciones, adiciones o deleciones de nucleótidos en la secuencia de nucleótidos que codifica un enlazador polipeptídico de manera tal que una o más sustituciones, adiciones o deleciones de aminoácidos se introducen en el enlazador polipeptídico. Por ejemplo, las mutaciones pueden introducirse por técnicas convencionales, tales como mutagénesis dirigida al sitio y mutagénesis mediada por PCR.

Los enlazadores polipeptídicos de la invención son al menos un aminoácido en longitud y pueden comprender diferentes longitudes. En una realización, un enlazador polipeptídico de la invención es de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 aminoácidos de longitud. Como se utiliza en este contexto, el término "aproximadamente" indica +/- dos residuos de aminoácidos. Ya que la longitud del enlazador debe ser un número entero positivo, la longitud de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 aminoácidos de longitud, significa una longitud de 1 a 48-52 aminoácidos de longitud. En otra realización, un enlazador polipeptídico de la invención es de aproximadamente 10-20 aminoácidos de longitud. En otra realización, un enlazador polipeptídico de la invención es de aproximadamente 15 a aproximadamente 50 aminoácidos de longitud.

En otra realización, un enlazador polipeptídico de la invención es de aproximadamente 20 a aproximadamente 45 aminoácidos de longitud. En otra realización, un enlazador polipeptídico de la invención es de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 aminoácidos de longitud. En otra realización, un enlazador polipeptídico de la invención es de aproximadamente 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, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, o más aminoácidos de longitud.

Los enlazadores polipeptídicos pueden introducirse en las secuencias polipeptídicas utilizando técnicas conocidas en la materia. Las modificaciones pueden ser confirmadas por el análisis de secuencia de ADN. El ADN plasmídico puede utilizarse para transformar células huésped para la producción estable de los polipéptidos producidos.

Dominios nucleasa

5 En ciertos aspectos, una molécula de nucleasa híbrida incluye un dominio nucleasa. Por consiguiente, las moléculas de nucleasa híbridas de la invención comprenden normalmente al menos un dominio nucleasa y al menos un dominio Fc ligado. En ciertos aspectos, una molécula de nucleasa híbrida incluye una pluralidad de dominios nucleasa.

10 En algunas realizaciones, un dominio de nucleasa es DNasa. En algunas realizaciones, la DNasa es una DNasa secretada tipo I. En algunas realizaciones, la DNasa es DNasa 1 y/o una enzima similar a DNasa 1 (DNasaL), 1-3. En algunas realizaciones, la DNasa es TREX1.

En algunas realizaciones, un dominio nucleasa es una RNasa. En algunas realizaciones, la RNasa es una RNasa extracelular o secretora de la superfamilia de la RNasa A, p. ej., RNasa A.

15 En una realización, el dominio nucleasa se liga operativamente (p. ej., conjuga químicamente o fusiona genéticamente (p. ej., ya sea directamente o por un enlazador polipeptídico)) al extremo N-terminal de un dominio Fc. En otra realización, el dominio nucleasa se liga operativamente (p. ej., conjuga químicamente o fusiona genéticamente (p. ej., ya sea directamente o por un enlazador polipeptídico)) al extremo C-terminal de un dominio Fc. En otras realizaciones, un dominio nucleasa se liga operativamente (p. ej., conjuga químicamente o fusiona genéticamente (p. ej., ya sea directamente o por un enlazador polipeptídico)) por una cadena lateral de aminoácidos de un dominio Fc. En ciertas realizaciones a modo de ejemplo, el dominio nucleasa se fusiona a un dominio Fc por un dominio bisagra de inmunoglobulina humana o porción del mismo.

25 En ciertas realizaciones, las moléculas de nucleasa híbridas de la invención comprenden dos o más dominios nucleasa y al menos un dominio Fc. Por ejemplo, los dominios nucleasa pueden ligarse operativamente tanto a los extremos N-terminal y C-terminal de un dominio Fc. En otras realizaciones a modo de ejemplo, los dominios nucleasa pueden ligarse operativamente a los extremos N- y C-terminales de múltiples dominios Fc (p. ej., dos, tres, cuatro, cinco, o más dominios Fc) que se ligan entre sí en serie para formar una matriz en tándem de dominios Fc.

30 En otras realizaciones, dos o más dominios nucleasa se ligan entre sí (p. ej., por un enlazador polipeptídico) en serie, y la matriz en tándem de dominios nucleasa se liga operativamente (p. ej., conjuga químicamente o fusiona genéticamente (p. ej., ya sea directamente o por un enlazador polipeptídico)) ya sea en el extremo C-terminal o N-terminal de un dominio Fc o una matriz en tándem de dominios Fc. En otras realizaciones, la matriz en tándem de dominios nucleasa se liga operativamente tanto al extremo C-terminal como al extremo N-terminal de un dominio Fc o una matriz en tándem de dominios Fc.

35 En otras realizaciones, uno o más dominios nucleasa pueden insertarse entre dos dominios Fc. Por ejemplo, uno o más dominios nucleasa pueden formar la totalidad o parte de un enlazador polipeptídico de una molécula de nucleasa híbrida de la invención.

40 Las moléculas de nucleasa híbridas preferentes de la invención comprenden al menos un dominio nucleasa (p. ej., RNasa o DNasa), al menos un dominio enlazador, y al menos un dominio Fc.

45 En ciertas realizaciones, las moléculas de nucleasa híbridas de la invención tienen al menos un dominio nucleasa específico para una molécula diana que media un efecto biológico. En otra realización, la unión de las moléculas de nucleasa híbridas de la invención a una molécula diana (p. ej., ADN o ARN) da lugar a la reducción o eliminación de la molécula diana, p. ej., de una célula, un tejido, o de la circulación.

50 En ciertas realizaciones, las moléculas de nucleasa híbridas de la invención pueden comprender dos o más dominios nucleasa. En una realización, los dominios nucleasa son idénticos, p. ej., RNasa y RNasa, o TREX1 y TREX1. En otra realización, los dominios nucleasa son diferentes, p. ej., DNasa y RNasa.

55 En otras realizaciones, las moléculas de nucleasa híbridas de la invención pueden ensamblarse entre sí o con otros polipéptidos para formar proteínas de unión que tienen dos o más polipéptidos ("multímeros"), en los que al menos un polipéptido del multímero es una molécula de nucleasa híbrida de la invención. Las formas multiméricas a modo de ejemplo incluyen proteínas de unión alteradas diméricas, triméricas, tetraméricas, hexaméricas y similares. En una realización, los polipéptidos del multímero son los mismos (es decir, proteínas de unión alteradas homoméricas, p. ej., homodímeros, homotetrámeros). En otra realización, los polipéptidos del multímero son diferentes (p. ej. heteroméricos).

Métodos de fabricación de moléculas de nucleasa híbridas

60 Las moléculas de nucleasa híbridas de la presente invención pueden fabricarse en gran medida en células huésped transformadas utilizando técnicas de ADN recombinante. Para ello, se prepara una molécula de ADN recombinante que codifica el péptido. Los métodos de preparación de tales moléculas de ADN son bien conocidos en la materia. Por ejemplo, las secuencias que codifican los péptidos podrían extirparse del ADN utilizando enzimas de restricción

adecuadas. Alternativamente, la molécula de ADN podría sintetizarse utilizando técnicas de síntesis química, tales como el método con fosforamidoato. Asimismo, podría utilizarse una combinación de estas técnicas.

La invención también incluye un vector capaz de expresar los péptidos en un huésped apropiado. El vector comprende la molécula de ADN que codifica los péptidos ligados operativamente a secuencias de control de expresión apropiadas. Los métodos que afectan a este enlace operativo, antes o después de que se inserte la molécula de ADN en el vector, son bien conocidos. Las secuencias de control de la expresión incluyen promotores, activadores, potenciadores, operadores, dominios nucleasa ribosomales, señales de inicio, señales de terminación, señales de capuchón, señales de poliadenilación y otras señales implicadas en el control de la transcripción o la traducción.

El vector resultante que tiene la molécula de ADN en el mismo se utiliza para transformar un huésped apropiado. Esta transformación puede realizarse utilizando métodos bien conocidos en la materia.

Cualquiera de un gran número de células huésped disponible y bien conocida puede utilizarse en la práctica de la presente invención. La selección de un huésped particular depende de una serie de factores reconocidos por la materia. Estos incluyen, por ejemplo, compatibilidad con el vector de expresión elegido, toxicidad de los péptidos codificados por la molécula de ADN, tasa de transformación, facilidad de recuperación de los péptidos, características de expresión, bioseguridad y costes. Hay que alcanzar un equilibrio de estos factores para el entendimiento de que no todos los huéspedes pueden ser igualmente eficaces para la expresión de una secuencia de ADN particular. Dentro de estas directrices generales, los huéspedes microbianos útiles incluyen bacterias (tales como *E. coli* sp.), levaduras (tales como *Saccharomyces* sp.) y otros hongos, insectos, plantas, células de mamíferos (incluyendo humanos) en cultivo, u otros huéspedes conocidos en la materia.

A continuación, el huésped transformado se cultiva y se purifica. Las células huésped pueden cultivarse bajo condiciones de fermentación convencionales de forma que se expresan los compuestos deseados. Tales condiciones de fermentación son bien conocidas en la materia. Finalmente, los péptidos se purifican a partir del cultivo por métodos bien conocidos en la materia.

Los compuestos también pueden prepararse por métodos sintéticos. Por ejemplo, pueden utilizarse técnicas de síntesis en fase sólida. Las técnicas adecuadas son bien conocidas en la materia, e incluyen las descritas en Merrifield (1973), *Chem. Polypeptides*, págs. 335-61 (Katsoyannis y Panayotis eds.); Merrifield (1963), *J. Am. Chem. Soc.* 85:2149; Davis *et al.* (1985), *Biochem. Intl.* 10:394-414; Stewart y Young (1969), *Solid Phase Peptide Synthesis*; patente de Estados Unidos. n.º 3.941.763; Finn *et al.* (1976), *The Proteins* (3ª ed.) 2: 105-253; y Erickson *et al.* (1976), *The Proteins* (3ª ed.) 2: 257-527. La síntesis en fase sólida es la técnica preferente para fabricar péptidos individuales ya que es el método más rentable para fabricar pequeños péptidos. Los compuestos que contienen péptidos derivatizados o que contienen grupos no peptídicos pueden sintetizarse por técnicas de química orgánica bien conocidas.

Otros métodos de expresión/síntesis de moléculas se conocen en general en la materia por un experto.

Composiciones farmacéuticas y métodos de uso terapéuticos

En ciertas realizaciones, solamente se administra una molécula de nucleasa híbrida. En ciertas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida se administra antes de la administración de al menos otro agente terapéutico. En ciertas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida se administra simultáneamente con la administración de al menos otro agente terapéutico. En ciertas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida se administra después de la administración de al menos otro agente terapéutico. En otras realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida se administra antes de la administración de al menos otro agente terapéutico. Como un experto en la materia apreciará, en algunas realizaciones, la molécula de nucleasa híbrida se combina con el otro agente/compuesto. En algunas realizaciones, la molécula de nucleasa híbrida y otro agente se administran simultáneamente. En algunas realizaciones, la molécula de nucleasa híbrida y otro agente no se administran simultáneamente, la molécula de nucleasa híbrida se administra antes o después de que se administre el agente. En algunas realizaciones, el sujeto recibe tanto la molécula de nucleasa híbrida como el otro agente durante un mismo periodo de prevención, aparición de un trastorno, y/o periodo de tratamiento.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse en terapia de combinación, es decir, combinadas con otros agentes. En ciertas realizaciones, la terapia de combinación comprende molécula de nucleasa, en combinación con al menos otro agente. Los agentes incluyen, entre otros, composiciones químicas preparadas sintéticamente *in vitro*, anticuerpos, regiones de unión a antígenos, y combinaciones y conjugados de los mismos. En ciertas realizaciones, un agente puede actuar como un agonista, antagonista, modulador alostérico, o toxina.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una molécula de nucleasa híbrida junto con un diluyente, portador, solubilizante, emulsionante, conservante y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una molécula de nucleasa híbrida y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional, junto con un diluyente, portador, solubilizante, emulsionante, conservante y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

5 En ciertas realizaciones, los materiales de formulación aceptables son preferentemente no tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones empleadas. En algunas realizaciones, el material o materiales de formulación son para administración SC y/o IV. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica puede contener materiales de formulación para modificar, mantener o conservar, por ejemplo, el pH, la osmolalidad, la viscosidad, la claridad, el color, la isotonicidad, el olor, la esterilidad, la estabilidad, la velocidad de disolución o liberación, la adsorción o la penetración de la composición. En ciertas realizaciones, los materiales de formulación adecuados incluyen, entre otros, aminoácidos (tales como glicina, glutamina, asparagina, arginina o lisina); antimicrobianos; antioxidantes (tales como ácido ascórbico, sulfito de sodio o hidrogenosulfito de sodio); tampones (tales como borato, bicarbonato, Tris-HCl, citratos, fosfatos u otros ácidos orgánicos); agentes de carga (tales como manitol o glicina); agentes quelantes (tales como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA)); agentes complejantes (tales como cafeína, polivinilpirrolidona, beta-ciclodextrina o hidroxipropil-beta-ciclodextrina); materiales de carga; monosacáridos; disacáridos; y otros carbohidratos (tales como glucosa, manosa o dextrinas); proteínas (tales como seroalbúmina, gelatina o inmunoglobulinas); colorantes, aromatizantes y agentes de dilución; agentes emulsionantes; polímeros hidrófilos (tales como polivinilpirrolidona); polipéptidos de bajo peso molecular; contraiones formadores de sal (tales como sodio); conservantes (tales como cloruro de benzalconio, ácido benzoico, ácido salicílico, timerosal, alcohol fenético, metilparabeno, propilparabeno, clorhexidina, ácido sórbico o peróxido de hidrógeno); disolventes (tales como glicerina, propilenglicol o polietilenglicol); alcoholes de azúcar (tales como manitol o sorbitol); agentes de suspensión; tensioactivos o agentes humectantes (tales como plurónicos, PEG, ésteres de sorbitán, polisorbatos, tales como polisorbato 20, polisorbato 80, tritón, trometamina, lecitina, colesterol, tiloxapal); agentes potenciadores de la estabilidad (tales como sacarosa o sorbitol); agentes potenciadores de la tonicidad (tales como haluros de metal alcalino, preferentemente cloruro de sodio o potasio, manitol sorbitol); vehículos de administración; diluyentes; excipientes y/o adyuvantes farmacéuticos. (*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª edición, A. R. Gennaro, ed., Mack Publishing Company (1995). En algunas realizaciones, la formulación comprende TFS; 20 mM de NaOAc, pH 5,2, 50 mM de NaCl, y/o 10 mM de NaOAc, pH 5,2, sacarosa al 9 %.

10 En ciertas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida y/o una molécula terapéutica se liga a un vehículo que extiende la semivida conocida en la materia. Tales vehículos incluyen, entre otros, polietilenglicol, glicógeno (p. ej., glicosilación de la molécula de nucleasa híbrida), y dextrano. Tales vehículos se describen, p. ej., en la solicitud de patente de Estados Unidos número de serie 09/428.082, en la actualidad la patente de Estados Unidos n.º 6.660.843 y la solicitud PCT publicada n.º WO 99/25044.

15 En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica óptima será determinada por un experto en la materia dependiendo de, por ejemplo, la vía de administración pretendida, el formato de administración y la dosificación deseada. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences, supra*. En ciertas realizaciones, tales composiciones pueden influir en el estado físico, estabilidad, velocidad de liberación *in vivo* y velocidad de depuración *in vivo* de los anticuerpos de la invención.

20 En ciertas realizaciones, el vehículo o portador primario en una composición farmacéutica puede ser acuoso o no acuoso en la naturaleza. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, un vehículo o portador adecuado puede ser agua para inyección, solución salina fisiológica o líquido cefalorraquídeo artificial, posiblemente suplementado con otros materiales comunes en composiciones para administración parenteral. En algunas realizaciones, la solución salina comprende solución salina tamponada con fosfato isotónica. En ciertas realizaciones, la solución salina tamponada neutra o solución salina mezclada con seroalbúmina son vehículos a modo de ejemplo adicionales. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden por lo tanto tampón Tris de aproximadamente pH 7,0-8,5, o tampón acetato de aproximadamente pH 4,0-5,5 que puede incluir además sorbitol o un sustituto adecuado. En ciertas realizaciones, una composición que comprende una molécula de nucleasa híbrida, con o sin al menos un agente terapéutico adicional, puede prepararse para el almacenamiento mezclando la composición seleccionada que tiene el grado deseado de pureza con agentes de formulación opcionales (*Remington's Pharmaceutical Sciences, supra*) en forma de una torta liofilizada o una solución acuosa. Además, en ciertas realizaciones, una composición que comprende una molécula de nucleasa híbrida, con o sin al menos un agente terapéutico adicional, puede formularse como un liofilizado utilizando excipientes apropiados, tales como sacarosa.

25 En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica puede seleccionarse para la administración parenteral. En ciertas realizaciones, las composiciones pueden seleccionarse para inhalación o para administración a través del tracto digestivo, tal como por vía oral. La preparación de tales composiciones farmacéuticamente aceptables está dentro de la capacidad de un experto en la materia.

30 En ciertas realizaciones, los componentes de la formulación están presentes en concentraciones que son aceptables en el sitio de administración. En ciertas realizaciones, se utilizan tampones para mantener la composición en un pH fisiológico o un pH ligeramente inferior, normalmente dentro de un intervalo de pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 8.

En ciertas realizaciones, cuando se contempla la administración parenteral, una composición terapéutica puede estar en forma de una solución acuosa parenteralmente aceptable libre de pirógenos que comprende una molécula de nucleasa híbrida deseada, con o sin agentes terapéuticos adicionales, en un vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, un vehículo para la inyección parenteral es agua destilada estéril en la que una molécula de nucleasa híbrida, con o sin al menos un agente terapéutico adicional, se formula como una solución isotónica estéril, apropiadamente preservada. En ciertas realizaciones, la preparación puede implicar la formulación de la molécula deseada con un agente, tal como microesferas inyectables, partículas bioerosionables, compuestos poliméricos (tales como ácido poliláctico o ácido poliglicólico), perlas o liposomas, que puede proporcionar la liberación controlada o sostenida del producto que puede ser administrado por una inyección de depósito. En ciertas realizaciones, el ácido hialurónico también puede ser utilizado, y puede tener el efecto de favorecer la duración sostenida en la circulación. En ciertas realizaciones, los dispositivos de administración de fármacos implantables pueden utilizarse para introducir la molécula deseada.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica puede formularse para inhalación. En ciertas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida, con o sin al menos un agente terapéutico adicional, se puede formular como un polvo seco para inhalación. En ciertas realizaciones, una solución de inhalación que comprende una molécula de nucleasa híbrida, con o sin al menos un agente terapéutico adicional, puede formularse con un propulsor para la administración en aerosol. En ciertas realizaciones, las soluciones se pueden nebulizar. La administración pulmonar se describe adicionalmente en la solicitud PCT n.º PCT/US94/001875, que describe la administración pulmonar de proteínas modificadas químicamente.

En ciertas realizaciones, se contempla que las formulaciones pueden administrarse por vía oral. En ciertas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida, con o sin al menos un agente terapéutico adicional, que se administra de esta manera puede formularse con o sin los portadores habitualmente utilizados en la composición de formas de dosificación sólidas, tales como comprimidos y cápsulas. En ciertas realizaciones, una cápsula puede diseñarse para liberar la porción activa de la formulación en el punto del aparato digestivo cuando se maximiza la biodisponibilidad y se minimiza la degradación presistémica. En ciertas realizaciones, al menos un agente adicional puede incluirse para facilitar la absorción de una molécula de nucleasa híbrida y/o cualquiera de los agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, diluyentes, aromatizantes, ceras de bajo punto de fusión, aceites vegetales, lubricantes, agentes de suspensión, agentes disgregantes de comprimidos, y aglutinantes también pueden emplearse.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica puede implicar una cantidad eficaz de una molécula nucleasa híbrida, con o sin al menos un agente terapéutico adicional, en una mezcla con excipientes no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. En ciertas realizaciones, mediante la disolución de los comprimidos en agua estéril, u otro vehículo apropiado, las soluciones pueden prepararse en forma de dosis unitaria. En ciertas realizaciones, los excipientes adecuados incluyen, entre otros, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio o bicarbonato, lactosa o fosfato de calcio; o agentes de unión, tales como almidón, gelatina o acacia; o agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, o talco.

Las composiciones farmacéuticas adicionales resultarán evidentes para los expertos en la materia, incluyendo formulaciones que implican una molécula de nucleasa híbrida, con o sin al menos un agente o agentes terapéuticos adicionales, en formulaciones de administración sostenida o controlada. En ciertas realizaciones, las técnicas para formular una variedad de otros medios de administración sostenida o controlada, tales como vehículos liposomales, micropartículas bioerosionables o perlas porosas e inyecciones de depósito, también son conocidas por los expertos en la materia. Véase, por ejemplo, la solicitud PCT n.º PCT/US93/00829 que describe la liberación controlada de micropartículas poliméricas porosas para la administración de composiciones farmacéuticas. En ciertas realizaciones, las preparaciones de liberación sostenida pueden incluir matrices de polímeros semipermeables en forma de artículos conformados, p. ej., películas o microcápsulas. Las matrices de liberación sostenida pueden incluir poliésteres, hidrogeles, polilactidas (patente de Estados Unidos n.º 3.773.919 y el documento EP 058.481), copolímeros de ácido L-glutámico y gamma etil-L-glutamato (Sidman *et al.*, *Biopolymers*, 22:547-556 (1983)), poli (2-hidroxietil-metacrilato) (Langer *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res.*, 15:167-277 (1981) y Langer, *Chem Tech.*, 12:98-105 (1982)), etilvinilacetato (Langer *et al.*, *supra*) o ácido poli-D(-)-3-hidroxibutírico (documento EP 133.988). En ciertas realizaciones, las composiciones de liberación sostenida también pueden incluir liposomas, que pueden prepararse por cualquiera de varios métodos conocidos en la materia. Véase, p. ej., Eppstein *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU.*, 82:3688-3692 (1985); documento EP 036.676; documento EP 088.046 y documento EP 143.949.

La composición farmacéutica que se utilizará normalmente para la administración *in vivo* es estéril. En ciertas realizaciones, esto se puede lograr por filtración a través de membranas estériles de filtración. En ciertas realizaciones, cuando la composición se liofiliza, la esterilización que utiliza este método puede llevarse a cabo ya sea antes o después de la liofilización y reconstitución. En ciertas realizaciones, la composición para administración parenteral puede almacenarse en forma liofilizada o en una solución. En ciertas realizaciones, las composiciones parenterales se disponen en general en un recipiente que tiene un puerto de acceso estéril, por ejemplo, una bolsa o vial para soluciones intravenosas que tiene un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica.

En ciertas realizaciones, una vez que se ha formulado la composición farmacéutica, esta puede ser almacenada en viales estériles como solución, suspensión, gel, emulsión, un sólido o como un polvo deshidratado o liofilizado. En ciertas realizaciones, dichas formulaciones se pueden almacenar ya sea en una forma lista para su utilización o en una forma (p. ej., liofilizada) que requiere una reconstitución antes de la administración.

En ciertas realizaciones, se proporcionan kits para producir una unidad de administración de una dosis única. En ciertas realizaciones, el kit puede contener tanto un primer recipiente que tiene una proteína seca como un segundo recipiente que tiene una formulación acuosa. En ciertas realizaciones, se incluyen los kits que contienen jeringas precargadas de una sola cámara y de múltiples cámaras (p. ej., jeringas de líquido y liojeringas).

En ciertas realizaciones, la cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una molécula de nucleasa híbrida, con o sin al menos un agente terapéutico adicional, que va a emplearse terapéuticamente dependerá, por ejemplo, del contexto y de los objetivos terapéuticos. Un experto en la materia apreciará que los niveles de dosificación apropiados para el tratamiento, de acuerdo con ciertas realizaciones, variarán de este modo dependiendo, en parte, de la molécula administrada, de la indicación para la cual se está utilizando la molécula de nucleasa híbrida, con o sin al menos un agente terapéutico adicional, la vía de administración, y el tamaño (peso corporal, superficie corporal o tamaño de órganos) y/o condición (edad y salud general) del paciente. En ciertas realizaciones, el médico clínico puede valorar la dosificación y modificar la vía de administración para obtener el efecto terapéutico óptimo. En ciertas realizaciones, una dosificación típica puede oscilar entre aproximadamente 0,1 g/kg y aproximadamente 100 o más mg/kg, dependiendo de los factores mencionados anteriormente. En ciertas realizaciones, la dosificación puede oscilar entre 0,1 mg/kg y aproximadamente 100 mg/kg; o de 1 g/kg a aproximadamente 100 mg/kg; o de 5 g/kg a aproximadamente 100 mg/kg.

En ciertas realizaciones, la frecuencia de dosificación tendrá en cuenta los parámetros farmacocinéticos de una molécula de nucleasa híbrida y/o cualquiera de los agentes terapéuticos adicionales en la formulación utilizada. En ciertas realizaciones, un médico clínico administrará la composición hasta que se alcance una dosificación que consiga el efecto deseado. En ciertas realizaciones, por lo tanto, la composición se puede administrar como una dosis única, o como dos o más dosis (que pueden contener o no la misma cantidad de la molécula deseada) con el tiempo, o como una infusión continua por un dispositivo de implantación o catéter. El refinamiento adicional de la dosificación apropiada se realiza rutinariamente por los expertos en la materia y está dentro del ámbito de las tareas realizadas rutinariamente por ellos. En ciertas realizaciones, las dosificaciones apropiadas pueden determinarse mediante el uso de datos de dosis-respuesta apropiados.

En ciertas realizaciones, la vía de administración de la composición farmacéutica está de acuerdo con métodos conocidos, p. ej., por vía oral, a través de una inyección por vías intravenosa, intraperitoneal, intracerebral (intraparenquimal), intracerebroventricular, intramuscular, subcutánea, intraocular, intraarterial, intraportal, o intralesional; mediante sistemas de liberación sostenida o mediante dispositivos de implantación. En ciertas realizaciones, las composiciones pueden administrarse por inyección de bolos o de manera continua mediante infusión, o mediante un dispositivo de implantación.

En ciertas realizaciones, la composición puede administrarse localmente por la implantación de una membrana, esponja u otro material apropiado sobre el que se haya absorbido o encapsulado la molécula deseada. En ciertas realizaciones, cuando se utiliza un dispositivo de implantación, el dispositivo puede implantarse en cualquier tejido u órgano adecuado, y la administración de la molécula deseada puede realizarse por difusión, un bolo de liberación retardada, o una administración continua.

En ciertas realizaciones, puede ser deseable utilizar una composición farmacéutica que comprende una molécula de nucleasa híbrida, con o sin al menos un agente terapéutico adicional, de una manera *ex vivo*. En tales casos, células, tejidos y/u órganos que han sido extraídos del paciente se exponen a una composición farmacéutica que comprende una molécula de nucleasa híbrida, con o sin al menos un agente terapéutico adicional, después de lo cual las células, los tejidos y/u los órganos se implantan posteriormente de nuevo en el paciente.

En ciertas realizaciones, una molécula de nucleasa híbrida y/o cualquiera de los agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse por implantación de ciertas células que han sido modificadas por ingeniería genética, utilizando métodos, tales como los descritos en la presente memoria, para expresar y secretar los polipéptidos. En ciertas realizaciones, tales células pueden ser células de animales o humanas, y pueden ser autólogas, heterólogas, o xenogénicas. En ciertas realizaciones, las células pueden ser inmortalizadas. En ciertas realizaciones, con el fin de disminuir la posibilidad de una respuesta inmunológica, las células pueden ser encapsuladas para evitar la infiltración de tejidos circundantes. En ciertas realizaciones, los materiales para encapsulación son normalmente cuerpos o membranas poliméricos semipermeables biocompatibles que permiten la liberación del producto proteico o productos proteicos pero impiden la destrucción de las células por el sistema inmunitario del paciente o por otros factores perjudiciales de los tejidos circundantes.

Las moléculas de nucleasa híbridas de la presente invención son particularmente eficaces en el tratamiento de trastornos autoinmunitarios o respuestas inmunitarias anormales. A este respecto, se apreciará que las moléculas de nucleasa híbridas de la presente invención se puedan utilizar para controlar, suprimir, modular, tratar o eliminar las

respuestas inmunitarias no deseadas tanto externas como autoantígenas. En otras realizaciones, los polipéptidos de la presente invención pueden utilizarse para tratar trastornos inmunitarios que incluyen, entre otros, diabetes mellitus dependiente de insulina, esclerosis múltiple, encefalomielitis autoinmune experimental, artritis reumatoide, artritis autoinmune experimental, miastenia gravis, tiroiditis, una forma experimental de uveorretinitis, tiroiditis de Hashimoto, mixedema primario, tirotoxicosis, anemia perniciosa, gastritis atrófica autoinmune, enfermedad de Addison, menopausia prematura, infertilidad masculina, diabetes juvenil, síndrome de Goodpasture, pénfigo vulgar, penfigoide, oftalmía simpática, uveítis facogénica, anemia hemolítica autoinmune, leucopenia idiopática, cirrosis biliar primaria, hepatitis Hbs-ve crónica activa, cirrosis criptogénica, colitis ulcerosa, síndrome de Sjogren, esclerodermia, granulomatosis de Wegener, polimiositis, dermatomiositis, LE discoide, lupus eritematoso sistémico, y enfermedad del tejido conectivo.

Ejemplos

A continuación, se presentan ejemplos de realizaciones específicas para llevar a cabo la presente invención. Los ejemplos se ofrecen solo a efectos ilustrativos, y no tienen por objeto limitar el alcance de la presente invención en modo alguno. Se han hecho esfuerzos para asegurar la exactitud con respecto a los números utilizados (p. ej., cantidades, temperaturas, etc.), pero algunos errores y desviaciones experimentales deberían, por supuesto, permitirse.

La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique lo contrario, métodos convencionales de química, bioquímica de proteínas, técnicas de ADN recombinante y farmacología, dentro de la capacidad de la materia. Tales técnicas se explican completamente en la literatura. Véase, p. ej., T.E. Creighton, *Structures and Molecular Properties* (W.H. Freeman and Company, 1993); A.L. Lehninger, *Biochemistry* (Worth Publishers, Inc., edición actual); Sambrook, *et al.*, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2ª edición, 1989); *Methods in Enzymology* (S. Colowick y N. Kaplan eds., Academic Press, Inc.); *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª Edición (Easton, Pensilvania: Mack Publishing Company, 1990); Carey y Sundberg *Advanced Organic Chemistry* 3ª Ed. (Plenum Press) vols. A y B (1992).

Ejemplo 1: Construcción de genes de fusión que expresa RNasa-Ig.

La RNasa 1 murina se amplificó como un ADNc de longitud completa de una biblioteca EST (del Dr. C. Raine, Albert Einstein School of Medicine, Bronx, NY) que envió el clon a nuestro laboratorio sin MTA. La secuencia de cebadores específicos 5' y 3' utilizados provino a partir de las secuencias publicadas. La secuencia del clon se verificó mediante análisis de secuenciación. El número de acceso a Genebank es el número de ID de CNIB 19752. La RNasa 1 humana de longitud completa se aisló a partir de un ADNc cebado de oligo dT y cebado al azar derivado de un ARN total de páncreas humano (Ambion/Applied Biosystems, Austin, TX).

Una vez aislado un clon de longitud completa, los cebadores se diseñaron para crear un gen de fusión con los dominios Fc de IgG2a de ratón (SEQ ID NO: 114) o IgG1 humana (SEQ ID NO: 110). Dos cebadores diferentes se diseñaron para la secuencia en 5' fusionada en el extremo amino terminal de la cola Fc; el primero incorpora el péptido líder nativo de RNasa de ratón (o de ser humano), mientras que el segundo se une a un sitio Agel al extremo amino terminal de RNasa en el sitio de escisión por el péptido señal predicho con el fin de fundir la RNasa a un péptido líder VKIII humano que ya se había clonado y utilizado para otros estudios de expresión. Para la RNasa murina, la secuencia del primer cebador es:

```
mribNL5'
30 meros (RNasa 5' con líder nativo y HindIII+Kozak)
gTT AAg CTT gCC ACC ATg ggT CTg gAg AAg TCC CTC ATT CTg-3' (SEQ ID NO:1)
```

El segundo cebador crea una unión de fusión génica entre una secuencia líder existente y la secuencia madura en el extremo 5' de la RNasa, en el sitio de escisión del péptido líder predicho o cerca del sitio de escisión del péptido líder predicho.

```
27 meros (secuencia madura 5' de RNasa (sin líder, con sitio Agel)
55 5'-gAT ACC ACC ggT Agg gAA TCT gCA gCA CAg AAg TTT CAg-3' (SEQ ID NO: 2)
```

La secuencia del cebador 3' para la fusión a IgG2a murina en el extremo carboxi de la RNasa y en el extremo amino terminal de la cola Fc es la siguiente:

```
60 mrib3NH2
28 meros (extremo 3' de RNasa con sitio XhoI para la fusión a mIgG2a).
```

```
5'-ggC TCg AgC ACA gTA gCA TCA AAg tGG ACT ggT ACg TAg g-3' (SEQ ID NO: 3).
```

Dos más oligos se diseñaron para crear un gen de fusión que expresa Ig-RNasa, en el que la cola de Ig es un extremo amino terminal en el dominio enzimático de la RNasa.

mrib5X

Extremo 5' de RNasa de 36 meros con enlazador de aa y sitio XbaI para la fusión a un extremo carboxi del dominio Fc.

5'-AAA TCT AgA CCT CAA CCA ggT Agg gAA TCT gCA gCA CAg AAg

5 TTT CAg-3' (SEQ ID NO:4)

mrib3X

Extremo 3' de RNasa de 31 meros con dos codones de terminación y sitio XbaI para la fusión a un extremo carboxi del dominio Fc.

10

5'-TCT AgA CTA TCA CAC AgT AgC ATC AAA gTg gAC Tgg TAC gTA g-3' (SEQ ID NO: 5).

Ejemplo 2: Aislamiento de scFvs anti-ARN o anti-ADN a partir de hibridomas que expresan anticuerpos monoclonales.

15

Un hibridoma anti-ARN designado H564 se utilizó para aislar regiones V específicas para ARN. Antes de la recolección, las células de hibridoma anti-ARN H564 se mantuvieron en crecimiento en fase logarítmica durante varios días en medio RPMI 1640 (Invitrogen/Life Technologies, Gaithersburg, Md.) suplementado con glutamina, piruvato, aminoácidos no esenciales en DMEM y penicilina-estreptomycin. Las células se aglomeraron por centrifugación del medio de cultivo, y 2×10^7 células se utilizaron para preparar ARN. Se aisló ARN de las células de hibridoma utilizando el kit QIAGEN RNAeasy (Valencia, Calif.), el kit de aislamiento de ARN total y QIAGEN QIAshredder de acuerdo con las instrucciones del fabricante anexas al kit. Cuatro microgramos (4 μ g) de ARN total se utilizaron como molde para preparar ADNc mediante transcripción inversa. El ARN, 300 ng de cebadores aleatorios, 500 ng de Oligo dT (12-18), y 1 μ l de 25 mM de dNTPs se combinaron y desnaturalizaron a 80 °C durante 5 minutos antes de la adición de enzimas. Se añadió transcriptasa inversa Superscript III (Invitrogen, Life Technologies) al ARN además de una mezcla de cebador en un volumen total de 25 μ l en presencia de un tampón de segunda cadena 5 veces y DTT 0,1 M proporcionado con la enzima. La reacción de transcripción inversa se dejó proceder a 50 °C durante una hora.

20

25

30

El ADNc generado en la reacción de la transcriptasa inversa se purificó por kits de purificación por PCR QIAquick (Qiagen, Valencia CA) y se ajustaron con una secuencia poli-G utilizando transferasa terminal (Invitrogen, Carlsbad, CA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El ADNc ajustado se purificó de nuevo por purificación por PCR QIAquick y se eluyó en 30 μ l de tampón de elución (tampón TE) provisto de los kits. Dos microlitros de ADNc ajustado se utilizaron como molde junto con un cebador 5' ancla-cola que contiene un dominio poli-C, y una región constante específica, cebadores 3' degenerados para amplificar por PCR las regiones variables de la cadena ligera y pesada del anticuerpo H564. Las dos cadenas variables se diseñaron con sitios de enzimas de restricción de modo que un scFv podría ensamblarse por tres formas de ligamiento de las dos regiones V a una secuencia enlazadora después de la digestión de enzimas de amplificación y restricción.

35

40

Un péptido enlazador (gly4ser)₄ que se inserta entre las dos regiones V se incorporó por amplificación de esta secuencia enlazadora por PCR de extensión solapada utilizando los cebadores solapados que codifican las dos mitades de la molécula. Los fragmentos de PCR se aislaron por electroforesis en gel de agarosa, los fragmentos se aislaron mediante el corte de las bandas apropiadas del gel y la purificación del DNA amplificado utilizando kits de extracción de gel QIAquick (QIAGEN, Valencia, CA). Los derivados de scFv del hibridoma H564 se ensamblaron como genes de fusión VP-enlazador-VL que podrían unirse a cualquiera de los extremos de un gen de fusión que expresa Ig más grande. El dominio V.sub.P se amplificó sin un péptido líder, pero incluía un sitio de restricción AgeI en 5' para la fusión al sitio de restricción V.sub.L y BglII en el extremo 3' para la fusión al dominio enlazador.

45

50

El scFv-Ig se ensambló mediante la inserción del fragmento scFv HindIII-XhoI en pDG que contenía la bisagra de IgG1 humana, regiones CH2 y CH3, que se digirió con enzimas de restricción, HindIII y XhoI. Después del ligamento, los productos de ligamento se transformaron en bacterias DH5-alfa. El ADNc de scFv-Ig se sometió a una secuenciación de ciclos en un termociclador PE 9700 con un programa de 25 ciclos por desnaturalización a 96 °C durante 10 segundos, hibridación a 50 °C durante 30 segundos, y extensión a 72 °C durante 4 minutos. Los cebadores de secuenciación eran cebadores directos e inversos pDG que se hibridan con el dominio CH2 humano en la porción de la región constante de IgG. Las reacciones de secuenciación se realizaron utilizando Big Dye Terminator Ready Sequencing Mix v3.1 (PE-Applied Biosystems, Foster City, Calif.) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las muestras se purificaron posteriormente utilizando columnas Autoseq G25 (GE Healthcare) y los eluatos se secaron en un secador de vacío Savant, se desnaturalizaron en el reactivo de supresión para moldes (PE-ABI), y se analizaron en un analizador genético ABI 310 (PE-Applied Biosystems). La secuencia se editó, se tradujo, y se analizó utilizando un Vector Nti versión 10.0 (Informax/Invitrogen, North Bethesda, Md.).

55

60

Construcción de un gen de fusión que expresa RNasal-hlgI humana (SEQ ID NO: 125-127).

La RNasa1 humana (SEQ ID NO: 113) se aisló mediante amplificación por PCR a partir de ARN total de páncreas humano obtenido de Ambion/Applied Biosystems (Austin, TX). Cuatro microgramos (4 µg) de ARN total se utilizaron como molde para preparar ADNc mediante transcripción inversa. El ARN, 300 ng de cebadores aleatorios, 500 ng de Oligo dT (12-18), y 1 µl de 25 mM de dNTPs se combinaron y desnaturalizaron a 80 °C durante 5 minutos antes de la adición de enzima. La transcriptasa inversa Superscript III (Invitrogen, Life Technologies) se añadió al ARN además de la mezcla de cebador en un volumen total de 25 µl en presencia de un tampón de segunda cadena y DTT 0,1 M proporcionado con la enzima. La reacción de transcripción inversa se dejó proceder a 50 °C durante una hora. Las reacciones se purificaron adicionalmente mediante columnas de purificación de PCR QIAquick, y el ADNc se eluyó en 40 microlitros de tampón TE antes de su uso en reacciones de PCR. Dos microlitros de ADNc eluido se añadieron a reacciones de PCR que contenían 50 pmol de cebadores 5' y 3' específicos para RNasa1 humana, y 45 microlitros de supermezcla de alta fidelidad de PCR (Invitrogen, Carlsbad, CA) se añadieron a tubos de 0,2 ml de reacción de PCR. Las reacciones de PCR se realizaron utilizando un termociclador C1000 (BioRad, Hercules CA). Las reacciones incluyeron una etapa de desnaturalización inicial a 95 °C durante 2 minutos, seguido por 34 ciclos con desnaturalización a 94 °C durante 30 s, hibridación a 50 °C durante 30 s, y una etapa de extensión a 68 °C durante 1 minuto, seguido de una extensión final de 4 minutos a 72 °C. Una vez que se aislaron las colas de tipo natural, los fragmentos se clonaron con TOPO en vectores pCR2.1; el ADN se preparó mediante los kits spin plasmid miniprep de QIAGEN de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El ADN plasmídico se secuenció utilizando una mezcla de reacción preparada ABI Dye Terminator v3.1 de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Ejemplo 3: Aislamiento de dominios Fc de ratón y humanos e introducción de mutaciones en la secuencia codificante.

Para el aislamiento de dominios Fc de ratón (SEQ ID NO: 114) y humanos (SEQ ID NO: 110), el RNA se deriva de tejidos de ratón o humanos según se indica. Una suspensión de células individuales se generó a partir del bazo de ratón en un medio de cultivo RPMI. Alternativamente, las CMSP humanas se aislaron a partir de sangre fresca, entera utilizando medios de separación de linfocitos (MSL) de Organon Teknika (Durham, NC), capas leucoplaquetarias recolectadas de acuerdo con las instrucciones del fabricante, y las células se lavaron tres veces en TFS antes de su uso. Las células se aglomeraron por centrifugación del medio de cultivo, y 2x10⁷ células se utilizaron para preparar ARN. Se aisló el ARN de las células utilizando el kit RNAeasy de QIAGEN (Valencia, Calif.), el kit de aislamiento de ARN total y las columnas QIAshredder de QIAGEN de acuerdo con las instrucciones del fabricante anexas a los kits. Un microgramo (4 µg) de ARN total se utilizó como molde para preparar ADNc mediante transcripción inversa. El ARN, 300 ng de cebadores aleatorios, 500 ng de Oligo dT (12-18), y 1 µl de 25 mM de dNTPs se combinaron y desnaturalizaron a 80 °C durante 5 minutos antes de la adición de enzima. La transcriptasa inversa Superscript III (Invitrogen, Life Technologies) se añadió al ARN además de una mezcla de cebador en un volumen total de 25 µl en presencia de un tampón segunda cadena y DTT 0,1 M proporcionado con la enzima. La reacción de transcripción inversa se dejó proceder a 50 °C durante una hora. El ADNc se purificó utilizando columnas de purificación PCR QIAquick (QIAGEN) de acuerdo con las instrucciones del fabricante, y se eluyó en 40 microlitros de tampón TE antes de su uso en reacciones de PCR.

Los dominios Fc de ratón y humanos de tipo natural se aislaron mediante amplificación por PCR utilizando el ADNc descrito anteriormente como molde. Los siguientes cebadores se utilizaron para la amplificación inicial de secuencias de tipo natural, pero se incorporaron los cambios mutacionales deseados en el dominio bisagra:

- mahlgG1CH2M: 47 meros
5'-tgtccaccgtgtccagcacctgaactcctgggtgatcgtcagctctcc-3' (SEQ ID NO: 6)
hlgG1-5scc: 49 meros
5'-agatctcgagcccaaatcttctgacaaaactcacatgtccaccgtgt-3' (SEQ ID NO: 7)
mahlgG1S: 51 meros
- 5'-tctagattatcattaccggagagagagaggctcttctcgtgtagt-3' (SEQ ID NO: 8)
mulgG2aCH2: 58meros
5'-cctcatgcaaagcccagcacctaacctctgggtgatcatcctcttcc-3' (SEQ ID NO: 9)
mlgG2a-5scc: 47meros
- 5'-gaagatctcgagcccagaggtccacaatcaagccctctcctcca-3' (SEQ ID NO: 10)
mlgG2a3S: 48meros
5'-gtttctagattatcattaccggagtcgagagaagctcttagctgt-3' (SEQ ID NO: 11)

Las reacciones de PCR se realizaron utilizando un termociclador C1000 (BioRad, Hercules CA) o un termociclador Eppendorf (ThermoFisher Scientific, Houston TX). Las reacciones incluyeron una etapa inicial de desnaturalización a 95 °C durante 2 minutos, seguido por 34 ciclos con una desnaturalización a 94 °C durante 30 s, hibridación a 50 °C, durante 30 s, y una etapa de extensión a 72 °C durante 1 minuto, seguido de una extensión final de 4 minutos a 72 °C. Una vez que se aislaron las colas de tipo natural, los fragmentos se clonaron con TOPO en vectores pCR2.1, el ADN se preparó utilizando los kits spin plasmid miniprep de QIAGEN de acuerdo con las instrucciones del fabricante y los clones se secuenciaron utilizando reacciones de secuenciación ABI Dye Terminator v3.1 de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

El ADN de los clones correctos se utilizó como moldes en PCRs de extensión solapada para introducir mutaciones en las posiciones deseadas en la secuencia de codificación para IgG2a de ratón o IgG1 humana. Las reacciones de PCR se establecieron utilizando clones de tipo natural de longitud completa como molde (1 microlitro), 50 pmol de cebadores 5' y 3' hasta que se incrementó cada porción de PCR del dominio Fc e incluyendo el sitio de la mutación deseada a partir de cada dirección, y supermezcla de alta fidelidad PCR (Invitrogen, Carlsbad CA) en volúmenes de reacción de 50 microlitros utilizando un ciclo de amplificación corto. Como ejemplo de mutagénesis con PCR solapada, la combinación de cebadores utilizada para introducir la mutación P331S en IgG1 humana, fue según se indica:

Un subfragmento 5' se amplificó utilizando el clon de tipo natural de longitud completa como molde, y el cebador 5' fue hlgG1-5scc: 5'-agatctcgagcccaaatctctgacaaaactcacatgtccaccgtgt-3' (SEQ ID NO: 12), mientras que el cebador 3' era P331AS: 5'-gtttctcgatggaggctgggagggcttggagacc-3' (SEQ ID NO: 13). Un subfragmento 3' se amplificó utilizando el clon de tipo natural de longitud completa como molde y el cebador 5' fue P331S: 5'aaggctccaacaaagccctccagcctccatcgagaaaacaatctcc-3' (SEQ ID NO: 14), mientras que el cebador 3' era mahlgG1S: 5'-tctagattatcatttaccggagacagagagaggtcttctgcgtgtagtg- 3' (SEQ ID NO: 15).

Una vez que los subfragmentos se amplificaron y aislaron por electroforesis en gel de agarosa, estos se purificaron por columnas de purificación en gel QIAquick y se eluyeron en 30 microlitros de tampón TE de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Dos rondas de PCR se realizaron con los dos subfragmentos como moldes solapados en nuevas reacciones. El ciclador se pausó y los cebadores de flanqueo 5' (hlgG1-5scc, véase anteriormente) y 3' (mahlgG1S, véase anteriormente) se añadieron a las reacciones (50 pmol cada uno). Las amplificaciones por PCR se llevaron a cabo entonces durante 34 ciclos en las condiciones descritas para las moléculas de tipo natural anteriores. Los fragmentos de longitud completa se aislaron por electroforesis en gel, y se clonaron con TOPO en vectores pCR2.1 para el análisis secuencial. Los fragmentos de los clones con la secuencia correcta se subclonaron después en vectores de expresión para la creación de las diferentes moléculas de nucleasa híbridas descritas en la presente memoria.

Ejemplo 4: Expresión de la RNasa-Ig (SEQ ID NO 124, 125, 126, 127, 174 (nucleótido) o 160, 161, 162, 163, 175 (aminoácido)), DNasa-Ig (SEQ ID NO: 118, 119, 120, 121, 122, 123, 186 (nucleótido) o SEQ ID NO 154, 155, 156, 157, 158, 159, 187 (aminoácido)), construcciones de fusión de múltiples subunidades de Ig (SEQ ID NO: 115, 116, 117, 172, 176, 178, 180 (nucleótido) o SEQ ID NO 151, 152, 153, 173, 177, 179, 181 (aminoácido)), y proteínas de fusión que expresa scFv-Ig H564 en estirpes celulares CHO estables.

Este ejemplo ilustra la expresión de los diferentes genes de fusión que expresa Ig descritos en la presente memoria en estirpes celulares eucariotas y la caracterización de las proteínas de fusión expresadas por SDS-PAGE y por ELISA de tipo sándwich de IgG.

Los fragmentos génicos de fusión que expresan Ig con la secuencia correcta se insertaron en el vector de expresión pDG de mamífero, y el ADN de los clones positivos se amplificó utilizando kits de preparación plasmídica de QIAGEN (Qiagen, Valencia, CA). El ADN plasmídico recombinante (100 µg) se linealizó en una región no esencial por digestión con Ascl, se purificó mediante extracción con fenol, y se volvió a suspender en un medio de cultivo tisular, Excell 302 (catálogo n.º 14312-79P, JRH Biosciences, Lenexa, Kans./SAFC). Las células para la transfección, las células CHO-DG44, se mantuvieron en crecimiento logarítmico, y 10⁷ células se recolectaron para cada reacción de transfección. El ADN linealizado se añadió a las células CHO en un volumen total de 0,8 ml para la electroporación.

La producción estable de la proteína de fusión que expresa Ig se consiguió mediante la electroporación de un plásmido amplificable seleccionable pDG que contiene el ADNc de RNasa-Ig bajo el control del promotor de CMV, en células de ovario de hámster chino (CHO). El vector pDG es una versión modificada de pcDNA3 que codifica el marcador seleccionable DHFR con un promotor atenuado para aumentar la presión de selección del plásmido. El ADN plasmídico se preparó utilizando kits maxiprep de Qiagen, y el plásmido purificado se linealizó en un sitio Ascl único antes de la extracción con fenol y precipitación con etanol. Se añadió ADN de esperma de salmón (Sigma-Aldrich, St. Louis, Mo.) como ADN portador, y 100 µg de cada ADN plasmídico y portador se utilizaron para transfectar 10⁷ células CHO-DG44 por electroporación. Las células se cultivaron hasta la fase logarítmica en un medio Excell 302 (JRH Biosciences) que contenía glutamina (4 mM), piruvato, insulina recombinante, penicilina-estreptomina y aminoácidos no esenciales 2x DMEM (procedentes de Life Technologies, Gaithersburg, Md.), en lo sucesivo referido como medio "Excell 302 completo". Los medios para las células no transfectadas también contenían HT (diluida a partir de una solución 100x de hipoxantina y timidina) (Invitrogen/Life Technologies). Los medios para las transfecciones bajo selección contenían diferentes niveles de metotrexato (Sigma-Aldrich) como agente selectivo, que oscilan desde 50 nM a 1 µM. Las electroporaciones se realizaron a 280 voltios, 950 microfaradios. Se dejó que las células transfectadas se recuperaran durante la noche en medios no selectivos antes de la siembra selectiva en placas en placas de fondo plano de 96 pocillos (Costar) en diferentes diluciones en serie que oscilan de 125 células/pocillo a 2.000 células/pocillo. Los medios de cultivo para la clonación de células eran Excell 302 completo, que contenía 50 nM de metotrexato. Una vez que la excrecencia clonal era suficiente, las diluciones en serie de los sobrenadantes del cultivo de los pocillos maestros se identificaron sistemáticamente para la expresión de la proteína de fusión que expresa Ig mediante el uso de un ELISA tipo sándwich de IgG.

Brevemente, las placas NUNC Immulon II se revistieron durante la noche a 4 °C con 7,5 microgramos/ml de F(ab'2) de cabra anti-IgG de ratón (KPL Labs, Gaithersburg, MD) en TFS. Las placas se bloquearon en TFS/ASB al 3 %, y diluciones en serie de sobrenadantes de cultivo se incubaron a temperatura ambiente durante 2-3 horas. Las placas se lavaron tres veces en TFS/Tween 20 al 0,05 % y se incubaron con F(ab'2) de cabra anti-IgG2a de ratón conjugada con peroxidasa de rábano picante (Southern Biotechnologies) e IgG de cabra anti-ratón (KPL) mezclados entre sí, cada uno a 1:3500 en TFS/ASB al 1,0 %, durante 1-2 horas a temperatura ambiente. Las placas se lavaron cuatro veces en TFS/Tween 20 al 0,05%, y la unión se detectó con SureBlue Reserve, sustrato TMB (laboratorios KPL, Gaithersburg, MD). Las reacciones se detuvieron mediante la adición de un volumen equitativo de HCl IN, y las placas se leyeron a 450 nM en un lector de placas Spectramax Pro (Microdevices, Sunnyvale CA). Los clones con la mayor producción de la proteína de fusión se ampliaron en T25 y luego en matraces T75 para proporcionar un número adecuado de células para la congelación y para incrementar la producción de la proteína de fusión. Los niveles de producción se aumentaron aún más en cultivos a partir de los cuatro mejores clones mediante amplificación progresiva en medios de cultivo que contenían metotrexato. En cada pase sucesivo de células, el medio Excell 302 completo contenían una mayor concentración de metotrexato, de manera tal que solo las células que amplificaron el plásmido DHFR podrían sobrevivir. El nivel de producción de los cuatro mejores pocillos maestros no amplificados de los transfectantes CHO que expresan RNasalg osciló entre 30-50 microgramos/ml de cultivo. Los cultivos amplificados se ensayaron actualmente para determinar los niveles de producción.

Los sobrenadantes se recogieron de las células CHO que expresan RNasa-Ig, se filtraron a través de filtros que expresan PES de 0,2 µm (Nalgene, Rochester, N.Y.) y se pasaron sobre una columna de proteína A-agarosa (agarosa reticulada IPA 300) (Repligen, Needham, Masa.). La columna se lavó con tampón de lavado de columna (90 mM de Tris-Base, 150 mM de NaCl, azida de sodio al 0,05 %, pH 8,7), y la proteína unida se eluyó utilizando tampón citrato 0,1 M, pH 3,0. Las fracciones se recogieron y se determinó la concentración proteínica a 280 nm utilizando un espectrofotómetro de micromuestras Nanodrop (Wilmington DE), y una determinación en blanco utilizando tampón citrato 0,1 M, pH 3,0. Las fracciones que contenían una proteína de fusión se agruparon, y el intercambio de tampón se realizó por espines en serie en TFS utilizando concentradores Centricon seguido de filtración a través de dispositivos con un filtro de 0,2 µm para reducir la posibilidad de contaminación por endotoxinas. Un coeficiente de extinción de 1,05 se determinó utilizando las herramientas de análisis de proteínas en el paquete de programas Vector NTI versión 10.0 (Informax, North Bethesda, Md.) y el sitio de escisión predicho a partir de las herramientas en línea de análisis de proteínas ExPasy.

Ejemplo 5: análisis por SDS-PAGE de la proteína de fusión que expresa RNasalg.

La RNasa-Ig purificada (SEQ ID NO: 115) se analizó por electroforesis en geles de poliacrilamida con SDS. Las muestras de proteína de fusión se hirvieron en un tampón de muestra SDS con y sin reducción de los enlaces disulfuro y se aplicaron en geles de Tris-BIS al 10 % SDS (catálogo n.º NP0301, Novex, Carlsbad, CA). Cinco microgramos de cada proteína purificada se cargaron en los geles. Las proteínas se visualizaron después de la electroforesis mediante tinción con azul de Coomassie (reactivo de tinción gel code blue Pierce, catálogo n.º 24590, Pierce, Rockford, Ill.), y decoloración en agua destilada. Los marcadores de peso molecular se incluyeron en el mismo gel (patrones pretintados de Kaleidoscope, catálogo n.º 161-0324, Bio-Rad, Hercules, Calif.). Otras muestras se analizaron según se indica: proteína de fusión que expresan RNasa-Ig en el tampón de muestreo (62,5 mM de Tris-HCl, pH 6,8, SDS al 2 %, glicerol al 10 %, azul de bromofenol al 0,01 %) con y sin 2-mercaptoetanol al 5 %) se cargó en el gel premoideado al 4-12 % (Bio-RAD). El gel se analizó a 100 voltios hasta que el colorante salga del gel. El gel se tiñó en Gel Code Blue (Thermo Scientific) a temperatura ambiente durante la noche y luego se lavó con agua.

La FIG. 3 muestra la proteína de fusión que expresa RNasa-Ig en comparación con IgG de ratón. RNasa-Ig se purificó a partir del sobrenadante de células CHO transfectadas mediante la unión y elución de proteína A-sefarosa. El gel SDS-PAGE muestra que RNasa-Ig es de aproximadamente 50 kDa cuando se reduce y aproximadamente 110 kDa cuando no se reduce.

Ejemplo 6: Detección de RNasa-Ig en sueros de ratón.

Ensayo por DERS

El gel de agarosa al 2 % se preparó con agua destilada. Poli-IC (Sigma) se disolvió en agua destilada en 3 mg/ml y la placa de gel se preparó según se indica: 1,5 ml de tampón de reacción (0,2 M de Tris-HCl, pH 7,0, 40 mM de EDTA y 0,1 mg/ml de bromuro de etidio), 1 ml de poli-IC y 0,5 ml de agua se colocaron en el tubo y se mantuvieron a 50 °C durante 5 min. Se añadieron 3 ml de agarosa (mantenida a 50 °C) al tubo. La mezcla se vertió inmediatamente sobre una placa de vidrio. Los pocillos de muestreo se perforaron en el gel. 2 µl de cada muestra de suero se cargaron en pocillos y el gel se incubó a 37 °C durante 4 horas en la cámara húmeda. A continuación, el gel se incubó en un tampón (20 mM de acetato de sodio, pH 5,2, 20 mg/ml de bromuro de etidio) en hielo durante 30 min y se leyó bajo UV.

La FIG. 4 muestra la actividad de RNasa de tres ratones (410, 413, y 418) después de una inyección intravenosa de proteína de fusión que expresa RNasa-Ig (SEQ ID NO: 150) (purificada en este experimento a partir del

sobrenadante de células COS transfectadas mediante la unión y elución de la proteína A sefarosa). Un patrón se utilizó en la fila superior. Observe una segunda inyección para el ratón 410 (véase la flecha) después de 2 semanas. 2 µl de suero de cada uno de los tres ratones se cargaron en gel de agarosa al 1 % que contenía 0,5 mg/ml de poli-C. El gel se incubó durante 4 horas en una cámara húmeda a 37 °C, y luego se sumergió en un tampón que contenía 20 mM de acetato de sodio y 20 µg/ml de bromuro de etidio durante 30 min. La actividad de la RNasa se refleja en el tamaño y la intensidad en torno al pocillo central. Estos datos muestran que la proteína de fusión que expresa RNasa-Ig tiene una semivida prolongada en suero de ratón.

Ejemplo 7: Uso de ELISA anti-ARN para medir los anticuerpos específicos de ARN en sueros de ratón.

Una placa de 96 pocillos (Nunc, Thermal Fisher Scientific) se revistió con 50 µg/ml de poli-L-lisina (Sigma) durante la noche. Después de lavarse cinco veces con TFS que contenía Tween al 0,05 %, la placa se revistió con 10 µg/ml de ARN de levadura en TFS a 4 °C durante la noche. Después de lavarse cinco veces, la placa se bloqueó con TFS que contenía ASB al 1 % a temperatura ambiente durante 2 horas. Las muestras de suero en 1:50 de dilución se añadieron a la placa y se incubaron a 4 °C durante la noche. El medio de cultivo de hibridoma H564 (anti-RNA) se utilizó como patrón, utilizando diluciones en serie dobles a partir de 1:300. El anticuerpo de detección fue IgG anti-ratón conjugada con fosfatasa alcalina (Jackson Lab), y se añadió a la placa a 1:5.000 durante 1 hora a temperatura ambiente. El sustrato de fosfatasa (Sigma) se disolvió en tampón de desarrollo (ThermoFisher Scientific) y se añadió a la placa en 50 µl/pocillo. Las muestras se leyeron a 405 nm utilizando un lector de placas Spectramax Plus (Microdevices, Sunnyvale, CA).

La FIG. 5 muestra los resultados del título ELISA del anticuerpo anti-ARN antes y después de la inyección intravenosa de la proteína de fusión que expresa RNasa-Ig (SEQ ID NO: 150) del ratón 410. La placa con poli-L-lisina pre-revestida (50 µg/ml) se revistió con 10 µg/ml de ARN de levadura. El suero (1:50) se cargó en la placa y se incubó durante la noche a 4 °C. El anticuerpo de detección fue IgG anti-ratón con fosfatasa alcalina (Jackson Labs) a 1:5.000 durante 1 hora a temperatura ambiente, y después se añadió sustrato de fosfatasa y se leyó a 405 nm. Los datos muestran que la inyección de la RNasa-Ig causó una reducción en el título de anticuerpo anti-ARN que persistió durante más de 3 semanas.

La FIG. 6 muestra los resultados del título ELISA de anticuerpo anti-ARN antes y después de la inyección de proteína de fusión que expresa RNasa-Ig (SEQ ID NO: 150) a partir de tres semanas del ratón 413. El experimento se efectuó como se describe para el ratón 410. El título del anticuerpo anti-ARN se redujo después de la inyección de la RNasa-Ig.

Ejemplo 8: La producción de IFN-alfa por CMSPs humanas se inhibe por la adición de RNasaIg a cultivos *in vitro*.

La adición de RNasa-Ig (SEQ ID NO: 150) abolió la inducción de interferón-α a partir de células mononucleares de sangre periférica humanas estimuladas utilizando complejos inmunitarios formados con suero de un paciente con LES (J11) más extracto nuclear (EN). Brevemente, las placas ELISA se revistieron con 50 microlitros 1:2.500 de anticuerpo de captura (anti-IFN alfa, PBL 21112-1, Piscataway, NJ), y se incubaron durante la noche a 4 °C. Las placas se lavaron con TFS/Tween 20 al 0,05 %, se bloquearon en TFS/ASB al 1 % durante 2 horas a temperatura ambiente, se lavaron con TFS/Tween-20 al 0,05 %, y se incubaron con diluciones estándar de IFN-alfa, o con diluciones en serie de muestras de suero, y se incubaron 2 horas a temperatura ambiente. Las placas se lavaron y se incubaron con 1:2.000 de anticuerpo de detección (PBL 31101-2, Piscataway, NJ) en TFS/ASB al 1 %. Las placas se lavaron en TFS/Tween-20 al 0,05 %, y se incubaron con 50 microlitros de burro anti-conejo-PRP (Jackson Immunoresearch, Westgrove, PA) a 1:12.000 en TFS/ASB al 1 %. Las placas se lavaron cinco veces antes de la adición de sustrato TMB. Las reacciones se detuvieron mediante la adición de ½ volumen H₂S₀₄ 2N, y las muestras se leyeron a 450 nm en un lector de placas Spectramax Pro (Microdevices, Sunnyvale, CA). Los resultados se muestran en la Fig. 7, que muestra que la adición de RNasa-Ig abolió la inducción de interferón-α partir de células mononucleares de sangre periférica humanas estimuladas utilizando complejos inmunitarios formados con suero de un paciente con LES (J11) más extracto nuclear.

Ejemplo 9: Fenotipo de ratones dobles transgénicos que expresan TLR7.1xRNasaA.

Se crearon ratones que sobreexpresan RNasa A (Tg RNasa). Esta nucleasa se expresa a niveles elevados en ratones Tg que expresan RNasa (véase la Fig. 8). Se desarrolló un método único de difusión radial (DERS) (panel izquierdo) y una ELISA mucho más cuantitativa para cuantificar la RNasa en el suero (véase la Fig. 9). Se cruzó los ratones Tg que expresan RNasa con Tg que expresan TLR7.1 para crear ratones dobles Tg (DTg). Los ratones que expresan TLR7.1 tienen 8-16 copias de TLR7 y desarrollan una enfermedad similar al lupus muy agresiva, rápidamente progresiva y comienzan a morir a los 3 meses de edad con una supervivencia media de 6 meses. En un análisis preliminar, se hizo sangrar a los DTg y a los controles de los miembros de camadas a los 3 meses de edad para ver si los ratones DTg exhibían signos de mejora. Como se muestra en la Fig. 8, los ratones DTg tenían niveles muy altos de RNasa en su suero (equivalente a > 13 U/ml de RNasa basándose en nuestro patrón con actividad específica de 993 U/mg). La concentración de RNasaA en los ratones Tg y DTg también se midió mediante el ensayo de ELISA como se muestra en la Fig. 9. Los ratones Tg que expresan RNasa A y DTg que expresan TLR7.1xRNasaA tenían concentraciones séricas de RNasa A entre 1-2 ng/ml.

Método detallado para ELISA que expresa RNasa A (Ejemplo 9, Figura 9)

1. Revestir la placa con An anti-RNasaA de Abcam (ab6610): 2,5-10 ug/ml O/N en 4C.
2. Lavar la placa 3 veces con Tween al 0,05 %/1XTFS.
- 5 3. Bloquear con ASB al 1 % en TFS durante al menos 1 hora.
4. Lavar la placa 3 veces con Tween al 0,05 %/1XTFS.
5. Cargar las muestras. Diluciones de muestra a 1:50.
6. Incubar a temperatura ambiente durante 2 horas.
7. Lavar la placa 3 veces con Tween al 0,05 %/1XTFS.
- 10 8. Preparar la dilución de An anti-RNasa marcado con biotina a una dilución de 1:4.500 (2,2 ug/ml). Dejar a TA durante 1 hora (Rockland 200-4688: 10 mg/ml).
9. Lavar la placa 3 veces.
10. Diluir StrepAV con PRP (Biolegend 405210) 1:2.500. Cubrir con papel de aluminio y dejar a TA durante 25-30 min.
- 15 11. Lavar 6 veces, dejar que el líquido se asiente en los pocillos durante al menos 30 segundos entre lavados.
12. Agregar sustrato BD OptEIA A+B 1:1. Esperar hasta que el color cambie 5-10 minutos máx. No permita que el nivel del pocillo superior exceda 1,0. Agregar 80 ul. (cat n.º: 51-2606KC; reactivo A, 51-2607KC; reactivo B).
13. Agregar 40 ul de ácido sulfúrico 1 M para detener la reacción.

20 Información del producto/reactivo:

- An de RNasaA: ab6610 (90 mg/ml).
- Tampón de ELISA: ASB al 1 % en TFS.
- Tampón de lavado de ELISA: Tween al 0,05 %/1XTFS.
- 25 An Anti-RNasaA conjugado con biotina: Rockland: 200-4688 (10 mg/ml).
- StrepAV con PRP: Biolegend 405210.
- Reactivo A y B de BD OptEIA: 51-2606KC y 51-2607KC.

30 Ejemplo 10. Curvas de supervivencia para cepas de ratón transgénico que expresa TLR7.1.

Se observó una diferencia altamente significativa entre DTg y los controles de miembros de camadas que expresan TLR7.1 en la supervivencia. Como se muestra en la Figura 10, a los 10 meses, el 61 % de los ratones que expresan TLR7.1 habían muerto, mientras que el 31 % de ratones DTg habían muerto. Estos datos muestran que la sobreexpresión de RNasaA ejerció un fuerte efecto terapéutico. Las razones por las que los ratones que expresan TLR7.1 mueren prematuramente no son del todo claras, aunque la anemia grave, trombocitopenia, y glomerulonefritis podrían desempeñar un papel. Para determinar si el recuento de glóbulos rojos y plaquetas se vio afectado positivamente por la expresión de RNasaA en los ratones DTg, se realizaron los recuentos sanguíneos, pero no se encontraron diferencias entre los ratones que expresan TLR7.1 y DTg. En cambio, no hubo una mejora significativa en la histopatología del riñón en los ratones DTg. Se observó una disminución de la deposición de IgG y C3 en ratones DTg. La tinción PAS, que refleja la inflamación en el mesangio también se redujo en ratones DTg en comparación con los controles de miembros de camada que expresan TLR7.1. Cuando ahora se ha comparado la infiltración de macrófagos de los riñones utilizando anticuerpo anti-MAC-2 (galectina 3) (Lyoda *et al. Nephrol Dial Transplat* 22: 3451, 2007), había muchas menos células positivas mac-2 en los glomérulos de los ratones DTg. Los resultados de recuento de 20 glomérulos por ratón en 5 ratones en cada grupo revelaron una media +/- EE de 3,8 +/- 1,1 y 1,4 +/- 0,2 para los ratones simples frente a DTg respectivamente, p = 0,05. Además, se cuantificó el tamaño del ovillo glomerular y se observó una reducción significativa en el tamaño del ovillo glomerular en los ratones DTg (179 +/- 41 frente a 128 +/- 16,8 um² en ratones simples frente a DTg respectivamente, p = 0,037). En resumen, los ratones DTg que expresan TLR7.1XRNasa sobrevivieron durante más tiempo que sus miembros de camada simples Tg que expresan TLR7.1 y tienen menos inflamación y daños en los riñones.

50 Ejemplo 11. Análisis de GRIs en bazo de ratones Tg que expresan TLR.

El análisis de los genes de respuesta de interferón (GRIs) en los bazo de ratones Tg que expresan TLR7.1 y ratones DTg que expresan TLR7.1X RNasaA mostró que la expresión del gen IRF7 era significativamente menor en los ratones DTg (p = 0,03). Algunos GRIs incluyendo MX1 y VIG1 fueron más bajos en los ratones DTg en comparación con los ratones Tg, pero las diferencias no fueron significativas. Véase la Figura 11. La PCR cuantitativa se realizó según se indica: el ARN total se aisló de bazo de ratón utilizando el mini kit RNeasy (Qiagen, Valencia, CA, EE. UU.), la DNasa se trató utilizando Turbo DNA-free (Applied Biosystems, Foster City, CA, EE. UU.) y ADNc de primera cadena se produjo con el kit de ARN-a-ADNc (Applied Biosystems) utilizando cebadores aleatorios. El 260/280 se comprendió entre 1,7 y 2,0 para el ARN aislado medido con un NanoDrop (Thermo Scientific, Waltham, MA, EE. UU.). El ADNc se diluyó hasta un equivalente de 1ng/ul de ARN total y 8 ul se utilizaron por reacción. Los cebadores para el gen de referencia (18s) y los genes de interés (GOI) se sintetizaron (IDT, Coralville, Iowa, EE. UU.) y se diluyeron en las concentraciones apropiadas para PCRc utilizando agua de grado molecular. Los resultados de BLAST de los cebadores muestran homología de secuencia específica solo para el gen de referencia o GOI. Las reacciones por duplicado (20 ul) se analizaron en un sistema ABI Fast 7500 utilizando una mezcla 1:1 de molde y el cebador en mezcla maestra SensiMix SYBR bajo en contenido de ROX (Bioline, Londres,

RU). La cuantificación relativa se calculó utilizando el método 2^{-ddCT} con ratones B6 de tipo natural de la misma edad que el valor basal para determinar los cambios múltiples para cada GOI. Las curvas de disociación para las reacciones muestran un único pico de fusión para cada gen. La curva del patrón mostró eficiencias de amplificación similares para cada gen y que las concentraciones del molde estaban dentro del intervalo dinámico lineal para cada uno de los conjuntos de cebadores.

Ejemplo 12. Estructuras para generar moléculas de nucleasa híbridas.

Las moléculas de nucleasa híbridas se diseñaron para incorporar estructuras deseadas y actividad funcional de las estructuras de enzima individuales o de múltiples enzimas como casetes modulares con sitios de enzimas de restricción compatibles para la ida y la vuelta y el intercambio del dominio. La estructura esquemática de diferentes realizaciones de moléculas de nucleasa híbridas se ilustra en la Figura 12. Los cebadores se muestran en la Tabla 1. Las secuencias de nucleótidos y de aminoácidos de las moléculas de nucleasa híbridas representativas se muestran en la Tabla 2.

Enfoque general para la generación de moléculas de nucleasa híbridas

Los ADNc humanos se aislaron a partir de ARN de páncreas humano (Ambion) o ARN de CMSPs humanas a partir de linfocitos normales de sangre periférica humanos (aproximadamente 5×10^6) utilizando kits RNAeasy QIAgen (Valencia, CA) y kits QIAshredder para homogeneizar los lisados celulares (Qiagen, Valencia, CA). Las CMSP humanas se aislaron a partir de sangre humana heparinizada diluida 1:1 en D-TFS y se estratificaron en gradientes de Ficoll por medio de separación de linfocitos MSL (MP Biomedicals, Irvine, CA),.

El ARN de bazo de ratón se aisló utilizando kits RNAeasy QIAgen (Valencia, CA) a partir de aproximadamente 5×10^6 esplenocitos. Las células se aglomeraron por centrifugación del medio de cultivo, y se utilizaron 5×10^6 células para preparar ARN. Se aisló el ARN de las células utilizando el kit RNAeasy QIAGEN (Valencia, Calif.), el kit de aislamiento de ARN total y QIAshredder QIAGEN de acuerdo con las instrucciones del fabricante anexas al kit. Uno a dos microgramos (1-2 μ g) de ARN total se utilizaron como molde para preparar ADNc mediante transcripción inversa. El ARN, 300 ng de cebadores aleatorios, 500 ng de Oligo dT (12-18), y 1 μ l de 25 mM de dNTPs se combinaron y desnaturalizaron a 80 °C durante 5 minutos antes de la adición de la enzima. La transcriptasa inversa Superscript III (Invitrogen, Life Technologies) se añadió al ARN además de una mezcla de cebador en un volumen total de 25 μ l en presencia de tampón de segunda cadena 5 veces y 0,1 M DTT proporcionado con la enzima. La reacción de transcripción inversa se dejó proceder a 50 °C durante una hora.

Entre 10-100 ng de ADNc se utilizaron en reacciones de amplificación por PCR utilizando cebadores específicos para el gen de la nucleasa de interés (RNasaA, RNasa1, DNasa1, Trex1, DNasa1L3, etc.). Para las reacciones de clonación iniciales, los cebadores se diseñaron para aislar ADNc de longitud completa o productos de truncamiento que codifican el gen de interés. Los fragmentos de PCR de longitud completa o más cortos se aislaron por electroforesis en gel de agarosa, y se purificaron utilizando columnas QIAquick Qiagen para eliminar nucleótidos, cebadores, y productos amplificados no deseados. Los fragmentos purificados se clonaron con TOPO en vectores de clonación pCR2.1 (Invitrogen, Carlsbad, CA) y se transformaron en bacterias competentes TOP10. Las colonias aisladas se recogieron en medios de caldo Luria que contenía 50 ug/ml de carbenicilina, y se cultivaron durante la noche para aislar plásmidos. Los clones con TOPO se identificaron sistemáticamente para insertos del tamaño correcto por digestión con enzimas de restricción EcoRI (NEB, Ipswich, MA) y electroforesis en gel de agarosa de los fragmentos digeridos. El análisis de la secuencia de ADN de clones positivos se realizó con ABI Ready Reaction Mix v 3.1 y se analizó utilizando un secuenciador de ADN ABI 3730 XL. Una vez que se obtuvieron los clones correctos, otras modificaciones de secuencia se diseñaron y se realizaron reacciones de PCR para generar los alelos deseados o casetes de expresión. Los productos de truncamiento y alelos se generaron mediante mutagénesis por PCR utilizando cebadores solapados para la introducción de mutaciones en posiciones específicas en los genes. Los enlazadores se sintetizaron mediante PCR solapada utilizando los cebadores solapados internos y rondas sucesivas de PCR para unir una secuencia adicional a cada extremo terminal. Las moléculas de nucleasa híbridas se ensamblaron como una variable de cadena de varios casetes intercambiables. Las moléculas de la realización preferente contienen un péptido líder fijo, un casete de nucleasa, un casete opcional que codifica una opción de diferentes enlazadores polipeptídicos, un casete de dominio Fc de Ig, ya sea con un codón de terminación o un enlazador en el extremo carboxilo del dominio CH3, y para moléculas de tipo resolviCase, un segundo casete enlazador, seguido de un segundo casete de nucleasa. La Figura 12 ilustra la estructura de tipo casete de estas moléculas de nucleasa híbridas y ejemplos de secuencias potenciales insertadas en cada posición. Una vez que las moléculas de nucleasa híbridas se ensamblaron, se transfirieron a un plásmido de expresión pDG de mamífero apropiado para la expresión transitoria en células COS7 u otras células y la expresión estable en células CHO-DG44 utilizando la selección para DHFR con metotrexato.

Expresión transitoria de moléculas de nucleasa híbridas

Las células COS-7 se transfectaron transitoriamente con el vector de expresión pDG que contenía insertos de genes de la molécula nucleasa híbrida. El día antes de la transfección, las células se sembraron en 4×10^5 células por placa de Petri de 60 mm en 4 ml de DMEM (crecimiento celular ThermoFisher/Mediatech) + medio de cultivo tisular

de SFB al 10 %. El medio basal DMEM se suplementó con 4,5 g/l de glucosa, piruvato de sodio, 4 mM de L-glutamina, y aminoácidos no esenciales. El suero fetal bovino (Hyclone, Logan, UT ThermoFisher Scientific) se añadió al medio en un volumen final del 10 %. Las células se incubaron a 37 °C, CO₂ al 5 % durante la noche y tenían una confluencia de aproximadamente 40-80 % en el día de la transfección. El ADN plasmídico se preparó utilizando kits miniprep QIAprep de Qiagen (Valencia, CA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante, y se eluyó en 50 ul de tampón TE. Las concentraciones de ADN se midieron utilizando un espectrofotómetro Nanodrop 1000 (Thermo Fisher Scientific, Wilmington DE). El ADN plasmídico se transfectó utilizando el reactivo de transfección Polyfect (Qiagen, Valencia, CA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante, utilizando 2,5 ug de ADN plasmídico por placa de Petri de 60 mm y 15 ul de reactivo Polyfect en 150 ul de cócteles de transfección DMEM libres de suero. Después de la formación del complejo, las reacciones se diluyeron en 1 ml de medio de crecimiento celular que contenía suero y todos los suplementos, y se añadieron gota a gota a las placas que contenían 3 ml de medio de cultivo completo DMEM fresco. Las transfecciones transitorias se incubaron durante 48-72 horas antes de recolectar los sobrenadantes del cultivo para su posterior análisis.

15 Generación de transfectantes CHO-DG44 estables que expresan las moléculas de nucleasa híbridas de interés

La producción estable de las moléculas de nucleasa híbridas se logró mediante la electroporación de un plásmido seleccionable amplificable, pDG, que contiene el ADNc que incluye nucleasa-Ig bajo el control del promotor de CMV en células de ovario de hámster chino (CHO). El vector pDG es una versión modificada de pcDNA3 que codifica el marcador seleccionable DHFR con un promotor atenuado para aumentar la presión de selección para el plásmido. El ADN plasmídico se preparó utilizando kits maxiprep Qiagen, y el plásmido purificado se linealizó en un sitio AscI único antes de la extracción con fenol y precipitación con etanol. El ADN de esperma de salmón (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) se añadió como ADN portador, y 100 µg de cada uno de los ADN plasmídicos y portadores se utilizó para transfectar 10⁷ células CHO-DG44 por electroporación. Las células se cultivaron hasta la fase logarítmica en medio Excell 302 (JRH Biosciences) que contenía glutamina (4 mM), piruvato, insulina recombinante, penicilina-estreptomicina y aminoácidos no esenciales 2x DMEM (procedentes de Life Technologies, Gaithersburg, Md.), en lo sucesivo referido como medio "Excell 302 completo". Los medios para las células no transfectadas también contenían HT (diluido a partir de una solución 100x de hipoxantina y timidina) (Invitrogen/Life Technologies). Los medios para las transfecciones bajo la selección contenían diferentes niveles de metotrexato (Sigma-Aldrich) como agente selectivo, que oscilan desde 50 nM a 1 µM. Las electroporaciones se realizaron a 280 voltios, 950 microfaradios. Se dejó que las células transfectadas se recuperaran durante la noche en medios no selectivos antes de la siembra en placas selectiva en placas de 96 pocillos de fondo plano (Costar) en diferentes diluciones en serie que oscilan de 125 células/pocillo a 2.000 células/pocillo. Los medios de cultivo para la clonación celular era Excell 302 completo, que contenía 50 nM de metotrexato. Una vez que la excrecencia clonal era suficiente, las diluciones en serie de los sobrenadantes del cultivo de los pocillos maestros se identificaron sistemáticamente para la expresión de moléculas de nucleasa híbridas mediante el uso de un ELISA de tipo sándwich de IgG. Brevemente, las placas NUNC Immulon II se revistieron durante la noche a 4 °C con 7,5 microgramos/ml de F(ab'²) de cabra anti-IgG de ratón (KPL Labs, Gaithersburg, MD) o 2 ug/ml de IgG de cabra anti-humano o anti-ratón (Jackson ImmunoResearch, West Grove PA) en TFS. Las placas se bloquearon en TFS/ASB al 2,3 %, y las diluciones en serie de sobrenadantes de cultivo se incubaron a temperatura ambiente durante 2-3 horas. Las placas se lavaron tres veces en TFS/Tween 20 al 0,05 % y se incubaron con F(ab'²) de cabra anti-IgG2a de ratón conjugado con peroxidasa de rábano picante (Southern Biotecnologías) e IgG de cabra anti-ratón (KPL) mezclados entre sí, cada uno a 1:3.500 en TFS/ASB al 1,0 %, o F(ab'²) de cabra anti-IgG1 de humano conjugado con peroxidasa de rábano picante (Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA) a 1:2.500 durante 1-2 horas a temperatura ambiente. Las placas se lavaron cuatro veces en TFS/Tween 20 al 0,05 %, y la unión se detectó con SureBlue Reserve, sustrato TMB (KPL Labs, Gaithersburg, MD). Las reacciones se detuvieron mediante la adición de un volumen equitativo de HCl IN, y las placas se leyeron a 450 nm en un lector de placas Spectramax Pro (Microdevices, Sunnyvale CA). Los clones con la mayor producción de la molécula de nucleasa híbrida se ampliaron en matraces T25 y T75 para proporcionar un número adecuado de células para la congelación y para el incremento de la producción de la proteína de fusión. Los niveles de producción se aumentaron aún más en cultivos a partir de los cuatro mejores clones mediante amplificación progresiva de medios de cultivo que contenían metotrexato. En cada pase sucesivo de células, el medio Excell 302 completo contenía una mayor concentración de metotrexato, de manera tal que solo las células que amplificaron el plásmido DHFR podrían sobrevivir.

Los sobrenadantes se recogieron de las células CHO que expresan la molécula de nucleasa híbrida, se filtraron a través de filtros que expresan PES de 0,2 µm (Nalgene, Rochester, N.Y.) y se pasaron sobre una columna de proteína A-agarosa (agarosa reticulada IPA 300) (Repligen, Needham, Mass.). La columna se lavó con tampón de lavado de columna (90 mM de Tris-Base, 150 mM de NaCl, azida de sodio al 0,05 %, pH 8,7), y la proteína unida se eluyó utilizando tampón citrato 0,1 M, pH 3,0. Las fracciones se recogieron y se determinó la concentración de proteínas a 280 nm utilizando un espectrofotómetro de micromuestras Nanodrop (Wilmington DE), y la determinación en blanco utilizando tampón citrato 0,1 M, pH 3,0. Las fracciones que contenían moléculas de nucleasa híbridas se agruparon, y el intercambio de tampón se realizó en espines en serie en TFS utilizando concentradores Centricon seguido de filtración a través de dispositivos de filtro de 0,2 µm para reducir la posibilidad de contaminación por endotoxinas.

Ejemplo 13. Análisis de cinética enzimática para hRNasa1-G88D-hlgG1 [SCCH-P238S-K322S-P331S].

La secuencia que expresa RNasa1 humana se aisló a partir de ARN de páncreas humano por transcripción inversa y amplificación por PCR de ADNc cebado al azar como se describe en el Ejemplo 12 para las moléculas de nucleasa. Los siguientes cebadores a 50 pmoles por reacción se utilizaron a partir del conjunto de cebadores enumerados en la tabla de cebadores de PCR.

hRNasa5'edad: accggttaaggaatcccgggccaagaaattcc (SEQ ID NO: 16)

hRNasa3'bx: ctcgagatctgtagagctctccacagaagcatcaaagtgg (SEQ ID NO: 17)

La forma mutante de RNasa G88D humana se creó utilizando los dos cebadores siguientes en PCR y las reacciones de PCR solapada para introducir una mutación en la posición 88 que altera la resistencia de la enzima al inhibidor citoplásmico.

hRNasaG88D-S: agactgccgctgacaaacgactccaggtacc (SEQ ID NO: 18)

hRNasaG88D-AS: gggtagctggagtcgtttgtcaggcggcagtct (SEQ ID NO: 19)

Las versiones tanto de tipo natural como mutantes de RNasa1 humana se aislaron y se clonaron como se ha descrito anteriormente para las moléculas de nucleasa híbridas. La secuencia de tipo natural se clonó utilizando los dos primeros cebadores enumerados anteriormente. Una vez que los fragmentos de RNasa se clonaron con TOPO y se secuenciaron, los casetes de AgeI-XhoI se transfirieron al vector de expresión pDG ya que contiene el inserto VK3LP humano y el casete de IgG1-TN humano. Las construcciones se verificaron mediante digestión, y el ADN plasmídico se preparó para transfecciones transitorias. Una vez que la función se confirmó a partir de las transfecciones transitorias a pequeña escala, las moléculas se transfectaron de forma estable en CHO-DG44 con el fin de expresar cantidades suficientes para su posterior análisis *in vitro*. La proteína de fusión RNasa1 humana de tipo natural se muestra en la Tabla 2, hVK3LP-hRNasa1-TN-hlgG1-TN (SEQ ID NO: 163). Del mismo modo, la RNasa1 humana de tipo natural también se expresó como un gen de fusión con un dominio enlazador (gly4ser)₄ (SEQ ID NO: 125 o SEQ ID NO: 161) o (gly4ser)₅ (SEQ ID NO: 126 o SEQ ID NO: 162) insertado entre el casete de hRNasa y el dominio Fc de hlgG1. El mutante G88D de RNasa1 humana también se expresó como un gen de fusión designado hVK3LP-hRNasa-G88D-hlgG1-TN (SEQ ID NO: 124 o 160) o hlgG1-SCCH-P238S-K322S-P331S (SEQ ID NO: 174 o 175), enumerado en la Tabla 2.

El gráfico de Lineweaver Burk de la cinética enzimática para la hRNasa1-G88D-hlgG1 mutante [SCCH-P238S-K322S-P331S] (SEQ ID NO: 175) se muestra en la Figura 13. Para definir adicionalmente las características funcionales de la proteína de fusión que expresa RNasa-Ig bivalente, se realizaron determinaciones preliminares de la constante de Michaelis, Km. La cinética enzimática de la proteína de fusión que expresa RNasa1-Ig humana purificada se ensayó utilizando el sustrato RNase Alert (Ambion/IDT, San Diego, CA.) de acuerdo con las instrucciones del fabricante y la fluorescencia ensayó utilizando un lector de microplacas Spectramax M2 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Los datos de fluorescencia se recogieron en intervalos de 30 segundos en el transcurso de una incubación de 30 minutos, y se analizaron utilizando software SoftmaxPro (Molecular Devices). Las velocidades de reacción en las diferentes concentraciones de sustrato se midieron y los datos se muestran en la forma de un gráfico de Lineweaver Burke.

Ejemplo 14. Análisis de la unión de hRNasa1-hlgG a líneas monocíticas humanas.

Las moléculas de nucleasa híbridas purificadas con proteína A que expresan hRNasa1-hlgG1-TN se incubaron con las estirpes celulares monocíticas humanas THP-1 o U937 para evaluar la unión mediada por FcR de moléculas que contienen Fc de tipo natural o mutante. La Figura 14 muestra el patrón de unión de hRNasa1-TN-hlgG1-TN (SEQ ID NO: 161) a estas dos estirpes celulares. Las células se incubaron con 5 ug/ml de proteína de fusión purificada en TFS/SFB al 2 % durante 45 minutos en hielo, se lavaron tres veces en TFS/SFB al 2 %, y se incubaron con IgG de cabra anti-humano con FITC (Fc específico) (Jackson Immunoresearch, West Grove, PA) a 1:200 durante 45 minutos en hielo. Las células se lavaron dos veces en TFS/SFB al 2 % y se analizaron por citometría de flujo utilizando un citómetro de flujo por CCAF Canto (BD, Franklin Lakes, NJ), y el software FlowJo (TreeStar, Ashland, OR).

Ejemplo 15. Bloqueo de IgIV de la unión de hRNasa1-hlgG1 a líneas monocíticas humanas.

Las células THP-1 o U937 se preincubaron con IgIV a partir de 10 mg/ml y se realizaron diluciones en serie 10 veces a través de los pocillos de una placa de 96 pocillos. Las células (aproximadamente 1x10⁶ por pocillo) se incubaron en hielo durante 45 minutos. Las células preunidas se lavaron dos veces y la hRNasa1-TN-hlgG1-TN conjugada con AF750 (SEQ ID NO: 161) en aproximadamente 5 ug/ml se añadió a cada pocillo. Las reacciones de unión se incubaron 45 minutos en hielo, se lavaron dos veces en TFS/SFB al 2 %, y se analizaron por citometría de flujo como se ha descrito anteriormente. IgIV fue capaz de bloquear parcialmente la unión de la proteína de fusión de nucleasa marcada, pero incluso a 10 mg/ml, aún existe una unión residual detectable por encima del fondo. La FIG. 15 muestra la actividad de bloqueo de IgIV humana para la unión a células U937 y THP-1 por hRNasa1-TN-hlgG1-TN (SEQ ID NO: 161).

Ejemplo 16. Ensayo de actividad de Trex1-Ig.

Trex1 murino se clonó a partir de ADNc de ratón utilizando los cebadores listados a continuación:

5 mTrex1-5'edad: accggtatgggctcacagacctgccccatgggtcaca (SEQ ID NO: 20)
 mTrex1-3'bx: ctcgagatctgtgttccagtggtagccggagtgccgtacatg (SEQ ID NO: 21)

10 Las reacciones de PCR se realizaron utilizando 50 pmol de cada cebador en un volumen total de 50 ul, en virtud de un perfil de amplificación de 94 °C durante 30 s; 50 °C durante 60 s; 68 °C durante 90 s para 35 ciclos de amplificación. Los productos de PCR se clonaron en el vector pCR2.1 y los clones se identificaron sistemáticamente con TOPO como se ha descrito previamente para la clonación de genes de fusión de nucleasa prototipo. Una vez que se verificó la secuencia, los casetes se subclonaron en el vector de expresión pDG fusionado a la cola mlgG o se co-clonaron con uno de los enlazadores (g4s)n para construir moléculas Trex1-lnk con diferentes enlazadores de longitud. Los aislados plasmídicos se transfectaron transitoriamente en células COS como se ha descrito y los transfectantes estables CHO se generaron como se describe para los genes de fusión de nucleasa prototipo.

15 Los genes de fusión se construyeron codificando Trex1Ig según se indica: los genes incorporan el péptido líder VK3 humano fusionado a Trex1 murino truncado en el extremo terminal COOH por 72 aminoácidos (para eliminar las secuencias orientadas selectivamente nucleares intracelulares) fusionados a un enlazador (gly4ser)4 (SEQ ID NO: 130) o (gly4ser)5 (SEQ ID NO: 131), fusionado al alelo IgG2a/c murino que incorpora algunos cambios de la secuencia de IgGc del alelo de IgG2a Balb/c.

20 Las actividades exonucleasa de Trex1-Ig se midieron en reacciones de 30 ul que contenían 20 mM de Tris (pH 7,5), 5 mM de MgCl₂, 2 mM de DTT, utilizando un oligonucleótido de 36 meros como sustrato. Las reacciones de incubación se dejaron proceder durante 20-30 min a 37 °C. Las muestras se sometieron a electroforesis de ADN en geles de poliacrilamida al 23 % durante la noche. Los geles se incubaron en tampón TBE que contenía 0,5 ug/ml de bromuro de etidio. El ADN se visualizó mediante transiluminador UV y se fotografió utilizando una cámara digital Kodak EDAS 290 equipada con filtros de bromuro de etidio y se analizó utilizando software Kodak Molecular Imaging. Los resultados del ensayo de actividad trex1 para COS produjeron mTrex1-(g4s)4-mlgG2a-c (SEQ ID NO: 166) y mTrex1-(g4s)5-mlgG2a-c (SEQ ID NO: 167) se muestran en la Figura 16.

Ejemplo 17. Membrana Western de moléculas de nucleasa híbridas individuales que expresan mTrex1-Ig producidas por transfección transitoria COS-7.

35 Las células COS-7 se transfectaron transitoriamente con plásmidos que contenían moléculas de nucleasa híbridas que codifican Trex1-Ig según se indica: los genes incorporan el péptido líder VK3 humano fusionado a Trex1 murino truncado en el extremo terminal COOH por 72 aminoácidos (para eliminar las secuencias de orientación selectiva de envoltura nuclear) fusionados a un enlazador (gly4ser)4 o (gly4ser)5, fusionados al alelo IgG2a/c murino que incorpora algunos cambios de la secuencia de IgGc del alelo de IgG2a Balb/c. Los sobrenadantes de COS se recolectaron después de 72 horas y las muestras de ,5-1,0 ml (dependiendo del experimento) se inmunoprecipitaron durante la noche a 4 °C con 100 ul de perlas de proteína A-agarosa. Las perlas de proteína A se centrifugaron y lavaron dos veces en TFS antes de la resuspensión en la reducción del tampón de carga de SDS-PAGE. Las muestras se trataron con calor a 100 °C durante 5 minutos, las perlas de proteína A se centrifugaron para aglomerarse, y el tampón de muestra se cargó en geles de SDS-PAGE al 10 %. Las muestras se sometieron a electroforesis a 150 voltios durante 1,5-2 horas, y los geles se transfirieron a membranas de nitrocelulosa a 30 mAmp durante 1 hora. Las membranas Western se bloquearon en TBS/leche descremada al 5 % durante la noche. Las membranas se incubaron con 1:2.500 cabra anti-IgG2a/c de ratón conjugado con PRP (peroxidasa de rábano picante) (específico de Fc, KPL) durante 1,5 horas a temperatura ambiente, se lavaron en TFS/Tween20 al 0,5 % cinco o más veces, y las membranas se desarrollaron utilizando reactivo ECL. La FIG. 17 muestra una membrana Western de inmunoprecipitados a partir de sobrenadantes de cultivo de COS7 que expresan proteínas de fusión mTrex1-(g4s)4 (SEQ ID NO: 166) o (g4s)5-mlgG2a-c: (SEQ ID NO 167).

Ejemplo 18. Actividad de exonucleasa de proteínas de fusión derivadas de CHO que expresan DNasa1L3Ig.

55 DNasa1L3 se clonó a partir de ADNc de bazo de ratón utilizando el siguiente par de cebadores para clonar la mDNasa1L3 incluyendo su secuencia peptídica líder nativa.

60 mdnasa1L3-NL: GTT AAG CTT GCC ACC ATG TCC CTG CAC CCA GCT TCC CCA CGC CTG (SEQ ID NO: 22)
 Mdnasa1L3-3bx: CTC GAG ATC TGA GGA GCG ATT GCC TTT TTT TCT CTT TTT GAG AG (SEQ ID NO: 23)

Alternativamente, las reacciones de PCR se establecieron utilizando el siguiente par de cebadores para unirse al péptido líder VK3 humano en lugar del líder nativo.

65 mdnasa1L3-edad: ACC GGT CTA AGG CTC TGC TCC TTC AAT GTG AGG TCC TTT GGA (SEQ ID NO: 24)
 Mdnasa1L3-3bx: CTC GAG ATC TGA GGA GCG ATT GCC TTT TTT TCT CTT TTT GAG AG (SEQ ID NO: 25)

Las reacciones de PCR se realizaron utilizando 50 pmol de cada cebador en un volumen total de 50 µl, en virtud de un perfil de amplificación de 94 °C durante 30 s; 50 °C durante 60 s; 68 °C durante 90 s para 35 ciclos de amplificación. Los productos de PCR se clonaron en el vector pCR2.1 y los clones se identificaron sistemáticamente con TOPO como se ha descrito previamente para la clonación de genes de fusión de nucleasa prototipo. Una vez que se verificó la secuencia, los casetes se subclonaron en el vector de expresión pDG fusionado a la cola mlgG. Los aislados plasmídicos se transfectaron transitoriamente en células COS como se ha descrito y los transfectantes CHO estables se generaron como se describe para los genes de fusión de nucleasa prototipo.

La actividad de exonucleasa en extractos proteínicos de clones de CHO que expresan DNasa1L3lg (SEQ ID NO: 185) se midió en reacciones de 30 µl que contenían 20 mM de Tris (pH 7,5), 5 mM de MgCl₂, 2 mM de DTT, y un sustrato. La incubación duró 20-30 min a 37 °C. Las muestras se analizaron luego en ADN en gel de agarosa durante la noche. El gel se incubó en tampón TBE que contenía bromuro de etidio. El ADN se visualizó bajo UV. Los resultados del análisis de digestión de cromatina se muestran en la Figura 18.

Ejemplo 19. Ajuste de la dosis de volúmenes crecientes de sobrenadante de CHO para la actividad exonucleasa.

La Figura 19 muestra el análisis del ajuste de los patrones de digestión de exonucleasa obtenidos a partir de sobrenadantes de COS que expresan proteínas de fusión DNasa1L3lg (SEQ ID NO: 183 o 185). Los ensayos de degradación del ADN nuclear se realizaron según se indica: las células HeLa se cultivaron en medio DMEM y se aislaron los núcleos a partir de 10e5 células utilizando lisis NP-40. Los núcleos se diluyeron en 200 µl de tampón de reacción que contenía 10mM de Hepes (pH 7,0), 50 mM de NaCl, 2 mM de MgCl₂, 2 mM de CaCl₂, y 40 mM de β-glicerofosfato. Los núcleos se incubaron durante 3 horas a 37 °C en los volúmenes de sobrenadante de cultivo indicados en la figura a partir de células COS transfectadas con DNasa1L3. El ADN nuclear se aisló utilizando minikit blood DNA de QIAmp. El ADN se analizó por electroforesis en gel de agarosa al 1,5 %. Para las reacciones de control, se utilizó heparina a 250 u./ml para inhibir la actividad nucleasa.

Ejemplo 20: Construcción y expresión de moléculas de nucleasa híbridas de enzimas simple y dobles que expresan DNasa1-lq.

Se han notificado alelos de origen natural de moléculas que expresan DNasa1 humana o similares a DNasa1. La mutación A114F ha sido notificada previamente para producirse en las variantes naturales de enzimas similares a DNasa1 humana, y para dar como resultado la resistencia de la actina de las enzimas que contienen este cambio de secuencia. Véase Pan, CQ, Dodge TH, Baker DL, Prince WE, Sinicropi DV, y Lazarus RA. *J Biol Chem* 273: 18374-18381, (1998); Zhen A, Parmelee D, Hyaw H, Coleman TA, Su K, Zhang J, Gentz R, Ruben S, Rosen C, y Li Y. *Biochem y Biophys Res Comm* 231: 499-504 (1997); y Rodríguez AM, Rodin D, H Nomura, Morton CC, Weremowicz S, y Schneider MC. *Genomics* 42: 507-513 (1997), todos los cuales se incorporan a la presente a modo de referencia.

De manera similar, la mutación G105R se ha notificado recientemente como un polimorfismo de un solo nucleótido en el gen que codifica la DNasa 1 humana que es polimórfica en algunas o todas las poblaciones, y que es relevante para la autoinmunidad. (Véase Yasuda T, Ueki M, Takeshita H, Fujihara J, Kimura-Kataoka K, Lida R, Tsubota E, Soejima M, Koda Y, Dato H, Panduro A. *Int J Biochem Cell Biol* 42(7): 1216-25 (2010), incorporado a la presente a modo de referencia). Las variantes alélicas en esta posición dieron como resultado isoformas de DNasa 1 que albergan una alta actividad relativa al tipo natural. Otra mutación polimórfica (R21S) de origen natural también se notificó para conferir una actividad superior. (Véase Yasuda, *supra*).

A pacientes con LES se les notificó que tenían niveles significativamente disminuidos de actividad de DNasa 1 (Véase Martínez-Valle F, Balada E, Ordi-Ros J, Bujan-Rivas S, Sellas-Fernandez A, Vilardell-Tarres M. *Lupus* 18(5): 418-423 (2009), incorporado a la presente a modo de referencia).

Las variantes enzimáticas de origen natural pueden de este modo ser menos inmunogénicas cuando se administran a pacientes, ya que estas isoformas se producen en la población humana. Se razonó que la combinación de propiedades de resistencia a actina de alelos similares a A114F con el aumento de la actividad enzimática de los alelos similares a G105R generaría nuevas variantes alélicas de DNasa1 humana que podrían mostrar una mejor actividad clínica *in vitro* e *in vivo*. Según nuestro conocimiento, el nuestro es la primera notificación de esta nueva forma mutante de DNasa1 generada a partir de una combinación de dos variantes de origen natural G105R y A114F.

La DNasa 1 humana se aisló como se ha descrito previamente a partir de ARN de páncreas humano (Ambion), por ADNc cebado al azar y PCR utilizando los siguientes conjuntos de cebadores:

5'hDNasa1-edad: GTT ACC GGT CTG AAG ATC GCA GCC TTC AAC ATC CAG (SEQ ID NO: 26)

5'hDNasa1-bx: GTT CTC GAG ATC TTT CAG CAT CAC CTC CAC TGG ATA GTG (SEQ ID NO: 27)

Alternativamente, los casetes de DNasa 3' se amplificaron por PCR utilizando el siguiente par de cebadores.

3'hDNasa1-RV: GTT GAT ATC CTG AAG ATC GCA GCC TTC AAC ATC CAG (SEQ ID NO: 28)

3'hDNasa1-terminación: GTT TCT AGA TTA TCA CTT CAG CAT CAC CTC CAC TGG ATA GTG (SEQ ID NO: 29)

Las reacciones de PCR se realizaron utilizando 50 pmol de cada cebador, 2 ul de ADNc, en un volumen total de 50 ul utilizando Platinum PCR Supermix como se ha descrito previamente. El perfil de amplificación era de 94 °C durante 30 s; 55 °C durante 30 s; 68 °C durante 90 s para 35 ciclos.

Una vez que el gen de tipo natural se amplificó por PCR, los fragmentos se sometieron a electroforesis en gel y 850 pb de fragmentos se purificaron mediante purificación en columna de QIAquick. Los fragmentos se clonaron en pCR2.1, se transformaron por clonación con TOPO de acuerdo con las instrucciones del fabricante como se describe para las otras construcciones. Una vez que se verificó la secuencia, los cebadores de PCR se utilizaron para generar subfragmentos que contienen alelos de origen natural para DNasa1 que han sido notificados para mejorar la actividad específica y mejorar la resistencia en la actividad inhibidora de la actina. Estos subfragmentos contenían una secuencia de solapamiento, lo que permite la amplificación de subclones de Dnasa1 completos que contienen las variaciones alélicas deseadas. Las células COS 7 se transfectaron transitoriamente en placas de Petri de 60 mm utilizando el reactivo de transfección Polyfect (Qiagen, Valencia, CA). El ADN plasmídico se preparó utilizando kits miniprep QIAprep de Qiagen de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los plásmidos se eluyeron en 50 ul de tampón TE. La concentración de ADN se midió utilizando el Nanodrop y una alícuota equivalente a 2,5 ug de ADN plasmídico utilizado para cada reacción de transfección. Cada casete de expresión DNasalg (SEQ ID NOS: 118, 119, 120, 121, 122 o 123) o RNasa-Ig-DNasa (SEQ ID NOS: 115, 116, 117) se insertó en el vector de expresión de mamífero pDG, una derivado de pcDNA3.1. Se incubaron las células transfectadas durante 72 horas a 37 °C, CO2 al 5 % antes de la recolección de los sobrenadantes del cultivo para su posterior análisis. Los sobrenadantes de cultivo se recolectaron, las células residuales se centrifugaron a partir de la solución, y el líquido se transfirió a tubos nuevos.

Las células COS-7 se transfectaron transitoriamente con plásmidos que contenían alelos mutantes de DNasa1 humana (SEQ ID NO: 118) o DNasa1 de origen natural o tipo salvaje (G105R y/o A114F) (SEQ ID NO: 115, 116, o 117) fusionados al dominio Fc de IgG1 humana de tipo natural. Este casete bisagra-CH2-CH3 contiene una sola mutación C→S en la región bisagra para eliminar la primera cisteína en este dominio, ya que no está apareado debido a la ausencia de su socio de apareamiento presente en la cadena ligera del anticuerpo. Además, las proteínas de fusión de múltiples nucleasas más complejas también se expresaron a partir de transfecciones transitorias de células COS. El análisis por membrana Western se realizó en los sobrenadantes de los transfectantes transitorios. Las moléculas mostradas en la Figura 20 contienen DNasa1 humana fusionada con el dominio Fc de tipo natural de IgG1 humana (SEQ ID NO: 154, 155, 156, o 159) o incluyen RNasa1 humana (tipo natural) fusionada al dominio Fc de bisagra SCC-CH2-CH3 de IgG1 humana, seguido de un nuevo enlazador que contiene un sitio de glicosilación ligado a N para proteger el dominio enlazador de la escisión por proteasa, y las formas de alelo de tipo natural (SEQ ID NO: 153) o mutante (SEQ ID NO: 151 o 152) de DNasa1 humana en el extremo carboxi de la molécula. Los sobrenadantes de COS se recolectaron después de 72 horas y ,5-1,0 ml de muestras (dependiendo del experimento) se inmunoprecipitaron durante la noche a 4 °C con perlas de 100 ul de proteína A-agarosa. Las perlas de proteína A se centrifugaron y lavaron dos veces en TFS antes de la resuspensión en tampón de carga de SDS-PAGE, para la reducción o no reducción de geles NuPAGE del tampón de muestra LDS. Las muestras se calentaron de acuerdo con las instrucciones del fabricante, las perlas de proteína A se centrifugaron para aglomerarse, y el tampón de muestra se cargó en geles de gradiente NuPAGE al 5-12 %. Las muestras se sometieron a electroforesis a 150 voltios durante 1,5-2 horas, y los geles se transfirieron a membranas de nitrocelulosa a 30 mAmp durante 1 hora. Las membranas Western se bloquearon en TBS/leche descremada al 5 % durante la noche. Las membranas se incubaron con 1:2500 IgG de cabra anti-humano conjugada con PRP (peroxidasa de rábano picante) (específico de Fc, Jackson ImmunoResearch) o IgG de cabra anti-ratón durante 1,5 horas a temperatura ambiente, se lavaron en TFS/Tween20 al 0,5 % cinco o más veces, y las membranas se desarrollaron utilizando reactivo ECL.

Ejemplo 22. Identificación sistemática de los sobrenadantes de COS para la actividad de la enzima nucleasa.

La Figura 21 muestra los resultados de ensayos del análisis de la actividad de RNasa (DERS) en sobrenadantes de COS recolectados que expresan proteínas de fusión hDNasa1lg y hRNasa1-Ig-hDNasa1 por DERS.

Los sobrenadantes de COS de transfecciones transitorias de las nucleasas individuales o multiespecíficas de hDNasalg se ensayaron para la actividad de la nucleasa como se indica. Un gel de agarosa al 2 % se preparó con agua destilada. Poli-C (Sigma) se disolvió en agua destilada a 3 mg/ml. La placa de gel se preparó según se indica: 1,5 ml de tampón de reacción (Tris-HCl 0,2 M, pH 7,0, 40 mM de EDTA y 0,1 mg/ml de bromuro de etidio), 1 ml de poli-C y 0,5 ml de agua se colocaron en el tubo y se mantuvieron a 50 °C durante 5 min. Se añadieron 3 ml de agarosa (mantenida a 50 °C) en el tubo. La mezcla se vertió inmediatamente sobre la placa de vidrio. Los pocillos de muestreo se perforaron en el gel. Aproximadamente 2 ul de cada muestra se cargaron y el gel se incubó a 37 °C durante 4 horas en la cámara húmeda. A continuación, el gel se incubó en un tampón (20 mM de acetato de sodio, pH 5,2, 20 mg/ml de bromuro de etidio) en hielo durante 30 min. Los geles se fotografiaron en un transiluminador UV utilizando un sistema DC290 de cámara digital Kodak equipado con filtros de bromuro de etidio y se analizaron utilizando el software Kodak Molecular Imaging.

La Figura 22 muestra una figura mixta que presenta los resultados de los ensayos de la actividad de la nucleasa DNasa realizados en sobrenadantes de COS de células transfectadas. Los sobrenadantes de cultivo se recolectaron 72 horas después de la transfección de los siguientes clones de proteínas de fusión que expresan Ig de tipo natural y mutante de DNasa1: (1) 090210-8 = hDNasa1-TN-hlgG1 TN (SEQ ID NO: 154); (2) 090210-9 = hDNasa1-G105R; A114F-hlgG1 TN (SEQ ID NO: 159); (3) 091210-8 = hRNasa1-TN-hlgG1-TN-DNasa1-G105R; A114F (SEQ ID NO: 151), y (4) 091210-14 = hRNasa1-TN-hlgG1-TN-DNasa1-A114F (SEQ ID NO: 152).

El pH de los sobrenadantes se ajustó a 7,0 con tampón de bicarbonato para facilitar la unión de las proteínas de fusión Ig expresada a perlas de proteína A-agarosa. El panel A de la Figura 23 muestra el análisis de electroforesis en gel de la digestión de ADN plasmídico: la suspensión de proteína A-agarosa (50 ul por muestra) se lavó en TFS, y se incubó durante la noche a 4 °C con 100 ul del sobrenadante del cultivo para inmunoprecipitar proteínas de fusión Ig. Los inmunoprecipitados se lavaron 4-5 veces en 750 ul de TFS, se centrifugaron a aproximadamente 3.500 rpm, seguido por la aspiración de TFS. Los precipitados de una proteína A final se resuspendieron en 50 ul de tampón de reacción que contenía 20 mM de Tris pH 7,5, 2 mM de CaCl₂ y 2 mM de MgCl₂ que contiene 1,5 ug de ADN plasmídico (vector de expresión pDG). Las reacciones se incubaron durante 30 minutos a 37 °C, se calentaron a 65 °C durante 5 min, y el ADN presente en las reacciones se analizó por electroforesis en gel de agarosa en TBE-geles de agarosa al 1,5 %.

El panel B muestra los resultados de un ensayo de actividad de la nucleasa realizado en los mismos sobrenadantes de cultivo utilizando el kit DNase Alert (IDT/Ambion). Los tubos de reacción que contienen el sustrato liofilizado DNase Alert (50 pmoles) se resuspendieron con 5 ul de ddH₂O libre de nucleasa suministrado con el kit, 5 ul 10X de tampón DNase alert, y 40 ul de suspensión de proteína A inmunoprecipitada según se indica: para estas inmunoprecipitaciones, 50 ul de perlas de proteína A-agarosa se incubaron durante la noche con 50 ul del sobrenadante del cultivo. Las muestras se lavaron a continuación 5 veces con 0,75 ml de TFS. Los precipitados de proteína A final se resuspendieron en 80 ul de ddH₂O libre de nucleasa, y 40 ul de la suspensión (la mitad del precipitado) se transfirió a los tubos de reacción. Los controles negativos con IP transfectada de manera simulada y ddH₂O también se establecieron. Un control positivo también se estableció conteniendo DNasa1 proporcionada con el kit (2 unidades). Las reacciones se incubaron 1 hora a 37 °C y se expusieron a una longitud de onda corta de transiluminación UV para visualizar la fluorescencia. Las cantidades relativas de la digestión del ADN se indican mediante el grado de fluorescencia.

Ejemplo 22: Examen de células positivas mac-2 en ratones DTg.

La mortalidad temprana del lupus se debe en general a nefritis o infección resultante de la inmunosupresión por tratar la nefritis. Por lo tanto, un resultado extremadamente importante para cualquier nueva terapia es la mejora en la nefritis. Mientras que los estudios en seres humanos se limitan a la cuantificación de la proteinuria y creatinina, en ratones se puede obtener una evaluación precisa de la inflamación y el daño a los riñones por histología e inmunocitoquímica. Se notifica que los ratones dobles transgénicos (DTg) que expresan TLR7.1 x RNasa mostraron anticuerpos anti-ARN más bajos, menos activación de células B, menos depósitos inmunitarios y menos glomérulos de tinción de PAS positiva. Se comparó aún más la infiltración de macrófagos de los riñones utilizando el anticuerpo anti-Mac-2 (galectina3) (Iyoda *et al. Nephrol Dial Transplant* 22: 3451, 2007). Las secciones congeladas de los riñones obtenidos de ratones simples o dobles Tg se examinaron para las cantidades de macrófagos Mac-2+, así como el tamaño glomerular como se describe (Iyoda *et al.*). Veinte glomérulos seleccionados al azar (del lado exterior al lado interior del riñón) se contaron para células positivas. Hay muchas menos células de tinción positiva mac-2 en los glomérulos de DTgs en comparación con ratones simples Tg (datos no mostrados). Los resultados del recuento de 20 glomérulos por ratón en un estudio piloto de n = 4-5 en cada grupo revelaron una media +/- EE de 3,8 +/- 1,1 y 1,4 +/- 0,2 para ratones simples frente a DTg respectivamente, p = 0,05. Además, se cuantificó el tamaño del ovillo glomerular y se observó una reducción significativa en el tamaño del ovillo glomerular en los ratones DTg (179,4 +/- 41 frente a 128 +/- 16,8 um² en un ratón simple frente a DTg respectivamente, p = 0,037).

Ejemplo 23: Valor de Km de la proteína de fusión que expresa RNasaA-Ig murina purificada

Para definir aún más las características funcionales de la proteína de fusión que expresa RNasa-Ig bivalente (SEQ ID NO: 150), se realizaron determinaciones de la constante de Michaelis, Km. Como se muestra en la Fig. 23, la enzima tiene una alta afinidad con un valor Km provisional de 280 nM (como comparación, la RNasa A tiene un valor Km de 34 nM utilizando poliC como sustrato (delCardayre *et al, Prot Eng* 8:261, 1995)). La Fig. 23 muestra la cinética enzimática que se analizó utilizando el sustrato Rnase Alert (Ambion/IDT) y la fluorescencia se cuantificó con un lector de microplacas Spectramax M2. Los datos se analizaron utilizando el software Softmax Pro (Molecular Devices). Las velocidades de reacción en las diferentes concentraciones de sustrato se midieron y los datos se muestran como un gráfico de Lineweaver- Burk. El valor Km aparente corregido para el volumen es de 280 nM.

Ejemplo 24. Análisis de ratones Tg 564Igi para anticuerpos anti-ARN.

Ratones Tg 564Igi: el Dr. Imanishi-Kara insertó los genes VDJ reordenados a partir del híbrido H564 en el loci *Igh* e *Igk* endógeno para crear el ratón 564Igi en un antecedente B6. Los sueros de estos ratones tiñeron el citoplasma y los nucleolos de las células fijadas indican una especificidad anti-ARN predominante. Consistente con este hallazgo

y de especial relevancia para esta solicitud de patente, la producción de anticuerpos se inhibió cuando estos ratones se hicieron deficientes de TRL7 lo que indica que el estímulo para la producción de anticuerpos es de hecho ARN. Esta cepa de ratón desarrolla glomerulonefritis de aparición tardía. Se analizó la expresión de anticuerpos anti-ARN en ratones transgénicos para H564 y también los ratones dobles transgénicos coexpresan transgenes 564lg y RNasa. La Figura 24 compara los niveles de anticuerpos anti-ARN en suero de ratón en intervalos sucesivos al igual que estos ratones transgénicos de la misma edad.

Véase Gavalchin, J., R.A. Seder, y S.K. Datta. 1987. *The NZB X SWR model of lupus nephritis. I. Crossreactive idiotypes of monoclonal anti-DNA antibodies in relation to antigenic specificity, charge, and allotype. Identification of interconnected idiomotype families inherited from the normal SWR and the autoimmune NZB parents. J. Immunol.* 138:128-137; y Berland, R., L. Fernandez, E. Kari, J.H. Han, I. Lomakin, S. Akira, H.H. Wortis, J.F. Kearney, A.A. Ucci, y T. Imanishi-Kari. 2006. *Toll-like receptor 7-dependent loss of B cell tolerance in pathogenic autoantibody knockin mice. Immunity* 25:429-440.

15 Ejemplo 25: Evaluación *in vitro* de la actividad biológica de la molécula de nucleasa híbrida.

Una o más moléculas de nucleasa híbridas se purifican, p. ej., por cromatografía de afinidad o intercambio iónico como se ha descrito previamente en los ejemplos anteriores. En algunos ejemplos, la molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido. En algunos ejemplos, la molécula de nucleasa híbrida incluye una o más secuencias de la Tabla 2. En algunos ejemplos, la molécula es SEQ ID NO: 161, 162, o 163. En algunos ejemplos, la molécula incluye SEQ ID NO: 145 y SEQ ID NO: 149. En algunos ejemplos, la molécula es SEQ ID NO: 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 166, 167, 169, 170, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, o 207. La molécula de nucleasa híbrida puede ser cualquiera de las desveladas en la presente memoria y cualquiera que pueda ser construida a partir de las secuencias desveladas en la presente memoria (véase la Tabla 2), p. ej., tomando un dominio nucleasa y ligándolo a un dominio Fc; o, p. ej., tomando un dominio nucleasa y ligándolo a un dominio Fc con un dominio enlazador. Varios dominios enlazadores (p. ej., los descritos en la presente memoria) pueden utilizarse para ligar los dominios Fc y/o dominios nucleasa. Por ejemplo, pueden utilizarse los dominios enlazadores de 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, 40 o más aminoácidos de longitud. Las moléculas se ensayan para determinar la actividad de nucleasa específica *in vitro* utilizando ensayos cualitativos para verificar que poseen la función de nucleasa deseada. Las actividades específicas se determinan en general por ensayos cinéticos basados en fluorescencia que utilizan sustratos, tales como reactivos del kit RNase o DNase Alert, y un lector de placas de fluorescencia configurado para tomar lecturas como una función del tiempo. Además, las soluciones de proteínas se comprueban en general para la contaminación por endotoxinas utilizando kits disponibles comercialmente, tales como el kit de lisado de amebocitos de Limulus (LAL) de Pyrotell, 0,06 UE/ml de límite de detección de Cape Cod, Inc. (E. Palmouth, MA). Las moléculas se ensayan después utilizando una variedad de ensayos *in vitro* para la actividad biológica.

Una serie de ensayos *in vitro* medirán el efecto de las moléculas en la producción de citoquinas por CMSP humanas en respuesta a diversos estímulos en presencia o ausencia de las moléculas en los cultivos. Las CMSP normales o de un paciente humano (aproximadamente 1×10^6 células) se cultivan durante 24, 48, o 96 horas dependiendo del ensayo. Las CMSP se cultivan en presencia de estímulos, tales como ligandos TLR, anticuerpos coestimuladores, complejos inmunitarios, y sueros normales o autoinmunitarios. Los efectos de las moléculas en la producción de citoquinas se miden utilizando reactivos disponibles comercialmente, tales como los kits de par de anticuerpos de Biolegend (San Diego, CA) para IL-6, IL-8, IL-10, IL-4, IFN-gamma, FNT-alfa. Los sobrenadantes de cultivo a partir de cultivos *in vitro* se recolectan a las 24, 48 horas o en puntos temporales posteriores para determinar los efectos de las moléculas en la producción de citoquinas. La producción de IFN-alfa se mide utilizando, p. ej., anticuerpos IFN-alfa anti-humanos y reactivos de curva convencionales disponibles a partir de una fuente de interferón PBL (Piscataway, NJ). Un conjunto similar de ensayos se realiza utilizando subpoblaciones de linfocitos humanos (monocitos aislados, células B, pDCs, células T, etc.); purificadas utilizando, p. ej., kits comercialmente disponibles de aislamiento a base de perlas magnéticas disponibles de Miltenyi Biotec (Auburn, CA).

Además, el efecto de las moléculas en la expresión de los receptores de activación de linfocitos, tales como CD5, CD23, CD69, CD80, CD86, y CD25 se evalúa en diversos puntos temporales después de la estimulación. Las CMSP o subpoblaciones celulares aisladas se someten a citometría de flujo de múltiples colores para determinar cómo estas moléculas afectan a la expresión de diferentes receptores asociados con la activación celular inmunitaria.

Otro conjunto de ensayos medirá los efectos de estas moléculas en la proliferación de diferentes subpoblaciones de linfocitos *in vitro*. Estos ensayos utilizarán, p. ej., tinción CFDA-SE (Invitrogen, Carlsbad, CA) de CMSPs humanas antes de la estimulación. CFSE en 5 mM se diluye a 1:3000 en TFS/ASB al 0,5 % con 10^7 - 10^8 CMSPs o subconjuntos de células purificadas y reacciones de marcado se incubaron durante 3-4 minutos a 37 °C antes de lavarse varias veces en RPMI/SFB al 10 % para eliminar CFSE restante. Las células marcadas con CFSE se incuban a continuación en reacciones de co-cultivo con diversos estímulos (ligandos TLR, anticuerpos coestimuladores, etc.) y las moléculas durante 4 días antes del análisis de proliferación celular por citometría de flujo utilizando anticuerpos específicos de la subpoblación celular conjugada con colorante.

El efecto de estas moléculas en la maduración *in vitro* de monocitos en DCs y macrófagos también se evaluó utilizando ambas muestras de CMSP normales y de pacientes.

La eficacia de una molécula de nucleasa híbrida se demuestra comparando los resultados de un ensayo de células tratadas con una molécula de nucleasa híbrida desvelado en la presente memoria con los resultados del ensayo de las células tratadas con formulaciones de control. Después del tratamiento, los niveles de los diversos marcadores (p. ej., citoquinas, receptores de superficie celular, proliferación) descritos anteriormente se mejoran generalmente en un grupo tratado con una molécula efectiva con respecto a los niveles de los marcadores existentes antes del tratamiento, o con relación a los niveles medidos en un grupo de control.

Ejemplo 26: Administración de una molécula de nucleasa híbrida a un mamífero que la necesita.

En el estudio se utilizan mamíferos (p. ej., ratones, ratas, roedores, seres humanos, conejillos de indias). A los mamíferos se les administra (p. ej., por vía intravenosa) una o más moléculas de nucleasa híbridas que comprenden una o más secuencias de la Tabla 2 o un control. En algunos ejemplos, la molécula es SEQ ID NO: 161, 162, o 163. En algunos ejemplos, la molécula incluye SEQ ID NO: 145 y SEQ ID NO: 149. En algunos ejemplos, la molécula es SEQ ID NO: 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 166, 167, 169, 170, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, o 207. La molécula de nucleasa híbrida puede ser cualquiera de las desveladas en la presente memoria y cualquiera que pueda ser construida a partir de las secuencias desveladas en la presente memoria (véase la Tabla 2), p. ej., tomando un dominio nucleasa y ligándolo a un dominio Fc; o, p. ej., tomando un dominio nucleasa y ligándolo a un dominio Fc con un dominio enlazador. Varios dominios enlazadores (p. ej., los descritos en la presente memoria) pueden utilizarse para ligar los dominios Fc y/o dominios nucleasa. Por ejemplo, pueden utilizarse los dominios enlazadores de 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, 40 o más aminoácidos de longitud. En algunos ejemplos, la molécula de nucleasa híbrida se formula de un portador farmacéuticamente aceptable. En algunos ejemplos, la molécula se formula como se describe en la sección de composiciones farmacéuticas anterior. La molécula de nucleasa híbrida se orienta selectivamente a RNasa y/o DNasa.

Se utilizan múltiples rondas de dosis cuando se considere útil. Se controlan los efectos en los niveles de IFN-alfa, los niveles de genes de respuesta a IFN-alfa, los títulos de autoanticuerpos, la función y la patología renal, y/o los niveles de complejos inmunitarios circulantes en los mamíferos. Estudios similares se realizan con diferentes protocolos de tratamiento y vías de administración (p. ej., administración intramuscular, etc.). La eficacia de una molécula de nucleasa híbrida se demuestra mediante la comparación de los niveles de IFN-alfa, los niveles de genes de respuesta a IFN-alfa, los títulos de autoanticuerpos, la función y la patología renal, y/o los niveles de complejos inmunitarios circulantes en los mamíferos tratados con una molécula de nucleasa híbrida desvelados en la presente memoria para mamíferos tratados con formulaciones de control.

En un ejemplo, un sujeto humano en necesidad del tratamiento se selecciona o identifica. El sujeto puede estar en necesidad de, p. ej., reducir una causa o síntoma de LES. La identificación del sujeto se puede producir en un entorno clínico, o en otro lugar, p. ej., en el domicilio del sujeto a través de uso propio por parte del sujeto de un kit de autodiagnóstico.

En el tiempo cero, una primera dosis adecuada de una molécula de nucleasa híbrida se administra al sujeto. La molécula de nucleasa híbrida se formula como se describe en la presente memoria. Después de un periodo de tiempo después de la primera dosis, p. ej., 7 días, 14 días, y 21 días, se evalúa la condición del sujeto, por ejemplo, midiendo los niveles de IFN-alfa, los niveles de genes de respuesta a IFN-alfa, los títulos de autoanticuerpos, la función y la patología renal, y/o los niveles de complejos inmunitarios circulantes. Otros criterios pertinentes también se pueden medir. El número y la potencia de las dosis se ajustan de acuerdo a las necesidades del sujeto.

Después del tratamiento, los niveles de IFN-alfa del sujeto, los niveles de genes de respuesta a IFN-alfa, los títulos de autoanticuerpos, la función y la patología renal, y/o los niveles de complejos inmunitarios circulantes se reducen y/o mejoran con respecto a los niveles existentes antes del tratamiento, o con relación a los niveles medidos en un sujeto aquejado de manera similar pero no tratado/de control.

En otro ejemplo, un sujeto roedor en necesidad del tratamiento se selecciona o identifica. La identificación del sujeto puede producirse en un entorno de laboratorio o en otra parte.

En el tiempo cero, una primera dosis adecuada de una molécula de nucleasa híbrida se administra al sujeto. La molécula de nucleasa híbrida se formula como se describe en la presente memoria. Después de un periodo de tiempo después de la primera dosis, p. ej., 7 días, 14 días, y 21 días, se evalúa la condición del sujeto, p. ej., midiendo los niveles de IFN-alfa, los niveles de genes de respuesta a IFN-alfa, los títulos de autoanticuerpos, la función y la patología renal, y/o los niveles de complejos inmunitarios circulantes. Otros criterios pertinentes también se pueden medir. El número y la potencia de las dosis se ajustan de acuerdo a las necesidades del sujeto.

Después del tratamiento, los niveles de IFN-alfa del sujeto, los niveles de genes de respuesta a IFN-alfa, los títulos de autoanticuerpos, la función y la patología renal, y/o los niveles de complejos inmunitarios circulantes se reducen y/o mejoran con respecto a los niveles existentes antes del tratamiento, o con relación a los niveles medidos en un sujeto aquejado de manera similar pero no tratado/de control.

5 Aunque la invención se ha mostrado y descrito particularmente haciendo referencia a una realización preferida y varias realizaciones alternativas, los expertos en la técnica relevante entenderán que se pueden realizar varios cambios en la forma y detalles de estas sin alejarse del alcance de la invención.

10 Todas las referencias, patentes emitidas y solicitudes de patente citadas en el cuerpo de la presente memoria descriptiva se incorporan por la presente a modo de referencia en su totalidad, a todos los efectos.

TABLAS

Tabla 1		
SEQ ID NO:	Nombre	Listado de cebadores para las construcciones de genes de fusión que expresan Rnasa-Dnasa-Ig Secuencia
-	-	<u>Cebadores humanos:</u>
30	mahlgG1CH2M	tgccaccgtgccagcacctgaactcctgggtggatcgtcagctctcc
31	hulgG1-H1	agatctcgagcccaaatctctgacaaaactcacacatgccaccgtgt
32	hlgG1-5scc	gaagatctcgagcccaaatctctgacaaaactcacacatgt
33	hlgG1SSSH	gtagatctcgagcccaaatctctgacaaaactcacacatct
34	mahlgG1S	tctagattatcattttaccgggagacagagagaggctcttctgcgtgtag tg
35	P331S	aaggctccaacaaagccctcccagcctccatcgagaaaacaatctcc
36	P331AS	gtttctcgatggaggctgggaggcttggaggacc
37	5'hrnasa	AAG CTT GCC ACC ATG GCT CTG GAG AAG TCT CTT GTC CGG CTC C
38	3'hrnasabx	ctcgagatctgtagagctcccacagaagcatcaaagtgg
39	5'hrnasaedad	accggaaggaatcccgggccaagaaattcc
40	3'hrNasaRV	gatatccctccctgggcaaggaatcccgggccaagaaattccag
41	3'hrNasa-parada	gtttctagattattaggtagatcctccacagaagcatcaaagtg
42	hdnasa1L3-5NL	GGT AAG CTT GCC ACC ATG TCA CGG GAG CTG GCC CCA CTG CTG CTT
43	hdnasa1L3-3bx	CTC GAG ATC TGA GGA GCG TTT GCT CTT TGT TTT CTT CCT TAG
44	hDNasa1L3-5edad	accggtatgaggatctgctcctcaacgtcaggctccttgg
45	5'hDNasa1-edad	GTT ACC GGT CTG AAG ATC GCA GCC TTC AAC ATC CAG
46	5'hDNasa1-bx	GTT CTC GAG ATC TTT CAG CAT CAC CTC CAC TGG ATA GTG
47	3'hDNasa1-RV	GTT GAT ATC CTG AAG ATC GCA GCC TTC AAC ATC CAG
48	3'hDNasa1-terminación	GTT TCT AGA TTA TCA CTT CAG CAT CAC CTC CAC TGG ATA GTG
49	hDNasa1 s105-114	GAT GGC TGC GAG CCC TGC AGG AAC GAC ACC TTC AAC CGA GAG CCA TTC ATT GTC AGG TTC
50	hDNasa1-as114-105	GAA CCT GAC AAT GAA TGG CTC TCG GTT GAA GGT GTC GTT CCT GCA GGG CTC GCA GCC ATC
51	hDNasa1-as114	GGA GAA GAA CCT GAC AAT GAA TGG CTC TCG GTT GAA GGT
52	hDNasa1-s114	ACC TTC AAC CGA GAG CCA TTC ATT GTC AGG TTC TTC TCC
53	hTrex1-5'edad	accggtatgggcccctggagctcgcagacagggcag
54	hTrex1-3'bx	ctcgagatcttggctctagcagaggctgtgacc
55	hTrex1 -5' AX	accggtctcgagatgggcccctggagctcgcagacagg
56	hTrex1-3'xhon.º2	ctcgagtttggctctagcagaggctgtgacc
		<u>Cebadores murinos:</u>

ES 2 702 053 T3

Tabla 1		
SEQ ID NO:	Nombre	Listado de cebadores para las construcciones de genes de fusión que expresan Rnasa-Dnasa-Ig Secuencia
57	mTrex1-5'edad	accggtatgggctcacagaccctgccccatggtcaca
58	mTrex1-3'bx	ctcgagatctgtgttccagtggtagccggagtgccgtacatg
59	mdnasa1L3-5NL	GTT AAG CTT GCC ACC ATG TCC CTG CAC CCA GCT TCC CCA CGC CTG
60	mdnasa1L3-3bx	CTC GAG ATC TGA GGA GCG ATT GCC TTT TTT TCT CTT TTT GAG AG
61	mrrib1-NL	gTT AA _g CTT gCC ACC AT _g ggT CT _g gAg AA _g TCC CTC ATT CT _g
62	mrrib3NH2	ggC TC _g AgC ACA gTA gCA TCA AA _g tGG ACT ggT AC _g TA _g g
63	mulgG2aCH2	cctccatgcaa _{atg} cccagcaccta _{ac} ctcttg _{gg} tggatcatccg _{tc} tcatcttcc
64	mlgG2a-5	agatctcgagcccagaggtcccaca _{at} caagccctctcctccatgcaa _a tacc
65	mlgG2a-5scc	gaagatctcgagcccagaggtcccaca _{at} caagccctctcctcca
66	mulgG2aSSSH	atcaagccctctcctccatc _{aa} tccccagcac _{ta} ac
67	mlgG2aKP5	agtggcaaggagttc _{aa} atgctcgg _t caagaagaa _{ag} acctcccagc _g ccatcgag
68	mlgG2aKP3	ggttctctcgatggacgctgggaggtctttg _{tt} gttgaccgagcattt _g aactcc
69	mlgG2a3S	gtttctagattatcattacc _{cg} gagtcgagagaagctcttagct _g
		Otros cebadores para mutaciones de cola diferentes y genes de fusión multiespecíficos:
70	hlgG1-3ns-ns	gctagctccgctgactttacc _{cg} gagacagagag _g
71	K322S	gactggctgaatggcaaggagtacaagtgctcgg _t ctcca _{aa} aaagccc tc
72	K322AS	gagggctttg _{tt} ggagaccgagcacttg _{ta} agacttgccattcagcca tc
73	hlgG1N297S	ccg _{gg} gaggagcag _t acagcagcag _t accgtg _g tcagc _g tc
74	hlgG1N297S3	gacgctgaccacacggtacgtgctg _t actgctcctccc _g gg
75	mlgG2aNS	gatctctagattacc _{cg} gagtcgagagaagctcttagct _g
76	mlgG2a3ns-sal	gatctccggagtcgactttacc _{cg} gagtcgagagaagctcttag
77	mlgG2N297S5	caca _{aa} cccatagagaggattacagcag _t actctcc _{gg} gtg _{tc}
78	mlgG2N297S3	gaccacc _{cg} gagag _t actgctg _{ta} atcctctctatgg _{tt} gag
79		
80	g4s4clnk3	GAT ATC ACC GGT AGA ACC ACC TCC ACC ACT CCC ACC TCC TCC AGT GCC TCC
81	g4s4clnk5	GTC GAC TCC GGA GGA GGT GGC TCA GGT GGT GGA GG AGT GGA GGA GGT GG
82	Nlnkgly5	aaagtcgacggagctagcagccc _{cg} tgaacgtgagcagccc _{ag} cgtg
83	Nlnkgly3	cccatgatctctgacgctggg _g ctgctc
84	hdnasaedad	ACC GGT ATG AGG ATC TGC TCC TTC AAC GTC AGG TCC TTT GG
85	hdnasa1L3-3S	AGA TCT TTA TCA GGA GCG TTT GCT CTT TGT TTT CTT CCT TAG
86	mdnasa1L3-3S	TCT AGA TTA TCA GGA GCG ATT GCC TTT TTT TCT CTT TTT GAG AG
87	mdnasa1L3- edad	ACC GGT CTA AGG CTC TGC TCC TTC AAT GTG AGG TC TTT GGA
88	mrrib-L5'	gAT ACC ACC ggT Agg gAA TCT gCA gCA CA _g AA _g TTT CA _g
89	mrrib5X	AAA TCT AgA CCT CAA CCA ggT Agg gAA TCT gCA gCA CA _g AA _g TTT CA _g
90	mrrib3X	TCT AgA CTA TCA CAC AgT AgC ATC AAA gT _g gAC Tg _g

ES 2 702 053 T3

Tabla 1		
SEQ ID NO:	Nombre	Listado de cebadores para las construcciones de genes de fusión que expresan Rnasa-Dnasa-Ig Secuencia
91	hRNasaG88D-S	agactgccgcctgacaaacgactccaggtaccc
92	hRNasaG88D-AS	gggtacctggagtcggttgcaggcggcagtct
93	g4s5-5-1	GGC TCA GGT GGT GGA GGA TCT GGA GGA GGT GGC TCA GGT GGT GGA GGA TCT G
94	g4s5-2s	GTT AGA TCT CTC CGG AGG AGG TGG CTC AGG TGG TGG AGG ATC TGG A
95	g4s5-asxho	CTC GAG ACT CCC ACC TCC TCC AGA TCC TCC ACC ACC TGA GCC ACC T
96	g4s4-5'	AAA GAT CTC TCC GGA GGA GGT GGC TCA GGT GGT GGA GGA TCT GGA GGA GG
97	g4s4-3'	CTC GAG ACC GGT AGA ACC ACC TCC ACC ACT CCC ACC TCC TCC AGA TCC TC
98	g4s5-5	GTT AGA TCT CTC CGG AGG AGG TGG CTC A
99	g4s5-3	ACC GGT CTC GAG ACT CCC ACC TCC TCC AGA TC

ES 2 702 053 T3

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
100	g4s4lnk	agatctctccggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtgggag tgggtggaggtggttctaccggtctcgag
101	G4S5-1	agatctctccggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtggctc aggtggtggaggatctggaggaggtgggagtaccggtctcgag
102	G4S5-2	agatctctccggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtggctc aggtggtggaggatctggaggaggtgggagtctcgag
103	3' hRNasa G88D	gtcgacggagctagcagccccgtgaacgtgagcagccccagcgtgcaggatc ccttccctgggcaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcagcatatggac tcagacagttccccagcagcagctccacctactgtaaccaaagtatgaggcgc cggaatatgacacagggcgggtgcaaaccagtgaacacctttgtgcacgagccc ctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgcaagaacggg cagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagactgccgctg acaaacgactccaggtaccccaactgtgcataccggaccagcccgaaggagaga cacatcattgtggcctgtgaagggagcccatatgtgccagtcacctttgatgct tctgtggaggactctacctaataatctaga
104	hDNasal- 3' - G105R;A1 14F	gatatcctgaagatcgcagccttcaacatccagacatttggggagaccaagatg tccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctgagccgctatgacatc gccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgccgtggggaagctgctg gacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactacgtggtcagtgagcca ctgggacggaacagctataaggagcgtacctgttcgtgtacaggcctgaccag gtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgcgagccctgcaggaac gacaccttcaaccgagagccattcattgtcaggttcttctcccggttcacagag gtcagggagtttgccattggttcccctgcatgcccggccccggggagcagtagcc gagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaagagaaatggggcttg gaggacgtcatgttgatgggagcacttcaatgcccggctgcagctatgtgagacc tcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccaccttccagtggtgatc cccagacgcgtgacaccaagctacacccacgcactgtgcctatgacaggatc gtggttgcaggatgctgctccgagggcgcctgtgttcccagactcgctcttccc tttaacttccaggctgctatggcctgagtgaccaactggcccaagccatcagt gaccactatccagtgagggtgatgctgaagtgataatctaga
105	hDNasal- 3' - TN	gatatcctgaagatcgcagccttcaacatccagacatttggggagaccaagatg tccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctgagccgctatgacatc gccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgccgtggggaagctgctg gacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactacgtggtcagtgagcca ctgggacggaacagctataaggagcgtacctgttcgtgtacaggcctgaccag gtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgcgagccctgcgggaac gacaccttcaaccgagagccagccattgtcaggttcttctcccggttcacagag gtcagggagtttgccattggttcccctgcatgcccggccccggggagcagtagcc

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
		gagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaagagaaaatggggcttg gaggacgtcatggtgatggggcacttcaatgcgggctgcagctatgtgagaccc tcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccaccttccagtggtgatc cccgacagcgctgacaccacagctacacccaagcactgtgacctatgacaggatc gtggttgcaggatgctgctccgaggcgcggttgttcccagactcggtcttccc tttaacttccaggtgcctatggcctgagtgaccaactggcccaagccatcagt gaccactatccagtgagggtgatgctgaaatgataatctaga
106	hDNasal-3' A114F	gataacctgaagatcgcagccttcaacatccagacatttggggagaccaagatg tccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctgagccgctatgacatc gccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgccgtggggaagctgctg gacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactacgtggtcagtgagcca ctgggacggaacagctataaggagcgtacctggttcgtgtacaggcctgaccag gtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgcgagccctgcgggaac gacacctcaaccgagagccattcattgtcaggttcttctcccggttcacagag gtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcccggccggggacgcagtagcc gagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaagagaaaatggggctta gaggacgtcatggtgatggggcacttcaatgcgggctgcagctatgtgagaccc tcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccaccttccagtggtgatc cccgacagcgctgacaccacagctacacccaagcactgtgacctatgacaggatc gtggttgcaggatgctgctccgaggcgcggttgttcccagactcggtcttccc tttaacttccaggtgcctatggcctgagtgaccaactggcccaagccatcagt gaccactatccagtgagggtgatgctgaaatgataatctaga
107	hDNasal-5' - G105R; A114F	accggtctgaagatcgcagccttcaacatccagacatttggggagaccaagatg tccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctgagccgctatgacatc gccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgccgtggggaagctgctg gacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactacgtggtcagtgagcca ctgggacggaacagctataaggagcgtacctggttcgtgtacaggcctgaccag gtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgcgagccctgcaggaac gacacctcaaccgagagccattcattgtcaggttcttctcccggttcacagag gtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcccggccggggacgcagtagcc gagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaagagaaaatggggcttg gaggacgtcatggtgatggggcacttcaatgcgggctgcagctatgtgagaccc tcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccaccttccagtggtgatc cccgacagcgctgacaccacagctacacccaagcactgtgacctatgacaggatc gtggttgcaggatgctgctccgaggcgcggttgttcccagactcggtcttccc tttaacttccaggtgcctatggcctgagtgaccaactggcccaagccatcagt gaccactatccagtgagggtgatgctgaaagatctcgag
108	hDNasal-5' - TN	accggtctgaagatcgcagccttcaacatccagacatttggggagaccaagatg tccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctgagccgctatgacatc gccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgccgtggggaagctgctg gacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactacgtggtcagtgagcca ctgggacggaacagctataaggagcgtacctggttcgtgtacaggcctgaccag gtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgcgagccctgcgggaac gacacctcaaccgagagccagccattgtcaggttcttctcccggttcacagag gtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcccggccggggacgcagtagcc gagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaagagaaaatggggcttg gaggacgtcatggtgatggggcacttcaatgcgggctgcagctatgtgagaccc tcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccaccttccagtggtgatc cccgacagcgctgacaccacagctacacccaagcactgtgacctatgacaggatc gtggttgcaggatgctgctccgaggcgcggttgttcccagactcggtcttccc tttaacttccaggtgcctatggcctgagtgaccaactggcccaagccatcagt gaccactatccagtgagggtgatgctgaaagatctcgag
109	hDNasal-5' - A114F	accggtctgaagatcgcagccttcaacatccagacatttggggagaccaagatg tccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctgagccgctatgacatc gccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgccgtggggaagctgctg gacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactacgtggtcagtgagcca ctgggacggaacagctataaggagcgtacctggttcgtgtacaggcctgaccag gtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgcgagccctgcgggaac gacacctcaaccgagagccagccattgtcaggttcttctcccggttcacagag gtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcccggccggggacgcagtagcc gagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaagagaaaatggggcttg gaggacgtcatggtgatggggcacttcaatgcgggctgcagctatgtgagaccc tcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccaccttccagtggtgatc cccgacagcgctgacaccacagctacacccaagcactgtgacctatgacaggatc gtggttgcaggatgctgctccgaggcgcggttgttcccagactcggtcttccc tttaacttccaggtgcctatggcctgagtgaccaactggcccaagccatcagt gaccactatccagtgagggtgatgctgaaagatctcgag

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
		gtcagggagtttgccattggtcccctgcatgcgggccccgggggacgcagtagcc gagatcgacgctctctatgacgctctacctggatgtccaagagaaatggggctta gaggacgtcatggtgatgggcgacttcaatgcgggctgcagctatgtgagaccc tcccagtggtcatccatccgctgtggacaagccccaccttccagtggtgatc cccgacagcgtgacaccacagctacacccacgcactgtgocctatgacaggatc gtggttgcagggatgctgctccgagggcgctgtgtcccagactcggctctccc ttaacttccaggtgctatggcctgagtgaccaactggccccagccatcagt gaccactatccagtgagggtgatgctgaaagatctcgag
110	hIgG1TN	agatctcgagcccaaatctctgacaaaactcacacatgtccaccgtgccagc acctgaactcctgggggacccgtcagctctcctcttccccccaaaaccaagga caccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgctggtggtggacgtgag ccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggagtgca taatgccaagacaaagccgaggaggagcagtaaacagcagctaccgtgtggt cagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagt caaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaagc caaagggcagccccgagaaccaagggtgtacacctgccccctcccggatga gctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaggctctatcccag cgacatcgctggagtgaggagcaatgggcagccggagaaacactacaagac cacgctcccgtgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcac cgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtctctctcatgctccgtgatgca tgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctctctgctccgggtaa atgataatctaga
111	hDNasa1+ VK3LP	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttctcctcctgctactc tggctcccagataccacggctctgaagatcgcagccttcaacatccagacattt ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctg agccgctatgacatcgccctggtccaggaggctcagagacagccacctgactgcc gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgtacctgttcgtg tacaggcctgaccaggtgctcgcggtggacagctactactacgatgatggctgc gagccctgcggaacgacaccttcaaccgagagccagccattgtcaggttcttc tcccgttccagaggtcagggagtttgccattgtcccctgcatgcgggccccg ggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggtatccaa gagaaatggggcttggaggacgtcatggtgatgggcgacttcaatgcgggctgc agctatgtgagacctcccagtggtcatccatccgctgtggacaagccccacc tccagtggtgatcccagacagcgtgacaccacagctacaccacgcactgt gcctatgacaggatcgtggttgcagggatgctgctccgagggcgctgtgtccc gactcggctcttccccttaacttccaggtgctatggcctgagtgaccaactg gccccagccatcagtgaccactatccagtgagggtgatgctgaagtga
112	hDNasa1L 3	atgtcacgggagctggccccactgctgcttctcctcctctccatccacagcgc ctggccatgaggatcctccttcaacgtcaggtccttggggaaagcaagcag gaagacaagaatgccatggatgtcattgtgaaggtcatcaaagcgtgtgacatc atactcgtgatggaaatcaaggacagcaacaacaggatctgcccatactgatg gagaagctgaacagaaatcaaggagaggcataacatacaactatgtgatagc tctcggcttggagaacacatataaagaacaatatgccttctctacaaggaa aagctggtgctctgtgaagaggagttatcactaccatgactatcaggatggagac gcagatgtgtttccagggagcccttctggtctggttccaatctccccacact gctgtcaagacttctgattatccccctgcacaccaccccagagacatccgtt aaggagatcgatgagttggttgaggtctacacggacgtgaaacaccgctggaag gcggaatattcatttcatgggtgacttcaatgcccggctgcagctacgtccc aagaaggcctggaagaacatccgcttgaggactgaccccaggttctgttggctg atcggggaccaagaggacaccacggtgagaagagcaccacactgtgcatatgac aggattgtgcttagaggacaagaaatcgtcagttctgttgttcccaggtcaaac agtgttttgacttccagaaagcttacaagctgactgaagaggagccctggat gtcagcgaccacttccagttgaatttaactacagcttccagggccttccacc aacagcaaaaaatctgtcactctaaggaagaaaacaagagcaaacgctcctag atgggtctggagaagtctctgtccggctccttctgcttgtcctgatactgctg gtgctgggctgggtccagccttcccgggcaaggaatcccgggccaagaaatcc cagcggcagcatatggactcagacagttccccacagcagctcccactactgt aaccaaatgatgaggcgccggaatatgacacagggggcgggtgcaaacagtgaa
113	ribonucleasa pancreática	atgggtctggagaagtctctgtccggctccttctgcttgtcctgatactgctg gtgctgggctgggtccagccttcccgggcaaggaatcccgggccaagaaatcc cagcggcagcatatggactcagacagttccccacagcagctcccactactgt aaccaaatgatgaggcgccggaatatgacacagggggcgggtgcaaacagtgaa

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
	humana	accttctgtgcacgagccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgcaagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagactgccgctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccggaccagcccgaaggagagacacatcattgtggcctgtgaaggagcccataatgtgccagtcactttgatgctactgtgtag
114	huVK3LP+mrib1+mI gG2A-C-2S	gttaagcttggcaccatggaaaccccagcgcagcttctcttctctctctactctggctcccagataccacoggtagggaaatctgcagcacagaagtccagcggcagcacatggatccagatggttctccatcaacagccccactactgcaaccaaagtatgaaacgcccggatgatgacaaatgggtcatgcaagcccgtgaacacctctgtgcatgagcccttggcagatgtccagggcctctgctcccaggaaaatgtcacctgcagaacaggaagagcaactgctacaagagcagctctgcctgacacatcactgactgcccactgaagggaactccaagtatcccaactgtgactacaagaccactcaataccagaagcacatcattgtggcctgtgaagggaaccccactcagtagccactcattgatgctactgtgctcgagcccagaggtctcacaatcaagccctctctccaatgcaaatgcccagcacctaacctcttgggtggatcatccgtcttcatcttccctccaaagatcaaggatgtactcatgatctccctgagccccatggtcacatgtgtgtggtggatgtgagcggagatgacccagacgtccagatcagctggtttgtgaacacgtggaagtacacacagctcagacacaaacccatagagaggattacaacagtactctccgggtggtcagtgccctccccatccagcaccaggactggatgagtggaaggagtcaaatgctcggtaacaacaaagacctcccagcgtccatcgagagaacctctcaaaacccagagggccagtaagagctccacaggtatgtcttgcctccaccagcagaagagatgactaagaaagagtccagctctgacctgcatgatcacaaggcttcttacctgccgaaattgctgtggactggaccagcaatgggcgtacagagcaaaactacaagaacacccgcaacagtcctggactctgatggttcttacttcatgtacagcaagctcagagtacaaaagagcacttgggaaagaggagtcttttcgccctgctcagtggtccacaggggtctgcacaatcaccttaccgactaagagcttctctcggactccgggtaaatgataatctagaa
115	huVK3LP-hRNasaTN -hIgGTN-NLG- hDNAsa1-105-114	aaagcttgcgcgatggaaaaccccagcgcagcttctcttctctctctactctggtctcccagataccacoggtgaaggaaatcccgggccaagaaatccagcggcagcatatggactcagacagttccccccagcagcagctccacctactgtaaccaaagtatgaggcgcgggaatgatgacacagggggcgggtgcaaaccagtgaaacaccttctgtgcacgagccccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtaacctgcaagAACGGGCAGGGCAACTGCTACAAGAGCAACTCCAGCATGCACATCACAGACTGCGCTGACAAACGGCTCCAGGTACCCCAACTGTGCATACCGGACCAGCCCGAAGGAGAGACACATCATTGTGGCCTGTGAAGGGAGCCCATATGTCCAGTCCACTTGGTCTCTGTGGAGGACTCTACAGATCTCGAGCCAACTCTCTGACAAAACCTCACACATGTCCACCGTGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCGGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCTCTCACCGTCTGACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTCTATCCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCAGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGTCTTCTTCTCTACAGCAAGTCCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAGGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGGTCTGCACAACCACTACACGCGAAGAGCCTCTCTGTCTCCGGTAAAGTCGACGGTGTAGCAGCCATGTGAATGTGAGCAGCCCTAGCGTGCAGGATATCCTGAAGATCGCAGCCTCAACATCCAGACATTTGGGGAGACCAAGATGTCCAATGCCACCTCGTCAGCTACATTGTGCAGATCTGAGCCGCTATGACATCGCCCTGGTCCAGGAGGTGAGAGACGCCACCTGACTGCCGTGGGAAAGTGTCTGGACAACCTCAATCAGGATGCACAGACACCTATCACACGTGGTCAAGTGCAGCCACTGGGACGGACAGCTATAAGGAGCGCTACCTGTTGTGTACAGGCTGACCAGGTGTCTGCGGTGGACAGCTACTACTACGATGATGGCTGCGAGCCCTGCGGGAACGACACCTCAACCGAGAGCCAGCCATTGTCAAGTTCTCTCCCGGTTCAAGAGGTCAGGGAGTTTGCCATTGTTCCCTGCAATGCGGCCCGGGGGACGCGAGTAGCCGAGATCGACGCTCTCTATGACGCTCACTGGATGTCGAAGAAAATGGGGCTCGGAGGACGTCATGTTGATGGGCGACTCAATGCGGGC

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
		tgcagctatgtgagaccctcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagcccc accttccagtggtgatccccgacagcgtgacaccacagctacacccacgcac tgtgctatgacaggatcgtggttgacgggatgctgctccgagggcgcgttgtt cccgactcggctcttccctttaacttccagctgctatggcctgagtgaccaa ctggccaagccatcagtgaccactatccagtgagggtgatgctgaagtgataa tctaga
116	huVK3LP- hRNasaTN -hIgGTN- NLG- hDNasa1- 114F	aagcttgccgccatggaacccccagcgcagcttctcttctctctgctactctgg ctcccagataccaccgtaaggaatccccggccaagaaattccagcggcagcat atggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgtaaccaaattgatg aggcgcgggaatatacacagggggcgtgcaaaccagtgaaacaccttgtgac gagccccctggtagatgtccagaatgtctgttccaggaaaaggtcacctgcaag aacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagactgc cgctgacaaaacggctccaggtacccccactgtgcataccggaccagcccgaag gagagacacatcattgtggcctgtgaaggagcccatatgtgccagttccactt gatgcttctgtggaggactctacagatctcgagcccaaatctcttgacaaaact cacacatgtccaccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcagttctc ctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtc acatgctggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactgg tacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcag tacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg ctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccc atcgagaaaaccatctccaagccaaaggcagccccgagaaccacaggtgtac accctgcccccatccccggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgc ctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgaggagcaatggg cagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcc ttcttctctacagcaagctcacctggaagagcaggtggcagcaggggaac gtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcacaaccactacacgcagaag agcctctctctgtctccggtaagtcgacgggtgtagcagcctatgtaattgatg agcagccctagcgtgcaggatctcctgaagatcgagccttcaacatccagaca tttggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatc ctgagccgctatgacatcgccctggtccaggaggtcagagacagccacctgact gcccgtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcac tacgtggtcagtgagccactgggacggaaacagctataaaggagcgtacctgttc gtgtacagccctgaccaggtgtctgcggtggacagctactactcagatcagttgc tgcgagccctgcccgaacgacaccttcaaccgagagccattcatgtcaggttct ttctcccgggtcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcccgc ccgggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtc caagagaaatgggcttagaggacgtcatgttgatggggcagcttcaatgcccggc tgcagctatgtgagaccctcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagcccc accttccagtggtgatccccgacagcgtgacaccacagctacaccccagcac tgtgctatgacaggatcgtggttgacgggatgctgctccgagggcgcgttgtt cccgactcggctcttccctttaacttccagctgctatggcctgagtgaccaa ctggccaagccatcagtgaccactatccagtgagggtgatgctgaagtgataa tctaga
117	huVK3LP- hRNasaTN -hIgGTN- NLG- hDNasa1-	aagcttgccgccatggaacccccagcgcagcttctcttctctctgctactctgg ctcccagataccaccgtaaggaatccccggccaagaaattccagcggcagcat atggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgtaaccaaattgatg aggcgcgggaatatacacagggggcgtgcaaaccagtgaaacaccttgtgac gagccccctggtagatgtccagaatgtctgttccaggaaaaggtcacctgcaag aacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagactgc cgctgacaaaacggctccaggtacccccactgtgcataccggaccagcccgaag gagagacacatcattgtggcctgtgaaggagcccatatgtgcccagttccactt gatgcttctgtggaggactctacagatctcgagcccaaatctcttgacaaaact cacacatgtccaccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcagttctc ctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtc acatgctggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactgg tacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcag tacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg ctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccc

ES 2 702 053 T3

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
		atcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtac accctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgc ctgggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatggg cagccggagaacaactacaagaccacgctcccgtgctggactccgacggctcc ttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaac gtcttctcatgctccgtgatgcatgagggctctgcacaaccactacacgcagaag agcctctctctgtctccgggtaaagtgcagcgtgctagcagccatgtgaatgtg agcagccctagcgtgcaggatctcctgaagatcgcagccttcaacatccagaca tttggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatc ctgagccgctatgacatcgccctgggtccaggaggtcagagacagccacctgact gccgtgggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcac tacgtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgcctacctgttc gtgtacaggcctgaccaggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggc tgcgagccctgcccgaacgacaccttcaaccgagagccagccattgtcaggttc ttctcccgttcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgcatgccc ccgggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtc caagagaaatggggcttggaggacgtcatgtgatggcgacttcaatgcccggc tgcagctatgtgagaccctcccagtggtcatccatccgctgtggacaagcccc acctcccagtggtgatcccgcagcgcgtgacaccacagctacaccacgcac tgtgctatgacaggatcgtgggttcagggatgctgctccgaggcgcctgtgt cccgactcggctcttccctttaacttccaggetgctatggcctgagtgaccaa ctggcccaagccatcagtgaccactatccagtgagggtgatgctgaaatgataa tctaga
118	hVK3LP- hDNasal1 (TN) - hIgG1TN	gttaagcttgccaccatggaacccccagcgcagcttctcttctcctcctgctactc tggtcccagataaccaccgggtctgaagatcgcagccttcaacatccagacattt ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctg agccgctatgacatcgccctgggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgcctacctgttcgtg tacaggcctgaccaggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgc gagccctgcccgaacgacaccttcaaccgagagccagccattgtcaggttcttc tcccgttcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcccggcccg ggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaaatggggcttggaggacgtcatgttgatggcgacttcaatgcccggctgc agctatgtgagaccctcccagtggtcatccatccgctgtggacaagccccacc ttccagtggtgatcccgcagcgcgtgacaccacagctacaccacgcactgt gcctatgacaggatcgtgggttcagggatgctgctccgaggcgcctgtgtccc gactcggctcttccctttaacttccaggetgctatggcctgagtgaccaaactg gccaaagccatcagtgaccactatccagtgagggtgatgctgaaagatctcgag cccaaactctctgacaaaactcacacatgtccaccgtgccagcactgaactc ctggggggaccgtcagctcttctcttccccccaaaacccaaggacacctcatg atctcccggacccctgaggtcacatgctgggtgggtggacgtgagccacgaagac cctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaag acaaagccgcccggaggagcagtaaacagcagctaccgtgtggtcagcgtcctc accgtcctgcaccaggactggctgaaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctcc aaciaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcag ccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcccgggatgagctgaccaag aaccaggtcagcctgacctgctgggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgcc gtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctccc gtgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcaccgtggacaag agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctg cacaaccactacacgcagaagagcctctctctgtctccgggtaaatgataatct aga
119	hVK3LP- hDNasal1- A114F- hIgG1TN	gttaagcttgccaccatggaacccccagcgcagcttctcttctcctcctgctactc tggtcccagataaccaccgggtctgaagatcgcagccttcaacatccagacattt ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctg agccgctatgacatcgccctgggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgcctacctgttcgtg accgtcctgcaccaggactggctgaaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctcc aaciaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcag ccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcccgggatgagctgaccaag aaccaggtcagcctgacctgctgggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgcc gtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctccc gtgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcaccgtggacaag agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctg cacaaccactacacgcagaagagcctctctctgtctccgggtaaatgataatct aga

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
		tacaggcctgaccaggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgc gagccctgcggaacgacaccttcaaccgagagccattcatgtcaggttcttc tcccggttcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcgccccg gggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaaatggggcttagaggacgtcatgttgatggggcacttcaatgcgggctgc agctatgtgagaccctcccagtggtcatccatccgctgtggacaagccccacc ttccagtggtgatccccgacagcgtgacaccacagctacaccacgcactgt gcctatgacaggatcgtggttgaggatgctgctccgaggcgcggtgttccc gactcggctcttccctttaaacttccaggctgcctatggcctgagtgaccaactg gcccagccatcagtgaccactatccagtgagggtgatgctgaaagatctcgag cccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgccagcacctgaaactc ctgggggacogtcagctcttctcttccccccaaaaccgaagacacctcatg atctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccagaagac cctgaggtcaagtccaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaa gacaaagccgcgaggaggacagtaaacagcagctaccgtgtggtcagcgtctc accgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctcc aacaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcag ccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatccccggatgagctgaccaag aaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgcc gtggagtgggagagcaatggggcagccggagaacaactacaagaccacgctccc gtgctggaactccgacggtcttcttctctctacagcaagctcaccgtggacaag agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctcogtgatgcatgaggtctg cacaaccactacgcagaagagcctctctctgtctccgggtaaatgataatct aga
120	hVK3LP- hDNasa1- G105R;A1 14F- (G4S)4- hIgG1TN	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttctctctgctactc tggctcccagataccaccggtctgaagatcgcagccttcaacatccagacat ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctg agccgctatgacatgccttgggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgtacctgttcgtg tacaggcctgaccaggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgc gagccctgcaggaacgacaccttcaaccgagagccattcatgtcaggttcttc tcccggttcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgcatcggccccg gggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaaatggggcttgaggacgtcatgttgatggggcacttcaatgcgggctgc agctatgtgagaccctcccagtggtcatccatccgctgtggacaagccccacc ttccagtggtgatccccgacagcgtgacaccacagctacaccacgcactgt gcctatgacaggatcgtggttgaggatgctgctccgaggcgcggtgttccc gactcggctcttccctttaaacttccaggctgcctatggcctgagtgaccaactg gcccagccatcagtgaccactatccagtgagggtgatgctgaaagatctctcc ggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtgggagtggtggaggt ggttctaccggtctcgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccg tgcccagcacctgaaactcctggggggaccgtcagctcttctcttccccccaaa cccaaggacacctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtg gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtg gaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggaggacagtaaacagcagctac cgtgtggtcagcgtctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag tacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatc tccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatcc cgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaggcttc tatcccagcgacatcgccgtggagtgaggagcaatggggcagccggagaacaac tacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggtccttcttctctacagc aagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctcc gtgatgcatgaggtctgcacaaccactacgcagaagagcctctctctgtct ccgggtaaatgataatctaga
121	hVK3LP- hDNasa1- G105R;A1 14F-	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttctctctgctactc tggctcccagataccaccggtctgaagatcgcagccttcaacatccagacat ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctg agccgctatgacatgccttgggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
	(G4S) 5-1-hIgG1TN	gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgtacctgttcgtg tacaggcctgaccagggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgc gagccctgcaggaacgacacctcaaccgagagccattcattgtcaggttcttc tcccggttcacagagggtcaggaggtttgccattgttcccctgcatgcccggccc gggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaaatggggcttggaggacgtcatgttgatgggagcactcaatgcccggctgc agctatgtgagacctcccagtggtcatccatccgctgtggacaagccccacc ttccagtggtgatccccgacagcgtgacaccaagctacacccacgcactgt gcctatgacaggatcgtggttgcaggatgctgctccgaggcggcgttgttccc gactcggctcttccccttaacttccaggctgcctatggcctgagtgaaccaactg gcccagccatcagtgaccactatccagtgagggtgatgctgaaagatctctcc ggaggaggtggctcagggtggtggaggatctggaggaggtggctcagggtggtgga ggatctggaggaggtgggagtaccggtctcgagcccaaactctctgacaaaact cacacatgtccaccgtgccagcacctgaactcctggggggaccgtcagctctc ctcttcccccaaaaacccaaggacacctcatgatctcccggacccctgagggtc acatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagtcaactgg tacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccggggaggagcag tacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacctcctgcaccaggactgg ctgaatggcaaggagtacaagtgaaggctctccaacaaagccctcccagcccc atcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtac accctgcccccatcccggatgagctgaccaagaaccagggtcagcctgacctgc ctggtcaaaaggcttctatcccagcagacatcgccgtggagtgaggagcaatggg cagccggagaaactacaagaccagcctcccgtgctggactccgacggctcc ttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaac gtcttctcagctcctgtagcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaag agcctctctctgctccgggtaaatgataatctaga
122	hVK3LP-hDNAa1-G105R;A114F-(G4S) 5-2-hIgG1-TN	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttctctctgctactc tggctcccagataaccaccggtctgaagatcgcagccttcaacatccagacattt ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctg agccgctatgacatcgccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgtacctgttcgtg tacaggcctgaccagggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgc gagccctgcaggaacgacacctcaaccgagagccattcattgtcaggttcttc tcccggttcacagagggtcaggaggtttgccattgttcccctgcatgcccggccc gggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaaatggggcttggaggacgtcatgttgatgggagcactcaatgcccggctgc agctatgtgagacctcccagtggtcatccatccgctgtggacaagccccacc ttccagtggtgatccccgacagcgtgacaccaagctacacccacgcactgt gcctatgacaggatcgtggttgcaggatgctgctccgaggcggcgttgttccc gactcggctcttccccttaacttccaggctgcctatggcctgagtgaaccaactg gcccagccatcagtgaccactatccagtgagggtgatgctgaaagatctctcc ggaggaggtggctcagggtggtggaggatctggaggaggtggctcagggtggtgga ggatctggaggaggtgggagtctcgagcccaaactctctgacaaaactcacaca tgtccaccgtgccagcacctgaactcctggggggaccgtcagctcttctcttc cccccaaaaacccaaggacacctcatgatctcccggacccctgagggtcacatgc gtggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagtcaactggtacgtg gacggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccggggaggagcagtagacaac agcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacctcctgcaccaggactggctgaat ggcaaggagtacaagtgaaggctctccaacaaagccctcccagccccatcgag aaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctg ccccatcccggatgagctgaccaagaaccagggtcagcctgacctgctggtc aaaggctctatcccagcagacatcgccgtggagtgaggagcaaatgggagcgg gagaacaactacaagaccagcctcccgtgctggactccgagcgtcctctctc ctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttc tcatgctcctgtagcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctc tctctgctcgggtaaatgataatctaga
123	hVK3LP-	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttctctctgctactc

TABLA 2

SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
	hDNasa1-G105R;A114F-hIgG1TN	<p> tggctcccagataaccaccggctctgaagatcgcagccttcaacatccagacattt ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctg agccgctatgacatcgccctgggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagttagccactgggacggaacagctataaggagcgtacctgttcgtg tacaggcctgaccaggtgtctgcgggtggacagctactactacgatgatggctgc gagcctgcaggaacgacacctcaaccgagagccattcattgtcaggttcttc tcccggttcacagaggtcagggagtgtgccattgttccctgcatgggccccg ggggacgcagtagccagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaatggggcttggaggacgtcatgttgatggggacttcaatgcccggctgc agctatgtgagacctcccagtggtcatccatccgctgtggacaagccccacc ttccagtggtgatccccgacagcgtgacaccacagctacaccacagcactgt gcctatgacaggatcgtggttgcagggatgctgctccgaggcgcgtgttccc gactcggctcttcccttcaactccagcgtgcctatggcctgagtgaccaactg gcccagccatcagtgaccactatccagtgagggtgatgctgaaagatctcgag cccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgccagcaccctgaactc ctggggggaccgtcagctcttctcttccccccaaaacccaaggacacctcatg atctcccggaccctgaggtcacatgctggtggtgggacgtgagccacgaagac cctgaggtcaagtcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaag acaaagccgcccggaggcagtagacaacagcagctaccgtgtggtcagcgtctc accgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctcc acaaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcag ccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatccccggatgagctgaccaag aaccaggtcagcctgacctgctggtcacaaggcttctatccccagcgacatcgcc gtggagtgggagagcaatgggcagccggagaaactacaagaccagcctccc gtgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcaccgtggacaag agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcagaggtctg cacaaccactacgcgagaagagcctctctctgtctccgggtaaatgataatct aga </p>
124	hVK3LP-hRNas (MT)-hIgG1TN	<p> gttaaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttctcctcgtactc tggctcccagataaccaccggtaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcag catatggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgtaaccaaatg atgaggcgcgggaatgatgacacaggggcccgtgcaaacacagtgaaacctttgtg cagagcccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgc aagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagatgcacatcacagac tgccgctgacaaaacgactccaggtacccccactgtgcataccggaccagcccg aaggagagacacatcattgtggcctgtgaaggagcccataatgtgcccagtcac tttgatgctctgtgaggactctacagatctcgagcccaaatcttctgacaaa actcacacatgtccaccgtgccagcactgaactcctggggggaccgtcagtc tctcttccccccaaaacccaaggacacctcatgatctcccggacctctgag gtcacatgctggtggtgggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaac tggtagctggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcccggaggag cagtaaacagcagctaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggac tggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagcccggagaaaccacaggtg tacacctgccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacc tgctggtcaaaaggttctatcccagcagatcgccgtggagtgaggagcaat gggcagccggagaaactacaagaccagcctcccgtgctggactccgacggc tcttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg aagcttctctcatgctccgtgatgaggtctgcacaaccactacaagcag aagagcctctctgtctccgggtaaatgataatctaga </p>
125	hVK3LP-hRNasa (N) - (G4S) 41n k-hIgG1TN	<p> gttaaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttctcctcgtactc tggctcccagataaccaccggtaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcag catatggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgtaaccaaatg atgaggcgcgggaatgatgacacaggggcccgtgcaaacacagtgaaacctttgtg cagagcccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgc aagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagatgcacatcacagac tgccgctgacaaaacggctccaggtacccccactgtgcataccggaccagcccg aaggagagacacatcattgtggcctgtgaaggagcccataatgtgcccagtcac </p>

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
		<p>tttgatgcttctgtggaggactctacagatctctccggaggagggtggctcaggt ggtggaggatctggaggagggtgggagtgggtggagggtgggtctaccgggtctcgag cccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgccagcacctgaactc ctggggggaccgtcagctcttctctccccccaaaaccaaggacaccctcatg atctcccggacccctgaggtcacatgcgtgggtgggtgacgtgagccacgaagac cctgagggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggagggtgataatgccaag acaaagccgaggaggagcagtaaacagcacgtaccgtgtgggtcagcgtctctc accgtctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaagggtctcc acaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcag ccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatccccggatgagctgaccaag aaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaggctctatcccagcgacatcgcc gtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccagcctccc gtgctggactccgacggctctctctctctacagcaagctcacctggacaag agcaggtggcagcaggggaacgtcttctctatgctccgtgatgcatgaggctctg cacaaccactacacgcagaagagcctctctctgtctccgggtaaatgataatct aga</p>
126	hVK3LP-hRNasa (T N) - (G4S) 5-2-Ink-hIgG1TN	<p>gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttctctctgctactc tggctcccagataaccaccggtaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcag catatggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgtaaccaaag atgaggcgcgggaatatgacacagggggcgtgcaaaccagtgaaacaccttctg cacgagccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaagggtcacctgc aagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagac tgccgcctgacaaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccggaccagcccg aaggagagacacatcatgtggcctgtgaaggagcccatatgtgccagctccac ttgatgcttctgtggaggactctacagatctctccggaggagggtcaggt ggtggaggatctggaggagggtggctcaggtgggtggaggatctggaggagggtggg agtctcgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgccagca cctgaactcctggggggaccgtcagctctctctctccccccaaaaccaaggac accctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtgggtggacgtgagc cacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggagggtgcat aatgccaaagacaaagccgaggaggagcagtaaacacagcaagcagctccgtgtg agcgtcctcacctcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtg aaggctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagcc aaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatccccggatgag ctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaggctctatcccagc gacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagacc acgctcccgtgctggactccgacggctctctctctctacagcaagctcacc gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctctatgctccgtgatgcat gaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctctctgtctccgggtaa tgataatctaga</p>
127	hVK3LP-hRNasa (T N) - hIgG1TN	<p>gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttctctctgctactc tggctcccagataaccaccggtaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcag catatggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgtaaccaaag atgaggcgcgggaatatgacacagggggcgtgcaaaccagtgaaacaccttctg cacgagccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaagggtcacctgc aagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagac tgccgcctgacaaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccggaccagcccg aaggagagacacatcatgtggcctgtgaaggagcccatatgtgccagctccac ttgatgcttctgtggaggactctacagatctcgagcccaaatcttctgacaaa actcacacatgtccaccgtgcccagcactgaactctggggggaccgtcagctc ttctctccccccaaaaccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgag gtcacatgcgtgggtgggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaac tggtagctggacggcgtggagggtgataatgccaagacaaagccgaggaggag cagtaaacagcagctaccgtgtgggtcagcgtcctcacctcctgcaccaggac tggctgaatggcaaggagtacaagtgcaagggtctccaacaaagccctcccagcc cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg tacaccctgccccatccccggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacc tgctggtcaaaggctctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaat gggcagccggagaacaactacaagaccagcctcccgtgctggactccgacggc</p>

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
		tccttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg aacgttcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcacaaccactacacgcag aagagcctctctctgtctccgggtaaatgataatctaga
128	variante 1 de la transcripción (FL) de Trex1 murino	atgggctcacagaccctgccccatgggtcacatgcagaccctcatcttcttagac ctggaagccactggcctgccttcgtctcggcccgaagtacagagctgtgcctg ctggctgtccacagacgtgctctggagaacacttccatttctcagggacatcca cctccagtgccagaccgccccgtgtgggtggacaagctctctctgtgcattgct ccagggaaagcctgtagccctggggccagtgagatcacaggtctgagcaaaagct gagctggaagtacagggcgctcaacgcttcgatgacaacctggccatcctgctc cgagccttctgcagcggcagccacagccttgcctgccttggtggcacacaacggt gaccgctatgacttctctctgctccagacagagcttgcctaggtgagcactccc agtcccctagatggtaccttctgtgtggacagcatcgctgcctaaaggccttg gaacaagctagcagcccctcagggaaatgggttcgaggaaaagctacagcctgggc agcatctacaccgctgtactggcaagcaccgacagactcacatactgctgaa ggtgatgttctaacctgctcagcatctgtcagtggaagccacagggcctactg cagtggtggacgaacatgcccggccctttagcaccgtcaagccatgtacggc actccggctaccactggaacaaccaacctaaaggccacatgctgccacagctact acaccctggccacagccaatggaagtccagcaatggcaggagcagggcact aagagtcctcctccagagaaggtcccagaagccccatcacaggaggggctgctg gccccactgagcctgctgacctcctgaccttggcaatagccactctgtatgga ctcttctggcctcactgggcagtaa
129	mTREX1mi nec	atgggctcacagaccctgccccatgggtcacatgcagaccctcatcttcttagac ctggaagccactggcctgccttcgtctcggcccgaagtacagagctgtgcctg ctggctgtccacagacgtgctctggagaacacttccatttctcagggacatcca cctccagtgccagaccgccccgtgtgggtggacaagctctctctgtgcattgct ccagggaaagcctgtagccctggggccagtgagatcacaggtctgagcaaaagct gagctggaagtacagggcgctcaacgcttcgatgacaacctggccatcctgctc cgagccttctgcagcggcagccacagccttgcctgccttggtggcacacaacggt gaccgctatgacttctctctgctccagacagagcttgcctaggtgagcactccc agtcccctagatggtaccttctgtgtggacagcatcgctgcctaaaggccttg gaacaagctagcagcccctcagggaaatgggttcgaggaaaagctacagcctgggc agcatctacaccgctgtactggcaagcaccgacagactcacatactgctgaa ggtgatgttctaacctgctcagcatctgtcagtggaagccacagggcctactg cagtggtggacgaacatgcccggccctttagcaccgtcaagccatgtacggc actccggctaccactggaacaacagatctcgag
130	Trex1 murino-(G4S) 4-mIgG2a-c	aagcttggccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttctcctcctgctactctgg ctcccagataccaccggtatgggctcacagaccctgccccatgggtcacatgcag accctcatcttcttagacctggaagccactggcctgccttcgtctcggcccga gtcacagagctgtgcctgctggctgtccacagacgtgctctggagaacacttcc atttctcagggacatccacctccagtgcccagaccgccccgtgtgggtggacaag ctctctctgtgcattgctccagggaaagcctgtagcctggggccagtgagatc acaggtctgagcaaaagctgagctggaagtacagggcgctcaacgcttcgatgac aacctggccatcctgctccagccttctgcagcggcagccacagccttgcctgc cttgtggcacacaacggtgaccgctatgacttctctctgctccagacagagctt gctaggctgagcactcccagtcctcctagatggtaccttctgtgtggacagcatc gctgcctaaaggccttggaaacaagctagcagccctcagggaaatgggttcgagg aaaagctacagcctgggcagcatctacaccgctgactggcaagcaccgaca gactcacatactgctgaaggatggttctaacctgctcagcatctgtcagtggtg aagccacagggcctactgcagtggtggacgaacatgcccggccctttagcacc gtcaagccatgtacggcactccggctaccactggaacaacagatctctccgga ggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtggctcagggagtggtgga ggtggttctaccggtctcgagcccagaggtcccacaatcaagccctctcctcca tgcaaatgcccagcactaacctcttgggtggatcatccgtcttcatcttccct ccaaagatcaaggatgactcctgatctcctgagccccatgggtcacatgctg gtggtggatgtgagcaggatgaccagacgtccagatcagctggttctgtgaa aacgtggaagtacacacagctcagacacaaacccatagagaggattacaacagt actctccgggtggtcagtgccctccccatccagcaccaggactggatgagtggc aaggagttcaaatgctcgggtcaacaacaagacctcccagcgtccatcgagaga accatctcaaaacccagagggccagtaagagctccacaggtatattgtcttgcct

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
		ccaccagcagaagagatgactaagaaagagttcagttctgacctgcatgatcaca ggcttcttacctgccgaaattgctgtggactggaccagcaatggcgctacagag caaaactacaagaacaccgcaacagtcctggactctgatggttcttacttcatg tacagcaagctcagagtacaaaagagcacttgggaaagaggaagtcttttcgcc tgctcagtggtccacgagggctctgcacaatcaccttacgactaagagcttctct cggactccgggtaaatgataatctaga
131	Trex1 murino- (G4S) 5- mIgG2a-c	aagcttgccaccatggaacccccagcgcagcttctcttctctctgctactctgg ctcccagataccaccggatgggctcacagaccctgccccatggtcacatgcag accctcatcttcttagacctggaagccactggcctgccttcgtctcggccccgaa gtcacagagctgtgctctgctggctgtccacagacgtgctctggagaacacttcc atctctcagggacatccacctccagtgcccagaccgccccgtgtggtggacaag ctctctctgtgcatgtctccagggaaagcctgtagccctggggccagtgagatc acaggtctgagcaaaagctgagctggaagtacaggggctcaacgcttcgatgac aacctggccatcctgctccgagccttctctcagcgcagccacagccttgctgc cttggtggcacacaacggtagccgctatgacttctctctgctccagacagagctt gctaggctgagcactcccagtcacctagatggtaaccttctgtgtggacagcctc gctgccctaaaggccttggaaacaagctagcagccccctcagggaaatggttcgagg aaaagctacagcctgggagcactctacaccgctgtactggcaagcaccgaca gactcacatactgctgaaggtgatgttctaacctgctcagcatctgtcagtg aagccacagggcctactgagtggtggacgaacatgccccgcccccttagcacc gtcaagccatgtacggcactccggctaccactggaacaacagatctctccgga ggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtggctcaggtggtggagga tctggaggaggtgggagctctcagagcccagaggtcccacaatcaagccctctct ccatgcaaatgcccagcactaacctcttgggtggatcatccgtcttcatcttc cctccaaagatcaaggatgactcagatctcctgagccccatggtcacatgt gtggtggtggatgtgagcagggatgacccagacgtccagatcagctggtttgtg aacaacgtggaagtacacacagctcagacacaacccatagagaggattacaac agtactctccgggtggtcagtgccctccccatccagcaccaggaactggatgag ggcaaggagttcaaatgctcggctcaacaacaagacctcccagcgtccatcgag agaacctctcaaaaccagagggccagtaagagctccacaggtatagtcttg cctccaccagcagaagagatgactaagaaagagttcagttcagctcagctgatgatc acaggttcttacctgccgaaattgctgtggactggaccagcaatggcgctaca gagcaaaactacaagaacaccgcaacagtcctggactctgatggttcttacttc atgtacagcaagctcagagtacaaaagagcacttgggaaagaggaagtcttttc gctgctcagtggtccacgagggctctgcacaatcaccttacgactaagagcttc tctcggactccgggtaaatgataatctaga
132	enlazador NLG	gtcagcggcgccggccgcccagccccgtgaacgtgagcagccccagcgtgcaggat atc
133	Trex1 murino- Trex1- (G4S) 5- mIgG2a-c	aagcttgccaccatggaacccccagcgcagcttctcttctctctgctactctgg ctcccagataccaccggatgggctcacagaccctgccccatggtcacatgcag accctcatcttcttagacctggaagccactggcctgccttcgtctcggccccgaa gtcacagagctgtgctctgctggctgtccacagacgtgctctggagaacacttcc atctctcagggacatccacctccagtgcccagaccgccccgtgtggtggacaag ctctctctgtgcatgtctccagggaaagcctgtagccctggggccagtgagatc acaggtctgagcaaaagctgagctggaagtacaggggctcaacgcttcgatgac aacctggccatcctgctccgagccttctctcagcgcagccacagccttgctgc cttggtggcacacaacggtagccgctatgacttctctctgctccagacagagctt gctaggctgagcactcccagtcacctagatggtaaccttctgtgtggacagcctc gctgccctaaaggccttggaaacaagctagcagccccctcagggaaatggttcgagg aaaagctacagcctgggagcactctacaccgctgtactggcaagcaccgaca gactcacatactgctgaaggtgatgttctaacctgctcagcatctgtcagtg aagccacagggcctactgagtggtggacgaacatgccccgcccccttagcacc gtcaagccccatgtaaggcactccggctaccactggaacaacagatctctgggc tcacagaccctgccccatggtcacatgcagaccctcatcttcttagacctggaa gccactggcctgccttcgtctcggccccgaagtcaagagctgtgctgctggct gtccacagacgtgctctggagaacacttccatttctcagggacatccacctcca gtgccagaccgccccgtggtggacaagctctctctgtgcatgtctccaggg

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
		aaagcctgtagccctggggccagtgagatcacaggtctgagcaaagctgagctg gaagtacaggggctcaacgcttcgatgacaacctggccatcctgctccgagcc ttctctgcagcggccagccacagccttgctgcttgggacacacaacggtgaccgc tatgactttcctctgctccagacagagcttgctaggetgagcactcccagtecc ctatagtggtacctctgtgtggacagcatcgctgccctaaaggccttggaacaa gctagcagccctcaggaatgggttcgaggaaaagctacagcctgggcagcctc tacaccgcctgtagtggcaagcaccgacagactcacatactgctgaaggtgat gttctaacctgctcagcatctgtcagtggaagccacagggcctactgcagtg gtggaacgaacatgcccgccctttagcaccgtcaagccatgtacggcactccg gctaccactggaacaacagatctctccggaggaggtggctcaggtggtaggga tctggaggaggtggctcaggtggtaggagatctggaggaggtgggagctcagag cccagaggtcccacaatcaagcctctcctccatgcaaatgccagcacctaac ctctgggtggatcaccgctctcctctccctccaaagatcaaggatgtagctc atgatctccctgagccccatggctacatgtgtggtaggtggatgtgagcaggat gaccagacgtccagatcagctgggtttgtgaacaacgtggaagtacacacagct cagacacaaacctatagagaggattacaacagtagctctccgggtgctcagtgcc ctccccatccagcaccaggtgtagtgaggcaaggagttcaaatgctcggctc aacaacaaagacctcccagcgtccatcgagagaacctctcaaaaccagaggg ccagtaagagctccacaggtatatgtcttgctccaccagcagaagagatgact aagaaagagttcagctcagcctgcatgatcacaggttcttacctgccgaaatt gctgtggactggaccagcaatggggctacagagcaaaactacaagaacaccgca acagctcctggactcagatgggtcttacttcatgtacagcaagctcagagtaca aagagcacttgggaaagaggaagtcttttcgctgctcagtggtccacaggggt ctgcacaatcacctaacgactaagagcttctctcggactccgggtaaatgataa tctaga
134	huVK3LP- huTREX1- 72aa- (g4s) 4- hIgG1-TN	aagcttgccaccatggaaccccagcgcagcttctcttctcctgctactctgg ctcccagataccaccggtatggggcctggagctcgcagacagggcaggattgtg caggaagggcctgagatgtgctctgcccaccccctaccccactcctcccctt cggatcttaacctgggcactcacacaccccacccatgctcctctccaggctca gcagcaggtacgtacccaacctatgggctcgcagggcctgccccggggccatg cagaccctcatcttttcgacatggaggccactggcttgccctctcccagccc aaggtaacggagctgtgctgctggctgtcccacagatgtgcccctggagagcccc cccacctctcaggggccacctcccacagttcctcccaccgcgctgtggtagac aagctctcccctgtgtgtggctccggggaaggcctgcagccctgcagccagag atcacaggtctgagcacagctgtgctggcagcgcagtgggcgtcaatgtttgat gacaacctggccaacctgctcctagccttctgcccggccagccacagccctgg tgctgggtggcacacaatgggtgaccgctacgacttccccctgctccaagcagag ctggctatgctgggctcaccagtgctctggatgggtgcttctgtgtggatagc atcaactgctgaagggcctggagcagcaagcagccctcagaacacggccca aggaagagctacagcctagggcagcatctacactgcctgtatggcagctcccct ccagactcgcacacggctgaggggtgatgtcctggccctgctcagcatctgtcag tgagaccacagggcctgctgcccgtgggtggatgctcagcccagggccttccggc accatcagggccatgtatggggctcacagcctctgctaggaccaaaagatctctcc ggaggaggtggctcaggtgggtggaggatctggaggaggtgggagtggtggaggt ggttctaccggctctcagccccaaatctctgacaaaactcacacatgtccaccg tgcccagcactgaaactcctgggggaccgtcagttctctcttccccccaaaa cccaaggacacctcatgatctccggaccctgaggtcacaatgogtggtgggtg gacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtagctggacggcgtg gaggtgcataatgccaagacaaagccgaggaggagcagtagaacagcagctac cgtgtggctcagcctcctcaccgtcctgcaccaggtggtgatggcaaggag tacaagtgaaggtctccaacaaagcctcccagccccctcagagaaaacctc tccaaagccaaaggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccctcc cgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctgggtcaaggtctc tatcccagcgacatcccggtggagtgaggagcaatgggcagccggagaaacac tacaagaccacgctcccgtgctggactccgacggctccttcttctctacagc aagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctctatgctcc gtgatgcatgaggtctcgcacaacctacacgcagaagagcctctctctgctc ccgggtaaatgataatctaga
135	huVK3LP-	aagcttgccaccatggaaccccagcgcagcttctcttctcctgctactctgg

ES 2 702 053 T3

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
	huTREG1-72aa-(g4s)5-hIgG1-TN	ctcccagataccacccggtatgggcccctggagctcgcagacagggcaggattgtg caggggaaggcctgagatgtgcttctgccccccccctaccccactccctccctt cggatcttaacactgggcactcacacacccccccccatgctcctctccaggctca gcagcaggtacgtacccaacatgggctcgcagggcctgccccggggcccatg cagaccctcatcttttcgacatggaggccactggcttgccttctcccagccc aaggtcacggagctgtgcctgctggctgtccacagatgtgccctggagagcccc cccacctctcaggggcccacctcccacagttcctccaccaccgctgtggtagac aagctctccctgtgtggtcctcggggaaggcctgcagccctgcagccagcgag atcacaggtctgagcacagctgtgctggcagcgcagtgggcgtcaatgtttgat gacaacctggccaacctgctcctagccttctcgcgggcccagccacagccctgg tgctgtggggcacacaatggtgaccgctacgacttccccctgctccaagcagag ctggctatgctgggctcaccagtgctctggatgggtgccttctgtgtggatagc atcactgcgctgaaggcctggagcgcagcaagcagccctcagaacacggcca aggaagagctacagcctaggcagcatctacactgcctgtatgggcagtccct ccagactcgcacacggctgaggggtgatgtcctggcctgctcagcatctgtcag tggagaccacagggcctgctgcggtgggtggatgctcacgccaggccttccggc accatcaggccccatgtatggggtcacagcctctgctaggaccaaagatctctcc ggaggagggtggctcaggtgggtggaggatctggaggagggtggctcaggtgggtga ggatctggaggagggtgggagctcgcagcccaaatctctgacaaaactcacaca tgtccaccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcagctctcctcttc ccccaaaacccaaggacacctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgc gtgggtgggtggactgagccacgaagacctgaggtcaagtccaactggtacgtg gacggcgtggaggtgcataatgccaaagacaagccgcgggaggagcagtaaac agcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat ggcaaggagtacaagtgaaggctccaacaaagccctccagcccccatcgag aaaacctctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctg ccccatccccggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggct aaaggcttctatcccagcagacatgcccgtggagtgggagagcaatgggcagccg gagaacaactacaagaccagcctcccgtgctggactccagcggctcctctctc ctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgctctc tcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctc tctctgtctccgggtaaatgataatctaga
136	g4s4lnk	dlsgggsgggsgggsgggsgggstgle
137	G4S5-1	dlsgggsgggsgggsgggsgggsgggstgle
138	G4S5-2	dlsgggsgggsgggsgggsgggsgggstgle
139	hDNasa1-3'-G105R;A114F	dilkiaafniqtfggetkmsnatlvsvivqilsrydialvqevrdshltavgkll dnlndapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdqvsavdsyyyddgcepcrn dtfnrepfivrrftrfrevrefaivplhaapgdavaeidalvdyldvqekwgl edvmlmgdfnagcsyvrsqwsirllwtsptfqlipdsadttatpthcaydri vvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqaishypvevmlk*
140	hDNasa1-3'-TN	dilkiaafniqtfggetkmsnatlvsvivqilsrydialvqevrdshltavgkll dnlndapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdqvsavdsyyyddgcepcgn dtfnrepairvrrftrfrevrefaivplhaapgdavaeidalvdyldvqekwgl edvmlmgdfnagcsyvrsqwsirllwtsptfqlipdsadttatpthcaydri vvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqaishypvevmlk*
141	hDNasa1-3'A114F	dilkiaafniqtfggetkmsnatlvsvivqilsrydialvqevrdshltavgkll dnlndapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdqvsavdsyyyddgcepcgn dtfnrepfivrrftrfrevrefaivplhaapgdavaeidalvdyldvqekwgl edvmlmgdfnagcsyvrsqwsirllwtsptfqlipdsadttatpthcaydri vvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqaishypvevmlk*
142	hDNasa1-5'-G105R;A114F	tgkiaafniqtfggetkmsnatlvsvivqilsrydialvqevrdshltavgkll dnlndapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdqvsavdsyyyddgcepcrn dtfnrepfivrrftrfrevrefaivplhaapgdavaeidalvdyldvqekwgl edvmlmgdfnagcsyvrsqwsirllwtsptfqlipdsadttatpthcaydri

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
		vvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqalaqaisdhypvevmlkdle
143	hDNasa1-5' - TN	tglkiaafniqtfggetkmsnatlvsvyivqilsrydialvqevrdshltavgkll dnlngdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrdqvsavdsyyyddgcepcgn dtfnrepaivrffsrftevrefaivplhaapgdavaeidalydvyladvqekwgl edvmlmgdfnagcsyvrsqwssirlwtsptfqwlipdsadttatpthcaydri vvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqalaqaisdhypvevmlkdle
144	hDNasa1-5' -A114F	tglkiaafniqtfggetkmsnatlvsvyivqilsrydialvqevrdshltavgkll dnlngdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrdqvsavdsyyyddgcepcgn dtfnrepfiivrffsrftevrefaivplhaapgdavaeidalydvyladvqekwgl edvmlmgdfnagcsyvrsqwssirlwtsptfqwlipdsadttatpthcaydri vvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqalaqaisdhypvevmlkdle
145	hIgG1TN	dlepksdkthtppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvs hedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvlvtvlhqdwlngkeykc kvsnkalpapiektiskakgqprepvytlppsrdeletknqvsltclvkgfyps diavewesngqpenyktppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmh ealhnhytqkslslspgk
146	hRNasa-G88D-3'	vdgasspvnvsspsvqdipslgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrr rnmtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngqgnicyksnssmhitdcr ltnsrypncayrtspkerhiivacegspypvvhfdatv*
147	DNasa1 humana+V K3LP	metpaqlflfllllwlpdttglkiaafniqtfggetkmsnatlvsvyivqilsrydi alvqevrdshltavgklldnlngdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrdq vsavdsyyyddgcepcgn dtfnrepaivrffsrftevrefaivplhaapgdava eidalydvyladvqekwgl edvmlmgdfnagcsyvrsqwssirlwtsptfqwli pdsadttatpthcaydrivv agmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqalaqais dhypvevmlk*
148	DNasa1L3	msrelaplflfllllsihsalamricsfnvrsfgeskqedknamdvivkvikredi ilvmeikdsnnricpilmeklnrnsrrgitynyvissrlgrntykeqyaflyke klvsvkrsyhyhdqgdadvfsrepfvvfgsphtavkdfviiplhttpetsv keidelvevytdvkhwrkaenfiimgdfnagcsyvpkkawknirldprfwl igdqedttvkstncaydrivlrgqei vssvvpknsvdfdqkayklteeeald vsdhfpvefklqssraftnskksvtlrkktkskrs*
149	ribonucleasa pancreática humana	Mglekslvrllllvlillvlvgwvqpslgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstyc nqmmrrrnmtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngqgnicyksnssmh itdcrlnsrypncayrtspkerhiivacegspypvvhfdatv*
150	huVK3LP+ mribl+mI gG2A-C+2S	metpaqlflfllllwlpdttgresaaqkfqrqhmdpdgssinsptyc nqmmkrdmtngsckpvntfvhepladvqavcsqenvtcknrksncyksssalhitdchlk gnskypncdykttqyqkhiivacegpnypvvhfdatvleprgltikpsppckcpa pnllggssvfi fppkikdvmlislspmvtcvvvdvseddqdvqiswfvnnvevh taqtqthredynstlrvvsalpihqdwmsgkefkcsvnnkdlpasiertiskp rgpvrapqvyvlpppaeemtkkefsltcmitgflpaeiavdwtstngrteqnykn tatvldsdgsyfmysklrvqkstwerslfacsvvheglhnhlhtkksfstrtpgk *
151	huVK3LP-hRNasa1TN -hIgGW-NLG-hDNasa1-105-114	metpaqlflfllllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngqgnicyksnssmhitdcrln gsrypncayrtspkerhiivacegspypvvhfdatv dlepksdkthtppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvs hedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvlvtvlhqdwlngkeykc kvsnkalpapiektiskakgqprepvytlppsrdeletknqvsltclvkgfyps diavewesngqpenyktppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmh heglhnhytqkslsl

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
		spgkvdgasshvnvsspsvqdilkiaafniqtfggetkmsnatlvsvivqilsry dialvqevrdshltavgkllldnlngdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyvrp dqvsavdsyyyddgcepcgndtfnrepaivrffsrfttevrefaivplhaapgdavaeidalydvyladvqekwgsedvmlmgdfnagcsyvrvpsqwssirlwtsptfqw lipdsadtatpthcaydrivvagmllrgavvpsalpfnfqayglstdqlaqa isdhypvevmlk**
152	huVK3LP-hRNasaTN-hIgGTN-NLG-hDNasa1-114F	metpaqllfllllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsststycnqmrrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvfcgkvtckngqgncyknsnmhitdcrln tgsrypncayrtspkerhii vacegspypvhfdasvedstdlepksdkthtcp pcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdg vevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekt iskakgqpprepqvytlppsrdeletknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpen nykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhglhnhytqkslsl spgkvdgasshvnvsspsvqdilkiaafniqtfggetkmsnatlvsvivqilsry dialvqevrdshltavgkllldnlngdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyvrp dqvsavdsyyyddgcepcgndtfnrepfivrffsrfttevrefaivplhaapgdavaeidalydvyladvqekwledvmlmgdfnagcsyvrvpsqwssirlwtsptfqw lipdsadtatpthcaydrivvagmllrgavvpsalpfnfqayglstdqlaqa isdhypvevmlk*
153	huVK3LP-hRNasaTN-hIgGTN-NLG-hDNasa1-TN	metpaqllfllllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsststycnqmrrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvfcgkvtckngqgncyknsnmhitdcrln tgsrypncayrtspkerhii vacegspypvhfdasvedstdlepksdkthtcp pcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdg vevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekt iskakgqpprepqvytlppsrdeletknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpen nykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhglhnhytqkslsl spgkvdgasshvnvsspsvqdilkiaafniqtfggetkmsnatlvsvivqilsry dialvqevrdshltavgkllldnlngdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyvrp dqvsavdsyyyddgcepcgndtfnrepaivrffsrfttevrefaivplhaapgdavaeidalydvyladvqekwledvmlmgdfnagcsyvrvpsqwssirlwtsptfqw lipdsadtatpthcaydrivvagmllrgavvpsalpfnfqayglstdqlaqa isdhypvevmlk*
154	hVK3LP-hDNasa1(TN)-hIgG1TN	metpaqllfllllwlpdttgkiaafniqtfggetkmsnatlvsvivqilsrydi alvqevrdshltavgkllldnlngdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyvrpdq vsavdsyyyddgcepcgndtfnrepaivrffsrfttevrefaivplhaapgdava eidalydvyladvqekwledvmlmgdfnagcsyvrvpsqwssirlwtsptfqwli pdsadtatpthcaydrivvagmllrgavvpsalpfnfqayglstdqlaqaais dhypvevmlkdlepksdkthtccppapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhq dwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqpprepqvytlppsrdeletknqvsl tclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqq gnvfscsvmhglhnhytqkslslspgk*
155	hVK3LP-hDNasa1-A114F-hIgG1TN	metpaqllfllllwlpdttgkiaafniqtfggetkmsnatlvsvivqilsrydi alvqevrdshltavgkllldnlngdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyvrpdq vsavdsyyyddgcepcgndtfnrepfivrffsrfttevrefaivplhaapgdava eidalydvyladvqekwledvmlmgdfnagcsyvrvpsqwssirlwtsptfqwli pdsadtatpthcaydrivvagmllrgavvpsalpfnfqayglstdqlaqaais dhypvevmlkdlepksdkthtccppapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhq dwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqpprepqvytlppsrdeletknqvsl tclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqq gnvfscsvmhglhnhytqkslslspgk*

ES 2 702 053 T3

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
156	hVK3LP-hDNasa1-G105R;A114F-(G4S)4-hIgG1 TN	metpaqlflfllllwlpdttgkiaafniqtfggetkmsnatlvsyivqilsrydi alvqevrdshltavgkllidnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyvrdq vsavdsyyyddgcepcrndtfnrepfivrrffsrfttevefaivplhaapgdava eidalydvyl dvqekwgl edvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwli pdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqaaaygl sdqlaqais dhypvevmlkdlsgggsgggsgggsgggsgggsgggstglepkssdktht cppcpape llggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevha ktpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakg qprepqvytlppsrdeletknqvs l tclvkgfypsdiavewesngqpennykttp pvldsdgsgfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqksls l spgk*
157	hVK3LP-hDNasa1G105R;A114F(G4s)5-hIgG1 TN	metpaqlflfllllwlpdttgkiaafniqtfggetkmsnatlvsyivqilsrydi alvqevrdshltavgkllidnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyvrdq vsavdsyyyddgcepcrndtfnrepfivrrffsrfttevefaivplhaapgdava eidalydvyl dvqekwgl edvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwli pdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqaaaygl sdqlaqais dhypvevmlkdlsgggsgggsgggsgggsgggsgggstglepkssdktht cpp cpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvev evhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekti skakgqprepqvytlppsrdeletknqvs l tclvkgfypsdiavewesngqpenn ykttpvldsdgsgfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqksls l s pgk*
158	hVK3LP-hDNasa1-G105R;A114F-(G4S)5-2-hIgG1 TN	metpaqlflfllllwlpdttgkiaafniqtfggetkmsnatlvsyivqilsrydi alvqevrdshltavgkllidnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyvrdq vsavdsyyyddgcepcrndtfnrepfivrrffsrfttevefaivplhaapgdava eidalydvyl dvqekwgl edvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwli pdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqaaaygl sdqlaqais dhypvevmlkdlsgggsgggsgggsgggsgggsgggstglepkssdktht cppcp apellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvev hnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektisk akgqprepqvytlppsrdeletknqvs l tclvkgfypsdiavewesngqpennyk tppvldsdgsgfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqksls l spg k*
159	hVK3LP-hDNasa1-G105R;A114F-hIgG1 TN	metpaqlflfllllwlpdttgkiaafniqtfggetkmsnatlvsyivqilsrydi alvqevrdshltavgkllidnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyvrdq vsavdsyyyddgcepcrndtfnrepfivrrffsrfttevefaivplhaapgdava eidalydvyl dvqekwgl edvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwli pdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqaaaygl sdqlaqais dhypvevmlkdlpkssdktht cppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpe vtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhq dwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeletknqvs l tclvkgfypsdiavewesngqpennyktpvldsdgsgfflyskltvdksrwqq gnvfscsvmhealhnhytqksls l spgk*
160	hVK3LP-hRNasa1(MT)-hIgG1 TN	metpaqlflfllllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqncvfqekvtckngggncyksnssmhitdcr ltn dsrypncayrtspkerhiivacegspypvhfdasvedstdlepkssdktht c ppapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdg vevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekt iskakgqprepqvytlppsrdeletknqvs l tclvkgfypsdiavewesngqpen nyktpvldsdgsgfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqksls l spgk*
161	hVK3LP-hRNasa1(TN)-(G4S)4ln	metpaqlflfllllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqncvfqekvtckngggncyksnssmhitdcr ltn gsrypncayrtspkerhiivacegspypvhfdasvedstdlsgggsgggsgg ggsgggsgstglepkssdktht cppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpe

ES 2 702 053 T3

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
	k-hIgG1	evtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhq dwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeitknqvs tclvkgyfypsdiavewesngqpennykttppvldsdsfflyskltvdksrwq gnvfscsvmhealhnhytqkslsispkg*
162	hVK3LP-hRNasa (TN) - (G4S) 5-2lnk-hIgG1 TN	metpaqlflfllllwlpdttgkesrakkfqrghmdsdsspsstycnqmmrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngggncyksnssmhitdcrln gsrypncayrtsperhiiivacegspypvhfdasvedstldsgggsggggsg ggsgggsgggsglepkssdkthtppcpapellggpsvflfppkpkdtlmis rtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvlt lhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeitkn vsltclvkgyfypsdiavewesngqpennykttppvldsdsfflyskltvdksr wqgnvfscsvmhealhnhytqkslsispkg*
163	hVK3LP-hRNasa (TN) - hIgG1 TN	metpaqlflfllllwlpdttgkesrakkfqrghmdsdsspsstycnqmmrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngggncyksnssmhitdcrln gsrypncayrtsperhiiivacegspypvhfdasvedstldsgggsggggsc pcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvd vevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekt iskakgqprepqvytlppsrdeitknqvs tclvkgyfypsdiavewesngqpen nykttppvldsdsfflyskltvdksrwqgnvfscsvmhealhnhytqksls ispkg*
164	variante 1 de transcripción (FL) trex1 murino	mgsqtlphghmqtlfifldleatglpssrpevtelcllavhrralentsisqghp ppvprprvvdklsiciapgkacspgaseitglskaelevqgrqrfddnlaill raflqrqppccclvahngdrydfllqtelarlstpspldgtfcvdsiaalkal eqasspsngsrksyslgsiytrlywqaptdshtaegdvltllsicqwkqpall qvwdeharpfstvkpmygtattgttnlrphaatattplatangspngsrp ksppekvpeapsqegllaplslltlltlatlyglflaspgq*
165	Trex1minec ratón	mgsqtlphghmqtlfifldleatglpssrpevtelcllavhrralentsisqghp ppvprprvvdklsiciapgkacspgaseitglskaelevqgrqrfddnlaill raflqrqppccclvahngdrydfllqtelarlstpspldgtfcvdsiaalkal eqasspsngsrksyslgsiytrlywqaptdshtaegdvltllsicqwkqpall qvwdeharpfstvkpmygtattgttdle
166	Trex1 murino- (G4S) 4-mIgG2a-c	metpaqlflfllllwlpdttgmgsqtlphghmqtlfifldleatglpssrpevtel cllavhrralentsisqghppvprprvvdklsiciapgkacspgaseitgls kaelevqgrqrfddnlaillraflqrqppccclvahngdrydfllqtelarls tpspldgtfcvdsiaalkaleqasspsngsrksyslgsiytrlywqaptdsht aegdvltllsicqwkqpallqvwdeharpfstvkpmygtattgttdlsggggs ggsgggsgggsgleprgptikpsppckcpapnllggssvflfppkikdvlm islspmvctcvvvdvseddvdqiswfvnnvevhtaqtqthredynstlrvsal pihqdwmsgkefkcsvnnkdlpasiertiskprgprapqvyvlppaemt kefsltcmitgflpaeiavdwtsngrteqnykntatvldsdsyfmysklrvqk stwerslfacsvvheglhnhlttkfsrtpgk*
167	Trex1 murino- (G4S) 5-mIgG2a-c	metpaqlflfllllwlpdttgmgsqtlphghmqtlfifldleatglpssrpevtel cllavhrralentsisqghppvprprvvdklsiciapgkacspgaseitgls kaelevqgrqrfddnlaillraflqrqppccclvahngdrydfllqtelarls tpspldgtfcvdsiaalkaleqasspsngsrksyslgsiytrlywqaptdsht aegdvltllsicqwkqpallqvwdeharpfstvkpmygtattgttdlsggggs ggsgggsgggsgleprgptikpsppckcpapnllggssvflfppki kdvlmislspmvctcvvvdvseddvdqiswfvnnvevhtaqtqthredynstlr vvsalpihqdwmsgkefkcsvnnkdlpasiertiskprgprapqvyvlpppa eemtkefsltcmitgflpaeiavdwtsngrteqnykntatvldsdsyfmysk lrvqkstwerslfacsvvheglhnhlttkfsrtpgk*
168	NLGlnk	vdgaaaspvnvsspsvqdi
169	Trex murino- Trex1- (G4s) 5-	metpaqlflfllllwlpdttgmgsqtlphghmqtlfifldleatglpssrpevtel cllavhrralentsisqghppvprprvvdklsiciapgkacspgaseitgls kaelevqgrqrfddnlaillraflqrqppccclvahngdrydfllqtelarls tpspldgtfcvdsiaalkaleqasspsngsrksyslgsiytrlywqaptdsht aegdvltllsicqwkqpallqvwdeharpfstvkpmygtattgttdlmgstl

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
	mIgG2a-c	phghmqtllifldleatglpssrpevtelcllavhrralentsisqghpppvprp prvvdklslciapgkacspgaseitglksaelevqgrqrfddnlaillraflqr qqppcclvahngdrydfllqtelarlstpspldgtfcvdsiaalkaleqassp sgngsrksyslgsiytrlywqaptdshtaegdvltllicicqwkqpallqvwdeh arpfstvkpmygt pattgttdlsgggsgggsgggsgggsgggsgleprgp tikpsppckcpapnllggssvfifppkikdvlmlislspmvctcvvvdvseddpdv qiswfvnnvevhtaqtqthredynstlrsvsalpihqdwmsgkefkcsvnnkd lpasiertiskprgpvrappqvylpppaemtkkefsltcmigtflpaeiavdw tsngrteqnykntatvldsdsqsyfmysklrvqkstwerslfacsvvheglhnh ltsksfsrtpgk*
170	huVK3LP- huTREX1- 72aa- (g4s) 4- hIgG1 TN	metpaqlfllllwlpdttgmqpgarrqgrivqgrpemcfcppptplprlilt lgthtptpcsspgsaagt yptmgsqalppgpmqtliffdmeatglpfsqpkvte lcllavhrcalaspptsqgppptvpppprvvdklslcvapgkacspaaseitgl stavlaahgrqcfdnlanlllaflrrqppwclvahngdrydfllqaelaml gltsaldgafcvdsitalkalerasspsehgrprksyslgsiytrlygqspddsh taegdvlallsicqwrpqaallrvvdaharpfgtirpmygvtasartkdlsgggg sgggsgggsgggsgggsgggsgggsgggsgggsgggsgggsgggsgggsgggsg isrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvl tvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeltk nqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdsqsflyskltvdk srwqgggnvfscsvmhealhnhytqkslsispsgk*
171	huVK3LP- huTREX1- 72aa- (g4s) 5- hIgG1 TN	metpaqlfllllwlpdttgmqpgarrqgrivqgrpemcfcppptplprlilt lgthtptpcsspgsaagt yptmgsqalppgpmqtliffdmeatglpfsqpkvte lcllavhrcalaspptsqgppptvpppprvvdklslcvapgkacspaaseitgl stavlaahgrqcfdnlanlllaflrrqppwclvahngdrydfllqaelaml gltsaldgafcvdsitalkalerasspsehgrprksyslgsiytrlygqspddsh taegdvlallsicqwrpqaallrvvdaharpfgtirpmygvtasartkdlsgggg sgggsgggsgggsgggsgggsgggsgggsgggsgggsgggsgggsgggsgggsg kdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyr vsvl tvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsr deltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdsqsflysk ltvdksrwqgggnvfscsvmhealhnhytqkslsispsgk*
172	huVK3LP- hDNasa1- G105R;A1 14F- (G4S) 4- hIgG1- TN-NLG- hRNasa1- TN	gttaagcttgccaccatggaacccccagcgcagcttctctctctctctctctct tggtcccagataaccaccggtctgaagatcgcagccttcaacatccagacatct ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacatgtgcagatcctg agccgctatgacatcgccctgggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtgggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgtacctgtctgtg tacaggctgaccaggtgtctgcggtggacagctactactacgatggtgtgc gagccctgcaggaacgacacctcaaccgagagccattcatgtcaggtctctc tcccgggtcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcccggccc ggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgctcactcggatgtccaa gagaaatggggcttgaggagcgtcatgttgatggggcacttcaatgcccggctgc agctatgtgagaccctcccagtggtcatccatccgctgtggacaagcccacc tccagtggtgatccccgacagcgtgacaccacagctacaccacgcactgt gcctatgacaggatcgtggttgaggatgctgctccgaggcgcctgtgtccc gactcggctcttccccttaacttccaggctgcoctatggcctgagtgaccaactg gcccagccatcagtgaccactatccagtgaggatgctgctgaaagatctctcc ggaggaggtggctcagtggtggaggatctggaggagtgaggaggtggagggt ggttctaccggctctcgagcccaaatctctgacaaaactcaacatgtccaccg tgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcagttctctctctcccccaaaa cccagggacaccctcatgatctcccggaccctgaggctcaatgctggtgggtg gacgtgagccacgaagacctgaggtcaagtccaactggtacgtggacggcgtg gaggtgcataatgccaagacaaagccgoggaggagcagtaacaacagcagctac cgtgtggtcagcgtctcaccgctcctgaccaggactggctgaatggcaaggag tacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatc tccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcc cgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaggcttc

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
		tatcccagcgacatgcgcgtggagtgggagagcaatggggcagcgggagaacaac tacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttctctacagc aagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctcc gtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctctctgtct ccgggtaaagtgcagcgagctagcagccccgtgaacgtgagcagccccagcgtg caggatatcccttccctgggcaaggaatccggggccaagaaattccagcggcag catatggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgtaaccaaatg atgaggcgccggaatatgacacagggcggtgcaaaccagtgaacacctttgtg cacgagccccctgtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgc aagaacgggcaggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagac tgccgcctgacaaacggctccaggtacccccactgtgcataccggaccagcccg aaggagagacacatcattgtggcctgtgaagggagcccatatgtgccagctccac tttgatgcttctgtggaggactctacctaataatctaga
173	huVK3LP- hDNasa1- G105R;A1 14F- (G4S) 4- hIgG1- TN-NLG- hRNasa1- TN	metpaqlflfllllwlpdttgklkiaafniqtfgtkmsnatlvsvivqilsrydi alvqevrdshltavgklldnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdq vsavdsyyyddgcepcrntdfnrepfivrfrrfvevrefaivplhaapgdava eidalydvylvqekwglcdvmlmgdfnagcsyvrsqswssirlwtsptfwli pdsadttatpthoaydrivvagmlrgavvpsalpfnfqaaayglsdqlagais dhypvevmlkdlsgggsgggsgggsgggsgggstglepkssdkthtppcpape llggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwvydgvvehna ktkpreeqynstyrvsvlvtvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakg qprepvytllppsdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttp pvl dsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhhnytqkslslspgkvd gasspvnvsspsvqdiplsgkesrakkfqrqhmdsdsspsstycnqmmrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngggncyksnssmhitdcrln gsrypncayrtspkerhiivacegspypvvhf das vedst*
174	huVK3LP- hRNAsaG8 8D- hIgG1- P238S;K3 22S;P331 S	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttctcctcctgctactc tggctcccagataccaccggctccttccctgggcaaggaatccggggccaagaaa tccagcggcagcagataggactcagacagttccccagcagctccacctac tctaaccatgatgaggcgccggaatatgacacagggcggtgcaaaccagtg aacacctttgtgcacgagccccctgtagatgtccagaatgtctgtttccaggaa aaggteacctgcaagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatg cacatcacagactgccgcctgacaaacgactccaggtacccccactgtgcatac cggaccagcccgaaggagagacacatcattgtggcctgtgaagggagcccatat gtgccagtcactttgatgcttctgtggaggactctacagatctcgagccaaa tcttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgtccagcactgaaactcctgggt ggatcgtcagcttctcttccccccaaaacccaaggacactctcatgatctcc cggacccctgaggtcacgtgctggtggtagctgagccaggaagaccccag gtccagttcaactgtagctggacggcatggaggtgcataatgccaagacaaag ccacgggaggagcagttcaacagcagttccgtgtggtcagcgtctccacgtc gtgcaccaggactggctgaacggcaaggagtaaaagtgaaggtctccaacaaa gccctcccagcctccatcgagaaaacaatctccaaaaccaaagggcagccccga gaaccacaggtgtacaccctgcccccatccggggaggagatgaccaagaaccag gtcagcctgacctgctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag tgggagagcaatggcagccgggagaacaactacaacaccacgcctcccgtgctg gactccgacggctccttctcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcagg tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaac cactacacgcagaagagcctctctctgtctccgggtaaatgataatctaga
175	huVK3LP- hRNAsaG8 8D- hIgG1- P238S;K3 22S;P331 S	metpaqlflfllllwlpdttgpslgkesrakkfqrqhmdsdsspsstycnqmm rrrnm tqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngggncyksnssmhitdc rltndsrpncayrtspkerhiivacegspypvvhf das vedstdlepkssdk htcpvcpapellgssvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnw yvdgmvehnaktkpreeqfnstfrvsvlvtvvhqdwlngkeykckvsnkalpas iektisktkgqprepvytllppsrreemtknqvsltclvkgfypsdiavewesng qpennyntppvl dsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhhnytqk slslspgk*
176	huVK3LP- hDNasa1- G105R;A1	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttctcctcctgctactc tggctcccagataccaccggcttgaagatgcagccttcaacatccagacattt ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctg

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
	14F- (G4S) 5- 1-hIgG1- TN-NLG- hRNasa1- TN	agccgctatgacatcgccctgggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgcctacctgttcgtg tacaggcctgaccaggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgc gagccctgcaggaacgacaccttcaaccgagagccattcattgtcaggttcttc tcccggttcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcccggcccg gggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgctctacctggatgtccaa gagaaatgggcttggaggacgtcatgttgatgggagcacttcaatgcccggctgc agctatgtgagacctcccagtggtcatccatccgctgtggacaagccccacc ttccagtggtgatcccagacagcgtgacaccacagctacaccacgcactgt gcctatgacaggatcgtggttgacaggtgctgctccgaggcgcctgtgtccc gactcggctcttccccttaacttccaggctgcctatggcctgagtgaccaactg gccaagccactcagtgaccactatccagtgagggtgatgctgaaagatctctcc ggaggaggtggctcagtggtggaggatctggaggaggtggctcaggtggtgga ggatctggaggaggtgggagtagcggctctcgagcccaaatctctgacaaaact cacacatgtccaccgtgccagcacctgaactcctggggggaccgtcagctcttc ctcttcccccaaaaaccaaggacacctcatgatctcccggacctgaggtc acatgctggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactgg tacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggagagcag tacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacctcctgcaccaggactgg ctgaatggcaaggagtagaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccc atcgagaaaaccatctccaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtac acctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgc ctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgaggagcaatggg cagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccagcggctcc ttcttctctacagcaagctcacctgggacaagagcaggtggcagcaggggaac gtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaag agcctctctctgtctccgggtaagtgacggagctagcagccccgtgaactg agcagccccagcgtgacagatctcccttcccgggcaaggaatcccgggccaag aaatcccagcggcagcatatggactcagacagttccccagcagcagctccacc tactgtaaccaaatgatgaggcgcgggaatatgacacagggggcgtgcaaacca gtgaacacctttgtgcacgagccccctggtagatgtccagaatgtctgtttccag gaaaggtcacctgcaagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagc atgcacatcacagactcccgcctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgca taccggaccagccccgaaggagagacacatcattgtggcctgtgaagggagccca tatgtgccagtcactttgatgcttctgtggaggactctacctaaatctaga
177	huVK3LP- hDNasa1- G105R;A1 14F- (G4S) 5- 1-hIgG1- TN-NLG- hRNasa1- TN	metpaqlflfllllwlpdttglkiaafniqtfgtkmsnatlvsyivqilsrydi alvqevrdshltavgkllldlnlndapdtyhyvseplgrnsykerylvfyrpdq vsavdsyyyddgcepcrndtfnrepfivrffsrftvevrefaivplhaapgdava eidalydvylvdvqekwglcdvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwli pdsadtatpthcaydrivvagmlrlgavvpdsalpfnfqaaaylsgdlaqais dhypvevmlkdlsgggsgggsgggsgggsgggstglepkssdkthtcpp cpapellggpsvflfppkpkdtlmsirtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgv evhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdlngkeykckvsnkalpapiekti skakgpprepqvytlppsrdeitknqvsitclvkgfypsdiavewesngqpenn ykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealnhhytqkslsls pgkvdgasspvnvsspsvqdipslgkesrakkfqrqhmdsdsspsststycnqm mrrrnmtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngqgnnyksnssmhitd crltngsrypncayrtspkerhiivacegspypvvhfdasvedst*
178	huVK3LP- hDNasa1- G105R;A1 14F- (G4S) 5- 2-hIgG1- TN-NLG- hRNasa1- TN	gttaagcttgccaccatggaacccccagcgcagcttctcttctctctgctactc tggctcccagataaccacggctctgaagatcgcagccttcaacatccagacattt ggggagaccaagatgtccaatgccacctcgtcagctacattgtgcagatcctg agccgctatgacatgccctgggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgcctacctgttcgtg tacaggcctgaccaggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgc gagccctgcaggaacgacaccttcaaccgagagccattcattgtcaggttcttc tcccggttcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcccggcccg gggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgctctacctggatgtccaa

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
		<p>gagaaatggggcttggaggacgtcatgttgatggggcgaacttcaatgcccggctgc agctatgtgagaccctcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccacc tccagtggtgatccccgacagcgtgacaccacagctacacccacgcactgt gcctatgacaggatcgtggttgcagggatgctgctccgaggcgccttgttccc gactcggctcttccctttaacttccaggctgcctatggcctgagtgaccaactg gccaagccatcagtgaccactatccagtgagggtgatgctgaaagatctctcc ggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtggctcaggtggtgga ggatctggaggaggtgggagctcgcagcccaaatcttctgacaaaactcacaca tgtccacagctgccagcacctgaactcctggggggaccgctcagcttctctctc cccccaaaacccaaggacacctcatgatctccggaccctgaggtcacatgc gtggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtg gacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaaagccggggaggagcaggtacaac agcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggtcaggtgaat ggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaaagccctcccagccccctcag aaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctg cccccatcccggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggctc aaaggttctatcccagcgacatcgccgtggagtgaggagcaatgggcagccg gagaacaactacaagaccagcctcccgtgctggactccgacggctccttcttc ctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacctctc tcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctc tctctgtctccgggtaaagtgcagggagctagcagccccgtgaactgagcagc ccagcgtgcaggatctcccttccctgggcaaggaatcccgggccaagaattc cagcggcagcatatggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgt aaccaaatgatgaggcgcgggaatgatcacagggggcgggtgcaaacaggtgaac accttctgtgacagccctggtagatgtccagaatgtctgttccaggaaaag gtcacctgcaagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcac atcacagactgcccctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccgg accagcccgaaggagagacacatcattgtggcctgtgaagggaagccatattgtg ccagtcaccttctgatgcttctgtggaggactctacctaataatctaga</p>
179	huVK3LP-hDNasal-G105R;A1 14F-(G4S) 5-2-hIgG1-TN-NLG-hRNasal-TN	<p>metpaqlflfllllwlpdttgkkliaafniqtfgtkmsnatlvsyivqilsrydi alvqevrdshltavgkllldnlndapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdq vsavdsyyyddgcepcrndtfnrepfivrffsrftvevrefaivplhaapgdava eidalydvylvdqekwglvedvmlmgdfnagcsyvrsqwssirlwtsptfqwli pdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpsalpfnfqaaaglsdqalqais dhypvevmlkdlsggggsgggsgggsgggsgggsgggsgggslpkssdkthtccpccp apellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshvedevkfnwyvdgvev hnaktkpreeqynstyrvsvlvtlhqdwlngkeykckvsnkalpapietisk akqqpreppqvytlppsrdeitknqvsitclvkgfypsdiavewesngqpennyk tppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqklsllspg kvdqasspvnvsspsvqdiplsgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmr rrrnmtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngggncyknsssmhitdcr ltngrypncayrtspkerrhiivacegspypvvhfdasvedst</p>
180	huVK3LP-hDNasal-G105R;A1 14F-hIgG1-TN-NLG-hRNasal-TN	<p>gttaagcttgccaccatggaacccccagcgcagcttctcttctcctcctgctactc tggctcccagataccaccggtctgaagatcgcagccttcaacatccagacattt ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctg agccgctatgacatcgccctgggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtgggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgtacctgttcgtg tacaggcctgaccaggtgtctcgggtggacagctactactacgatgatggctgc gagccctgcaggaacgacacctcaaccogagagccattcattgtcaggttcttc tcccggttcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgatgcccggccccg ggggacgcagtagccogagatogacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaaatggggcttggaggacgtcatgttgatggggcgaacttcaatgcccggctgc agctatgtgagaccctcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccacc tccagtggtgatccccgacagcgtgacaccacagctacacccacgcactgt gcctatgacaggatcgtggttgcagggatgctgctccgaggcgccttgttccc gactcggctcttccctttaacttccaggctgcctatggcctgagtgaccaactg gccaagccatcagtgaccactatccagtgagggtgatgctgaaagatctcgcag cccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgccagcacctgaactc</p>

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
		ctggggggaccgctcagctcttctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatg atctcccggaccctgaggtcacatgctgggtgggagctgagccacgaagac cctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaag acaaagccgcgaggagcagtagacaacagcagctaccgtgtggctcagcgtcctc accgtcctgcaccagcactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggctctcc aacaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaagccaaagggcag ccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatccccggatgagctgaccaag aaccaggtcagcctgacctgctgtcaaaggcttctatcccagcgacatcgcc gtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctccc gtgctggactccgacggctccttctctctacagcaagctcaccgtggacaag agcaggtggcagcaggggaacgtctctcatgctccgtgatgcatgaggctctg cacaaccactacacgcagaagagcctctctctctctccgggtaaaagtgcagcga gctagcagccccgtgaacgtgagcagccccagcgtgcagatataccttccctg ggcaaggaatccccggccaagaaatccagcggcagcatatggactcagacagt tccccagcagcagctccacctactgtaaccaaatagatgaggcgcggcaatag acacagggggcgggtgcaaacagtgaaacaccttggcgcagagccccctggtagat gtccagaatgtctgttccaggaaggtcacctgcaagaacgggcagggcaac tgctacaagagcaactccagcagtcacatcacagactgcccctgacaaaacggc tccaggtacccaactgtgcataccggaccagccccgaaggagagacacatcatt gtggcctgtgaaggagcccataatgtgcccagtcacctttgatgcttctgtggag gactctacctataataatctaga
181	huVK3LP- hDNasa1 G105R;A1 14F- hIgG1- TN-NLG- hRNasa1 - TN	metpaqlflfllllwlpdttglkiaafniqtfggetkmsnatlvsvivqilsrydi alvqevrdshltavgkllldnlndqadpdyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdq vsavdsyyyddgcepcrndtfnrepfiivrffsrftevrefaivplhaapgdava eidalydvylvdqekwgldevmlmgdfnagcsyvrsqwsirlwtspfgwli pdsadtatpthcaydrivvagmlrgavvpdsalpfnfqaayglstdqlaqais dhypvevmlkdlepksdkthtccppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtp evtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhq dwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgpprepqvytlppsrdeltnkqvsl tclvkgfypsdiavewesngqpennyktppvldsdgfflyskltvdksrwqq gnvfscsvmhealhnhytqkslslspgkvdgasspvnvsspsvqdipslgkesr akkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrrnmqtggrckpvntfvheplvdvqnc fqekvtckngggncyksnssmhitdcrlngrsrypncayrtsperhiivaceg spypvvhfdasvedst*
182	huVK3LP- mDNasa1L 3- mIgG2A-C (mut)	gaccaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttctctctctact ctggctcccagataccaacgggtctaaaggctctgctccttcaatgtgaggtcctt tggagcagcaagaaggaaaacccatgaagccatggatatacttggagatcat caaacgctgtgacctataactgttgatggaaatcaaggacagcagcaacaacat ctgtccatgctgatggagaagctgaatggaaattcaogaagaagcaacaata caactatgtgattagtctcgcacttggaaagaacacgtacaaagagcagatgc ctctgctacaaggagaagctgggtgctctgtgaagacaaaataccactaccatga ctatcaggatggagacacagacgtgtttccagggagccctttgtggtttggtt ccattcccccttactgctgtcaaggacttctgtgatgtccccctgacacacaac tcccagacccctcgttaagagatagatgagctggctgatgtctacacggatgt gagaagccagtggaagacagagaatttcatcttcatgggtgatttcaacgccg ctgtagctatgtccccagaaggcctggcagaacattcgtttgaggacggacc caagtttgtttggctgattggggaccaagaggacactacggccaagaagagtac cagctgtgcctatgacaggattgtgctttgtggacaagagatagtcaactccgt ggttccccgttccagtgccgtctttgacttccagaaagcttatgacttgtctga agaggagccctggatgtcagtgatcacttccagttgagtttaagctacagtc ttcaaggcccttccaacaacagaaaatctgtttctctcaaaaagagaaaaa aggcaatcgctcctcagatctcgagcccagaggtctcacaatcaagccctctcc tccatgcaaatgcccagcacctaacctctgggtggatcatccgtcttcatctt ccctccaaagatcaaggatgactcatgatctccctgagccccatggtcacatg tgtggtggatgtgagcagagatgaccagcagctccagatcagctgggtttgt gaacaacgtggaagtacacacagctcagacacaaacccatagagagattacaa cagtaactctccgggtggtcagtgccctccccatccagcaccaggactggatgag tggcaaggagttaaatgctcggtaacaacaaagacctcccagcgtccatcga ggaaccatctcaaaacccagagggccagtaagagctccacaggtatattgtctt

ES 2 702 053 T3

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
		gcctccaccagcagaagagatgactaagaaagagttcagctctgacctgcatgat cacaggcttcttacctgccgaaattgctgtggactggaccagcaatggcgctac agagcaaaactacaagaacaccgcaacagtcctggactctgatggcttcttactt catgtacagcaagctcagagtacaaaagagcacttgggaaagagggaagtctttt cgctgctcagtggtccacgagggtctgcacaatcaccttacgactaagagctt ctctcggactccgggtaaatgataatctagaa
183	huVK3LP- mDNasa1L 3- mIgG2A-C (mut)	metpaqllfllllwlpdttglrlcsfnvrsfgaskkenheamdiivkiikrcdl illmeikdssnnicpmlmeklngnsrrsttynyvissrlgrntykeqyafvyke klvsvktkyhyhdyqgdtdvfsrepfvvfhspftavkdfvivplhttpetsv keidelvdvytdvrsqwktenfifmgdfnagcsyvpkkawqnirlrtdpkfowl igdqedttvkkstscaydrivlccgeivnsvvrssgvfdqkaydlseeald vsdhfpvefklqssraftnnrksvslkkrkkgnrssdleprgltikpsppckcp apnllggssvfi fppkikdvmlislspmvtcvvvdvseddppdqiswfvnnvev htaqtqthredynstlrvsalpiqhgdwmsgkefkcsvnnkdlpasierisk prgpvrappqvylpppaeemtkkfsltcmitgflpaeiavdwtsngrt eqnyk ntatvldsdgsyfmysklrvqkstwergslfacsvvheglhnhlhttkfsrtpg k*
184	mDNasa1L 3-NL- mIgG2A_C (mut)	gagaccagcttgccccatgtccctgcacccagcttccccacgcctggcctccct gctgctcttcatccttgccctccatgacacccctggccctaaggctctgctcctt caatgtgaggtccttggagcgagcaagaaggaaaaccatgaagccatggatat cattgtgaagatcatcaaacgctgtgaccttatactgttgatggaaatcaagga cagcagcaacaacatctgtcccatgctgatggagaagctgaatggaaatccacg aagaagcacaacatacaactatgtgattagttctcgacttggaaagaaacacgta caaaagcagctatgccttcgtctacaaggagaagctgggtgctctgtgaagacaaa ataccactaccatgactatcaggatggagacacagacggtgtttccaggagacc cttctgtggtttgggtccatcccccttactgctgcaaggactctgtgattgt cccttgcacacaactcccgagacctccgttaaagagatagatgagctgggtcga tgtctacacggatgtgagaagccagtggaagacagagaatttcatcttcatggg tgatttcaacgcccggctgtagctatgtccccaagaaggcctggcagaacattcg tttgaggacggaccccaagtttgggttgctgatggggaccaagaggacactac ggtcaagaagagtaccagctgtgctatgacaggattgtgctttgtggacaaga gatagtcactccgtggttccccggttccagtggtgcttccagaaagc ttatgacttgtctgangaggangccctggatgtcagtgatcacttccagttga gtttaagctacagcttccaaggccctcaccacaacagaaaatctgtttctct caaaaagagaaaaaaaggcaatcgctcctcagatctcgagcccagaggtctcac aatcaagccctctcctccatgcaaatgccagcacctaacctcttgggtggatc atccgtcttcatcttccctcaaagatcaaggatgtactcatgatctccctgag ccccatggtcacatgtgtggtggatgtgagcgaggatgaccagctcca gatcagctggtttgtgaacaacgtggaagtacacacagctcagacacaaacca tagagaggattacaacagctactctccgggtggtcagtgccctccccatccagca ccaggactggatgagtggaaggagttcaaatgctcggtaacaacaagaacct cccagcgtccatcgagagaacctctcaaaaccagagggccagtaagagctcc acaggtatagctcttgctccaccagcagaagagatgactaagaaagagttcag tctgacctgcatgatcacaggcttcttacctgccgaaattgctgtggactggac cagcaatggcgctacagagcaaaactacaagaacaccgcaacagctcctggactc tgatggttcttacttcatgtacagcaagctcagagtacaaaagagcacttggga aagaggaagtcttttcgctgctcagtggtccacgagggtctgcacaatcacct tacgactaagagcttctctcggactccgggtaaatgataatctagaa
185	mDNasa1L 3-NL- mIgG2A_C (mut)	mslhpasprlaslllfilalhdtlalrlcsfnvrsfgaskkenheamdiivkii krcdlillmeikdssnnicpmlmeklngnsrrsttynyvissrlgrntykeqya fvykeklvsvktkyhyhdyqgdtdvfsrepfvvfhspftavkdfvivplhttp petsvkeidelvdvytdvrsqwktenfifmgdfnagcsyvpkkawqnirlrtdp kfvwligdqedttvkkstscaydrivlccgeivnsvvrssgvfdqkaydlx exaldivsdhfpvefklqssraftnnrksvslkkrkkgnrssdleprgltikpsp pckcpapnllggssvfi fppkikdvmlislspmvtcvvvdvseddppdqiswfv nnvevhtaqtqthredynstlrvsalpiqhgdwmsgkefkcsvnnkdlpasie rtiskprgpvrappqvylpppaeemtkkfsltcmitgflpaeiavdwtsngrt eqnykntatvldsdgsyfmysklrvqkstwergslfacsvvheglhnhlhttkfs srtpgk*

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
186	huVK3LP-hDNasa1L3-hIgG1TN-NLG-hRNasa1-TN	gttaagcttgccaccatggaacccccagcgcagcttctcttctctctgctactc tggctcccagataaccaccggatgaggatctgctccttcaacgtcaggtccttt ggggaaagcaagcaggaagacaagaatgccatggatgtcattgtgaaggtcatic aaacgctgtgacatcatactcgtgatggaatcaaggacagcaacaacaggatc tgccccatactgatggagaagctgaacagaaatcaaggagaggcataacatac aactatgtgattagctctcggcttggagaacacacataaagaacaatatgcc tttctctacaaggaaaagctgggtgtctgtgaagaggagtatcactaccatgac tatcaggatggagacgcagatgtgtttccaggagccctttgtggtctggttc caatctccccacactgctgtcaaagacttctgtgattatccccctgacaccacc ccagagacatccggttaaggagatcgatgagttggttgaggctacacggacgtg aaacaccgctggaaggcggagaatttcattttcatgggtgacttcaatgcccgc tgcagctacgtccccagaagcctggaagaacatccgcttgaggactgacccc aggtttgtttggctgatcggggaccaagaggacaccaagggaagaagagcacc aactgtgcatatgacaggatgtgcttagaggacaagaatcgtcagttctgtt gttcccaagtcaaacagtggttttgacttccagaaagcttacaagctgactgaa gaggaggccctggatgtcagcagaccactttccagttgaatttaaactacagctc tcaagggccttccaacacagcaaaaaatctgtcacttaaggaagaaacaaag agcaaacgctcagatctcagacccaaatcttctgacaaaactcacacatgtcca ccgtgccagcactgaactcctggggggaccgtcagcttctctcttccccca aaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgctggtg gtggacgtgagccacgaagaccctgaggtaagttcaactggtagctggacggc gtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgcgggaggagcagtaaacagcacg taccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaag gagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaacc atctccaaagccaaaggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccca tccccggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaggc tctatcccagcgacatcgcctggagtgaggagcaatgggcagccggagaac aactacaagaccagcctcccgtgctggactccgacggctccttctctctctac agcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgc tccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagacctctctctg tctccgggtaaagtcgacggagctagcagccccgtgaacgtgagcagccccagc gtgcaggataatcccttccctgggcaaggaatccccggccaagaaattccagcgg cagcatatggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgtaaccaa atgatgagcgcgggaatatgacacagggcggtgcaaaccagtgaaacacctt gtgcacgagccccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacc tgaagaacgggcagggcaactgtacaagagcaactccagatgcacatcaca gactgcccctgacaaacggctccaggtacccccactgtgcataccggaccagc ccgaaggagagacacatcattgtggcctgtgaaggagcccatatgtgccagtc cactttgatgcttctgtggaggactctacctaataatctaga
187	huVK3LP-hDNasa1L3-hIgG1-TN-NLG-hRNasa1-TN	metpaqlflfllllwlpdttgmricsfnvrsfgeskqedknamdvi vkvikrcdi ilvmeikdsnnricpilmeklnrnsrrgitynyvissrlgrntykeqyaflyke klsvkrsyhyhdyqgdadvfsrepfvvwfqsphtavkdfviiphttpetsv keidelvevytdvkhwrkaenfigmgnfagcsyvpkkawknirlrtdprfwl igdqdettkkstncaydrivlrqgeivssvvpksnsvfdfqkayklteeeald vsdhfpvefklqssraftnskksvtlrkktkskrsdlepkssdkthtccppap ellggpsvflfppkpkdtlmsirtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhn aktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskak gpprepqvytlppsrldeltknqvsltclvkgyfypsdiavewesnggpennykt ppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgkv dgasspvnvsspsvqdipslgkesrakkfqrqhmdsdspsssstycnqmmrrr nmtqgrckpvntfvheplvdvqnvfcqekvtckngqgnicyksnssmhitdrlt ngsrypncayrtspkerhiivacegspypvvhfdasvedst*
188	huVK3LP-hRNasa1-TN-hIgG1-TN-NLG-hRNasa1-	aagcttgccgccaatggaacccccagcgcagcttctctctctgctactctg ctcccagataaccaccggtaaggaatccccggccaagaaattccagcggcagcat atggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgtaaccaaatagatg aggcgcccgaatatgacacagggcggtgcaaaccagtgaaacaccttctgtcac gagccccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggctcacctgcaag aacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagatgcacatcacagactgc cgctgacaaacggctccaggtacccccactgtgcataccggaccagccccgaag

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
		<p>gagagacacatcattgtggcctgtgaagggagcccatatgtgccagtcacttt gatgcttctgtggaggactctacagatctcgagcccaaatcttctgacaaaact cacacatgtccaccgtgccagcactgaactcctgggggaccgtcagtcctc ctcttcccccaaaaaccaaggacacctcatgatctccggaccctgaggtc acatgctggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactgg tacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggaggagcag tacaacagcagtaaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaaccaggactgg ctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccc atcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtac accctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgc ctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatggg cagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcc ttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaac gtcttctcatgctccgtgatgcatgagggctctgcacaaccactacagcagaag agcctctctctgtctccgggtaaagtgcagcgtgctagcagccatgtgaatgtg agcagccctagcgtgcaggatattcccttccctgggcaaggaatcccggccaag aaatccagcggcagcataltgactcagacagttccccagcagcagctccacc tactgtaaccaaataatgatgaggcgcgggaatatgacacagggcggtgcaaacca gtgaacacctttgtgcacgagccccctggtagatgtccagaatgtctgtttccag gaaaaggtcacctgcaagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagc atgcacatcacagactgccgctgacaaaaggctccaggtaccccaactgtgca taccggaccagccccgaaggagagacacatcattgtggcctgtgaagggagccca tatgtgccagtcactttgatgcttctgtggaggactctacctataaatctaga</p>
189	huVK3LP-hRNasa1-TN-hIgG1-TN-NLG-hRNasa1-TN	<p>metpaqlflfllllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsstycnqmmrrrn mtggrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngqgnicyksnssmhitdcrln gsrypncayrtspkerhiivacegspypvvhfdasvedstdlepkssdkthtcp pcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdg vevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekt iskakgpprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgyfypsdiavewesngqpen nykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqgnvfscsvmhaglhnhytqkslsl spgkvdgasshvnvsspsvqdiplgkesrakkfqrqhmdsdsspsstycnq mmrrrnmtggrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngqgnicyksnssmhit dcrlngsrypncayrtspkerhiivacegspypvvhfdasvedst*</p>
190	huVK3LP-hRNasa1-TN-(G4S)4-hIgG1-TN-NLG-hRNasa1-TN	<p>aagcttgcgccaatggaacccccagcgcagcttctcttctcctgctactctgg ctcccagataccaccggtgaaggaatcccgggccaagaaatccagcggcagcat atggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgtaaccaaataatgatg agggcgggaatgatgacacagggcggtgcaaacagtgaaacacctttgtgcac gagccccgtgtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgcaag aacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagatgcacatcacagactgc cgctgacaaaaggctccaggtacccccactgtgcataccggcagcagccgaag gagagacacatcattgtggcctgtgaagggagcccatatgtgccagtcacttt gatgcttctgtggaggactctacagatctctccggaggaggtggctcaggtggt ggaggatctggaggaggtgggagtggtggaggtggttctaccggctcagagccc aaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgccagcactgaactcctg ggggaccgtcagttctctcttcccccaaaaaccaaggacacctcatgatc tcccggaccctgaggtcacatgctgggtgggtggagctgagcagcaagaccct gaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagaca aagccgaggaggagcagtaaacagcagctaccgtgtggtcagcgtcctcacc gtcctgcaaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaac aaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccc cgagaaccacaggtgtacacctgccccatcccgggatgagctgaccaagaac caggtcagcctgacctgctggtcaaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtg gagtgaggagcaatgggcagccggagaaactacaagaccagcctcccgtg ctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagc aggtggcagcaggggaacgtcttctctcatgctccgtgatgcatgagggctctgcac aaccactacacgcagaagagcctctctctgtctccgggtaaagtgcagcgtgct agcagccatgtgaatgtgagcagccctagcgtgcaggatattcccttcccggggc aaggaatcccgggccaagaaatccagcggcagcataltgactcagacagttcc cccagcagcagctccacctactgtaaccaaataatgatgaggcgcgggaatagaca</p>

ES 2 702 053 T3

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
		cagggcggtgcaaaccagtgaaacaccttctgtgcacgagcccctggtagatgtc cagaatgtctgtttccaggaaaagggtcacctgcaagaacgggcagggcaactgc tacaagagcaactccagcatgcacatcacagactgcccctgacaaacggctcc aggtaccccaactgtgcataccggaccagcccgaaggagagacacatcattgtg gcctgtgaagggagcccatatgtgccagtccactttgatgcttctgtggaggac tctacctaaataatctaga
191	huVK3LP- hRNas1- TN- (G4S) 4- hIgG1- TN-NLG- hRNas1- TN	metpaqlflfllllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsststycnqmmrrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvfcqekvtckngggncyksnssmhitdcrln gsrypncayrtspkerhiivacegspypvvhfdasvedstldsgggsgggsg ggsggggstglepkssdkthtccppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtp evtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhg dwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgpprepqvytlppsrdeletknqvs tclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvlstdsgsfflyskltvdkrswqq gnvfscsvmhghlhhnytqkslslspgkvdgasshvsvsvqdipslgkesr akkfqrqhmdsdsspsststycnqmmrrrnmtqgrckpvntfvheplvdvqnv fkekvtckngggncyksnssmhitdcrlngsrypncayrtspkerhiivaceg spypvvhfdasvedst*
192	huVK3LP- hTREX1- 72AA- (G4S) 4- hIgG1- TN-NLG- hRNas1- TN	aagcttgccaccatggaaacccagcgcagcttctcttctctctctgctactctgg ctcccagataccaccggtatggggccctggagctcgcagacagggcaggatctgtg caggaaggcctgagatgtgcttctgcccaccccctaccccactcctcccctt cggatcttaacactgggactcacacaccccaccccactgctcctcctcagggctca gcagcaggtacgtacccaacccatgggctcgcagggcctgccccggggcccatg cagaccctcatcttttctgacatggaggccactggcttgcccttctcccagccc aaggtcacggagctgtgctgctggctgtccacagatgtgcccggagagcccc cccactctcaggggcccactcccacagttcctccaccaccggctgtggttagac aagcttcccctgtgtgtggctccgggggaaggcctgcagccctgcagccagcagag atcacaggtctgagcacacagctgtgctggcagcgcagctaatggtttgat gacaacctggccaacctgctcctagccttctctgggggccagccacagccctgg tgctgtgggacacaaatgggtgaccgctacgacttccccctgctccaagcagag ctggctatgctgggcccaccagtgctctggatgggtgcccctctgtgtggatagc atcaactgcgctgaaggccctggagcgcagcaagcagcccctcagaacacggccca aggaagagctacagcctaggcagcatctacaactgcgctgtatgggcagctcccct ccagactcgcacacggctgagggatgtcctggcctgctcagcatctgtcag tggagaccacaggccctgctgcgggtgggtggatgctcacgccaggccttccggc accatcaggcccctgtatggggtcacagcctctgctaggacaaagatctctcc ggaggaggtggctcaggtgggtggaggatctggaggaggtgggagtggtggaggt ggttctaccggtctcgagcccaatctctgacaaaactcacacatgtcccaccg tgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcagttctctcttcccccaaaa cccaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgctgtgtgggtg gacgtgagccacgaagccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtg gaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtaaacagcacgtac cgtgtggtcagcgtctcaccgctcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag tacaagtgaaggctctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatc tccaaagcgaaggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatcc cgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctgtgcaaggctct tatcccagcagatcgcgctggagtgaggagcaatgggcagccgggagaacaac tacaagaccagcctcccgtgctggactccgacggctcctctctctctacagc aagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtctctctatgctcc gtgatgcatgaggtctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctctctgtct ccgggtaagctcagcagagctagcagccccgtgaacgtgagcagccccagcgtg caggatatcccttcccgggcaaggaatcccggggcaagaaatccagcggcag catatggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgtaaccaaatg atgaggcggcgaatatgacacagggcggtgcaaacagctgaacacctttgtg cagcagccccgttagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggctcacctgc aagaacggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagac tgccgctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccggaccagccccg aaggagagacacatcattgtggcctgtgaagggagccatagtgccagctccac tttgatgcttctgtggaggactctacctaaataatctaga
193	huVK3LP-	metpaqlflfllllwlpdttgmppgarrqgrivqgrpemcfcppptplpplrlt

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
	hTREX1-72AA-(G4S)4-hIgG1-TN-NLG-hRNasa1-TN	lgthtptpcsspsgsaagtyptmgsqalppgpmqtliffdmeatglpfsqpkvte lc1lavhrcalespptsqgppptvpppprvvdklslcvapgkacspaaseitgl stavlaahgrqcfddnlanlllaflrrqppwclvahngdrydfpllaelaml gltaldgafcvdsitalkalerasspsehgrksyslgsiytrlygqspddsh taegdvlallsicqwrpqa11rwdaharpfgtirpmgyvtasartkdlsgggg sgggsgggsgggstglepkssdkthtccppcpapellggpsvflfppkpkdt lmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvs vltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqpprepqvylppsrdel tknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennyktppvldsdgsfflyskltv dksrwqgvnfvscsvmhealhnhytqkslslspgkvdgasspvnvsspsvq dip slgkesrakkfqrqhmdsdsspsstycnqmmrrrnmqtqgrckpvntfvhepl vdvqnvcfqekvtckngqgnicyksnssmhitdcr1tngsrypncayrtspkerh iivacegspypvvhfdasvedst*
194	huVK3LP-hRNasa1-TN-hIgG1-TN-NLG-hTREX1-72AA	aagcttgccgccaatgaaacccccagcagcttctcttctctctgctactctgg ctcccagataccaccggaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcagcat atggactcagacagtccccagcagcagctccacctactgtaaccaaatgatg aggcgcgggaatatgacacagggcggtgcaaaccagtgaacaccttgtgacac gagccccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtaacctgcaag aacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagactgc cgctgacaaaacgctccaggtaccccaactgtgcataccggaccagcccgaag gagagacacatcattgtggcctgtgaagggagcccatatgtgcccagtcacctt gatgcttctgtggaggactctacagatctcgagcccaaatctctgacaaaact cacacatgtcccaccgtgccagcactgaactcctggggggaccctcagctcttc ctctccccccaaaacccaaggacacctcatgatctcccggaccctcagggtc acatgctgtgtgtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagtccaactgg tacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcccggaggagcag tacaacagcagctaccgtgtggtcagcgtctcaccgtcctgaccagggactgg ctgaatggcaaggagtacaagtcaaggtctccaacaagccctcccagcccc atcgagaaaaccatctccaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtac acctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgc ctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgaggagcaatggg cagccggagaacaactacaagaccagcctcccgtgctggactccgacggctcc tcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaac gtcttctcatgctccgtgatgcatgagggctctgcacaaccactacacgcagaag agcctctctctgtctccgggtaagtcgacgggtgctagcagccatgtgaatgtg agcagccctagcgtgcaggatcatgaggccctggagctcgcagacagggcag attgtgcaggggaaggcctgagatgtgcttctgcccacccccaccactccct cccttcggatcttaacactgggactcacaacccccaccctcctctcca ggctcagcagcaggtacgtacccaacctgggctcgcagggccctgccccgggg cccatgcagaccctcatctttctgacatggaggccactggcttgcccttctcc cagcccaaggtcacggagctgtgctgctggctgtccacagatgtgcccggag agccccccacctctcaggggccaacctcccacagttcctccaccaccggctgtg gtagacaagctctcctgtgtgtggtcgggggaaggcctgcagcctgcagcc agcgagatcacaggtctgagcacagctgtgctggcagcgcagtgccgctcaatgt tttgatgacaacctggccaacctgctcctagccttctcggcgccagccacag ccctggtgctgtggcacacaatgggtgaccgctacgacttccccctgctccaa gcagagctggctatgctgggacctcaccagtgctctggatgggtgcttctgtgtg gatagcatcactgcgctgaaggccctggagcagcagcaagcagccctcagaacac ggcccaaggaagagctacagcctaggcagcatctacactgcctgtatgggcag tccccctccagactcgcacacggctgaggggtgatgtcctggccctgctcagcatc tgtcagtgagaccacagggcctgctgcggtgggtggatgctcacgccagggcct ttcggcaccatcagggccatgtatggggtcacagcctctgctaggacaaaatga taatctaga
195	huVK3LP-hRNasa1-TN-hIgG1-TN-NLG-hTREX1-	metpaql1f1111wlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsstycnqmmrrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngqgnicyksnssmhitdcr1tn gsrypncayrtspkerhiivacegspypvvhfdasvedstdlepkssdkthtcp pcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdg vevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekt iskakgqpprepqvylppsrdeltnknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpen

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
	72AA	nykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhleglhnhytqkslsl spgkvdgasshvnvsspsvqdimpggarrqgrivqgrpemcfcppptplplri ltlgthtptpcsspgsaagtyptmgsqalppgpmqtliiffdmeatglpfsqpkv telcllavhrcalespptsggppptvpppprvvdkslscvapgkacspaaseit glstavlaahgrqcfddnlanlllaflrrqgpwclvahngdrydfllqaela mlgltaldgafcvdsitalkalerasspsehgrksyslgsiytrlygqspdp shtaegdvlallsicqwrpqa llrwvdahar pfgtirpmgyvtasartk*
196	huVK3LP- hDNasa1L 3- (G4S) 4- hIgG1TN- NLG- hRNasa1- TN	gtaagcttgccaccatggaacccccagcgcagcttctctctcctcctgctactc tggctcccagataccaccggatgaggatctgctccttcaacgctcaggtccttt gggaaagcaagcaggaagacaagaatgccatggatgctcattgtgaaggtcatc aaacgctgtgacatcactcgtgatggaatcaaggacagcaacaacagatc tgccccatactgatggagaagctgaacagaaattcaaggagagggcataacatc aactatgtgattagctctcggcttgaagaacacatataaagaacaatatgcc tttctctacaagaaaagctgggtgctctgtgaagaggagtatcactaccatgac tatcaggatggagacgcagatgtgtttccagggagccctttgtggctgtggttc caatctccccacactgctgtcaagacttcgtgattatccccctgcacaccacc ccagagacatccgttaaggagatcgatgagttggttgaggtctacacagcagtg aaacaccgctggaaggcggagaatttcattttcatgggtgacttcaatgccggc tgcagctacgtccccagaaggcctggaagaacatccgcttgaggactgacccc aggtttgtttggctgatccgggaccaagaggacaccaccggtgagaagagcacc aactgtgcatatgacaggattgtgcttagaggacaagaaatcgtcagttctgtt gttcccaagtcaaacagtggttttggacttccagaaagcttacaagctgactgaa gaggaggccctggatgtcagcaccacttccagttgaatttaactacagtct tcaagggccttcaccaacagcaaaaaatctgtcacttaaggaagaaaacaag agcaaacgctcagatctctccggaggaggtggctcaggtggtggaggatctgga ggaggtgggagtggtggaggtggttctaccggtctcgagcccaaatcttctgac aaaactcacacatgtccaccgtgccagcactgaactcctgggggacagctca gtcttctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctccccgaccct gaggtcacatgctggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttc aactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaagccggggag gagcagtaacaacagcagctaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccag gactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctccca gccccatcgagaaaaccatctccaagccaaagggcagccccgagaaccacag gtgtacaccctgccccatccccggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctg acctgctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgaggagc aatgggagccggagaacaactacaagaccagcctcccggtgctggactccgac ggctccttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcag gggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgagggctgcacaaccactacacg cagaagagcctctctctgtctccgggtaaggtcgacgggtgactagcagcattg aatgtgagcagccctagcgtgcaggatatacccttccctgggcaaggaatccccg gcaagaaattccagcggcagcatatggactcagacagttccccagcagcagc tccacctactgtaaccaaatgatgagcgcgggaatgatgacacagggggcgggtg aaaccagtgaacaccttgtgcacagccctggtagatgtccagaatgtctgt ttccagaaaaggtcaactgcaagaacgggagggcaactgctacaagagcaac tccagcatgcacatcacagactgccgctgacaaacggctccaggtaccccaac tgtgcataccggaccagcccgaaggagagacacatcatgtggcctgtgaaggg agcccatatgtgccagctccactttgatgcttctgtggaagactctacctaaata tctaga
197	huVK3LP- hDNasa1L 3- (G4S) 4- hIgG1TN- NLG- hRNasa1- TN	metpaqlflfllllwlpdttgmricsfnvrsfgeskqedknamdvivkvikrodi ilvmeikdsnnricpilmeklnrnsrgitynyvissrlgrntykeqyaflyke klvsvkrsyhyhdyqgdadvfsrepfvvwfqsphavkdfviiplhttpetsv keidelveytdvkhwrkaenfifmgdfnagcsyvpkkawknirlrtprfwl igdqedtvtvkstncaydrivlrqgeivssvvpksnsvdfdqkayklteeald vsdhfpvefklqssraftnskksvtlrrkktkskrsdlsgggsgggsgggsg gggstglepkssdkthtppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcv vvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlng keykckvsnkalpapiektiskakggpprepqvytlppsdeltknqvsitclvk gfypsdiavewesngqpennyktppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfsc svmhleglhnhytqkslslspgkvdgasshvnvsspsvqdiplsgkesrakkfq

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
		rqhmdsdsspsssstycnqmmrrrnmqtggrckpvnrtfvheplvdvqnvcfqekvtckngqgnicyksnssmhitdcrlnstngsrypncayrtspkerhiivacegspypvvhfdasvedst*
198	huVK3LP-hRNasa1-TN-(G4S)4-hIgG1-TN-NLG-hDNasa1L3	gttaagcttgccaccatggaacccccagcgcagcttctcttctcctcctgctactctggctcccagataccaccggtaaggaatccccgggccaagaaattccagcggcagcatatggactcagacagttccccagcagcagctccaactactgtaaccaaatg atgaggcgcgggaatagacacagggggcgtgcaaaccagtgaacacctttgtg cacgagccccctgtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgc aagaacgggcaggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagac tgcgcctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccggaccagccccg aaggagagacacatcatttggcctgtgaagggagcccatatgtgcccagctccac tttgatgcttctgtggaggactctacagatctctccggaggagggtggctcaggt ggtggaggatctggaggagggtgggagtggtggagggtggttctaccggctctcgag cccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgcccagcactgaactc ctggggggaccgtcagcttctcctctccccccaaaacccaaggacacctcatg atctccccggaccctgaggtcacatgcgtgggtggcagtgacccaacgaagac cctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggagggtgcataatgccaag acaaagccgcccggaggagcagtaacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtctc accgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctcc acaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcag ccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatccccggatgagctgaccaag aaccaggtcagcctgacctgcctggtaaaaggcttctatcccagcagacatcgcc gtggagtgggagagcaatgggagcgggagaaactacaagaccacgcctccc gtgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcaccgtggacaag agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatagaggctctg cacaaccactacacgcagaagagcctctctctgtctccgggtaaaagtcagcgtt gctagcagccatgtgaatgtgagcagccctagcgtgcaggatcatcatgaggatc tgcctctcaacgtcaggtcctttggggaaagcaagcaggaagacaagaatgcc atggatgtcattgtgaaggtcatcaaacgctgtgacatcatactcgtgatggaa atcaaggacagcaacaacaggatctgccccatactgatggagaagctgaacaga aattcaaggagaggcataacatacaactatgtgattagctctcggttggaga aacacataataaagaacaatatgccttctctacaaggaagagctggtgctgtg aagaggagttatcactaccatgactatcaggatggagacgcagatgtgtttcc agggagccctttgtggtctggttccaatctccccacactgctgtcaagacttc gtgattatccccctgcacaccacccagagacatccgttaaggagatcgatgag ttggttgaggctacacggacgtgaaacaccgctggaagggcggagaatttcatt tcatgggtgactcaatgcccggctgcagctacgtccccaaagaagcctggaag aacatccgcttgaggactgaccccaggtttgtttggctgatccgggaccaagag gacaccacggtaagaagagcaccactgtgcatatgacaggatgtgcttaga ggacaagaaatcgtcagttctgttgttcccagtaaacagtggttttgacttc cagaaagcttacaagctgactgaagaggaggccctggatgtcagcagaccactt ccagttgaatttaactacagcttcaagggccttcaaacagcaaaaaatct gtactctaaggaagaaaacaaagagcaaacgctcctaatgatctaga
199	huVK3LP-hRNasa1-TN-(G4S)4-hIgG1-TN-NLG-hDNasa1L3	metpaql1f1111lwpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrrnm tggrrckpvnrtfvheplvdvqnvcfqekvtckngqgnicyksnssmhitdcrln stngsrypncayrtspkerhiivacegspypvvhfdasvedstldsgggsgggsg gggsgggstglepkssdkthtccppcapellggpsvflfppkpkdtlmi srtp evtcvvvdvshedpevkfnwvvgvevhnaktkpreeqynstyrvsvlvtvlhg dwnlkeykckvsnkalpapiektiskakggpprepqvytlppsrdeletknqvs l tclvkgyfypsdiavewesngqpennyktppvldsdgfflysklvtvdksrwqq gnvfscsvmeahlnhytqkslslspgkvdgasshvnvsspsvqdimricsfnv rsfgeskqedknamdvivkvikrcdiilvmeikdsnnricpilmeklrnrsrrg itynyvissrlgrntykeqyaflykeklsvkrshyhyhdqgdadvfsrepfv vwfqsptavkdfvliplhttpetvkeidelvevytdvkhrrwkaenifimgdf nagsyvpkkawknirltdprfwlignqddttvkkstncaydrivlrgqeiv ssvvpksnsvdfqkayklteeealdvsdhfpvefklqssraftnsskksvtrlk ktkskrs*
200	huVK3LP-hDNasa1-	gttaagcttgccaccatggaacccccagcgcagcttctcttctcctcctgctactc tggctcccagataccaccggctctgaagatcgcagccttcaacatccagacattt

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
	G105R;A1 14F- (G4S) 4- hIgG1- TN-NLG- hTREX1- 72AA	ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctg agccgctatgacatcgccctgggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcgtg tacaggcctgaccagggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgc gagccctgcaggaacgacacctcaaccgagagccattcattgtcagggttcttc tcccgggttcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcccggccc ggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaaatggggctggaggacgtcatgtgatgggagcactcaatgcccggctgc agctatgtgagaccctcccagtggtcatccatccgctgtggacaaagcccacc ttccagtggtgatccccgacagcgtgacaccacagctacaccacgcactgt gcctatgacaggatcggtgtgcagggatgctgctccgaggcgcggtgtgtccc gactcggctcttccctttaacttccagggtgcctatggcctgagtgaccaactg gccaagccatcagtgaccactatccagtgaggatgctgctgaaagatctctcc ggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggagtggggagtggtggagg ggttctaccggctctcgagcccaaatctctgacaaaactcacacatgtccaccg tgcccagcacctgaactcctggggggaccgctcagttctctcttcccccaaaa cccaaggacacctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtgggtggg gacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtagctggacggcgctg gaggtgcataatgccaagacaaaagccgcccggaggagcagtaacaacagcactac cgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag tacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatc tccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcc cgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtaaaaggctctc tatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggacgcccggagaacaac tacaagaccacgctcccgtgctggactccgacggctcctctctctctacagc aagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtctctcatgctcc gtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctctctgct ccgggtaaagtcgacgggtgctagcagccatgtgaatgtgagcagccctagcgtg caggatataatgggcccctggagctcgacagacagggcaggattgtgcagggaaag cctgagatgtgcttctgcccaccccctaccccactcctccccttcggatctta acactgggcaactcacacacccaccccatagtctcctctccaggctcagcagcaggt acgtacccaacctgggctcgacggccctgccccggggcccaatgcagaccctc atctttttcgacatggaggccactggcttgcccttctcccagcccaaggctcacg gagctgtgcccgtgctggctgtccacagatgtgcccctggagagcccaccccactc caggggcccactcccacagttctctccaccaccgctgtggttagacaagctctcc ctgtgtgtggctccggggaaggcctgcagccctgcagccagcagatcacaggt ctgagcacagctgtgctggcagcgcagtgggcgtcaatgttttgatgacaacctg gccaacctgctcctagccttctgcccggccagccacagccctggctgctgggtg gcacacaatggtgaccgctacgacttcccctgctccaagcagcagctggctatg ctgggctcaccagtgctctggatggcttctgtgtggatagcatcactgog ctgaaggccctggagcagcaagcagccctcagaacacggcccaaggaagagc tacagcctaggcagcatctacactcgccctgtatgggcagctcccctccagactcg cacacggctgagggatgtcctggccctgctcagcatctgtcagtgaggagacca caggccctgctgcggtgggtggatgctcagccaggccttccggaccatcagg cccatgtatggggtcacagcctctgctaggaccaaatagataatctaga
201	huVK3LP- hDNasa1- G105R;A1 14F- (G4S) 4- hIgG1- TN-NLG- hTREX1- 72AA	metpaqlflfllllwlpdttgkiaafniqtfggetkmsnatlvsyivqilsrydi alvqevrdshltavgkllldlnqdapdtyhyvsepigrnsykerylvfyrpdq vsavdsyyyddgcepcrntd fnrepfivrffsrftevrefaivplhaapgdava eidalydvyladvqekwglcdvmlmgdfnagcsyvrpsqwsirllwtsptfqwli pdsadttatpthcaydrivvagmlrgavvpdsalpfnfqaaaylsgdqlaqais dhypvevmlkdlsgggsgggsgggsgggsgggstglepkssdkthtppcpape llggpsvflfppkpkdtlmsirtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhna ktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakg qprepqvylppsrdeltnkqvslctclvkgfypsdiavewesnggpennykttp pvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqklsislspgkvd gasshvnvsspsvqdimpggarrqgrivqgrpemcfcppptplpplrlitlgh tptpcsspgsaagtyptmgsqalppgpmqtliffdmeatglpfsqpkvtelc11 avhrcalespptsqppptvpppprvvdklslcvapgkacspaaseitglstav laahgrqcfdnlanlllafllrrqppwclvahngdrydfpllqaelamlglt

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
		aldgafcvdsitalkalerasspsehprksyslgsiytrlyggsppdshtaeg dvlallsicqwrpqallrwvdaharpfgtirpmygvntasartk*
202	huVK3LP- hTREX1- 72AA (G4S) 4- hIgG1- TN-NLG- hDNasa1- G105R;A1 14F	aagcttgcaccatggaaacccagcgcagcttcttctctctctctctctctctg ctccagataccaccggtatgggcccctggagctcgcagacagggcaggattgtg caggaaggcctgagatgtgcttctgcccaccccctaccccactcctccccc cggatcttaacctgggactcacacaccccccattgctcctctccaggctca gcagcaggtaagtaaccaacatgggctcgcagggcctgccccggggccatg cagaccctcatcttttctgacatggaggccactggcttgcctctctcccagccc aaggcacggagctgtgctgtggctgtccacagatgtgcccctggagagcccc cccactctcaggggcccacctcccacagttcctccaccaccgctgtggttagac aagctctcctgtgtgtggctccggggaaggcctgcagcccctgcagccagcag atcacaggctctgagcacagctgtgctggcagcgcagatgggggtcaatgtttgag gacaacctggccaacctgctcctagcctctcctggcgcagccacagcccctgg tgcttggtggcacacaatgggtgaccgctacgacttccccctgctccaagcagag ctggctatgttggcctaccagtgctctggatgggtgccttctgtgtggatagc atcactgcgctgaaggcccctggagcgcagcaagcagcccctcagaacacggccca aggaagagctacagcctagcagcatctacactcgctgtatgggcagtccct ccagactcgcacacggctgagggtgatgtcctggccctgctcagcactctgtag tggagaccacagggccctgctgcggtgggtggatgctcacgccaaggcctctcggc accatcaggccccatgctatgggtccacagcctctgctaggacccaagatctctcc ggaggagtggctcaggtggtggaggatctggaggagtgggagtgtggtggaggt ggttctaccggtctcggagcccaaatctcttgacaaaactcacacatgtccaccg tgcccagcactgaaactcctggggggaccgtcagttcctctctcccccaaaa cccaaggacaccctcatgatctccggaccctgaggtccacatgctgggtggtg gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagtcaactggtaactgagcggcgtg gaggtgcataatgccaagacaagccgcgggaggagcagtagaacagcacgtagc cgtgtggtcagcgtctcacccgtcctgcaccaggactggctgaaatggcaaggag tacaagtgaaggctctccaacaaaagccctcccagccccatcagagaaaaccatc tccaagccaaagggcagcccogagaaccaagggtgtagacctgccccatcc cgggatgagctgaccaagaaccaggtcagccctgacctgggtcaaggcttc tatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagacaac tacaagaccacgcctcccgctgctggactccgacggctccttcttctctacagc aagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtctctcatgctcc gtgatgcatgaggctctgcacaacctacacgcagaagagcctctctctgct cgggttaaagtgcagggctgctagcagccatgtgaaatgtgagcaccctcagcgtg caggatatcctgaagatcgcagccttcaacatccagacatttggggagaccaag atgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctgagccgctatgac atcgccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcccgtggggaagctg ctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactacgtggctcagtgag cactgggacgggaacagctataaggagcgtacctgctgtagcagggcctgac caggtgtctgggtggacagctactactacgatgatggctgcgagcccctgcggg aacgacaccttcaaccgagagccagccattgtcaggtctcttctcccggttcaca gaggtcagggagtttgccattgttccctgcagtgcggccccgggggacgcagta gcccagatcgacgctctctatgacgctctacctggatgtccaagagaaatggggc tcggaggagctcatgttgatgggggacttcaatgcccgtgcagctatgtgaga cctcccagtggtcatccatccgcccctgtggacaagcccacctccagtggtg atccccgacagcgtgacaccaacagctacaccaocgactgtgctatgacagg atcgtggttgagggatgctgctccgagggcccggtggttcccactcggctctt cccttaacttccagntgcctatggcctgagtgaccaactggccaagccatc agtgaccactatccagtgagggtgatgctgaagtgataatctaga
203	huVK3LP- hTREX1- 72AA (G4S) 4- hIgG1- TN-NLG- hDNasa1- G105R;A1	metpaqlflflllwlpdttgmppgarrrqgrivqgrpencfcpptplpplrilt lghtpbcspgsaagtgyptmgsqlppgpmqtliffdmeatglpfsqpkvte lc llavhrcalespptsqppptvppprvvdklslcvapgkacspsaaseitgl stavlaahgrqcfdndlanlllaflrrqppwclvahngdrydfpllqaelaml gltsaldgafcvdsitalkalerasspsehprksyslgsiytrlyggsppdsh taegdvlallsicqwrpqallrwvdaharpfgtirpmygvntasartkdlsgggg sgggsgggsggggsgstglepkssdkthtcppcpapellggspsvflfppkpkdt lmisrtpvctcvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreqynstyrvvs vltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgpprepqvtylppsrdel

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
	14F	tknqvsltclvkgyfypsdiavewesngqpennykttppvldsdsqsflyskltv dksrwqggvfvscsvmhhealhnhytqkslsispsgkvdgasshvnvsspsvqdil kiaafniqtfggetkmsnatlvsyivqilsrydialvqevrdshltavgkllndl nqdapdtyhyvvseplgrnsykerylrvyrpdqvsavdsyyyddgcepcgndtf nrepaivrffsrftevrefaivplhaapgdavaeidalydvylvdvqekwgsedv mlmgdfnagcsyvrsqswssirlwtsptfqwlipdsadttatpthcaydrivva gmllrgavvpsalpfnfqxyaglsdqlaqaisdhypvevmlk*
204	huVK3LP- hRNasa1- TN- (G4S) 4- hIgG1- TN-NLG- hTREG1- 72AA	gttaagcttgccaccatggaaacccagcgcagcttctcttctctctgctactc tggctcccagataaccaccggtaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcag catatggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgtaaccaaatg atgaggcgccggaatatgacacagggcggtgcaaacaccagtgaacaccttgtg cacgagcccctggtagatgtccagaatgtctgttccaggaaaaggtcacctgc aagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagac tgccgcctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccggaccagccccg aaggagagacacatcattgtggcctgtgaaggagcccataatgtgccagtcac tttgatgcttctgtggaggactctacagatctctccggaggaggtggctcaggt ggtggaggatctggaggaggtgggagtggtggaggtggttctaccggtctcag cccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgccagcacctgaactc ctggggggaccgtcagcttctctcttcccccaaaaaccaaggacacctcatg atctcccggaccctgaggtcacatgctgtggtggagcgtgagccacgaagac cctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaa gcaaaagccgaggaggagcagtaaacagcagctaccgtgtggtcagcgtctctc accgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcagggtctcc aacaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcag ccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaag aaccaggtcagcctgacctgctgtgcaaggcttctatcccagcgacatcgcc gtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgctccc gtgctggactccgacggctctctctctctacagcaagctaccctgggacaag agcaggtggcagcaggggaacgtctctcatgctccgtgatgcatgaggtctg cacaaccactacacgcagaagagcctctctctctctccgggtaagtcgacggt gctagcagccatgtgaatgtgagcagccctagcgtgaggatcatgggcccct ggagctcgcagacagggcaggatgtgaggggaaggcctgagatgtgcttctgc ccaccctaccctaccctccctccctctggatcttaacactggcactcacaca cccccccatgctcctctccaggctcagcagcaggtacgtacccaacctgggc tcgagggccctgccccggggcccatgcagaccctcatcttttcgacatggag gccactggcttgcccttctcccagcccaaggtcaccggagctgtgctgctggct gtccacagatgtgcccggagagccccccacctctcaggggcccacctcccaca gttctctcaccacccgctgtggtagacaagctctccctgtgtgtgctccgggg aaggcctgcagccctgcagccagcagatcacaggtctgagcacagctgtgctg gcagcgcattggcgctcaatgttttgatgacaacctggccaacctgctcctagcc ttctctgcccgcacagccacagccctggtgctggtggcacacaatggtgaccgc tacgacttccccctgctccaagcagagctggctatgctgggcccctaccagtgct ctggatggtgcttctgtgtggatagcatcactgcgctgaaggccctggagcga gcaagcagcccctcagaacacggcccaaggaagagctacagcctaggcagcatc tacctcgctgtatgggcagctcccctccagactcgcacacggctgaggggtgat gtcctggccctgctcagcatctgtcagtgagaccacagggccctgctgcccgtg gtggatgctcagccaggccttccggcaccatcaggcccatgtatggggtcaca gcctctgctaggacaaatgataatctaga
205	huVK3LP- hRNasa1- TN- (G4S) 4- hIgG1- TN-NLG- hTREG1- 72AA	metpaqlflfllllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvfcqkvctkngggncyksnssmhitdcrln gsrypncayrtspkerhiivacegspypvvhfdasvedstdlsgggsgggsg ggsggggsgtglepkssdkthtppcpapellgpps vflfppkpkdtlmisrtp evtcvvvdvshedpevkfnwvydgvvhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhq dwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepvytlppsrdeltknqvs lclvkgyfypsdiavewesngqpennykttppvldsdsqsflyskltvdksrwq gnvfscsvmhhealhnhytqkslsispsgkvdgasshvnvsspsvqdimpggarrq grivqgrpemcfcppptplpplrliltlgthtptccspsgsaagtyptmgsqalp pgpmqtliffdmeatglpfsqpkvtelcllavhrcalespptsqgppptvpppp rvvdklslcvapgkacspaaseitglstavlaahgrqcfdndlanlllafllrrq

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
		pqpwclvahngdrydfpllqaelamlgltaldgafcvdsitalkalerassps ehgprksyslgslytrlygqspdshtaegdvlallsicqwrpallrvvdaha rpfgtirpmygvtasartk*
206	huVK3LP- hDNasall 3-hIgG1- TN-NLG- hTREX1- 72AA	gttaagcttgccaccatggaacccccagcgcagcttctcttctctctgctactc tggctcccagataccaccggatgaggatctgctccttcaacgtcaggctcctt gggaaagcaagcaggaagacaagaatgccatggatgtcattgtgaaggctatc aaacgctgtgacatcatactcgtgtaggaaatcaaggacagcaacaacaggatc tgccccatactgtaggagaagctgaacagaaattcaaggagagccataacatac aactatgtgattagctctcggcttggagaacacacataaagaacaatatgcc tttctctacaaggaaaagctgggtgtctgtgaagaggagttatcactaccatgac tatcaggatggagacgcagatgtgtttccagggagcccttctgtgtctggttc caatctccccacactgctgtcaagacttcgtgattatccccctgcacaccacc ccagagacatccgttaaggagatcgatgagttgggtgaggctcacacggacgtg aaacaccgctggaaggcggagaatttcattttcatgggtgacttcaatgccggc tgcagctacgtccccagaaggcctggaagaacatccgcttgaggactgacccc aggtttgggtgctgacgggaccaagaggacaccacgggtgaagaagagcacc aactgtgcatatgacaggattgtgcttagaggacaagaaatcgtcagttctgtt gttccaagtcaaacagtggttttgaacttccagaaagcttacaagctgactgaa gaggaggccctggatgtcagcggaccactttccagttgaatttaactacagctc tcaaggcccttcaacaacagcaaaaaatctgtcactctaaggaagaaaacaaag agcaaacgctcagatctcgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgtcca ccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcagctctcctctcccccca aaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggctcacatgctggtg gtggacgtgagccacgaagaccctgaggtaagttcaactggtacgtggacggc gtggaggtgcataatgccaagacaagccgcccggaggagcagtaacaacagcag taccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggtgaaatggcaag gagtacaagtgaaggtctccaacaagccctcccagccccatcgagaaaacc atctccaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccca tcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctgtgcaaaaggc ttctatcccagcagatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaac aactacaagaccacgctcccgtgctggactccgacggctcctctctctctac agcaagctcacaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtctctctac tccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctctctg tctccggtaaaagtcgacggagctagcagcccgtgaacgtgagcagccccagc gtgcaggatcatggtgcccctggagctcgacagcagggcaggattgtgcagggg aggcctgagatgtgctctgcccacccccaccacactccctccctctggatc ttaacactgggcactcacacccccaccatgctcctctccaggctcagcagca ggtagctaccaaccatgggctcgcagccctgccccggccatggcagacc ctcatcttttgcacatggaggccactggcttgccctctcccagcccaaggtc acggagctgtgctgctggctgtccacagatgtgcccctggagagccccccacc tctcaggggcccactcccacagttcctccaccaccgctgtggttagacaagctc tccctgtgtgtggtccgggggaaggcctgcagccctgcagccagcgagatcaca ggtctgagcacagctgtgctggcagcgcattgggctcaatgtttgatgacaac ctggccaacctgctcctagccttccctgcccggccagccacagccctggctg gtggcacacaatggtgaccgctacgacttccccctgctccaagcagagctggct atgctgggctcaccagtgctctggatgggtgcttctgtgtggatagcatcact gcgctgaaggccctggagcagcaagcagccctcagaacacggccccaaaggaag agctacagcctaggcagatctacactgcctgtatgggcagctcccctccagac tcgcacacggctgagggtgatgtcctggcctgctcagcatctgtcagtgagaga ccacagccctgctcgggtgggtggatgctcagccagcccttccggcaccatc aggcccatgtatggggtcacagcctctgctaggaccaaataatgataatctaga
207	huVK3LP- hDNasall 3-hIgG1- TN-NLG- hTREX1- 72AA	metpaqlflfllllwlpdttgmricsfnvrsfgeskqedknamdvivkvikrcdi ilvmeikdsnnricpilmeklnrnsrrgitynyvissrlgrntykeqyaflyke klvsvkrshyhydyqgdadvfsvrepfvwfgsphtavkdfviiplhttpetsv keidelvevytdvkhwrkaenfigmfdnagcsyvppkkawknirlrtprfwl igdqedttvkstncaydrivlrqgeivsvvpksnsvdfqkayklteeeald vsdhfpvefklqssraftnsksvtrkktkskrsdlepkssdkthtppcpap ellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhn aktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskak

TABLA 2		
SEQ ID NO:	DESCRIPCIÓN	SECUENCIA (LAS SECUENCIAS NUCLEOTÍDICAS SON 3'-5')
		gqprepqvytlppsrdeitknqvsltcclvkgyfypsdiavewesngqpennyktt ppvldsdsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgkv dgasspvnvsspsvqdingpgarrqgrivqgrpemcfppptplpplriltlgt htptpcsspgsaagttyptmgsqalppgpmqtliffdmeatglpfsqpkvtelcl lavhrcalespptsqgppptvpppprvvdklslcvapgkacspaaseitglsta vlaahgrqcfdnlanlllflrrqpqpwcivahngdrydfllqaelamlglt saldgafcvsitalkalerasspsehgprksyslgsiytrlygqspdshtae gdvlallsicqwrpqallrwdaharpfgtirpmygvvtasartk*

La invención comprende al menos las siguientes realizaciones:

Lista de realizaciones:

- 5 1. Una molécula de nucleasa híbrida que comprende un primer dominio nucleasa y un dominio Fc, en la que el primer dominio nucleasa se acopla operativamente al dominio Fc.
- 10 2. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 1, en la que la molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido, en la que la secuencia de aminoácidos del primer dominio nucleasa comprende una secuencia de aminoácidos de RNasa humana de tipo natural tal como se expone en la SEQ ID NO: 149, en la que la secuencia de aminoácidos del dominio Fc comprende una secuencia de aminoácidos del dominio Fc de IgG1 humana de tipo natural tal como se expone en la SEQ ID NO: 145.
- 15 3. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 1, en la que la molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido que consiste en la SEQ ID NO: 163.
- 20 4. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 1, en la que la molécula de nucleasa híbrida comprende DNasa1 humana de tipo natural ligada a una IgG1 humana de tipo natural.
- 25 5. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 1, en la que la molécula de nucleasa híbrida comprende DNasa1 G105R A114F humana ligada a IgG1 humana de tipo natural.
- 30 6. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 1, en la que la molécula de nucleasa híbrida comprende RNasa1 humana de tipo natural ligada a IgG1 humana de tipo natural ligada a DNasa1 humana de tipo natural.
- 35 7. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 1, en la que la molécula de nucleasa híbrida comprende RNasa1 humana de tipo natural ligada a IgG1 humana de tipo natural ligada a DNasa1 G105R A114F humana.
- 40 8. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 1, en la que el dominio Fc se une a un receptor de Fc en una célula humana.
- 45 9. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 1, en la que la semivida en suero de la molécula es significativamente mayor que la semivida en suero del primer dominio nucleasa solo.
- 50 10. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 1, en la que la actividad nucleasa del primer dominio nucleasa de la molécula es igual o mayor al del dominio nucleasa solo.
11. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 1, en la que la administración de la molécula a un ratón incrementa las tasas de supervivencia del ratón según se mide en un ensayo en un modelo del lupus en ratones.
12. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 1, en la que la molécula comprende además un primer dominio enlazador, y en la que el primer dominio nucleasa se acopla operativamente al dominio Fc mediante el primer dominio enlazado.
13. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 12, en la que la molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido, en el que la secuencia de aminoácidos del primer dominio nucleasa comprende una secuencia de aminoácidos de RNasa, en el que el primer dominio enlazador comprende entre 5 y 32 aminoácidos de longitud, en el que la secuencia de aminoácidos del dominio Fc comprende una secuencia de aminoácidos del dominio Fc humano y en el que el primer dominio enlazador se acopla al extremo C-terminal del primer dominio nucleasa y al extremo N-terminal del dominio Fc.

- 5 14. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 12, en la que la molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido, en el que la secuencia de aminoácidos del primer dominio nucleasa comprende una secuencia de aminoácidos de RNasa humana, en el que el primer dominio enlazador es un péptido NLG entre 5 y 32 aminoácidos de longitud, en el que la secuencia de aminoácidos del dominio Fc comprende una secuencia de aminoácidos del dominio Fc humano de tipo natural, y en el que el primer dominio enlazador se acopla al extremo C-terminal del primer dominio nucleasa y el extremo N-terminal del dominio Fc.
15. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 1, que además comprende una secuencia líder.
- 10 16. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 15, en la que la molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido, y en la que la secuencia líder es un péptido VK3LP humano, y en la que la secuencia líder se acopla al extremo N-terminal del primer dominio nucleasa.
- 15 17. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 1, en la que la molécula es un polipéptido.
18. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 1, en la que la molécula es un polinucleótido.
19. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 1, en la que el primer dominio nucleasa comprende una RNasa.
- 20 20. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 19, en la que la RNasa es una RNasa humana.
21. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 19, en la que la molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido, y en la que la RNasa es un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90% similar a una secuencia de aminoácidos de RNasa expuesta en la Tabla 2.
- 25 22. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 19, en la que la RNasa es RNasa1 pancreática humana.
23. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 1, en la que el primer dominio nucleasa comprende una DNasa.
- 30 24. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 23, en la que la DNasa es una DNasa humana.
25. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 23, en la que la molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido y en la que la DNasa es un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90% similar a una secuencia de aminoácidos de DNasa expuesta en la Tabla 2.
- 35 26. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 23, en la que la DNasa se selecciona del grupo que consiste en DNasa I humana, TREX1 y DNasa 1L3.
- 40 27. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 1, en la que el dominio Fc es un dominio Fc humano.
28. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 1, en la que el dominio Fc es un dominio Fc de tipo natural.
- 45 29. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 1, en la que el dominio Fc es un dominio Fc mutante.
30. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 1, en la que el dominio Fc es un dominio Fc de IgG1 humana.
- 50 31. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 1, en la que la molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido, y en la que el dominio Fc es un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90% similar a una secuencia de aminoácidos de un dominio Fc expuesta en la Tabla 2.
32. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 12, en la que la molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido y en la que el primer dominio enlazador tiene una longitud de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 aminoácidos.
- 55 33. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 12, en la que la molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido, y en la que el primer dominio enlazador tiene una longitud de aproximadamente 5 a aproximadamente 32 aminoácidos.
- 60 34. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 12, en la que la molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido, y en la que el primer dominio enlazador tiene una longitud de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 aminoácidos.

35. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 12, en la que la molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido, y en la que el primer dominio enlazador tiene una longitud de aproximadamente 20 a aproximadamente 32 aminoácidos.
- 5 36. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 12, en la que la molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido, y en la que el primer dominio enlazador tiene una longitud de aproximadamente 20 aminoácidos.
37. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 12, en la que la molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido, y en la que el primer dominio enlazador tiene una longitud de aproximadamente 25 aminoácidos.
- 10 38. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 12, en la que la molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido, y en la que el primer dominio enlazador tiene una longitud de aproximadamente 18 aminoácidos.
- 15 39. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 12, en la que la molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido, y en la que el primer dominio enlazador comprende un péptido de gly/ser.
40. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 39, en la que el péptido de gly/ser es de la fórmula $(\text{Gly}_4\text{Ser})_n$, en la que n es un número entero positivo seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.
- 20 41. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 39, en la que el péptido de gly/ser comprende $(\text{Gly}_4\text{Ser})_3$, $(\text{Gly}_4\text{Ser})_4$ o $(\text{Gly}_4\text{Ser})_5$.
42. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 12, en la que la molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido, y en la que el primer dominio enlazador comprende un péptido NLG.
- 25 43. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 12, en la que la molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido, y en la que el primer dominio enlazador comprende un sitio de glicosilación ligado a N.
44. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 1, en la que la molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido, y en la que el primer dominio nucleasa está ligado al extremo N-terminal del dominio Fc.
- 30 45. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 1, en la que la molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido, y en la que el primer dominio nucleasa está ligado al extremo C-terminal del dominio Fc.
- 35 46. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 1, que comprende además un segundo dominio nucleasa.
47. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 46, en la que el primer y el segundo dominios nucleasa son dominios nucleasa distintos.
- 40 48. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 46, en la que el primer y el segundo dominios nucleasa son los mismos dominios nucleasa.
49. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 46, en la que la molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido, y en la que el segundo dominio nucleasa está ligado al extremo C-terminal del dominio Fc.
- 45 50. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 46, en la que la molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido, y en la que el segundo dominio nucleasa está ligado al extremo N-terminal del dominio Fc.
51. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 46, en la que la molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido, y en la que el segundo dominio nucleasa está ligado al extremo C-terminal del primer dominio nucleasa.
- 50 52. La molécula de nucleasa híbrida de la realización 46, en la que la molécula de nucleasa híbrida es un polipéptido, y en la que el segundo dominio nucleasa está ligado al extremo N-terminal del primer dominio nucleasa.
- 55 53. Un polipéptido dimérico que comprende un primer polipéptido y un segundo polipéptido, en el que el primer polipéptido comprende un primer dominio nucleasa y un dominio Fc, en el que el primer dominio nucleasa se acopla operativamente al dominio Fc.
54. El polipéptido dimérico de la realización 53, en el que el segundo polipéptido es una segunda molécula nucleasa híbrida que comprende un segundo dominio nucleasa y un segundo dominio Fc, en el que el segundo dominio nucleasa se acopla operativamente al segundo dominio Fc.
- 60 55. Una composición farmacéutica que comprende al menos una molécula de nucleasa híbrida y/o al menos un polipéptido dimérico de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1-54, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 65

56. Una molécula de ácido nucleico que codifica la molécula de nucleasa híbrida de acuerdo con la realización 17.

57. Un vector de expresión recombinante que comprende una molécula de ácido nucleico de acuerdo con la realización 56.

5

58. Una célula huésped transformada con el vector de expresión recombinante de acuerdo con la realización 57.

59. Un método para obtener la molécula de nucleasa híbrida de la realización 1, que comprende: proporcionar una célula huésped que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica la molécula de nucleasa híbrida; y mantener la célula huésped bajo condiciones en las que se expresa la molécula de nucleasa híbrida.

10

60. Un método para tratar o prevenir una afección asociada con una respuesta inmunitaria anormal, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad eficaz de una molécula de nucleasa híbrida aislada de la realización 1.

15

61. El método de la realización 60, en el que la afección es una enfermedad autoinmunitaria.

62. El método de la realización 61, en el que la enfermedad autoinmunitaria se selecciona del grupo que consiste en diabetes mellitus dependiente de insulina, esclerosis múltiple encefalomiéltis autoinmune experimental, artritis reumatoide, artritis autoinmune experimental, miastenia gravis, tiroiditis, una forma experimental de uveorretinitis, tiroiditis de Hashimoto, mixedema primario, tirotoxicosis, anemia pernicioso, gastritis atrófica autoinmune, enfermedad de Addison, menopausia prematura, infertilidad masculina, diabetes juvenil, síndrome de Goodpasture, pénfigo vulgar, penfigoide, oftalmía simpática, uveítis facogénica, anemia hemolítica autoinmune, leucopenia idiopática, cirrosis biliar primaria, hepatitis Hbs-ve crónica activa, cirrosis criptogénica, colitis ulcerosa, síndrome de Sjogren, esclerodermia, granulomatosis de Wegener, polimiositis, dermatomiositis, LE discoide, lupus eritematoso sistémico (LES) y enfermedad del tejido conectivo.

20

25

63. El método de la realización 61, en el que la enfermedad autoinmune es LES.

30

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> UNIVERSITY OF WASHINGTON

5 <120> COMPOSICIONES TERAPEUTICAS DE NUCLEASAS Y MÉTODOS

<130> 27067-17583 PCT

10 <140> PCT/US10/55131
<141> 02-11-2010

<150> 61/370.752
<151> 04-08-2010

15 <150> 61/257.458
<151> 02-11-2009

<160> 223

20 <170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 42
<212> ADN
25 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

30 <400> 1
gtaaagcttg ccaccatggg tctggagaag tcctcattc tg 42

<210> 2
<211> 39
35 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

40 <400> 2
gataccaccg gtagggaatc tgcagcacag aagtttcag 39

<210> 3
<211> 40
45 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

50 <400> 3
ggctcgagca cagtagcatc aaagtgact ggtacgtagg 40

<210> 4
<211> 48
55 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

60 <400> 4
aaatctagac ctcaaccagg tagggaatct gcagcacaga agtttcag 48

65

ES 2 702 053 T3

5
<210> 5
<211> 43
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético
<400> 5
10 tctagactat cacacagtag catcaaagtg gactggtacg tag 43
<210> 6
<211> 49
<212> ADN
15 <213> Secuencia Artificial
<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
20 <400> 6
tgtccaccgt gtccagcacc tgaactcctg ggtggatcgt cagtctcc 49
<210> 7
<211> 49
25 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial
<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
30 <400> 7
agatctcgag cccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgt ccaccgtg 49
<210> 8
<211> 51
35 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial
<220>
40 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
<400> 8
tctagattat catttaccg gagacagaga gaggctcttc tgcgtgtagt g 51
45 <210> 9
<211> 58
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
50 <220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
<400> 9
55 cctccatgca aatgccagc acctaacctc ttgggtggat catcgtctt catctcc 58
<210> 10
<211> 45
60 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial
<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
65 <400> 10
gaagatctcg agcccagagg tcccacaatc aagccctctc ctcca 45

ES 2 702 053 T3

<210> 11
<211> 48
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

5

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 11
gtttctagat tatcatttac ccggagtcg agagaagctc ttagctg 48

10

<210> 12
<211> 49
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

15

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 12
agatctogag cccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgt ccaccgtg 49

20

<210> 13
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

25

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 13
gtttctcga tggaggctgg gagggcttg tggagacc 39

30

<210> 14
<211> 48
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

35

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 14
aaggtctcca acaaagccct ccagcctcc atcgagaaaa caatctcc 48

40

<210> 15
<211> 51
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

45

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 15
tctagattat catttaccg gagacagaga gaggtcttc tgcgtgtagt g 51

50

<210> 16
<211> 31
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

55

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 16
accgtaagg aatcccggc caagaaattc c 31

60

65

ES 2 702 053 T3

<210> 17
 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 5
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
 <400> 17
 10 ctcgagatct gtagagtct ccacagaagc atcaaagtgg 40
 <210> 18
 <211> 33
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
 20 <400> 18
 agactgccgc ctgacaaacg actccaggta ccc 33
 <210> 19
 <211> 33
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
 30 <400> 19
 gggtagctgg agtcgtttgt caggcggcag tct 33
 <210> 20
 <211> 37
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
 40 <400> 20
 accggtatgg gctcacagac cctgccccat ggtcaca 37
 <210> 21
 <211> 43
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
 50 <400> 21
 55 ctcgagatct gttgtccag tgtagccgg agtgccgtac atg 43
 <210> 22
 <211> 45
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 60 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
 <400> 22
 65 gttaagcttg ccaccatgct cctgcacca gctccccac gcctg 45

ES 2 702 053 T3

5 <210> 23
 <211> 44
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
 <400> 23
 10 ctcgagatct gaggagcgcgag tgcccttttt tctcttttg agag 44
 <210> 24
 <211> 42
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
 <400> 24
 20 accggctaa ggctctgctc ctcaatgtg aggtcctttg ga 42
 <210> 25
 <211> 44
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
 30 <400> 25
 ctcgagatct gaggagcgcgag tgcccttttt tctcttttg agag 44
 <210> 26
 <211> 36
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
 40 <400> 26
 gttaccggtc tgaagatcgc agccttcaac atccag 36
 <210> 27
 <211> 39
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
 50 <400> 27
 55 gttctcgaga tctttcagca tcacctccac tggatagtg 39
 <210> 28
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 60 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
 <400> 28
 65 gttgatatcc tgaagatcgc agccttcaac atccag 36

ES 2 702 053 T3

5
<210> 29
<211> 42
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 29
10 gttctagat tatcactca gcatcacctc cactggatag tg 42

<210> 30
<211> 49
<212> ADN
15 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 30
20 tgtccaccgt gtccagcacc tgaactcctg gttggatcgt cagtctcc 49

<210> 31
<211> 49
25 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 31
30 agatctcgag cccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgt ccaccgtg 49

<210> 32
<211> 42
35 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 32
40 gaagatctcg agcccaaatc ttctgacaaa actcacacat gt 42

<210> 33
<211> 43
45 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 33
50 gttagatctc gagccaaat ctctgacaaa aactcacaca tct 43

<210> 34
<211> 51
55 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 34
60 tctagattat catttaccg gagacagaga gaggctctc tgcgtgtagt g 51
65

ES 2 702 053 T3

<210> 35
<211> 48
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
5
<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
<400> 35
10 aaggctcca acaagccct cccagcctcc atcgagaaaa caatctcc 48
<210> 36
<211> 39
<212> ADN
15 <213> Secuencia Artificial
<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
20 <400> 36
gtttctcga tggaggctgg gagggctttg ttggagacc 39
<210> 37
<211> 43
25 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial
<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
30 <400> 37
aagcttgcca ccatggctct ggagaagtct ctgtccggc tcc 43
<210> 38
<211> 40
35 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial
<220>
40 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
<400> 38
ctcgatctt gtagagtctt ccaagaagc atcaaagtg 40
45 <210> 39
<211> 31
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
50 <220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
<400> 39
55 accgtaagg aatcccgggc caagaaattc c 31
<210> 40
<211> 45
60 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial
<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
65 <400> 40
gatatccctt ccctgggcaa ggaatcccgg gccaaagaaat tccag 45

<210> 41
 <211> 45
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 5
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
 <400> 41
 10 gttctagat tattaggtag agtcctccac agaagcatca aagtg 45
 <210> 42
 <211> 45
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
 20 <400> 42
 ggtaagcttg ccaccatgtc acgggagctg gcccactgc tgctt 45
 <210> 43
 <211> 42
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
 30 <400> 43
 ctcgagatct gaggagcgtt tgctcttgt ttcttcctt ag 42
 <210> 44
 <211> 41
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
 40 <400> 44
 accggtatga ggatctgctc ctcaacgtc aggtccttg g 41
 45 <210> 45
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 50 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
 <400> 45
 55 gttaccggtc tgaagatcgc agcctcaac atccag 36
 <210> 46
 <211> 39
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 60 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
 <400> 46
 65 gttctcgaga tcttcagca tcacctccac tggatagtg 39

ES 2 702 053 T3

5
<210> 47
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 47
10 gttgatatcc tgaagatcgc agcctcaac atccag 36

<210> 48
<211> 42
<212> ADN
15 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 48
20 gtttctagat tatcactca gcatcacctc cactggatag tg 42

<210> 49
<211> 60
25 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 49
30 gatggctgcg agcctgcag gaacgacacc ttcaaccgag agccattcat tgcaggctc 60

<210> 50
<211> 60
35 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 50
40 gaacctgaca atgaatggct ctcggtgaa ggtgctgctc ctgcaggct cgagccatc 60

<210> 51
<211> 39
45 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 51
50 ggagaagaac ctgacaatga atggctctcg gttgaaggt 39

<210> 52
<211> 39
55 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 52
60 acctcaacc gagagccatt cattgctcagg ttctctcc 39

ES 2 702 053 T3

<210> 53
 <211> 35
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 5
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
 <400> 53
 10 accggtatgg gccctggagc tcgcagacag ggcag 35
 <210> 54
 <211> 34
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
 20 <400> 54
 ctcgagatct ttggtcctag cagaggctgt gacc 34
 <210> 55
 <211> 37
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
 30 <400> 55
 accggtctcg agatgggccc tggagctcgc agacagg 37
 <210> 56
 <211> 31
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
 40 <400> 56
 ctcgagtttg gtcttagcag aggctgtgac c 31
 <210> 57
 <211> 37
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
 50 <400> 57
 accggtatgg gctcacagac cctgccccat ggtcaca 37
 <210> 58
 <211> 43
 55 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 60 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
 <400> 58
 65 ctcgagatct gttgtccag tggtagccgg agtgccgtac atg 43

ES 2 702 053 T3

<210> 59
<211> 45
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

5

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 59
gttaagcttg ccaccatgtc cctgcacca gctccccac gcctg 45

10

<210> 60
<211> 44
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

15

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 60
ctcgagatct gaggagcgat tgccttttt tctcttttg agag 44

20

<210> 61
<211> 42
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

25

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 61
gttaagcttg ccaccatggg tctggagaag tcctcattc tg 42

30

<210> 62
<211> 40
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

35

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 62
ggctcgagca cagtagcatc aaagtgact ggtacgtagg 40

40

<210> 63
<211> 58
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

45

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 63
cctccatgca aatgccagc acctaacctc tgggtggat catcgtctt catctcc 58

55

<210> 64
<211> 53
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

60

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 64
agatctcgag ccagaggtc ccacaatcaa gccctctcct ccatgcaaat gcc 53

65

ES 2 702 053 T3

<210> 65
<211> 45
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
5
<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
<400> 65
10 gaagatctcg agcccagagg tcccacaatc aagccctctc ctcca 45
<210> 66
<211> 39
<212> ADN
15 <213> Secuencia Artificial
<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
20 <400> 66
atcaagccct ctctccatc taaatcccca gcacctaac 39
<210> 67
<211> 57
25 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial
<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
30 <400> 67
agtggcaagg agtcaaatg ctcggtcaag aagaaagacc tcccagcgtc catcgag 57
<210> 68
<211> 55
35 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial
<220>
40 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
<400> 68
ggttctctcg atggacgctg ggaggtcttt gttgtgacc gagcattga actcc 55
45 <210> 69
<211> 48
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
50 <220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
<400> 69
55 gttctagat tatcattac ccggagtccg agagaagctc ttagtctg 48
<210> 70
<211> 37
<212> ADN
60 <213> Secuencia Artificial
<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
<400> 70
65 gctagctccg tcgacttac ccggagacag agagagg 37

ES 2 702 053 T3

<210> 71
<211> 51
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

5

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 71
gactggctga atggcaagga gtacaagtcg tcggtctcca acaaagccct c 51

10

<210> 72
<211> 51
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

15

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

20

<400> 72
gagggcttg ttggagaccg agcacttgta agactgcca ttcagccagt c 51

25

<210> 73
<211> 45
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

30

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 73
ccgcgagg agcagtagc cagcacgtac cgtgtggtca gcgtc 45

35

<210> 74
<211> 45
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

40

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 74
gacgctgacc acacggtacg tgctgctgta ctgctctcc cgcg 45

45

<210> 75
<211> 45
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

50

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 75
gatattctta gatttaccg gagtccgaga gaagctctta gtcgt 45

55

<210> 76
<211> 47
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

60

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

<400> 76
gatattctcc gagtgcactt taccggagt ccgagagaag ctcttag 47

65

<210> 77
 <211> 44
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 5
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
 <400> 77
 10 cacaaaccca tagagaggat tacagcagta ctctccgggt ggtc 44
 <210> 78
 <211> 44
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
 20 <400> 78
 gaccaccgg agagtactgc tgtaatcctc tctatgggtt tgag 44
 <210> 79
 25 <400> 79
 000
 <210> 80
 <211> 51
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
 35 <400> 80
 gatatacccg gtagaaccac ctccaccact cccacctctc ccagtcctc c 51
 <210> 81
 <211> 50
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 40 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
 45 <400> 81
 gtcgactccg gaggaggtgg ctccaggtgg ggaggcagtg gaggaggtgg 50
 <210> 82
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 50 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético
 55 <400> 82
 aaagtcgacg gagctagcag ccccggaac gtgagcagcc ccagcgtg 48
 60 <210> 83
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 65

ES 2 702 053 T3

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

5 <400> 83
 cccatgatat cctgcacgct ggggctgctc 30

10 <210> 84
 <211> 41
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

20 <400> 84
 accggtatga ggatctgctc ctcaacgctc aggtcctttg g 41

25 <210> 85
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

35 <400> 85
 agatctttat caggagcgtt tgctctttgt tttcttcctt ag 42

40 <210> 86
 <211> 44
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

45 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

50 <400> 86
 tctagattat caggagcgat tgctcttttt tctcttttg agag 44

55 <210> 87
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

60 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

65 <400> 87
 accggtctaa ggctctgctc ctcaatgtg aggtcctttg ga 42

70 <210> 88
 <211> 39
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

75 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

80 <400> 88
 gataccaccg gtagggaatc tgacgacacag aagtttcag 39

85 <210> 89
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

 <400> 89
 5 aaatctagac ctcaaccagg tagggaatct gcagcacaga agtttcag 48

 <210> 90
 <211> 42
 <212> ADN
 10 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

 <400> 90
 15 tctagactat cacacagtag catcaaagtg gactggtacg ta 42

 <210> 91
 <211> 33
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

 <400> 91
 25 agactgccgc ctgacaaacg actccaggta ccc 33

 <210> 92
 <211> 33
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

 <400> 92
 35 gggtagctgg agtcgttgt caggcggcag tct 33

 <210> 93
 <211> 52
 40 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

 <400> 93
 45 ggctcaggtg gtggaggatc tggaggaggt ggctcaggtg gtggaggatc tg 52

 <210> 94
 <211> 46
 <212> ADN
 50 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

 <400> 94
 55 gttagatctc tccgaggag gtggctcagg tggaggagga tctgga 46

 <210> 95
 <211> 46
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

 <400> 94
 65 gttagatctc tccgaggag gtggctcagg tggaggagga tctgga 46

 <210> 95
 <211> 46
 <212> ADN
 65 <213> Secuencia Artificial

ES 2 702 053 T3

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

5 <400> 95
 ctcgagactc ccacctcctc cagatcctcc accacctgag ccacct 46

10 <210> 96
 <211> 50
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

20 <400> 96
 aaagatctct ccggaggagg tggctcaggt ggtggaggat ctggaggagg 50

25 <210> 97
 <211> 50
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

35 <400> 97
 ctcgagaccg gtagaaccac ctccaccact cccacctcct ccagatcctc 50

40 <210> 98
 <211> 28
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

45 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

50 <400> 98
 gttagatctc tccggaggag gtggctca 28

55 <210> 99
 <211> 32
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

60 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Cebador sintético

65 <400> 99
 accggtctcg agactccac ctctccaga tc 32

70 <210> 100
 <211> 82
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

75 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

80 <400> 100
 agatctctcc ggaggaggtg gctcaggtgg tggaggatct ggaggaggtg ggagtgggtg 60
 aggtggttct accggtctcg ag 82

ES 2 702 053 T3

5
 <210> 101
 <211> 97
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

10
 <400> 101

agatctctcc ggaggaggtg gctcaggtgg tggaggatct ggaggaggtg gctcaggtgg	60
tggaggatct ggaggaggtg ggagtaccgg tctcgag	97

15
 <210> 102
 <211> 91
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

20
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

<400> 102

agatctctcc ggaggaggtg gctcaggtgg tggaggatct ggaggaggtg gctcaggtgg	60
tggaggatct ggaggaggtg ggagtctcga g	91

25
 <210> 103
 <211> 462
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 103

gtcgacggag ctagcagccc cgtgaacgtg agcagcccca gcgtgcagga tatcccttcc	60
ctgggcaagg aatcccgggc caagaaattc cagcggcagc atatggactc agacagttcc	120
cccagcagca gctccacctc ctgtaaccaa atgatgaggc gccggaatat gacacagggg	180
cggtgcaaac cagtgaacac ctttgtgcac gagcccctgg tagatgtcca gaatgtctgt	240
ttccaggaaa aggtcacctg caagaacggg cagggcaact gctacaagag caactccagc	300
atgcacatca cagactgccg cctgacaaac gactccaggt accccaactg tgcataccgg	360
accagcccga aggagagaca catcattgtg gcctgtgaag ggagcccata tgtgccagtc	420
cactttgatg cttctgtgga ggactctacc taataatcta ga	462

35
 <210> 104
 <211> 798
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

40
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

45

ES 2 702 053 T3

<400> 104

gatatcctga agatcgcagc cttcaacatc cagacatttg gggagaccaa gatgtccaat	60
gccaccctcg tcagctacat tgtgcagatc ctgagccgct atgacatcgc cctgggccag	120
gaggtcagag acagccacct gactgccgtg gggaaactgc tggacaacct caatcaggat	180
gcaccagaca cctatcacta cgtggtcagt gagccactgg gacggaacag ctataaggag	240
cgctacctgt tcgtgtacag gcctgaccag gtgtctgcgg tggacagcta ctactacgat	300
gatggctgcg agccctgcag gaacgacacc ttcaaccgag agccattcat tgtcaggttc	360
ttctcccggt tcacagaggt cagggagttt gccattgttc ccctgcatgc ggccccgggg	420
gacgcagtag ccgagatcga cgctctctat gacgtctacc tggatgtcca agagaaatgg	480
ggcttggagg acgtcatggt gatgggagac ttcaatgcgg gctgcagcta tgtgagacc	540
tcccagtggc catccatccg cctgtggaca agccccacct tccagtggct gatccccgac	600
agcgtgaca ccacagctac acccaacgac tgtgcctatg acaggatcgt ggttgcaggg	660
atgctgctcc gaggcgccgt tgttcccgac tcggctcttc cctttaactt ccaggctgcc	720
tatggcctga gtgaccaact ggccaagcc atcagtgacc actatccagt ggaggtgatg	780
ctgaagtgat aatctaga	798

- 5 <210> 105
- <211> 798
- <212> ADN
- <213> *Homo sapiens*

10 <400> 105

gatatcctga agatcgcagc cttcaacatc cagacatttg gggagaccaa gatgtccaat	60
gccaccctcg tcagctacat tgtgcagatc ctgagccgct atgacatcgc cctgggccag	120
gaggtcagag acagccacct gactgccgtg gggaaactgc tggacaacct caatcaggat	180
gcaccagaca cctatcacta cgtggtcagt gagccactgg gacggaacag ctataaggag	240
cgctacctgt tcgtgtacag gcctgaccag gtgtctgcgg tggacagcta ctactacgat	300
gatggctgcg agccctgcag gaacgacacc ttcaaccgag agccagccat tgtcaggttc	360
ttctcccggt tcacagaggt cagggagttt gccattgttc ccctgcatgc ggccccgggg	420
gacgcagtag ccgagatcga cgctctctat gacgtctacc tggatgtcca agagaaatgg	480
ggcttggagg acgtcatggt gatgggagac ttcaatgcgg gctgcagcta tgtgagacc	540
tcccagtggc catccatccg cctgtggaca agccccacct tccagtggct gatccccgac	600
agcgtgaca ccacagctac acccaacgac tgtgcctatg acaggatcgt ggttgcaggg	660
atgctgctcc gaggcgccgt tgttcccgac tcggctcttc cctttaactt ccaggctgcc	720
tatggcctga gtgaccaact ggccaagcc atcagtgacc actatccagt ggaggtgatg	780
ctgaaatgat aatctaga	798

15

ES 2 702 053 T3

<210> 106
 <211> 798
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 106

10

```

gatatacctga agatogcagc cttcaacatc cagacatttg gggagaccaa gatgtccaat      60
gccaccctcg tcagctacat tgtgcagatc ctgagccgct atgacatcgc cctgggtccag      120
gaggtcagag acagccacct gactgccgtg ggaagctgc tggacaacct caatcaggat      180
gcaccagaca cctatcacta cgtggtcagt gagccactgg gacggaacag ctataaggag      240
cgctacctgt tcgtgtacag gcctgaccag gtgtctgogg tggacagcta ctactacgat      300
gatggctgcg agccctgogg gaacgacacc ttcaaccgag agccattcat tgcaggttc      360
ttctcccggg tcacagaggt cagggagttt gccattgttc cctgcatgc ggccccgggg      420
gacgcagtag ccgagatcga cgctctctat gacgtctacc tggatgtcca agagaaatgg      480
ggcttagagg acgtcatggt gatgggcgac ttcaatgcgg gctgcageta tgtgagaccc      540
tcccagtggt catccatccg cctgtggaca agccccacct tccagtggct gatccccgac      600
agcgtgaca ccacagctac acccacgcac tgtgcctatg acaggatcgt ggttgcaggg      660
atgctgctcc gaggcgccgt tgttcccgac tcggctcttc cctttaactt ccaggctgcc      720
tatggcctga gtgaccaact ggccaagcc atcagtgacc actatccagt ggaggtgatg      780
ctgaagtgat aatctaga
    
```

<210> 107
 <211> 795
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

15

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

20

<400> 107

ES 2 702 053 T3

accggtctga agatcgcagc cttcaacatc cagacatttg gggagaccaa gatgtccaat 60
gccaccctcg tcagctacat tgtgcagatc ctgagccgct atgacatcgc cctgggtccag 120
gaggtcagag acagccacct gactgccgtg gggaaagctgc tggacaacct caatcaggat 180
gcaccagaca cctatcacta cgtgggtcagt gagccactgg gacggaacag ctataaggag 240
cgctacctgt tcgtgtacag gcctgaccag gtgtctgogg tggacagcta ctactacgat 300
gatggctgcg agccctgcag gaacgacacc ttcaaccgag agccattcat tgtcaggttc 360
ttctcccggg tcacagaggt cagggagttt gccattgttc ccctgcatgc ggccccgggg 420
gacgcagtag ccgagatcga cgctctctat gacgtctacc tggatgtcca agagaaatgg 480
ggcttgagg acgtcatggt gatggggcagc ttcaatgogg gctgcagcta tgtgagacct 540
tcccagtggt catccatccg cctgtggaca agccccacct tccagtggct gatccccgac 600
agcgtgaca ccacagctac acccagcac tgtgcctatg acaggatcgt ggttgcaggg 660
atgctgctcc gagggcggcgt tgttcccagc tcggctcttc cctttaactt ccaggctgcc 720
tatggcctga gtgaccaact ggcccaagcc atcagtgacc actatccagt ggaggtgatg 780
ctgaaagatc tcgag 795

<210> 108
<211> 795
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 108

accggtctga agatcgcagc cttcaacatc cagacatttg gggagaccaa gatgtccaat 60
gccaccctcg tcagctacat tgtgcagatc ctgagccgct atgacatcgc cctgggtccag 120
gaggtcagag acagccacct gactgccgtg gggaaagctgc tggacaacct caatcaggat 180
gcaccagaca cctatcacta cgtgggtcagt gagccactgg gacggaacag ctataaggag 240
cgctacctgt tcgtgtacag gcctgaccag gtgtctgogg tggacagcta ctactacgat 300
gatggctgcg agccctgcag gaacgacacc ttcaaccgag agccagccat tgtcaggttc 360
ttctcccggg tcacagaggt cagggagttt gccattgttc ccctgcatgc ggccccgggg 420
gacgcagtag ccgagatcga cgctctctat gacgtctacc tggatgtcca agagaaatgg 480
ggcttgagg acgtcatggt gatggggcagc ttcaatgogg gctgcagcta tgtgagacct 540
tcccagtggt catccatccg cctgtggaca agccccacct tccagtggct gatccccgac 600
agcgtgaca ccacagctac acccagcac tgtgcctatg acaggatcgt ggttgcaggg 660
atgctgctcc gagggcggcgt tgttcccagc tcggctcttc cctttaactt ccaggctgcc 720
tatggcctga gtgaccaact ggcccaagcc atcagtgacc actatccagt ggaggtgatg 780
ctgaaagatc tcgag 795

10

ES 2 702 053 T3

<210> 109
 <211> 795
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 109

10

```

accggtctga agatcgcagc cttcaacatc cagacatttg gggagaccaa gatgtccaat      60
gccaccctcg tcagotacat tgtgcagatc ctgagccgct atgacatcgc cctgggtccag      120
gaggtcagag acagccacct gactgccgtg gggaaactgc tggacaacct caatcaggat      180
gcaccagaca cctatcacta cgtggtcagt gagccactgg gacggaacag ctataaggag      240
cgctacctgt tcgtgtacag gcctgaccag gtgtctgcgg tggacagcta ctactacgat      300
gatggctgcg agccctgcgg gaacgacacc ttcaaccgag agccattcat tgtcaggttc      360
ttctcccggg tcacagaggt cagggagttt gccattgttc ccctgcatgc ggccccgggg      420
gacgcagtag ccgagatcga cgctctctat gacgtctacc tggatgtcca agagaaatgg      480
ggcttagagg acgtcatggt gatgggagac ttcaatgcgg gctgcageta tgtgagacct      540
tcccagtggt catccatccg cctgtggaca agccccacct tccagtggct gatccccgac      600
agcgctgaca ccacagctac acccaagcac tgtgcctatg acaggatcgt ggttgcaggg      660
atgctgctcc gaggcgccgt tgttcccagc tcggctcttc cctttaactt ccaggctgcc      720
tatggcctga gtgaccaact ggccaagcc atcagtgacc actatccagt ggaggtgatg      780
ctgaaagatc tcgag
    
```

<210> 110
 <211> 715
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

15

<400> 110

ES 2 702 053 T3

agatctcgag cccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgt ccaccgtgcc cagcacctga 60
actcctgggg ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa cccaaggaca cctcatgat 120
ctcccgacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt 180
caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaca agccgcggga 240
ggagcagtac aacagcacgt accgtgtggt cagcgtctct accgtctctc accaggactg 300
gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cccccatcga 360
gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca cctgcccc 420
atcccggtat gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcttggta aaggcttcta 480
tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac 540
cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttctctctc tacagcaagc tcaccgtgga 600
caagagcagg tggcagcagg ggaacctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca 660
caaccactac acgcagaaga gcctctctct gtctccgggt aatgataat ctaga 715

5 <210> 111
<211> 858
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

10 <220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético
<400> 111

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tctctctgct actctggctc 60
ccagatacca ccggtctgaa gatcgagcc ttcaacatcc agacatttg ggagaccaag 120
atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc 180
ctggtccag aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc 240
aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc 300
tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggg ggacagctac 360
tactacgatg atggctgoga gccctgcggg aacgacacct tcaaccgaga gccagccatt 420
gtcaggttct tctcccgtt cacagaggtc agggagttt ccattgttcc cctgcatgcg 480
gccccgggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa 540
gagaaatggg gcttggagga cgtcatgttg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat 600
gtgagaccct ccagtggtc atccatccgc ctgtggacaa gccccacctt ccagtggctg 660
atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgtg 720
gttgacagga tgctgctccg aggcgcggt gtccccgact cggtcttcc cttaacttc 780
caggctgct atggcctgag tgaccaactg gcccaagcca tcagtgacca ctatccagtg 840
gaggtgatgc tgaagtga 858

15 <210> 112
<211> 918
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

ES 2 702 053 T3

<400> 112

atgtcacggg agctggcccc actgctgctt ctctctctct ccatccacag cgccctggcc	60
atgaggatct gctccttcaa cgtcagggtcc tttggggaaa gcaagcagga agacaagaat	120
gccatggatg tcattgtgaa ggtcatcaaa cgctgtgaca tcatactcgt gatggaaatc	180
aaggacagca acaacaggat ctgccccata ctgatggaga agctgaacag aaattcaagg	240
agaggcataa catacaacta tgtgattagc tctcggttg gaagaaacac atataaagaa	300
caatatgcct ttctctacaa ggaaaagctg gtgtctgtga agaggagtta tcactaccat	360
gactatcagg atggagacgc agatgtgttt tccagggagc cctttgtggt ctggttccaa	420
tctccccaca ctgctgtcaa agacttcgtg attatcccc tgcacaccac cccagagaca	480
tccgttaagg agatcgatga gttggttgag gtctacacgg acgtgaaaca ccgctggaag	540
gcggagaatt tcattttcat gggtgacttc aatgccggt gcagctacgt cccaagaag	600
gcctggaaga acatccgctt gaggactgac ccaggtttg tttggctgat cggggaccaa	660
gaggacacca cgggtaagaa gagcaccaac tgtgcatatg acaggattgt gcttagagga	720
caagaaatcg tcagttctgt tgttcccaag tcaaacagtg tttttgactt ccagaaagct	780
tacaagctga ctgaagagga ggccctggat gtcagcgacc actttccagt tgaatttaaa	840
ctacagtctt caagggcctt caccaacagc aaaaaatctg tcaacttaag gaagaaaaca	900
aagagcaaac gctcctag	918

5 <210> 113
 <211> 459
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 113

atgggtctgg agaagtctct tgtccggctc cttctgcttg tcctgatact gctggtgctg	60
ggctgggtcc agccttcctt gggcaaggaa tcccgggcca agaaattcca gcggcagcat	120
atggactcag acagttcccc cagcagcagc tccacctact gtaaccaa at gatgaggcgc	180
cggaatatga cacaggggcg gtgcaaacca gtgaacacct ttgtgcacga gccctggta	240
gatgtccaga atgtctgttt ccaggaaaag gtcacctgca agaacgggca gggcaactgc	300
tacaagagca actccagcat gcacatcaca gactgccgcc tgacaaaagg ctccaggtag	360
cccaactgtg cataccggac cagcccgaag gagagacaca tcattgtggc ctgtgaaggg	420
agcccatatg tgccagtcca ctttgatgct actgtgtag	459

15 <210> 114
 <211> 1162
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

ES 2 702 053 T3

aagcttgccg	ccatggaaac	cccagcgcag	cttctcttcc	tcctgctact	ctggctccca	60
gataccaccg	gtaaggaatc	cggggccaag	aaattccagc	ggcagcatat	ggactcagac	120
agttccccca	gcagcagctc	cacctactgt	aaccaaatga	tgaggcgcgcg	gaatatgaca	180
caggggcggt	gcaaaccagt	gaacaccttt	gtgcacgagc	ccctggtaga	tgtccagaat	240
gtctgtttcc	aggaaaaggt	cacctgcaag	aacgggcagg	gcaactgcta	caagagcaac	300
tccagcatgc	acatcacaga	ctgccgcctg	acaaacggct	ccaggtaccc	caactgtgca	360
taccggacca	gcccgaagga	gagacacatc	attgtggcct	gtgaaggag	cccatatgtg	420
ccagtccact	ttgatgcttc	tgtggaggac	tctacagatc	tcgagcccaa	atcttctgac	480
aaaactcaca	catgtccacc	gtgcccagca	cctgaactcc	tggggggacc	gtcagtcttc	540
ctcttcccc	caaaacccaa	ggacaccctc	atgatctccc	ggaccctga	ggtcacatgc	600

ES 2 702 053 T3

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 660
 gtggagggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 720
 gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 780
 aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 840
 cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggatgagct gaccaagaac 900
 caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 960
 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1020
 ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1080
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgagggt ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1140
 tctctgtctc cgggtaaagt cgaocgtgct agcagccatg tgaatgtgag cagccctagc 1200
 gtgcaggata tcctgaagat cgcagccttc aacatccaga catttgggga gaccaagatg 1260
 tccaatgcca ccctcgtcag ctacattgtg cagatcctga gccgctatga catcgcctcg 1320
 gtccaggagg tcagagacag ccacctgact gccgtgggga agctgctgga caacctcaat 1380
 caggatgcac cagacaccta tcaactacgtg gtcagtgagc cactgggacg gaacagctat 1440
 aaggagcgct acctgttcgt gtacaggcct gaccaggtgt ctgcggtgga cagctactac 1500
 tacgatgatg gctgcgagcc ctgcgggaac gacaccttca accgagagcc agccattgtc 1560
 aggttcttct cccggttcac agaggtcagg gagtttgcca ttgttcccct gcctgcggcc 1620
 ccgggggacg cagtagccga gatogacgct ctctatgacg totacctgga tgtccaagag 1680
 aaatggggct cggaggacgt catgttgatg ggcgacttca atgcgggctg cagctatgtg 1740
 agaccctccc agtggtcata catocgcctg tggacaagcc ccaccttcca gtggctgata 1800
 cccgacagcg ctgacaccac agctacacc acgcactgtg cctatgacag gatcgtgggt 1860
 gcagggatgc tgctccgagg cgcggttgtt cccgactcgg ctcttccctt taacttccag 1920
 nctgcctatg gcctgagtga ccaactggcc caagccatca gtgaccacta tccagtggag 1980
 gtgatgctga agtgataatc taga 2004

<210> 116
 <211> 2004
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

10

<400> 116

aagcttgccg ccatggaaac cccagcgcag cttctcttcc tcctgctact ctggctccca 60
 gataccaccg gtaaggaatc cggggccaag aaattccagc ggcagcatat ggactcagac 120
 agttccccca gcagcagctc cacctactgt aaccaaataa tgaggcgcgg gaatatgaca 180

ES 2 702 053 T3

caggggcggt gcaaaccagt gaacaccttt gtgcacgagc ccctggtaga tgtccagaat 240
 gtctgtttcc aggaaaaggt cacctgcaag aacgggagcagg gcaactgcta caagagcaac 300
 tccagcatgc acatcacaga ctgccgcctg acaaacggct ccaggtaccc caactgtgca 360
 taccggacca gcccgaagga gagacacatc attgtggcct gtgaaggag cccatatgtg 420
 ccagtccact ttgatgcttc tgtggaggac tctacagatc tcgagcccaa atcttctgac 480
 aaaactcaca catgtccacc gtgccagca cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc 540
 ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc 600
 gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 660
 gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 720
 gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 780
 aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaa ccatctcaa agccaaaggg 840
 cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggatgagct gaccaagaac 900
 caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatcca gcgacatgc cgtggagtgg 960
 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1020
 ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1080
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgagggt ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1140
 tctctgtctc cgggtaaagt cgacggtgct agcagccatg tgaatgtgag cagccctagc 1200
 gtgcaggata tcctgaagat cgcagccttc aacatccaga catttgggga gaccaagatg 1260
 tccaatgcca ccctcgtcag ctacattgtg cagatcctga gccgctatga catcgccctg 1320
 gtccaggagg tcagagacag ccacctgact gccgtgggga agctgctgga caacctcaat 1380
 caggatgcac cagacaccta tcaactacgtg gtcagtgagc cactgggagc gaacagctat 1440
 aaggagcgt acctgttcgt gtacaggcct gaccaggtgt ctgcggtgga cagctactac 1500
 tacgatgatg gctgcgagcc ctgcgggaac gacacctca accgagagcc attcattgtc 1560
 aggttcttct cccggttcac agaggtcagg gagtttgcca ttgttcccct gcatgcggcc 1620
 ccgggggacg cagtagccga gatcgacgct ctctatgacg tctacctgga tgtccaagag 1680
 aatggggct tagaggacgt catggtgatg ggcgacttca atgcgggctg cagctatgtg 1740
 agaccctccc agtggtcac ccatccgctg tggacaagcc ccacctcca gtggctgac 1800
 cccgacagcg ctgacaccac agctacacc acgcactgtg cctatgacag gatcgtggtt 1860
 gcaggatgc tgctccgagg cgccgttgtt cccgactcgg ctcttccctt taacttccag 1920
 gctgcctatg gcctgagtga ccaactggcc caagccatca gtgaccacta tccagtggag 1980
 gtgatgctga agtgataatc taga 2004

<210> 117
 <211> 2004
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

ES 2 702 053 T3

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 117

5

aagcttgccg	ccatggaaac	cccagcgcag	cttctcttcc	tcttgctact	ctggctccca	60
gataccaccg	gtaaggaatc	ccgggccaag	aaattccagc	ggcagcatat	ggactcagac	120
agttcccca	gcagcagctc	cacctactgt	aaccaaata	tgaggcgccg	gaatatgaca	180
cagggcggt	gcaaaccagt	gaacaccttt	gtgcacgagc	ccctggtaga	tgtccagaat	240
gtctgtttcc	aggaaaaggt	cacctgcaag	aacgggcagg	gcaactgcta	caagagcaac	300
tccagcatgc	acatcacaga	ctgccgctg	acaacggct	ccaggtaccc	caactgtgca	360
taccggacca	gcccgaagga	gagacacatc	attgtggcct	gtgaaggag	cccatatgtg	420
ccagtccact	ttgatgcttc	tgtggaggac	tctacagatc	togagccca	atcttctgac	480
aaaactcaca	catgtccacc	gtgccagca	cctgaactcc	tggggggacc	gtcagtcttc	540
ctcttcccc	caaaaccca	ggacacctc	atgatctccc	ggaccctga	ggtcacatgc	600
gtggtggtgg	acgtgagcca	cgaagacct	gaggtcaagt	tcaactggta	cgtggacggc	660
gtggaggtgc	ataatgcca	gacaaagccg	cgggaggagc	agtacaacag	cacgtaccgt	720
gtggtcagcg	tctcaccgt	cctgcaccag	gactggctga	atggcaagga	gtacaagtgc	780
aaggtctcca	acaaagccct	cccagcccc	atcgagaaaa	ccatctcca	agccaaaggg	840
cagccccgag	aaccacaggt	gtacacctg	ccccatccc	gggatgagct	gaccaagaac	900
caggtcagcc	tgacctgcct	ggtcaaaggc	ttctatccca	gcgacatcgc	cgtggagtgg	960
gagagcaatg	ggcagccgga	gaacaactac	aagaccacgc	ctcccgtgct	ggactccgac	1020
ggctccttct	tctctacag	caagctcacc	gtggacaaga	gcaggtggca	gcaggggaac	1080
gtcttctcat	gctccgtgat	gcatgagggt	ctgcacaacc	actacacgca	gaagagcctc	1140
tctctgtctc	cggttaaagt	cgacggtgct	agcagccatg	tgaatgtgag	cagccctagc	1200
gtgcaggata	tctgaagat	cgcagccttc	aacatccaga	catttgggga	gaccaagatg	1260
tccaatgcca	ccctcgtcag	ctacattgtg	cagatcctga	gccgctatga	catcgccctg	1320
gtccaggagg	tcagagacag	ccacctgact	gccgtgggga	agctgctgga	caacctcaat	1380
caggatgcac	cagacaccta	tactacgtg	gtcagtgagc	caactgggacg	gaacagctat	1440
aaggagcgt	acctgttcgt	gtacaggcct	gaccaggtgt	ctgcgggtgga	cagctactac	1500
tacgatgatg	gctgcgagcc	ctgcgggaac	gacacctca	accgagagcc	agccattgtc	1560
aggttcttct	cccggttcac	agaggtcagg	gagtttgcca	ttgttcccct	gcatgcggcc	1620
ccgggggacg	cagtagccga	gatcgacgct	ctctatgacg	tctacctgga	tgtccaagag	1680
aatggggct	tggaggacgt	catgttgatg	ggcgacttca	atgcgggctg	cagctatgtg	1740

ES 2 702 053 T3

```
agaccctccc agtggtcac ccatccgcctg tggacaagcc ccaccttcca gtggetgac 1800
cccgacagcg ctgacaccac agctacaccc acgcactgtg cctatgacag gatcgtggtt 1860
gcagggatgc tgctccgagg cgcctgtggt cccgactcgg ctcttccctt taacttccag 1920
gctgcctatg gcttgagtga ccaactggcc caagccatca gtgaccacta tccagtggag 1980
gtgatgctga aatgataatc taga 2004
```

<210> 118

<211> 1569

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 118

ES 2 702 053 T3

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60
 ccagatacca ccggtctgaa gatcgcagcc ttcaacatcc agacatttgg ggagaccaag 120
 atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc 180
 ctgggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc 240
 aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc 300
 tataaggagc gctacctggt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggt ggacagctac 360
 tactacgatg atggctgcga gccctgcggg aacgacacct tcaaccgaga gccagccatt 420
 gtcaggttct tctcccgggt cacagaggtc agggagtttg ccattgttcc cctgcatgcg 480
 gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa 540
 gagaaatggg gcttggagga cgtcatgttg atgggcgact tcaatgctgg ctgcagctat 600
 gtgagacctt cccagtggtc atccatccgc ctgtggacaa gccccacctt ccagtggctg 660
 atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgtg 720
 gttgcaggga tgctgctccg aggcgcctgt gttcccgaact cggctcttcc ctttaacttc 780
 caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccaagcca tcagtgacca ctatccagtg 840
 gaggtgatgc tgaaagatct cgagcccaaa tcttctgaca aaactcacac atgtccaccg 900
 tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 960
 gacaccctca tgatctcccg gaccctgag gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac 1020
 gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 1080
 acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcacctgc 1140
 ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc 1200
 ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1260
 tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1320
 gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1380
 aacaactaca agaccagcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1440
 aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1500
 catgaggctc tgcacaacca ctacacgag aagagcctct ctctgtctcc gggtaaatga 1560
 taatctaga 1569

<210> 119
 <211> 1569
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

10

ES 2 702 053 T3

<400> 119

```

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc      60
ccagatacca ccggtctgaa gatcgcagcc ttcaacatcc agacatttgg ggagaccaag      120
atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc      180
ctggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc      240
aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc      300
tataaggagc gctacctggt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggt ggacagctac      360
tactacgatg atggctgca gccctgcggg aacgacacct tcaaccgaga gccattcatt      420
gtcaggttct tctcccgtt cacagaggtc agggagttt ccattgttcc cctgcatgcg      480
gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa      540
gagaaatggg gcttagagga cgtcatgttg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat      600
gtgagaccct ccagtggtc atccatccgc ctgtggaaa gccccacct ccagtggtg      660
atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgtg      720
gttgaggga tgetgctcc agggccggt gttcccgact cggtcttcc ctttaacttc      780
caggctgctt atggcctgag tgaccaactg gcccaagcca tcagtgaaca ctatccagtg      840
gaggatgatc tgaagatct cgagccaaa tcttctgaca aaactcacac atgtccaccg      900
tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag      960
gacaccctca tgatctccc gaccctgag gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac     1020
gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag     1080
acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc     1140
ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc     1200
ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg     1260
tacaccctgc ccccatccc ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgctg     1320

gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag     1380
aacaactaca agaccacgcc tccogtctg gaactccgacg gctccttctt cctctacagc     1440
aagctcaccg tggacaagag cagggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg     1500
catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ctctgtctcc gggtaaatga     1560
taatctaga                                     1569

```

5 <210> 120
 <211> 1641
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

ES 2 702 053 T3

<400> 120

```

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc      60
ccagatacca cgggtctgaa gatcgcagcc ttcaacatcc agacatttgg ggagaccaag      120
atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc      180
ctgggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc      240
aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc      300
tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggt ggacagctac      360
tactacgatg atggctgca gccctgcagg aacgacacct tcaaccgaga gccattcatt      420
gtcaggttct tctcccggtt cacagaggtc agggagtttg ccattgttcc cctgcatgcy      480
gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa      540
gagaaatggg gcttggagga cgtcatgttg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat      600
gtgagacctt cccagtggtc atccatccgc ctgtggacaa gccccacctt ccagtggctg      660
atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgtg      720
gttgcagggg tgctgctccg agggcccggt gttcccgact cggctcttcc ctttaacttc      780
caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccgaagca tcagtgaaca ctatccagtg      840
gaggtgatgc tgaagatct ctccggagga ggtggctcag gtggtggagg atctggagga      900
ggtgggagtg gtggaggtgg ttctaccggt ctcgagccca aatcttctga caaaactcac      960
acatgtccac cgtgcccagc acctgaactc ctggggggac cgtcagttt cctcttcccc      1020
ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccttg aggtcacatg cgtggtggtg      1080
gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg      1140
cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc      1200
gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc      1260
aacaagccc tcccagccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga      1320
gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc      1380
ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctatccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat      1440
gggcagccgg agaacaacta caagaccagc cctcccgtgc tggactccga cggctccttc      1500
ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca      1560
tgctccgtga tgcattgagg tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctctctgtct      1620
ccgggtaa at gataatctag a      1641

```

5

<210> 121
 <211> 1656
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

ES 2 702 053 T3

<400> 121

gtaaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc	60
ccagatacca ccggtctgaa gatcgcagcc ttcaacatcc agacatttg ggagaccaag	120
atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc	180
ctggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc	240
aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc	300
tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggt ggacagctac	360
tactacgatg atggctgcca gccctgcagg aacgacacct tcaaccgaga gccattcatt	420
gtcaggttct tctcccgtt cacagaggtc agggagtttg ccattgttcc cctgcatgcg	480
gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa	540
gagaaatggg gcttggagga cgtcatgttg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat	600
gtgagacctt cccagtggtc atccatccgc ctgtggacaa gccccacctt ccagtggctg	660
atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgtg	720
gttgcaaggga tgctgctccg aggcgccgtt gttcccactc cggctcttcc ctttaacttc	780
caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccaagcca tcagtgacca ctatccagtg	840
gaggtgatgc tgaagatct ctccggagga ggtggctcag gtggtggagg atctggagga	900
ggtggctcag gtggtggagg atctggagga ggtgggagta ccggtctcga gcccaaactc	960
tctgacaaaa ctcacacatg tccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca	1020
gtcttcctct tcccccaaaa acccaaggac accctcatga tctcccggac ccctgaggtc	1080
acatgcgtgg tgggtgacgt gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg	1140
gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta caacagcacg	1200
taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac	1260
aagtgcaagg tctccaacaa agccctccca gccccatcg agaaaaccat ctccaagcc	1320
aaaggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga tgagctgacc	1380
aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg	1440
gagtgggaga gcaatgggca gccggagAAC aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac	1500
tccgacggct ccttcttct ctacagcaag ctcacccgtg acaagagcag gtggcagcag	1560
gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag	1620
agcctctctc tgtctccggg taaatgataa tctaga	1656

5 <210> 122
 <211> 1650
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

ES 2 702 053 T3

<400> 122

gtaaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc	60
ccagatacca ccggtctgaa gatcgcagcc ttcaacatcc agacatttg ggagaccaag	120
atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc	180
ctggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc	240
aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc	300
tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggt ggacagctac	360
tactacgatg atggctgca gccctgcagg aacgacacct tcaaccgaga gccattcatt	420
gtcaggttct tctcccgtt cacagaggtc agggagttg ccattgttcc cctgcatgcg	480
gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa	540
gagaaatggg gcttggagga cgtcatgttg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat	600
gtgagaccct ccagtggtc atccatccgc ctgtggacaa gccccacctt ccagtggtg	660
atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgtg	720
gttgcaggga tgctgctccg aggcgcggtt gttcccgact cggctcttcc ctttaacttc	780
caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccaagcca tcagtgacca ctatccagtg	840
gaggtgatgc tgaagatct ctccggagga ggtggctcag gtgggtggag atctggagga	900
ggtggctcag gtgggtggag atctggagga ggtgggagtc tcgagcccaa atcttctgac	960
aaaactcaca catgtccacc gtgccagca cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc	1020
ctcttcccc caaaacccaa ggacacctc atgatctccc ggaccctga ggtccatgc	1080
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacct gaggtcaagt tcaactggtc cgtggacggc	1140
gtggaggtgc ataatgcca gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt	1200
gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc	1260
aaggtctcca acaaagccct cccagcccc atcgagaaaa ccatctcca agccaaaggg	1320
cagcccogag aaccacaggt gtacacctg ccccatccc gggatgagct gaccaagaac	1380
caggtcagcc tgacctgct ggtcaaaggc ttctatcca gcgacatcgc cgtggagtgg	1440
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac	1500
ggtccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac	1560
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc	1620
tctctgtctc cgggtaaatg ataatctaga	1650

5 <210> 123
 <211> 1569
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

ES 2 702 053 T3

<400> 123

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tctcctgct actctggctc	60
ccagatacca ccggtctgaa gatcgcagcc ttcaacatcc agacatttg ggagaccaag	120
atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc	180
ctggtccagg aggtcagaga cagccaactg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc	240
aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc	300
tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggt ggacagctac	360
tactacgatg atggctgcca gccctgcagg aacgcacact tcaaccgaga gccattcatt	420
gtcaggttct tctcccgtt cacagaggtc agggagttag ccattgttcc cctgcatgcg	480
gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa	540
gagaaatggg gcttggagga cgtcatgttg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat	600
gtgagaccct cccagtggtc atccatccgc ctgtggacaa gccccacct ccagtggctg	660
atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgtg	720
gttgcaggga tgctgctccg agggcccggt gttcccact cggctcttcc ctttaacttc	780
caggctgctt atggcctgag tgaccaactg gcccaagcca tcagtgacca ctatccagtg	840
gaggtgatgc tgaaagatct cgagcccaaa tcttctgaca aaactcacac atgtccaccg	900
tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag	960
gacaccctca tgatctcccg gaccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac	1020
gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaa	1080
acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcacctc	1140
ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc	1200
ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg	1260
tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg	1320
gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag	1380
aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc	1440
aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg	1500
catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ctctgtctcc gggtaaatga	1560
taatctaga	1569

5

<210> 124
 <211> 1173
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

15

<400> 124

ES 2 702 053 T3

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60
 ccagatacca cgggtaagga atcccgggcc aagaaattcc agcggcagca tatggactca 120
 gacagttccc ccagcagcag ctccacctac tgtaaccaa tgatgaggcg ccggaatatg 180
 acacaggggc ggtgcaaacc agtgaacacc tttgtgcacg agcccctggt agatgtccag 240
 aatgtctgtt tccaggaaaa ggtcacctgc aagaacgggc agggcaactg ctacaagagc 300
 aactccagca tgcacatcac agactgcgcg ctgacaaaag actccaggta cccaactgt 360
 gcataccgga ccagcccga ggagagacac atcattgtgg cctgtgaagg gagcccatat 420
 gtgccagtcc actttgatgc ttctgtggag gactctacag atctcgagcc caaatcttct 480
 gacaaaactc acacatgtcc accgtgcca gcacctgaa tcctgggggg accgtcagtc 540
 ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 600
 tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 660
 ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtaca cagcacgtac 720
 cgtgtgggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 780
 tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 840
 gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggatga gctgaccaag 900
 aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 960
 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1020
 gacggctcct tcttctcta cagcaagctc accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg 1080
 aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1140
 ctctctctgt ctccgggtaa atgataatct aga 1173

5 <210> 125
 <211> 1245
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 125

ES 2 702 053 T3

gttaagcttg ccacatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60
 ccagatacca ccggttaagga atcccgggcc aagaaattcc agcggcagca tatggactca 120
 gacagttccc ccagcagcag ctccacctac tgtaaccaa tgatgaggcg ccggaatatg 180
 acacaggggc ggtgcaaacc agtgaacacc tttgtgcacg agcccctggt agatgtccag 240
 aatgtctggt tccaggaaaa ggtcacctgc aagaacgggc agggcaactg ctacaagagc 300
 aactccagca tgcacatcac agactgccgc ctgacaaacg gctccaggta cccaactgt 360
 gcataccgga ccagcccga ggagagacac atcattgtgg cctgtgaagg gagcccatat 420
 gtgccagtcc actttgatgc ttctgtggag gactctacag atctctccgg aggaggtggc 480
 tcaggtggtg gaggatctgg aggaggtggg agtgggtggag gtggttctac cggctctcag 540
 cccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgt ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 600
 ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 660
 cctgaggtca catgctggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 720
 tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaca agccgcggga ggagcagtac 780
 aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 840
 aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc 900
 tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgggat 960
 gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcttggtea aaggcttcta tcccagcgac 1020
 atcgccgtgg agtgggagag caatgggag ccggagaaca actacaagac cagcctccc 1080
 gtgctggact ccgacggctc cttcttctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1140
 tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1200
 acgcagaaga gcctctctct gtctccgggt aatgataat ctaga 1245

<210> 126
 <211> 1254
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

10

<400> 126

ES 2 702 053 T3

```

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggetc      60
ccagatacca ccggttaagga atcccgggcc aagaaattcc agcggcagca tatggactca      120
gacagttccc ccagcagcag ctccacctac tgtaaccaa tgatgaggcg ccggaatatg      180
acacaggggc ggtgcaaacc agtgaacacc tttgtgcacg agcccctggt agatgtccag      240
aatgtctggt tccaggaaaa ggtcacctgc aagaacgggc agggcaactg ctacaagagc      300
aactccagca tgcacatcac agactgccgc ctgacaaaac gctccaggta cccaactgt      360
gcataccgga ccagcccga ggagagacac atcattgtgg cctgtgaagg gagcccatat      420
gtgccagtc actttgatgc ttctgtggag gactctacag atctctccgg aggaggtggc      480
tcaggtggtg gaggatctgg aggaggtggc tcaggtggtg gaggatctgg aggaggtggg      540
agtctcgagc ccaaactctc tgacaaaact cacacatgtc cacctgccc agcacctgaa      600
ctcctggggg gaccgtcagt ctctctctc ccccaaaaac ccaaggacac cctcatgatc      660
tcccggacc ctgaggtcac atgctgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc      720
aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag      780
gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg      840
ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag      900
aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca      960
tcccgggatg agctgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggtctctat     1020
cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc     1080
acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttctct acagcaagct caccgtggac     1140
aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac     1200
aaccactaca cgcagaagag cctctctctg tctccgggta aatgataatc taga           1254

```

5 <210> 127
 <211> 1173
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 127

ES 2 702 053 T3

gttaagcttg ccaccatgga aaccccageg cagcttctct tectcctgct actctggctc 60
 ccagatacca ccggttaagga atcccgggcc aagaaattcc agcggcagca tatggactca 120
 gacagttccc ccagcagcag ctccacctac tgtaaccaa tgatgaggcg ccggaatatg 180
 acacaggggc ggtgcaaacc agtgaacacc tttgtgcacg agcccctggt agatgtccag 240
 aatgtctgtt tccaggaaaa ggtcacctgc aagaacgggc agggcaactg ctacaagagc 300

 aactccagca tgcacatcac agactgccgc ctgacaaacg gctccaggta ccccaactgt 360
 gcataccgga ccagcccgaa ggagagacac atcattgtgg cctgtgaagg gagcccatat 420
 gtgccagtcc actttgatgc ttctgtggag gactctacag atctcgagcc caaatcttct 480
 gacaaaactc acacatgtcc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 540
 ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 600
 tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtea agttcaactg gtacgtggac 660
 ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtaca cagcacgtac 720
 cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 780
 tgcaaggtct ccaacaaagc cctccagcc cccatcgaga aaacctctc caaagccaaa 840
 gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggatga gctgaccaag 900
 aaccaggtea gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 960
 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1020
 gacggctcct tcttctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1080
 aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactaac gcagaagagc 1140
 ctctctctgt ctccgggtaa atgataatct aga 1173

<210> 128
 <211> 945
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

10

<400> 128

ES 2 702 053 T3

atgggctcac agaccctgcc ccatggtcac atgcagaccc tcctcttctt agacctggaa	60
gccactggcc tgccttcgtc tgggccgaa gtcacagagc tgtgcctgct ggctgtccac	120
agacgtgctc tggagaacac ttccatttct caggacatc cacctccagt gccagaccg	180
ccccgtgtgg tggacaagct ctctctgtgc attgctccag ggaaagcctg tagccctggg	240
gccagtgaga tcacaggtct gagcaaagct gagctggaag tacagggcg tcaacgcttc	300
gatgacaacc tggccatcct gctccgagcc ttctgcagc gccagccaca gccttgctgc	360
cttgtggcac acaacgggtga ccgctatgac tttcctctgc tccagacaga gcttgctagg	420
ctgagcactc ccagtcccct agatgggtacc ttctgtgtgg acagcatcgc tgccctaaag	480
gccttggaac aagctagcag ccctcaggg aatggttcga ggaaaagcta cagcctggg	540
agcatctaca cccgcctgta ctggcaagca ccgacagact cacatactgc tgaaggtgat	600
gttctaacc tgcctcagcat ctgtcagtg aagccacagg ccctactgca gtgggtggac	660
gaacatgcc ggccttttag caccgtcaag ccatgtacg gcactccggc taccactgga	720
acaaccaacc taaggccaca tgctgccaca gctactaac ccctggccac agccaatgga	780
agtcccagca atggcaggag caggcgacct aagagtccct ctccagagaa ggtcccagaa	840
gccccatcac aggaggggct gctggcccca ctgagcctgc tgaccctcct gaccttgga	900
atagccactc tgtatggact ctctctggcc tcacctgggc agtaa	945

<210> 129

<211> 735

5 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 129

ES 2 702 053 T3

atgggctcac agaccctgcc ccatgggtcac atgcagaccc tcattcttctt agacctggaa 60
 gccactggcc tgccttcgtc tcggcccgaag gtcacagagc tgtgcctgct ggctgtccac 120
 agacgtgctc tggagaacac ttccatttct cagggacatc cacctccagt gccagaccg 180
 ccccggtgtgg tggacaagct ctctctgtgc attgctccag ggaaagcctg tagccctggg 240
 gccagtgaga tcacaggtct gagcaaagct gagctggaag tacaggggag tcaacgcttc 300
 gatgacaacc tggccatcct gctccgagcc ttcctgcagc gccagccaca gccttgctgc 360
 cttgtggcac acaacgggtga ccgctatgac tttcctctgc tccagacaga gcttgctagg 420
 ctgagcactc ccagtcacct agatgggtacc ttctgtgtgg acagcatcgc tgcctaaag 480
 gccttggaac aagctagcag cccctcaggg aatggttcga ggaaaagcta cagcctgggc 540
 agcatctaca ccgcctgta ctggcaagca ccgacagact cacatactgc tgaagtgat 600
 gttctaaccg tgctcagcat ctgtcagtg aagccacagg ccctactgca gtgggtggac 660
 gaacatgccg ggccctttag caccgtcaag cccatgtacg gcactccggc taccactgga 720
 acaacagatc tcgag 735

<210> 130
 <211> 1593
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

10

<400> 130

aagcttgcca ccatggaaac cccagcgcag cttctcttcc tctgctact ctggctccca 60
 gataccaccg gtatgggtc acagaccctg ccccatggtc acatgcagac cctcatcttc 120
 ttagacctgg aagccactgg cctgccttgc tctcggcccg aagtcacaga gctgtgcctg 180
 ctggctgtcc acagacgtgc tctggagaac acttccattt ctgaggaca tccacctcca 240
 gtgcccagac cgccccgtgt ggtggacaag ctctctctgt gcattgctcc agggaaagcc 300

ES 2 702 053 T3

tgtagccctg gggccagtga gatcacaggt ctgagcaaag ctgagctgga agtacagggg 360
 cgtcaacgct tcgatgacaa cctggccatc ctgctccgag ccttcctgca gcgccagcca 420
 cagccttgct gccttggtgc acacaacggg gaccgctatg actttcctct gctccagaca 480
 gagcttgcta ggctgagcac tcccagttcc ctagatggta ctttctgtgt ggacagcatc 540
 gctgccttaa aggccttggg acaagctagc agcccctcag ggaatggttc gaggaaaagc 600
 tacagcctgg gcagcatcta caccgcctg tactggcaag caccgacaga ctcacatact 660
 gctgaagggtg atgttctaac cctgctcagc atctgtcagt ggaagccaca ggccctactg 720
 cagtgggtgg acgaacatgc ccggcccttt agcaccgtca agcccatgta cggcaactccg 780
 gctaccactg gaacaacaga tctctccgga ggaggtggct caggtggtgg aggatctgga 840
 ggaggtggct cagggagtgg tggaggtggg tctaccggtc tcgagcccag aggtcccaca 900
 atcaagccct ctccctccatg caaatgccca gcacctaacc tcttggtggg atcatccgtc 960
 ttcattctcc ctccaaagat caaggatgta ctcatgatct ccctgagccc catggtcaca 1020
 tgtgtgggtg tggatgtgag cgaggatgac ccagacgtcc agatcagctg gtttgtgaac 1080
 aacgtggaag tacacacagc tcagacacaa acccatagag aggattacaa cagtactctc 1140
 cgggtggtca gtgcctccc catccagcac caggactgga tgagtggcaa ggagttcaaa 1200
 tgctcgggtca acaacaaga cctcccagcg tccatcgaga gaaccatctc aaaaccaga 1260
 gggccagtaa gagctccaca ggtatatgtc ttgcctccac cagcagaaga gatgactaag 1320
 aaagagttca gtctgacctg catgatcaca ggcttcttac ctgccgaaat tgctgtggac 1380
 tggaccagca atgggcttac agagcaaac tacaagaaca ccgcaacagt cctggactct 1440
 gatggttctt acttcatgta cagcaagctc agagtacaaa agagcacttg ggaaagagga 1500
 agtcttttcg cctgctcagt ggtccacgag ggtctgcaca atcaccttac gactaagagc 1560
 ttctctcgga ctccgggtaa atgataatct aga 1593

<210> 131
 <211> 1596
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

10

<400> 131

ES 2 702 053 T3

aagcttgcca ccatggaaac cccagcgcag cttctcttcc tcctgctact ctggctecca 60
gataccaccg gtatgggctc acagaccctg ccccatggtc acatgcagac cctcatcttc 120
ttagacctgg aagccactgg cctgccttcg tctcggcccg aagtcacaga gctgtgcctg 180
ctggctgtcc acagacgtgc tctggagaac acttccattt ctcagggaca tccacctcca 240
gtgcccagac cgccccgtgt ggtggacaag ctctctctgt gcattgctcc agggaaagcc 300
tgtagccctg gggccagtga gatcacaggt ctgagcaaag ctgagctgga agtacagggg 360
cgtcaacgct tcgatgacaa cctggccatc ctgctccgag ccttcctgca gcgccagcca 420
cagccttgct gccttggtgc acacaacggg gaccgctatg actttcctct gctccagaca 480
gagcttgcta ggctgagcac tcccagtcct ctagatggta ccttctgtgt ggacagcatc 540
gctgccctaa aggccttgga acaagctagc agcccctcag ggaatggttc gaggaaaagc 600
tacagcctgg gcagcatcta caccgcctg tactggcaag caccgacaga ctcacatact 660
gctgaagggt atgttctaac cctgctcagc atctgtcagt ggaagccaca ggccctactg 720
cagtggggtg acgaacatgc ccggccctt agcacctgca agcccatgta cggcaactccg 780
gctaccactg gaacaacaga tctctccgga ggaggtggct caggtggtgg aggatctgga 840
ggaggtggct caggtggtgg aggatctgga ggaggtggga gtctcgagcc cagaggtccc 900
acaatcaagc cctctcctcc atgcaaagc ccagcaccta acctcttggg tggatcatcc 960
gtcttcatct tcctccaaa gatcaaggat gtactcatga tctccctgag ccccatggtc 1020
acatgtgtgg tgggtgatgt gagcgaggat gaccagacg tccagatcag ctggtttgtg 1080
aacaacgtgg aagtacacac agctcagaca caaaccata gagaggatta caacagtact 1140
ctccgggtgg tcagtgcctt ccccatccag caccaggact ggatgagtgg caaggagttc 1200
aaatgctcgg tcaacaacaa agacctcca gcgtccatcg agagaacat ctcaaaacct 1260
agagggccag taagagctcc acaggtatat gtcttgctc caccagcaga agagatgact 1320
aagaaagagt tcagtctgac ctgcatgac acaggcttct tacctgccga aattgctgtg 1380
gactggacca gcaatggcg tacagagcaa aactacaaga acaccgcaac agtctggac 1440
tctgatggtt cttacttcat gtacagcaag ctcagagtac aaaagagcac ttgggaaaga 1500
ggaagtcttt tcgcctgctc agtgggtccac gagggtctgc acaatcacct tacgactaag 1560
agcttctctc ggactccggg taaatgataa tctaga 1596

<210> 132
<211> 57
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

5

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

10

<400> 132
gtcgacggcg cgccgccag ccccgtaac gtgagcagcc ccagcgtgca ggatctc 57

ES 2 702 053 T3

<210> 133
<211> 2328
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

5

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

10

<400> 133

ES 2 702 053 T3

aagcttgcca ccatggaaac cccagcgcag cttctcttcc tcctgctact ctggetccca 60
gataccaccg gtatgggctc acagaccctg ccccatggtc acatgcagac cctcatcttc 120
ttagacctgg aagccactgg cctgccttcg tctcggcccg aagtcacaga gctgtgcctg 180
ctggctgtcc acagacgtgc tctggagaac acttccattt ctcagggaca tccacctcca 240
gtgcccagac cgccccgtgt ggtggacaag ctctctctgt gcattgctcc agggaaagcc 300
tgtagccctg gggccagtga gatcacaggt ctgagcaaag ctgagctgga agtacagggg 360
cgtcaacgct tcgatgacaa cctggccatc ctgctccgag ccttctgca gcgccagcca 420
cagccttgct gccttgtggc acacaacggg gaccgctatg actttcctct gctccagaca 480
gagcttgcta ggctgagcac tcccagtcct ctagatggta ccttctgtgt ggacagcatc 540
gctgccctaa aggccttgga acaagctagc agccccctag ggaatggttc gaggaaaagc 600
tacagcctgg gcagcatcta caccgcctg tactggcaag caccgacaga ctcacatact 660
gctgaagggt atgttctaac cctgctcagc atctgtcagt ggaagccaca ggcctactg 720
cagtgggtgg acgaacatgc ccggcccttt agcaccgtca agcccatgta cggcactccg 780
gctaccactg gaacaacaga tctcatgggc tcacagacc tgccccatgg tcacatgcag 840
accctcatct tcttagacct ggaagccact ggctgcctt cgtctcggcc cgaagtcaca 900
gagctgtgcc tgctggctgt ccacagacgt gctctggaga acaottccat ttctcagggg 960
catccacctc cagtgccag accgccccgt gtggtggaca agctctctct gtgcattgct 1020
ccagggaaag cctgtagccc tggggccagt gagatcacag gtctgagcaa agctgagctg 1080
gaagtacagg ggcgtcaacg cttcgatgac aacctggcca tcctgctccg agccttctctg 1140
cagcgcagc cacagccttg ctgccttgtg gcacacaacg gtgaccgcta tgactttcct 1200
ctgctccaga cagagcttgc taggctgagc actcccagtc ccctagatgg taccttctgt 1260
gtggacagca tcgctgcctt aaaggccttg gaacaagcta gcagccctc agggaatggt 1320
tcgaggaaaa gctacagcct ggcagcatc tacaccgcc tgtactggca agcaccgaca 1380
gactcacata ctgctgaagg tgatgttcta accctgetca gcatctgtca gtggaagcca 1440
cagggcctac tgcagtgggt ggacgaacat gcccggcctt ttagcaccgt caagcccatg 1500
tacggcactc cggctaccac tggaaacaac gatctctccg gaggaggtgg ctcaggtggt 1560
ggaggatctg gaggaggtgg ctcaggtggt ggaggatctg gaggaggtgg gagtctogag 1620
cccagaggtc ccacaatcaa gccctctcct ccatgcaaat gcccagcacc taacctcttg 1680
gggtggatcat ccgtottcat cttccctcca aagatcaagg atgtactcat gatctccctg 1740
agccccatgg tcacatgtgt ggtggtggat gtgagcgagg atgaccaga cgtccagatc 1800
agctggtttg tgaacaacgt ggaagtacac acagctcaga cacaaacca tagagaggat 1860

ES 2 702 053 T3

```

tacaacagta ctctcgggt ggtcagtgcc ctccccatcc agcaccagga ctggatgagt 1920
ggcaaggagt tcaaatgctc ggtcaacaac aaagacctcc cagcgtccat cgagagaacc 1980
atctcaaaac ccagagggcc agtaagagct ccacaggtat atgtcttgcc tccaccagca 2040
gaagagatga ctaagaaaga gttcagtctg acctgcatga tcacaggctt cttacctgcc 2100
gaaattgctg tggactggac cagcaatggg cgtacagagc aaaactaaa gaacaccgca 2160
acagtcctgg actctgatgg ttottacttc atgtacagca agctcagagt acaaaagagc 2220
acttgggaaa gaggaagtct tttcgctgc tcagtgggtcc acgaggtct gcacaatcac 2280
cttacgacta agagcttctc tcggactccg ggtaaatgat aatctaga 2328

```

<210> 134

<211> 1749

5

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

10

<400> 134

ES 2 702 053 T3

aagcttgcca ccatggaaac ccagcgcag cttctcttcc tcctgctact ctggctccca 60
gataccaccg gtatgggccc tggagctcgc agacagggca ggattgtgca ggggaaggcct 120
gagatgtgct tctgcccacc ccctacccca ctccctcccc ttcggatctt aacctgggc 180
actcacacac ccaccccatg ctctctcca ggctcagcag caggtacgta cccaacctg 240
ggctcgcagg ccctgcccc ggggcccctg cagaccctca tctttttcga catggaggcc 300
actggcttgc ccttctccca gcccaaggtc acggagctgt gcctgctggc tgtccacaga 360
tgtgccctgg agagcccccc cacctctcag gggccacctc ccacagtcc ccaccaccg 420
cgtgtggtag acaagctctc cctgtgtgtg gctccgggga aggcctgcag ccctgcagcc 480
agcgagatca caggtctgag cacagctgtg ctggcagcgc atgggcgtca atgttttgat 540
gacaacctgg ccaacctgct cctagccttc ctgcccggcc agccacagcc ctggtgcctg 600
gtggcacaca atggtgaccg ctacgacttc cccctgctcc aagcagagct ggctatgctg 660
ggcctcacca gtgctctgga tgggtgcctc tgtgtggata gcatcactgc gctgaaggcc 720
ctggagcgag caagcagccc ctcagaacac ggcccaagga agagctacag cctaggcagc 780
atctacactc gcctgtatgg gcagtcacct ccagactcgc acacggctga gggtgatgtc 840
ctggccctgc tcagcatctg tcagtggaga ccacaggccc tgctgcggtg ggtggatgct 900
cacgccaggc ctttcggcac catcaggccc atgtatgggg tcacagctc tgctaggacc 960
aaagatctct ccggaggagg tggctcaggt ggtggaggat ctggaggagg tgggagtgg 1020
ggaggtggtt ctaccggtct cgagcccaa tcttctgaca aaactcacac atgtccaccg 1080
tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 1140
gacaccctca tgatctcccg gaccctgag gtcacatgcg tgggtgtgga cgtgagccac 1200
gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaa 1260
acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcacctc 1320
ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctcaa caaagccctc 1380
ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1440
tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1500
gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1560
aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1620
aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1680
catgaggctc tgcacaacca ctacacgag aagagcctct ctctgtctcc gggtaaata 1740
taatctaga 1749

<210> 135
<211> 1758
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

ES 2 702 053 T3

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 135

5

```

aagcttgcca ccatggaac cccagcgcag cttctcttcc tcctgctact ctggctccca      60
gataccaccg gtatgggcc tggagctcgc agacagggca ggattgtgca gggaaggcct      120
gagatgtgct tctgcccacc ccctacccca ctccctcccc ttcggatctt aacactgggc      180
actcacacac ccaccccatg ctctctcca ggctcagcag caggtacgta cccaaccatg      240
ggctcgcagg ccctgcccc ggggcccatt gagaccctca tctttttcga catggaggcc      300
actggcttgc cttctccca gcccaaggtc acggagctgt gcctgctggc tgtccacaga      360
tgtgccttgg agagcccccc cacctctcag gggccacctc ccacagttcc tccaccaccg      420
cgtgtggtag acaagctctc cctgtgtgtg gctccgggga aggcctgcag ccctgcagcc      480
agcgagatca caggtctgag cacagctgtg ctggcagcgc atgggctca atgttttgat      540
gacaacctgg ccaacctgct cctagccttc ctgcggcgcc agccacagcc ctggtgcctg      600
gtggcacaca atggtgaccg ctacgacttc ccctgctcc aagcagagct ggctatgctg      660
ggcctcacca gtgctctgga tggcgccttc tgtgtggata gcatcactgc gctgaaggcc      720
ctggagcgag caagcagccc ctcagaacac ggcccaagga agagctacag cctagggcagc      780
atctacactc gcctgtatgg gcagtcccct ccagactcgc acacggctga ggtgatgtc      840
ctggccctgc tcagcatctg tcagtggaga ccacaggccc tgctgcggtg ggtggatgct      900
cacgccaggc ctttcggcac catcaggccc atgtatgggg tcacagctc tgctaggacc      960
aaagatctct ccggaggagg tggctcaggt ggtggaggat ctggaggagg tggctcaggt     1020
ggtggaggat ctggaggagg tgggagtctc gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca     1080
tgtccaccgt gcccagcacc tgaactcctg gggggaccgt cagtcttctt cttcccccca     1140
aaacccaagg acaccctcat gatctcccg acccctgagg tcacatgctg ggtggtggac     1200
gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat     1260
aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc     1320
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac     1380
aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaagggca gccccgagaa     1440
ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg     1500
acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg     1560
cagccggaga acaactacaa gaccacgctt cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc     1620
ctctacagca agctcacctg ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc     1680
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc tctgtctccg     1740
ggtaaatgat aatctaga                                     1758

```

<210> 136

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

10

ES 2 702 053 T3

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

<400> 136

5

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Gly Leu Glu
20 25

<210> 137

<211> 32

10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

15

<400> 137

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Gly Leu Glu
20 25 30

20

<210> 138

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

25

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 138

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu
20 25 30

30

<210> 139

<211> 262

<212> PRT

35

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

40

<400> 139

ES 2 702 053 T3

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

ES 2 702 053 T3

Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp
 145 150 155 160

Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser
 165 170 175

Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro
 180 185 190

Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro
 195 200 205

Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg
 210 215 220

Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala
 225 230 235 240

Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro
 245 250 255

Val Glu Val Met Leu Lys
 260

<210> 140
 <211> 262
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 140

ES 2 702 053 T3

Asp Ile Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr
 1 5 10 15

Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
 20 25 30

Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu Thr
 35 40 45

Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro Asp Thr
 50 55 60

Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr Lys Glu
 65 70 75 80

Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val Asp Ser
 85 90 95

Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly Asn Asp Thr Phe Asn
 100 105 110

ES 2 702 053 T3

Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu Val Arg
 115 120 125

Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala
 130 135 140

Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp
 145 150 155 160

Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser
 165 170 175

Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro
 180 185 190

Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro
 195 200 205

Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg
 210 215 220

Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala
 225 230 235 240

Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro
 245 250 255

Val Glu Val Met Leu Lys
 260

- <210> 141
- <211> 262
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial
- <220>
- <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético
- <400> 141

ES 2 702 053 T3

Asp Ile Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr
1 5 10 15

Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
20 25 30

Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu Thr
35 40 45

Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro Asp Thr
50 55 60

ES 2 702 053 T3

Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr Lys Glu
65 70 75 80

Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val Asp Ser
85 90 95

Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly Asn Asp Thr Phe Asn
100 105 110

Arg Glu Pro Phe Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu Val Arg
115 120 125

Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala
130 135 140

Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp
145 150 155 160

Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser
165 170 175

Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro
180 185 190

Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro
195 200 205

Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg
210 215 220

Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala
225 230 235 240

Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro
245 250 255

Val Glu Val Met Leu Lys
260

<210> 142
<211> 265
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
10 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 142

Thr Gly Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr

ES 2 702 053 T3

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

<210> 143
<211> 265
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 143

ES 2 702 053 T3

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

ES 2 702 053 T3

225 230 235 240

Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro
 245 250 255

Val Glu Val Met Leu Lys Asp Leu Glu
 260 265

<210> 144
 <211> 265
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

10

<400> 144

Thr Gly Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr
 1 5 10 15

Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser
 20 25 30

Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu Thr
 35 40 45

Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro Asp Thr
 50 55 60

Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr Lys Glu
 65 70 75 80

Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val Asp Ser
 85 90 95

Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly Asn Asp Thr Phe Asn
 100 105 110

Arg Glu Pro Phe Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu Val Arg
 115 120 125

Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala
 130 135 140

Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp
 145 150 155 160

Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser
 165 170 175

ES 2 702 053 T3

Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro
 180 185 190

Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro
 195 200 205

Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg
 210 215 220

Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala
 225 230 235 240

Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro
 245 250 255

Val Glu Val Met Leu Lys Asp Leu Glu
 260 265

<210> 145
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 145

ES 2 702 053 T3

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

ES 2 702 053 T3

<210> 146
 <211> 150
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 146

10

```

Val Asp Gly Ala Ser Ser Pro Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln
 1           5           10           15

Asp Ile Pro Ser Leu Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg
          20           25           30

Gln His Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys
          35           40           45

Asn Gln Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro
 50           55           60

Val Asn Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys
 65           70           75           80

Phe Gln Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys
          85           90           95

Ser Asn Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Asp Ser
          100          105          110

Arg Tyr Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile
          115          120          125

Ile Val Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala
 130          135          140

Ser Val Glu Asp Ser Thr
 145          150
  
```

<210> 147
 <211> 280
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 147

20

ES 2 702 053 T3

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly
 20 25 30

Glu Thr Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile
 35 40 45

Leu Ser Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His
 50 55 60

Leu Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
 65 70 75 80

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr
 85 90 95

Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val
 100 105 110

Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly Asn Asp Thr
 115 120 125

Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu
 130 135 140

Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala
 145 150 155 160

Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu
 165 170 175

Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly

ES 2 702 053 T3

Val Lys Arg Ser Tyr His Tyr His Asp Tyr Gln Asp Gly Asp Ala Asp
115 120 125

Val Phe Ser Arg Glu Pro Phe Val Val Trp Phe Gln Ser Pro His Thr
130 135 140

Ala Val Lys Asp Phe Val Ile Ile Pro Leu His Thr Thr Pro Glu Thr
145 150 155 160

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

His Arg Trp Lys Ala Glu Asn Phe Ile Phe Met Gly Asp Phe Asn Ala
180 185 190

Gly Cys Ser Tyr Val Pro Lys Lys Ala Trp Lys Asn Ile Arg Leu Arg
195 200 205

Thr Asp Pro Arg Phe Val Trp Leu Ile Gly Asp Gln Glu Asp Thr Thr
210 215 220

Val Lys Lys Ser Thr Asn Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Leu Arg Gly
225 230 235 240

Gln Glu Ile Val Ser Ser Val Val Pro Lys Ser Asn Ser Val Phe Asp
245 250 255

Phe Gln Lys Ala Tyr Lys Leu Thr Glu Glu Glu Ala Leu Asp Val Ser
260 265 270

Asp His Phe Pro Val Glu Phe Lys Leu Gln Ser Ser Arg Ala Phe Thr
275 280 285

Asn Ser Lys Lys Ser Val Thr Leu Arg Lys Lys Thr Lys Ser Lys Arg
290 295 300

Ser
305

<210> 149
<211> 152
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 149

ES 2 702 053 T3

Met Gly Leu Glu Lys Ser Leu Val Arg Leu Leu Leu Leu Val Leu Ile
 1 5 10 15

Leu Leu Val Leu Gly Trp Val Gln Pro Ser Leu Gly Lys Glu Ser Arg
 20 25 30

Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser
 35 40 45

Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr
 50 55 60

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

Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly
 85 90 95

Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys
 100 105 110

Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser
 115 120 125

Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val
 130 135 140

Pro Val His Phe Asp Ala Thr Val
 145 150

- <210> 150
- <211> 378
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial
- <220>
- <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético
- <400> 150

ES 2 702 053 T3

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Arg Glu Ser Ala Ala Gln Lys Phe Gln Arg Gln His
 20 25 30

Met Asp Pro Asp Gly Ser Ser Ile Asn Ser Pro Thr Tyr Cys Asn Gln
 35 40 45

Met Met Lys Arg Arg Asp Met Thr Asn Gly Ser Cys Lys Pro Val Asn
 50 55 60

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Ala Asp Val Gln Ala Val Cys Ser Gln
 65 70 75 80

Glu Asn Val Thr Cys Lys Asn Arg Lys Ser Asn Cys Tyr Lys Ser Ser
 85 90 95

ES 2 702 053 T3

Ser Ala Leu His Ile Thr Asp Cys His Leu Lys Gly Asn Ser Lys Tyr
 100 105 110

Pro Asn Cys Asp Tyr Lys Thr Thr Gln Tyr Gln Lys His Ile Ile Val
 115 120 125

Ala Cys Glu Gly Asn Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Thr Val
 130 135 140

Leu Glu Pro Arg Gly Leu Thr Ile Lys Pro Ser Pro Pro Cys Lys Cys
 145 150 155 160

Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
 165 170 175

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

Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp
 195 200 205

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

Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln
 225 230 235 240

His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Ser Val Asn Asn
 245 250 255

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

Pro Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Ala Glu Glu
 275 280 285

Met Thr Lys Lys Glu Phe Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Gly Phe Leu
 290 295 300

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

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

Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Gln Lys Ser Thr Trp Glu Arg Gly Ser
 340 345 350

ES 2 702 053 T3

Leu Phe Ala Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His Leu Thr
 355 360 365

Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
 370 375

5 <210> 151
 <211> 660
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (637)..(637)
 <223> Cualquier aminoácido

15 <400> 151

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His
 20 25 30

Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln
 35 40 45

Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn
 50 55 60

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln
 65 70 75 80

Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn
 85 90 95

Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr
 100 105 110

Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val
 115 120 125

Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val
 130 135 140

Glu Asp Ser Thr Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
 145 150 155 160

ES 2 702 053 T3

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 165 170 175

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

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

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

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 245 250 255

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 260 265 270

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 275 280 285

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 290 295 300

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

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 325 330 335

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

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Gly Leu His
 355 360 365

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val Asp
 370 375 380

Gly Ala Ser Ser His Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile
 385 390 395 400

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys Met
 405 410 415

Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser Arg Tyr

ES 2 702 053 T3

			420					425				430			
Asp	Ile	Ala	Leu	Val	Gln	Glu	Val	Arg	Asp	Ser	His	Leu	Thr	Ala	Val
		435					440					445			
Gly	Lys	Leu	Leu	Asp	Asn	Leu	Asn	Gln	Asp	Ala	Pro	Asp	Thr	Tyr	His
	450					455					460				
Tyr	Val	Val	Ser	Glu	Pro	Leu	Gly	Arg	Asn	Ser	Tyr	Lys	Glu	Arg	Tyr
465					470					475					480
Leu	Phe	Val	Tyr	Arg	Pro	Asp	Gln	Val	Ser	Ala	Val	Asp	Ser	Tyr	Tyr
				485					490					495	
Tyr	Asp	Asp	Gly	Cys	Glu	Pro	Cys	Gly	Asn	Asp	Thr	Phe	Asn	Arg	Glu
			500					505					510		
Pro	Ala	Ile	Val	Arg	Phe	Phe	Ser	Arg	Phe	Thr	Glu	Val	Arg	Glu	Phe
		515					520					525			
Ala	Ile	Val	Pro	Leu	His	Ala	Ala	Pro	Gly	Asp	Ala	Val	Ala	Glu	Ile
	530					535					540				
Asp	Ala	Leu	Tyr	Asp	Val	Tyr	Leu	Asp	Val	Gln	Glu	Lys	Trp	Gly	Ser
545					550					555					560
Glu	Asp	Val	Met	Leu	Met	Gly	Asp	Phe	Asn	Ala	Gly	Cys	Ser	Tyr	Val
			565						570					575	
Arg	Pro	Ser	Gln	Trp	Ser	Ser	Ile	Arg	Leu	Trp	Thr	Ser	Pro	Thr	Phe
			580					585					590		
Gln	Trp	Leu	Ile	Pro	Asp	Ser	Ala	Asp	Thr	Thr	Ala	Thr	Pro	Thr	His
		595					600					605			
Cys	Ala	Tyr	Asp	Arg	Ile	Val	Val	Ala	Gly	Met	Leu	Leu	Arg	Gly	Ala
	610					615					620				
Val	Val	Pro	Asp	Ser	Ala	Leu	Pro	Phe	Asn	Phe	Gln	Xaa	Ala	Tyr	Gly
625					630					635					640
Leu	Ser	Asp	Gln	Leu	Ala	Gln	Ala	Ile	Ser	Asp	His	Tyr	Pro	Val	Glu
				645					650					655	
Val	Met	Leu	Lys												
			660												

<210> 152
<211> 660
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

5

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

10

<400> 152

ES 2 702 053 T3

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His
20 25 30

Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln
35 40 45

Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn
50 55 60

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln
65 70 75 80

Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn
85 90 95

Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr
100 105 110

Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val
115 120 125

Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val
130 135 140

Glu Asp Ser Thr Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
145 150 155 160

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
165 170 175

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

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

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

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

ES 2 702 053 T3

225						230													240
Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys				
				245					250						255				
Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser				
			260					265						270					
Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro				
		275					280						285						
Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val				
	290					295					300								
Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly				
305						310				315					320				
Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp				
				325					330						335				
Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp				
			340					345						350					
Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Gly	Leu	His				
		355					360						365						
Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Val	Asp				
	370					375					380								
Gly	Ala	Ser	Ser	His	Val	Asn	Val	Ser	Ser	Pro	Ser	Val	Gln	Asp	Ile				
385					390					395					400				
Leu	Lys	Ile	Ala	Ala	Phe	Asn	Ile	Gln	Thr	Phe	Gly	Glu	Thr	Lys	Met				
				405					410					415					
Ser	Asn	Ala	Thr	Leu	Val	Ser	Tyr	Ile	Val	Gln	Ile	Leu	Ser	Arg	Tyr				
			420					425						430					
Asp	Ile	Ala	Leu	Val	Gln	Glu	Val	Arg	Asp	Ser	His	Leu	Thr	Ala	Val				
		435					440						445						
Gly	Lys	Leu	Leu	Asp	Asn	Leu	Asn	Gln	Asp	Ala	Pro	Asp	Thr	Tyr	His				
	450					455					460								
Tyr	Val	Val	Ser	Glu	Pro	Leu	Gly	Arg	Asn	Ser	Tyr	Lys	Glu	Arg	Tyr				
465					470					475					480				
Leu	Phe	Val	Tyr	Arg	Pro	Asp	Gln	Val	Ser	Ala	Val	Asp	Ser	Tyr	Tyr				
				485					490					495					

ES 2 702 053 T3

Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu
 500 505 510

Pro Phe Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe
 515 520 525

Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile
 530 535 540

Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu
 545 550 555 560

Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val
 565 570 575

Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe
 580 585 590

Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His
 595 600 605

Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala
 610 615 620

Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
 625 630 635 640

Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val Glu
 645 650 655

Val Met Leu Lys
 660

<210> 153
 <211> 660
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 153

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His
 20 25 30

Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln

ES 2 702 053 T3

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

ES 2 702 053 T3

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

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 325 330 335

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

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Gly Leu His
 355 360 365

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val Asp
 370 375 380

Gly Ala Ser Ser His Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile
 385 390 395 400

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys Met
 405 410 415

Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser Arg Tyr
 420 425 430

Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu Thr Ala Val
 435 440 445

Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro Asp Thr Tyr His
 450 455 460

Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr Lys Glu Arg Tyr
 465 470 475 480

Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val Asp Ser Tyr Tyr
 485 490 495

Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu
 500 505 510

Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe
 515 520 525

Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile
 530 535 540

Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu
 545 550 555 560

ES 2 702 053 T3

Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val
565 570 575

Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe
580 585 590

Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His
595 600 605

Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala
610 615 620

Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
625 630 635 640

Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val Glu
645 650 655

Val Met Leu Lys
660

<210> 154

<211> 514

5

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

10

<400> 154

ES 2 702 053 T3

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly
 20 25 30

Glu Thr Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile
 35 40 45

Leu Ser Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His
 50 55 60

Leu Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
 65 70 75 80

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr
 85 90 95

Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val
 100 105 110

ES 2 702 053 T3

Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly Asn Asp Thr
 115 120 125

Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu
 130 135 140

Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala
 145 150 155 160

Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu
 165 170 175

Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly
 180 185 190

Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr
 195 200 205

Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala
 210 215 220

Thr Pro Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu
 225 230 235 240

Leu Arg Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln
 245 250 255

Ala Ala Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His
 260 265 270

Tyr Pro Val Glu Val Met Leu Lys Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp
 275 280 285

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 290 295 300

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 305 310 315 320

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 325 330 335

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 340 345 350

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

ES 2 702 053 T3

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 370 375 380

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 385 390 395 400

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 405 410 415

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 420 425 430

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 435 440 445

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 450 455 460

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 465 470 475 480

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 485 490 495

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 500 505 510

Gly Lys

- <210> 155
- <211> 514
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial
- <220>
- <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético
- <400> 155

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly
 20 25 30

Glu Thr Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile
 35 40 45

Leu Ser Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His
 50 55 60

ES 2 702 053 T3

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

ES 2 702 053 T3

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 325 330 335

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 340 345 350

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 370 375 380

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 385 390 395 400

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 405 410 415

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 420 425 430

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 435 440 445

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 450 455 460

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 465 470 475 480

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 485 490 495

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 500 505 510

Gly Lys

<210> 156
 <211> 538
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 10 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 156

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15

ES 2 702 053 T3

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

ES 2 702 053 T3

Tyr Pro Val Glu Val Met Leu Lys Asp Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr
 290 300

Gly Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 305 310 315 320

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 325 330 335

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 340 345 350

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 355 360 365

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 370 375 380

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 385 390 395 400

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 405 410 415

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 420 425 430

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 435 440 445

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 450 455 460

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 465 470 475 480

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 485 490 495

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 500 505 510

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 515 520 525

ES 2 702 053 T3

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
530 535

5 <210> 157
<211> 543
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

10 <220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético
<400> 157

ES 2 702 053 T3

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly
20 25 30

Glu Thr Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile
35 40 45

Leu Ser Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His
50 55 60

Leu Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
65 70 75 80

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr
85 90 95

Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val
100 105 110

Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Arg Asn Asp Thr
115 120 125

Phe Asn Arg Glu Pro Phe Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu
130 135 140

Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala
145 150 155 160

Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu
165 170 175

Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly
180 185 190

Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr
195 200 205

ES 2 702 053 T3

Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala
210 215 220

Thr Pro Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu
225 230 235 240

Leu Arg Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln
245 250 255

Ala Ala Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His
260 265 270

Tyr Pro Val Glu Val Met Leu Lys Asp Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Thr Gly Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
305 310 315 320

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
325 330 335

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
340 345 350

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
355 360 365

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
370 375 380

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
385 390 395 400

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
405 410 415

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
420 425 430

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
435 440 445

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
450 455 460

ES 2 702 053 T3

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
465 470 475 480

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
485 490 495

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
500 505 510

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
515 520 525

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
530 535 540

<210> 158

<211> 541

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 158

ES 2 702 053 T3

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly
 20 25 30

Glu Thr Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile
 35 40 45

Leu Ser Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His
 50 55 60

Leu Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
 65 70 75 80

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr
 85 90 95

Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val
 100 105 110

Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Arg Asn Asp Thr
 115 120 125

Phe Asn Arg Glu Pro Phe Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu
 130 135 140

ES 2 702 053 T3

Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala
 145 150 155 160

Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu
 165 170 175

Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly
 180 185 190

Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr
 195 200 205

Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala
 210 215 220

Thr Pro Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu
 225 230 235 240

Leu Arg Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln
 245 250 255

Ala Ala Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His
 260 265 270

Tyr Pro Val Glu Val Met Leu Lys Asp Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 290 295 300

Gly Gly Gly Ser Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
 305 310 315 320

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 325 330 335

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 340 345 350

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 355 360 365

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 370 375 380

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 385 390 395 400

ES 2 702 053 T3

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 405 410 415

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

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 435 440 445

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 450 455 460

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 465 470 475 480

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

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 500 505 510

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 515 520 525

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 530 535 540

<210> 159
 <211> 514
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

10

<400> 159

ES 2 702 053 T3

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly
20 25 30

Glu Thr Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile
35 40 45

Leu Ser Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His
50 55 60

Leu Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
65 70 75 80

ES 2 702 053 T3

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr
85 90 95

Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val
100 105 110

Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Arg Asn Asp Thr
115 120 125

Phe Asn Arg Glu Pro Phe Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu
130 135 140

Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala
145 150 155 160

Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu
165 170 175

Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly
180 185 190

Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr
195 200 205

Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala
210 215 220

Thr Pro Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu
225 230 235 240

Leu Arg Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln
245 250 255

Ala Ala Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His
260 265 270

Tyr Pro Val Glu Val Met Leu Lys Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp
275 280 285

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
290 295 300

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
305 310 315 320

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
325 330 335

ES 2 702 053 T3

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
340 345 350

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
370 375 380

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
385 390 395 400

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
405 410 415

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
420 425 430

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
435 440 445

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
450 455 460

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
465 470 475 480

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
485 490 495

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
500 505 510

Gly Lys

<210> 160

<211> 382

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 160

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His
20 25 30

ES 2 702 053 T3

Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln
 35 40 45

Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn
 50 55 60

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln
 65 70 75 80

Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn
 85 90 95

Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Asp Ser Arg Tyr
 100 105 110

Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val
 115 120 125

Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val
 130 135 140

Glu Asp Ser Thr Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
 145 150 155 160

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 165 170 175

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

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

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

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 245 250 255

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 260 265 270

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 275 280 285

ES 2 702 053 T3

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 290 295 300

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

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 325 330 335

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

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 355 360 365

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 370 375 380

<210> 161

<211> 406

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 161

ES 2 702 053 T3

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His
 20 25 30

Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln
 35 40 45

Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn
 50 55 60

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln
 65 70 75 80

Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn
 85 90 95

Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr
 100 105 110

Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val
 115 120 125

ES 2 702 053 T3

Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val
130 135 140

Glu Asp Ser Thr Asp Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Gly Leu Glu Pro
165 170 175

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
180 185 190

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
195 200 205

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
210 215 220

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
225 230 235 240

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
245 250 255

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
260 265 270

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
275 280 285

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
290 295 300

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

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

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
340 345 350

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
355 360 365

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
370 375 380

ES 2 702 053 T3

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
385 390 395 400

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
405

- 5 <210> 162
- <211> 409
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial

- 10 <220>
- <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

- <400> 162

ES 2 702 053 T3

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His
20 25 30

Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln
35 40 45

Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn
50 55 60

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln
65 70 75 80

Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn
85 90 95

Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr
100 105 110

Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val
115 120 125

Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val
130 135 140

Glu Asp Ser Thr Asp Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
165 170 175

Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
180 185 190

ES 2 702 053 T3

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 195 200 205

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 210 215 220

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 225 230 235 240

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 245 250 255

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 260 265 270

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 275 280 285

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 290 295 300

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

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 325 330 335

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 340 345 350

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 355 360 365

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 370 375 380

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 385 390 395 400

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 405

<210> 163
 <211> 382
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 163

5

ES 2 702 053 T3

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His
20 25 30

Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln
35 40 45

Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn
50 55 60

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln
65 70 75 80

Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn
85 90 95

Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr
100 105 110

Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val
115 120 125

Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val
130 135 140

Glu Asp Ser Thr Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
145 150 155 160

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
165 170 175

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

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

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

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
245 250 255

ES 2 702 053 T3

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 260 265 270

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 275 280 285

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 290 295 300

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

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 325 330 335

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

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 355 360 365

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 370 375 380

<210> 164
 <211> 314
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

10

<400> 164

ES 2 702 053 T3

Met Gly Ser Gln Thr Leu Pro His Gly His Met Gln Thr Leu Ile Phe
 1 5 10 15

Leu Asp Leu Glu Ala Thr Gly Leu Pro Ser Ser Arg Pro Glu Val Thr
 20 25 30

Glu Leu Cys Leu Leu Ala Val His Arg Arg Ala Leu Glu Asn Thr Ser
 35 40 45

Ile Ser Gln Gly His Pro Pro Pro Val Pro Arg Pro Pro Arg Val Val
 50 55 60

Asp Lys Leu Ser Leu Cys Ile Ala Pro Gly Lys Ala Cys Ser Pro Gly
 65 70 75 80

Ala Ser Glu Ile Thr Gly Leu Ser Lys Ala Glu Leu Glu Val Gln Gly
 85 90 95

ES 2 702 053 T3

Arg Gln Arg Phe Asp Asp Asn Leu Ala Ile Leu Leu Arg Ala Phe Leu
 100 105 110

Gln Arg Gln Pro Gln Pro Cys Cys Leu Val Ala His Asn Gly Asp Arg
 115 120 125

Tyr Asp Phe Pro Leu Leu Gln Thr Glu Leu Ala Arg Leu Ser Thr Pro
 130 135 140

Ser Pro Leu Asp Gly Thr Phe Cys Val Asp Ser Ile Ala Ala Leu Lys
 145 150 155 160

Ala Leu Glu Gln Ala Ser Ser Pro Ser Gly Asn Gly Ser Arg Lys Ser
 165 170 175

Tyr Ser Leu Gly Ser Ile Tyr Thr Arg Leu Tyr Trp Gln Ala Pro Thr
 180 185 190

Asp Ser His Thr Ala Glu Gly Asp Val Leu Thr Leu Leu Ser Ile Cys
 195 200 205

Gln Trp Lys Pro Gln Ala Leu Leu Gln Trp Val Asp Glu His Ala Arg
 210 215 220

Pro Phe Ser Thr Val Lys Pro Met Tyr Gly Thr Pro Ala Thr Thr Gly
 225 230 235 240

Thr Thr Asn Leu Arg Pro His Ala Ala Thr Ala Thr Thr Pro Leu Ala
 245 250 255

Thr Ala Asn Gly Ser Pro Ser Asn Gly Arg Ser Arg Arg Pro Lys Ser
 260 265 270

Pro Pro Pro Glu Lys Val Pro Glu Ala Pro Ser Gln Glu Gly Leu Leu
 275 280 285

Ala Pro Leu Ser Leu Leu Thr Leu Leu Thr Leu Ala Ile Ala Thr Leu
 290 295 300

Tyr Gly Leu Phe Leu Ala Ser Pro Gly Gln
 305 310

<210> 165
 <211> 245
 <212> PRT
 <213> *Mus* sp.

<400> 165

Met Gly Ser Gln Thr Leu Pro His Gly His Met Gln Thr Leu Ile Phe

ES 2 702 053 T3

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

<210> 166
<211> 519
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

5

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

10

<400> 166

ES 2 702 053 T3

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Met Gly Ser Gln Thr Leu Pro His Gly His Met Gln
20 25 30

Thr Leu Ile Phe Leu Asp Leu Glu Ala Thr Gly Leu Pro Ser Ser Arg
35 40 45

Pro Glu Val Thr Glu Leu Cys Leu Leu Ala Val His Arg Arg Ala Leu
50 55 60

Glu Asn Thr Ser Ile Ser Gln Gly His Pro Pro Pro Val Pro Arg Pro
65 70 75 80

Pro Arg Val Val Asp Lys Leu Ser Leu Cys Ile Ala Pro Gly Lys Ala
85 90 95

Cys Ser Pro Gly Ala Ser Glu Ile Thr Gly Leu Ser Lys Ala Glu Leu
100 105 110

Glu Val Gln Gly Arg Gln Arg Phe Asp Asp Asn Leu Ala Ile Leu Leu
115 120 125

Arg Ala Phe Leu Gln Arg Gln Pro Gln Pro Cys Cys Leu Val Ala His
130 135 140

Asn Gly Asp Arg Tyr Asp Phe Pro Leu Leu Gln Thr Glu Leu Ala Arg
145 150 155 160

Leu Ser Thr Pro Ser Pro Leu Asp Gly Thr Phe Cys Val Asp Ser Ile
165 170 175

Ala Ala Leu Lys Ala Leu Glu Gln Ala Ser Ser Pro Ser Gly Asn Gly
180 185 190

Ser Arg Lys Ser Tyr Ser Leu Gly Ser Ile Tyr Thr Arg Leu Tyr Trp
195 200 205

Gln Ala Pro Thr Asp Ser His Thr Ala Glu Gly Asp Val Leu Thr Leu
210 215 220

Leu Ser Ile Cys Gln Trp Lys Pro Gln Ala Leu Leu Gln Trp Val Asp

ES 2 702 053 T3

225					230					235				240	
Glu	His	Ala	Arg	Pro	Phe	Ser	Thr	Val	Lys	Pro	Met	Tyr	Gly	Thr	Pro
				245					250					255	
Ala	Thr	Thr	Gly	Thr	Thr	Asp	Leu	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
			260					265					270		
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Leu	Glu	Pro
		275					280					285			
Arg	Gly	Pro	Thr	Ile	Lys	Pro	Ser	Pro	Pro	Cys	Lys	Cys	Pro	Ala	Pro
	290					295					300				
Asn	Leu	Leu	Gly	Gly	Ser	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Ile	Lys
305					310					315					320
Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Leu	Ser	Pro	Met	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
				325					330					335	
Asp	Val	Ser	Glu	Asp	Asp	Pro	Asp	Val	Gln	Ile	Ser	Trp	Phe	Val	Asn
			340					345					350		
Asn	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln	Thr	His	Arg	Glu	Asp	Tyr
		355					360					365			
Asn	Ser	Thr	Leu	Arg	Val	Val	Ser	Ala	Leu	Pro	Ile	Gln	His	Gln	Asp
	370					375					380				
Trp	Met	Ser	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys	Ser	Val	Asn	Asn	Lys	Asp	Leu
385					390					395					400
Pro	Ala	Ser	Ile	Glu	Arg	Thr	Ile	Ser	Lys	Pro	Arg	Gly	Pro	Val	Arg
				405					410					415	
Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	Val	Leu	Pro	Pro	Pro	Ala	Glu	Glu	Met	Thr	Lys
			420					425					430		
Lys	Glu	Phe	Ser	Leu	Thr	Cys	Met	Ile	Thr	Gly	Phe	Leu	Pro	Ala	Glu
		435					440					445			
Ile	Ala	Val	Asp	Trp	Thr	Ser	Asn	Gly	Arg	Thr	Glu	Gln	Asn	Tyr	Lys
	450					455					460				
Asn	Thr	Ala	Thr	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Tyr	Phe	Met	Tyr	Ser
465					470					475					480
Lys	Leu	Arg	Val	Gln	Lys	Ser	Thr	Trp	Glu	Arg	Gly	Ser	Leu	Phe	Ala
				485					490					495	

ES 2 702 053 T3

Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His Leu Thr Thr Lys Ser
 500 505 510

Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
 515

<210> 167
 <211> 524
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 167

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Met Gly Ser Gln Thr Leu Pro His Gly His Met Gln
 20 25 30

Thr Leu Ile Phe Leu Asp Leu Glu Ala Thr Gly Leu Pro Ser Ser Arg
 35 40 45

Pro Glu Val Thr Glu Leu Cys Leu Leu Ala Val His Arg Arg Ala Leu
 50 55 60

Glu Asn Thr Ser Ile Ser Gln Gly His Pro Pro Pro Val Pro Arg Pro
 65 70 75 80

Pro Arg Val Val Asp Lys Leu Ser Leu Cys Ile Ala Pro Gly Lys Ala
 85 90 95

Cys Ser Pro Gly Ala Ser Glu Ile Thr Gly Leu Ser Lys Ala Glu Leu
 100 105 110

Glu Val Gln Gly Arg Gln Arg Phe Asp Asp Asn Leu Ala Ile Leu Leu
 115 120 125

Arg Ala Phe Leu Gln Arg Gln Pro Gln Pro Cys Cys Leu Val Ala His
 130 135 140

Asn Gly Asp Arg Tyr Asp Phe Pro Leu Leu Gln Thr Glu Leu Ala Arg
 145 150 155 160

Leu Ser Thr Pro Ser Pro Leu Asp Gly Thr Phe Cys Val Asp Ser Ile
 165 170 175

Ala Ala Leu Lys Ala Leu Glu Gln Ala Ser Ser Pro Ser Gly Asn Gly

ES 2 702 053 T3

			180						185						190			
Ser	Arg	Lys	Ser	Tyr	Ser	Leu	Gly	Ser	Ile	Tyr	Thr	Arg	Leu	Tyr	Trp			
		195					200					205						
Gln	Ala	Pro	Thr	Asp	Ser	His	Thr	Ala	Glu	Gly	Asp	Val	Leu	Thr	Leu			
	210					215					220							
Leu	Ser	Ile	Cys	Gln	Trp	Lys	Pro	Gln	Ala	Leu	Leu	Gln	Trp	Val	Asp			
225					230					235					240			
Glu	His	Ala	Arg	Pro	Phe	Ser	Thr	Val	Lys	Pro	Met	Tyr	Gly	Thr	Pro			
				245					250					255				
Ala	Thr	Thr	Gly	Thr	Thr	Asp	Leu	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly			
			260					265						270				
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly			
		275					280						285					
Gly	Ser	Leu	Glu	Pro	Arg	Gly	Pro	Thr	Ile	Lys	Pro	Ser	Pro	Pro	Cys			
	290					295					300							
Lys	Cys	Pro	Ala	Pro	Asn	Leu	Leu	Gly	Gly	Ser	Ser	Val	Phe	Ile	Phe			
305					310					315					320			
Pro	Pro	Lys	Ile	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Leu	Ser	Pro	Met	Val			
				325					330					335				
Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Glu	Asp	Asp	Pro	Asp	Val	Gln	Ile			
			340					345						350				
Ser	Trp	Phe	Val	Asn	Asn	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln	Thr			
		355					360						365					
His	Arg	Glu	Asp	Tyr	Asn	Ser	Thr	Leu	Arg	Val	Val	Ser	Ala	Leu	Pro			
	370					375						380						
Ile	Gln	His	Gln	Asp	Trp	Met	Ser	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys	Ser	Val			
385					390					395					400			
Asn	Asn	Lys	Asp	Leu	Pro	Ala	Ser	Ile	Glu	Arg	Thr	Ile	Ser	Lys	Pro			
				405					410					415				
Arg	Gly	Pro	Val	Arg	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	Val	Leu	Pro	Pro	Pro	Ala			
			420					425						430				
Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Lys	Glu	Phe	Ser	Leu	Thr	Cys	Met	Ile	Thr	Gly			
		435				440						445						

ES 2 702 053 T3

Phe Leu Pro Ala Glu Ile Ala Val Asp Trp Thr Ser Asn Gly Arg Thr
450 455 460

Glu Gln Asn Tyr Lys Asn Thr Ala Thr Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
465 470 475 480

Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Gln Lys Ser Thr Trp Glu Arg
485 490 495

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

Leu Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
515 520

5 <210> 168
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

10 <220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético
<400> 168

Val Asp Gly Ala Ala Ala Ser Pro Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val
1 5 10 15

Gln Asp Ile

15 <210> 169
<211> 768
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

20 <220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético
<400> 169

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Met Gly Ser Gln Thr Leu Pro His Gly His Met Gln
20 25 30

Thr Leu Ile Phe Leu Asp Leu Glu Ala Thr Gly Leu Pro Ser Ser Arg
35 40 45

25 Pro Glu Val Thr Glu Leu Cys Leu Leu Ala Val His Arg Arg Ala Leu
50 55 60

ES 2 702 053 T3

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

ES 2 702 053 T3

Val Pro Arg Pro Pro Arg Val Val Asp Lys Leu Ser Leu Cys Ile Ala
 325 330 335

Pro Gly Lys Ala Cys Ser Pro Gly Ala Ser Glu Ile Thr Gly Leu Ser
 340 345 350

Lys Ala Glu Leu Glu Val Gln Gly Arg Gln Arg Phe Asp Asp Asn Leu
 355 360 365

Ala Ile Leu Leu Arg Ala Phe Leu Gln Arg Gln Pro Gln Pro Cys Cys
 370 375 380

Leu Val Ala His Asn Gly Asp Arg Tyr Asp Phe Pro Leu Leu Gln Thr
 385 390 395 400

Glu Leu Ala Arg Leu Ser Thr Pro Ser Pro Leu Asp Gly Thr Phe Cys
 405 410 415

Val Asp Ser Ile Ala Ala Leu Lys Ala Leu Glu Gln Ala Ser Ser Pro
 420 425 430

Ser Gly Asn Gly Ser Arg Lys Ser Tyr Ser Leu Gly Ser Ile Tyr Thr
 435 440 445

Arg Leu Tyr Trp Gln Ala Pro Thr Asp Ser His Thr Ala Glu Gly Asp
 450 455 460

Val Leu Thr Leu Leu Ser Ile Cys Gln Trp Lys Pro Gln Ala Leu Leu
 465 470 475 480

Gln Trp Val Asp Glu His Ala Arg Pro Phe Ser Thr Val Lys Pro Met
 485 490 495

Tyr Gly Thr Pro Ala Thr Thr Gly Thr Thr Asp Leu Ser Gly Gly Gly
 500 505 510

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 515 520 525

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro
 530 535 540

Ser Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Ser Ser
 545 550 555 560

Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu
 565 570 575

Ser Pro Met Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro

ES 2 702 053 T3

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

<210> 170
 <211> 573
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

10

<400> 170

Met	Glu	Thr	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Leu	Trp	Leu	Pro
1				5					10					15	
Asp	Thr	Thr	Gly	Met	Gly	Pro	Gly	Ala	Arg	Arg	Gln	Gly	Arg	Ile	Val
			20					25					30		

ES 2 702 053 T3

Gln Gly Arg Pro Glu Met Cys Phe Cys Pro Pro Pro Thr Pro Leu Pro
 35 40 45

Pro Leu Arg Ile Leu Thr Leu Gly Thr His Thr Pro Thr Pro Cys Ser
 50 55 60

Ser Pro Gly Ser Ala Ala Gly Thr Tyr Pro Thr Met Gly Ser Gln Ala
 65 70 75 80

Leu Pro Pro Gly Pro Met Gln Thr Leu Ile Phe Phe Asp Met Glu Ala
 85 90 95

Thr Gly Leu Pro Phe Ser Gln Pro Lys Val Thr Glu Leu Cys Leu Leu
 100 105 110

Ala Val His Arg Cys Ala Leu Glu Ser Pro Pro Thr Ser Gln Gly Pro
 115 120 125

Pro Pro Thr Val Pro Pro Pro Pro Arg Val Val Asp Lys Leu Ser Leu
 130 135 140

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

Gly Leu Ser Thr Ala Val Leu Ala Ala His Gly Arg Gln Cys Phe Asp
 165 170 175

Asp Asn Leu Ala Asn Leu Leu Leu Ala Phe Leu Arg Arg Gln Pro Gln
 180 185 190

Pro Trp Cys Leu Val Ala His Asn Gly Asp Arg Tyr Asp Phe Pro Leu
 195 200 205

Leu Gln Ala Glu Leu Ala Met Leu Gly Leu Thr Ser Ala Leu Asp Gly
 210 215 220

Ala Phe Cys Val Asp Ser Ile Thr Ala Leu Lys Ala Leu Glu Arg Ala
 225 230 235 240

Ser Ser Pro Ser Glu His Gly Pro Arg Lys Ser Tyr Ser Leu Gly Ser
 245 250 255

Ile Tyr Thr Arg Leu Tyr Gly Gln Ser Pro Pro Asp Ser His Thr Ala
 260 265 270

Glu Gly Asp Val Leu Ala Leu Leu Ser Ile Cys Gln Trp Arg Pro Gln
 275 280 285

Ala Leu Leu Arg Trp Val Asp Ala His Ala Arg Pro Phe Gly Thr Ile

ES 2 702 053 T3

290						295						300					
Arg 305	Pro	Met	Tyr	Gly	Val 310	Thr	Ala	Ser	Ala	Arg 315	Thr	Lys	Asp	Leu	Ser 320		
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser 325	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser 330	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser 335	Gly		
Gly	Gly	Gly	Ser 340	Leu	Glu	Pro	Lys	Ser 345	Ser	Asp	Lys	Thr	His 350	Thr	Cys		
Pro	Pro	Cys 355	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu 360	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu		
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp 375	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg 380	Thr	Pro	Glu		
Val 385	Thr	Cys	Val	Val	Val 390	Asp	Val	Ser	His	Glu 395	Asp	Pro	Glu	Val	Lys 400		
Phe	Asn	Trp	Tyr	Val 405	Asp	Gly	Val	Glu	Val 410	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys 415		
Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr 425	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu 430		
Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn 440	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys 445		
Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro 455	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys 460		
Ala 465	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg 470	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr 475	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser 480		
Arg	Asp	Glu	Leu	Thr 485	Lys	Asn	Gln	Val	Ser 490	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys 495		
Gly	Phe	Tyr	Pro 500	Ser	Asp	Ile	Ala	Val 505	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn 510	Gly	Gln		
Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr 520	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly 525		
Ser	Phe 530	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys 535	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln 540		
Gln 545	Gly	Asn	Val	Phe	Ser 550	Cys	Ser	Val	Met	His 555	Glu	Ala	Leu	His	Asn 560		

ES 2 702 053 T3

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 565 570

5 <210> 171
 <211> 578
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 171

```

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1                               5                               10                               15

Asp Thr Thr Gly Met Gly Pro Gly Ala Arg Arg Gln Gly Arg Ile Val
                20                               25                               30

Gln Gly Arg Pro Glu Met Cys Phe Cys Pro Pro Pro Thr Pro Leu Pro
                35                               40                               45

Pro Leu Arg Ile Leu Thr Leu Gly Thr His Thr Pro Thr Pro Cys Ser
 50                               55                               60

Ser Pro Gly Ser Ala Ala Gly Thr Tyr Pro Thr Met Gly Ser Gln Ala
65                               70                               75                               80

Leu Pro Pro Gly Pro Met Gln Thr Leu Ile Phe Phe Asp Met Glu Ala
                85                               90                               95

Thr Gly Leu Pro Phe Ser Gln Pro Lys Val Thr Glu Leu Cys Leu Leu
                100                               105                               110

Ala Val His Arg Cys Ala Leu Glu Ser Pro Pro Thr Ser Gln Gly Pro
                115                               120                               125

Pro Pro Thr Val Pro Pro Pro Pro Arg Val Val Asp Lys Leu Ser Leu
130                               135                               140

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

Gly Leu Ser Thr Ala Val Leu Ala Ala His Gly Arg Gln Cys Phe Asp
                165                               170                               175

Asp Asn Leu Ala Asn Leu Leu Leu Ala Phe Leu Arg Arg Gln Pro Gln
                180                               185                               190

Pro Trp Cys Leu Val Ala His Asn Gly Asp Arg Tyr Asp Phe Pro Leu
    
```

ES 2 702 053 T3

	195							200								205
Leu	Gln	Ala	Glu	Leu	Ala	Met	Leu	Gly	Leu	Thr	Ser	Ala	Leu	Asp	Gly	
	210					215					220					
Ala	Phe	Cys	Val	Asp	Ser	Ile	Thr	Ala	Leu	Lys	Ala	Leu	Glu	Arg	Ala	
225					230					235					240	
Ser	Ser	Pro	Ser	Glu	His	Gly	Pro	Arg	Lys	Ser	Tyr	Ser	Leu	Gly	Ser	
				245					250					255		
Ile	Tyr	Thr	Arg	Leu	Tyr	Gly	Gln	Ser	Pro	Pro	Asp	Ser	His	Thr	Ala	
			260					265					270			
Glu	Gly	Asp	Val	Leu	Ala	Leu	Leu	Ser	Ile	Cys	Gln	Trp	Arg	Pro	Gln	
		275					280					285				
Ala	Leu	Leu	Arg	Trp	Val	Asp	Ala	His	Ala	Arg	Pro	Phe	Gly	Thr	Ile	
290						295					300					
Arg	Pro	Met	Tyr	Gly	Val	Thr	Ala	Ser	Ala	Arg	Thr	Lys	Asp	Leu	Ser	
305					310					315					320	
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
				325					330					335		
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Leu	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	
			340					345					350			
Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	
		355					360					365				
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	
370						375					380					
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	
385					390					395					400	
Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	
				405					410					415		
Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	
			420					425					430			
Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	
		435					440					445				
Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	
450						455					460					

ES 2 702 053 T3

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 465 470 475 480

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

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 500 505 510

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 515 520 525

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 530 535 540

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 545 550 555 560

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 565 570 575

Gly Lys

<210> 172
 <211> 2091
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 172

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60
 ccagatacca ccggtctgaa gatcgagcc ttcaacatcc agacatttg ggagaccaag 120
 atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc 180
 ctggtocagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc 240
 aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagtg agccactgg acggaacagc 300
 tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggt ggacagctac 360
 tactacgatg atggctgca gccctgcagg aacgacacct tcaaccgaga gccattcatt 420
 gtcaggttct tctcccgtt cacagaggtc agggagtttg ccattgttcc cctgcatgcg 480
 gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa 540
 gagaaatggg gcttggagga cgtcatgttg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat 600
 gtgagaccct cccagtgtc atccatcgc ctgtggaaa gccccacctt ccagtggctg 660

ES 2 702 053 T3

atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgtg 720
 gttgcagggga tgctgctccg agggcgccgtt gttcccgact cggctcttcc ctttaacttc 780
 caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccaagcca tcagtgacca ctatccagtg 840
 gaggtgatgc tgaagatct ctccggagga ggtggctcag gtggtggagg atctggagga 900
 ggtgggagtg gtggaggtgg ttctaccggt ctcgagccca aatcttctga caaaactcac 960
 acatgtccac cgtgcccagc acctgaactc ctggggggac cgtcagtctt cctcttcccc 1020
 ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg 1080
 gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1140
 cataatgccca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1200
 gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc 1260
 aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1320
 gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1380
 ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctatccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1440
 gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgctg tggactccga cggctccttc 1500
 ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1560
 tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctctctgtct 1620
 ccgggtaaag tcgacggagc tagcagcccc gtgaacgtga gcagccccag cgtgcaggat 1680
 atcccttccc tgggcaagga atcccgggcc aagaaattcc agcggcagca tatggactca 1740
 gacagttccc ccagcagcag ctccacctac tgtaacccaaa tgatgaggcg ccggaatatg 1800
 acacaggggc ggtgcaaacc agtgaacacc tttgtgcacg agcccctggt agatgtccag 1860
 aatgtctgtt tccaggaaaa ggtcacctgc aagaacgggc agggcaactg ctacaagagc 1920
 aactccagca tgacatcac agactgccgc ctgacaaacg gctccaggta cccaactgt 1980
 gcataaccgga ccagccccgaa ggagagacac atcattgtgg cctgtgaagg gagcccatat 2040
 gtgccagtcc actttgatgc ttctgtggag gactctacct aataatctag a 2091

<210> 173
 <211> 688
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

10

<400> 173

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly

ES 2 702 053 T3

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

ES 2 702 053 T3

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr
 290 295 300

Gly Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 305 310 315 320

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 325 330 335

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 340 345 350

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 355 360 365

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 370 375 380

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 385 390 395 400

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 405 410 415

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 420 425 430

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 435 440 445

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 450 455 460

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 465 470 475 480

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 485 490 495

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 500 505 510

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 515 520 525

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val Asp Gly Ala Ser Ser
 530 535 540

ES 2 702 053 T3

Pro Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile Pro Ser Leu Gly
 545 550 555 560

Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His Met Asp Ser Asp
 565 570 575

Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln Met Met Arg Arg
 580 585 590

Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn Thr Phe Val His
 595 600 605

Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln Glu Lys Val Thr
 610 615 620

Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn Ser Ser Met His
 625 630 635 640

Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr Pro Asn Cys Ala
 645 650 655

Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val Ala Cys Glu Gly
 660 665 670

Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val Glu Asp Ser Thr
 675 680 685

<210> 174
 <211> 1185
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

10

<400> 174

ES 2 702 053 T3

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60
 ccagatacca ccggtccttc cctgggcaag gaatcccggg ccaagaaatt ccagcggcag 120
 catatggact cagacagttc ccccagcagc agctccacct actgtaacca aatgatgagg 180
 cgccggaata tgacacaggg gcggtgcaaa ccagtgaaca cttttgtgca cgagcccctg 240
 gtagatgtcc agaatgtctg tttccaggaa aaggtcacct gcaagaacgg gcagggcaac 300
 tgctacaaga gcaactccag catgcacatc acagactgcc gcctgacaaa cgactccagg 360
 taccccaact gtgcataccg gaccagcccg aaggagagac acatcattgt ggcctgtgaa 420
 gggagcccat atgtgccagt ccactttgat gcttctgtgg aggactctac agatctcgag 480
 cccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgt ccaccgtgtc cagcacctga actcctgggt 540

 ggatcgtcag tcttctctt cccccaaaa cccaaggaca ctctcatgat ctcccggacc 600
 cctgaggcca cgtgcgtggt ggtggacgtg agccaggaag accccgaggt ccagttcaac 660
 tggtagctgg acggcatgga ggtgcataat gccaaagaaa agccacggga ggagcagttc 720
 aacagcacgt tccgtgtggt cagcgtcctc accgtcgtgc accaggactg gctgaacggc 780
 aaggagtaca agtgcaaggc ctccaacaaa gcctcccag cctccatcga gaaaacaatc 840
 tccaaaacca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccggag 900
 gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgctgtgca aaggcttcta tcccagcagc 960
 atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaacac cacgcctccc 1020
 gtgctggact ccgacggctc cttctcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1080
 tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggetctgca caaccactac 1140
 acgcagaaga gcctctctct gtctccgggt aatgataat ctaga 1185

<210> 175
 <211> 386
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

10

<400> 175

ES 2 702 053 T3

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Pro Ser Leu Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe
 20 25 30

Gln Arg Gln His Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr
 35 40 45

Tyr Cys Asn Gln Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys
 50 55 60

Lys Pro Val Asn Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn
 65 70 75 80

Val Cys Phe Gln Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys
 85 90 95

Tyr Lys Ser Asn Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn
 100 105 110

Asp Ser Arg Tyr Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg
 115 120 125

ES 2 702 053 T3

His Ile Ile Val Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe
 130 135 140

Asp Ala Ser Val Glu Asp Ser Thr Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp
 145 150 155 160

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

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

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

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

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 225 230 235 240

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 245 250 255

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu
 260 265 270

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 275 280 285

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 290 295 300

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 305 310 315 320

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Val
 325 330 335

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 340 345 350

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 355 360 365

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 370 375 380

Gly Lys
 385

ES 2 702 053 T3

<210> 176
 <211> 2106
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

10

<400> 176

```

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc      60
ccagatacca ccggtctgaa gatcgcagcc ttcaacatcc agacatttgg ggagaccaag      120
atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc      180
ctggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc      240
aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc      300
tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggt ggacagctac      360
tactacgatg atggctgcga gccctgcagg aacgacacct tcaacogaga gccattcatt      420
gtcaggttct tctcccgtt cacagaggtc agggagtttg ccattgttcc cctgcatgcg      480
gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa      540
gagaaatggg gcttgaggga cgtcatgttg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat      600
gtgagaccct cccagtggtc atccatccgc ctgtggacaa gccccacctt ccagtggctg      660
atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccaogcact gtgcctatga caggatcgtg      720
gttgcaggga tgctgctccg agggcgccgtt gttcccgact cggctcttcc ctttaacttc      780
caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccaagcca tcagtgacca ctatccagtg      840
gagggtgatg tgaaagatct ctccggagga ggtggctcag gtggtggagg atctggagga      900
ggtggctcag gtggtggagg atctggagga ggtgggagta ccggtctcga gcccaaactc      960
tctgacaaaa ctcacacatg tccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca     1020
gtcttctctt tcccccaaa acccaaggac accctcatga tctccggac ccctgaggtc     1080
acatgcgtgg tgggtggacgt gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg     1140
gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta caacagcacg     1200
taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac     1260
aagtgcaagg tctccaacaa agccctccca gccccatcg agaaaacct ctccaaagcc     1320
aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga tgagctgacc     1380
aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg     1440
gagtgaggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac     1500
tccgacggct ccttcttctt ctacagcaag ctaccctggg acaagagcag gtggcagcag     1560
    
```

ES 2 702 053 T3

```

gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag      1620
agcctctctc tgtctccggg taaagtcgac ggagctagca gccccgtgaa cgtgagcagc      1680
cccagcgtgc aggatatccc ttccctgggc aaggaatccc gggccaagaa attccagcgg      1740
cagcatatgg actcagacag ttccccagc agcagctcca cctactgtaa ccaaatgatg      1800
aggcgccgga atatgacaca ggggcggtgc aaaccagtga acacctttgt gcacgagccc      1860
ctggtagatg tccagaatgt ctgtttccag gaaaagggtca cctgcaagaa cgggcagggc      1920
aactgctaca agagcaactc cagcatgcac atcacagact gccgcctgac aaacggctcc      1980
aggtacccca actgtgcata ccggaccagc ccgaaggaga gacacatcat tgtggcctgt      2040
gaaggaggcc catatgtgcc agtccacttt gatgcttctg tggaggactc tacctaataa      2100
tctaga                                                                    2106

```

5
<210> 177
<211> 693
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

10
<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 177

```

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1                    5                      10                      15

Asp Thr Thr Gly Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly
                20                    25                      30

Glu Thr Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile
          35                    40                      45

Leu Ser Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His
 50                    55                      60

Leu Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
65                    70                      75                      80

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr
                85                    90                      95

Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val
          100                    105                      110

Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Arg Asn Asp Thr
          115                    120                      125

Phe Asn Arg Glu Pro Phe Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu
          130                    135                      140

```

ES 2 702 053 T3

Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala
145 150 155 160

Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu
165 170 175

Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly
180 185 190

Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr
195 200 205

Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala
210 215 220

Thr Pro Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu
225 230 235 240

Leu Arg Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln
245 250 255

Ala Ala Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His
260 265 270

Tyr Pro Val Glu Val Met Leu Lys Asp Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Thr Gly Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
305 310 315 320

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
325 330 335

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
340 345 350

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
355 360 365

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
370 375 380

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
385 390 395 400

ES 2 702 053 T3

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
405 410 415

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
420 425 430

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
435 440 445

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
450 455 460

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
465 470 475 480

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
485 490 495

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
500 505 510

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
515 520 525

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val
530 535 540

Asp Gly Ala Ser Ser Pro Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp
545 550 555 560

Ile Pro Ser Leu Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln
565 570 575

His Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn
580 585 590

Gln Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val
595 600 605

Asn Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe
610 615 620

Gln Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser
625 630 635 640

Asn Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg
645 650 655

ES 2 702 053 T3

Tyr Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile
660 665 670

Val Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser
675 680 685

Val Glu Asp Ser Thr
690

<210> 178

<211> 2100

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 178

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60
ccagatacca ccggtctgaa gatcgcagcc ttcaacatcc agacatttg ggagaccaag 120
atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc 180
ctggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc 240
aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc 300
tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggt ggacagctac 360
tactacgatg atggctgcga gccctgcagg aacgacacct tcaaccgaga gccattcatt 420
gtcaggttct tctcccgtt cacagaggtc agggagttag ccattgttcc cctgcatgcg 480
gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa 540
gagaaatggg gcttggagga cgtoatggtg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat 600
gtgagaccct cccagtggtc atccatccgc ctgtggacaa gccccacctt ccagtggctg 660
atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgtg 720
gttgcaaggga tgctgctccg aggcgcggtt gttcccact cggctcttcc ctttaacttc 780
caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccaagcca tcagtgacca ctatccagtg 840
gaggtgatgc tgaaagatct ctccggagga ggtggctcag gtggtggagg atctggagga 900
ggtggctcag gtggtggagg atctggagga ggtgggagtc tcgagcccaa atcttctgac 960
aaaactcaca catgtccacc gtgccagca cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc 1020
ctcttcccc caaaaccctc ggacacctc atgatctccc ggacctga ggtcacatgc 1080
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactgta cgtggacggc 1140
gtggaggtgc ataatgcca gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 1200
gtggtcagcg tcctcacctg cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 1260
aaggtctcca acaaagccct cccagcccc atcgagaaaa ccactctcaa agccaaaggg 1320

ES 2 702 053 T3

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggatgagct gaccaagaac 1380
 caggtcagcc tgacctgcct ggtaaagggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1440
 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1500
 ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1560
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1620
 tctctgtctc cgggtaaagt cgacggagct agcagccccg tgaacgtgag cagccccagc 1680
 gtgcaggata tcccttccct gggcaaggaa tcccgggcca agaaattcca gcggcagcat 1740
 atggactcag acagttcccc cagcagcagc tccacctact gtaaccaaat gatgaggcgc 1800
 cggaatatga cacagggggc gtgcaaacca gtgaacacct ttgtgcacga gcccttgta 1860
 gatgtccaga atgtctgttt ccaggaaaag gtcacctgca agaacgggca gggcaactgc 1920
 tacaagagca actccagcat gcacatcaca gactgccgcc tgacaaacgg ctccaggtac 1980
 cccaactgtg cataccggac cagcccgaag gagagacaca tcattgtggc ctgtgaaggg 2040
 agcccatatg tgccagtcca ctttgatgct tctgtggagg actctaccta ataatctaga 2100

<210> 179
 <211> 691
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 179

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

ES 2 702 053 T3

Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Arg Asn Asp Thr
 115 120 125

Phe Asn Arg Glu Pro Phe Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu
 130 135 140

Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala
 145 150 155 160

Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu
 165 170 175

Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly
 180 185 190

Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr
 195 200 205

Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala
 210 215 220

Thr Pro Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu
 225 230 235 240

Leu Arg Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln
 245 250 255

Ala Ala Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His
 260 265 270

Tyr Pro Val Glu Val Met Leu Lys Asp Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 290 295 300

Gly Gly Gly Ser Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
 305 310 315 320

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 325 330 335

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 340 345 350

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 355 360 365

ES 2 702 053 T3

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 370 375 380

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 385 390 395 400

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 405 410 415

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

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 435 440 445

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 450 455 460

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 465 470 475 480

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

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 500 505 510

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 515 520 525

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val Asp Gly
 530 535 540

Ala Ser Ser Pro Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile Pro
 545 550 555 560

Ser Leu Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His Met
 565 570 575

Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln Met
 580 585 590

Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn Thr
 595 600 605

Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln Glu
 610 615 620

Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn Ser

ES 2 702 053 T3

acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcacccgc 1140
 ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc 1200
 ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1260
 tacaccctgc ccccatcccc ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1320
 gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1380
 aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1440
 aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1500
 catgaggctc tgcacaacca ctacaagcag aagagcctct ctctgtctcc gggtaaagtc 1560
 gacggagcta gcagccccgt gaacgtgagc agccccagcg tgcaggatat cccttccctg 1620
 ggcaaggaat cccgggcca gaaattccag cggcagcata tggactcaga cagttcccc 1680
 agcagcagct ccacctactg taaccaaagc atgaggcgcc ggaatatgac acaggggagc 1740
 tgcaaaccag tgaacacctt tgtgcacgag ccctggtag atgtccagaa tgtctgtttc 1800
 caggaagagg tcacctgcaa gaacgggagc ggcaactgct acaagagcaa ctccagcatg 1860
 cacatcacag actgccgct gacaaacggc tccaggtacc ccaactgtgc ataccggacc 1920
 agcccgaag agagacacat cattgtggcc tgtgaagggg gcccatatgt gccagtcac 1980
 tttgatgctt ctgtggagga ctctaactaa taatctaga 2019

<210> 181
 <211> 664
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 181

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

ES 2 702 053 T3

Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val
 100 105 110

Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Arg Asn Asp Thr
 115 120 125

Phe Asn Arg Glu Pro Phe Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu
 130 135 140

Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala
 145 150 155 160

Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu
 165 170 175

Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly
 180 185 190

Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr
 195 200 205

Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala
 210 215 220

Thr Pro Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu
 225 230 235 240

Leu Arg Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln
 245 250 255

Ala Ala Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His
 260 265 270

Tyr Pro Val Glu Val Met Leu Lys Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp
 275 280 285

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 290 295 300

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 305 310 315 320

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 325 330 335

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 340 345 350

ES 2 702 053 T3

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 370 375 380

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 385 390 395 400

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 405 410 415

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 420 425 430

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 435 440 445

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 450 455 460

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 465 470 475 480

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 485 490 495

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 500 505 510

Gly Lys Val Asp Gly Ala Ser Ser Pro Val Asn Val Ser Ser Pro Ser
 515 520 525

Val Gln Asp Ile Pro Ser Leu Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe
 530 535 540

Gln Arg Gln His Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr
 545 550 555 560

Tyr Cys Asn Gln Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys
 565 570 575

Lys Pro Val Asn Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn
 580 585 590

Val Cys Phe Gln Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys
 595 600 605

ES 2 702 053 T3

Tyr Lys Ser Asn Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn
610 615 620

Gly Ser Arg Tyr Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg
625 630 635 640

His Ile Ile Val Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe
645 650 655

Asp Ala Ser Val Glu Asp Ser Thr
660

- 5 <210> 182
- <211> 1652
- <212> ADN
- <213> Secuencia Artificial

- 10 <220>
- <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

- <400> 182

ES 2 702 053 T3

```

gaccaagctt gccaccatgg aaaccccagc gcagcttctc ttcctcctgc tactctggct      60
cccagatacc accoggtctaa ggctctgctc cttcaatgtg aggtcctttg gagcgagcaa      120
gaaggaaaac catgaagcca tggatatcat tgtgaagatc atcaaacgct gtgaccttat      180
actgttgatg gaaatcaagg acagcagcaa caacatctgt cccatgctga tggagaagct      240
gaatggaaat tcacgaagaa gcacaacata caactatgtg attagttctc gacttggaag      300
aaacacgtac aaagagcagt atgccttcgt ctacaaggag aagctggtgt ctgtgaagac      360
aaaataccac taccatgact atcaggatgg agacacagac gtgttttcca gggagccctt      420
tgtggtttgg ttccattccc cctttactgc tgtcaaggac ttcgtgattg tccccttgca      480
cacaactccc gagacctccg ttaaagagat agatgagctg gtcgatgtct acacggatgt      540
gagaagccag tggaaagacag agaatttcat cttcatgggt gatttcaacg ccggetgtag      600
ctatgtcccc aagaaggcct ggcagaacat tcgtttgagg acggacccca agtttgtttg      660
gctgattggg gaccaagagg aactacggt caagaagagt accagctgtg cctatgacag      720
gattgtgctt tgtggacaag agatagtcaa ctccgtggtt ccccgttcca gtggcgtctt      780
tgactttcag aaagcttatg acttgtctga agaggaggcc ctggatgtca gtgatcactt      840
tccagttgag ttaagctac agtcttcaag ggccttcacc aacaacagaa aatctgtttc      900
tctcaaaaag agaaaaaag gcaatcgctc ctcatagctc gagcccagag gtctcacaat      960
caagccctct cctccatgca aatgccagc acctaacctc ttgggtggat catccgtctt     1020
catcttccct ccaaagatca aggatgtact catgatctcc ctgagcccca tggtcacatg     1080
tgtggtggtg gatgtgagcg aggatgacc agacgtccag atcagctggt ttgtgaacaa     1140
cgtggaagta cacacagctc agacacaaac ccatagagag gattacaaca gtactctccg     1200

ggggtgctcagt gccctcccca tccagcacca ggactggatg agtggcaagg agttcaaattg     1260
ctcggtaaac aacaaagacc tcccagcgtc catcgagaga accatctcaa aaccagagg     1320
gccagtaaga gctccacagg tatatgtctt gctccacca gcagaagaga tgactaagaa     1380
agagttcagt ctgacctgca tgatcacagg cttcttacct gccgaaattg ctgtggactg     1440
gaccagcaat gggcgtacag agcaaaaacta caagaacacc gcaacagtcc tggactctga     1500
tggttcttac ttcatgtaca gcaagctcag agtacaaaag agcacttggg aaagaggaag     1560
tottttcgcc tgetcagtgg tocacgaggg tctgcacaat caccttacga ctaagagctt     1620
ctctcggact ccgggtaaat gataatctag aa                                           1652

```

<210> 183
 <211> 541
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

5

10

ES 2 702 053 T3

<400> 183

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Leu Arg Leu Cys Ser Phe Asn Val Arg Ser Phe Gly
 20 25 30

Ala Ser Lys Lys Glu Asn His Glu Ala Met Asp Ile Ile Val Lys Ile
 35 40 45

Ile Lys Arg Cys Asp Leu Ile Leu Leu Met Glu Ile Lys Asp Ser Ser
 50 55 60

Asn Asn Ile Cys Pro Met Leu Met Glu Lys Leu Asn Gly Asn Ser Arg
 65 70 75 80

Arg Ser Thr Thr Tyr Asn Tyr Val Ile Ser Ser Arg Leu Gly Arg Asn
 85 90 95

Thr Tyr Lys Glu Gln Tyr Ala Phe Val Tyr Lys Glu Lys Leu Val Ser
 100 105 110

Val Lys Thr Lys Tyr His Tyr His Asp Tyr Gln Asp Gly Asp Thr Asp
 115 120 125

Val Phe Ser Arg Glu Pro Phe Val Val Trp Phe His Ser Pro Phe Thr
 130 135 140

Ala Val Lys Asp Phe Val Ile Val Pro Leu His Thr Thr Pro Glu Thr

ES 2 702 053 T3

145		150		155		160									
Ser	Val	Lys	Glu	Ile	Asp	Glu	Leu	Val	Asp	Val	Tyr	Thr	Asp	Val	Arg
				165					170						175
Ser	Gln	Trp	Lys	Thr	Glu	Asn	Phe	Ile	Phe	Met	Gly	Asp	Phe	Asn	Ala
			180					185						190	
Gly	Cys	Ser	Tyr	Val	Pro	Lys	Lys	Ala	Trp	Gln	Asn	Ile	Arg	Leu	Arg
		195					200					205			
Thr	Asp	Pro	Lys	Phe	Val	Trp	Leu	Ile	Gly	Asp	Gln	Glu	Asp	Thr	Thr
	210					215					220				
Val	Lys	Lys	Ser	Thr	Ser	Cys	Ala	Tyr	Asp	Arg	Ile	Val	Leu	Cys	Gly
225					230					235					240
Gln	Glu	Ile	Val	Asn	Ser	Val	Val	Pro	Arg	Ser	Ser	Gly	Val	Phe	Asp
				245					250						255
Phe	Gln	Lys	Ala	Tyr	Asp	Leu	Ser	Glu	Glu	Glu	Ala	Leu	Asp	Val	Ser
			260					265						270	
Asp	His	Phe	Pro	Val	Glu	Phe	Lys	Leu	Gln	Ser	Ser	Arg	Ala	Phe	Thr
		275					280						285		
Asn	Asn	Arg	Lys	Ser	Val	Ser	Leu	Lys	Lys	Arg	Lys	Lys	Gly	Asn	Arg
	290					295						300			
Ser	Ser	Asp	Leu	Glu	Pro	Arg	Gly	Leu	Thr	Ile	Lys	Pro	Ser	Pro	Pro
305					310					315					320
Cys	Lys	Cys	Pro	Ala	Pro	Asn	Leu	Leu	Gly	Gly	Ser	Ser	Val	Phe	Ile
				325					330						335
Phe	Pro	Pro	Lys	Ile	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Leu	Ser	Pro	Met
			340					345						350	
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Glu	Asp	Asp	Pro	Asp	Val	Gln
		355					360					365			
Ile	Ser	Trp	Phe	Val	Asn	Asn	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln
	370					375					380				
Thr	His	Arg	Glu	Asp	Tyr	Asn	Ser	Thr	Leu	Arg	Val	Val	Ser	Ala	Leu
385					390					395					400
Pro	Ile	Gln	His	Gln	Asp	Trp	Met	Ser	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys	Ser
				405					410						415

ES 2 702 053 T3

Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Ser Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys
 420 425 430

Pro Arg Gly Pro Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro
 435 440 445

Ala Glu Glu Met Thr Lys Lys Glu Phe Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
 450 455 460

Gly Phe Leu Pro Ala Glu Ile Ala Val Asp Trp Thr Ser Asn Gly Arg
 465 470 475 480

Thr Glu Gln Asn Tyr Lys Asn Thr Ala Thr Val Leu Asp Ser Asp Gly
 485 490 495

Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Gln Lys Ser Thr Trp Glu
 500 505 510

Arg Gly Ser Leu Phe Ala Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn
 515 520 525

His Leu Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
 530 535 540

- 5 <210> 184
- <211> 1667
- <212> ADN
- <213> Secuencia Artificial
- 10 <220>
- <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético
- <220>
- <221> base modificada
- <222> (826)..(826)
- <223> a, c, t, g, desconocida u otra
- 15 <220>
- <221> base modificada
- <222> (832)..(832)
- <223> a, c, t, g, desconocida u otra
- 20 <400> 184

ES 2 702 053 T3

gagaccagct tgccccatgt ccctgcaccc agcttcccca cgcctggcct ccctgctgct 60
 cttcatcctt gccctccatg acaccctggc cctaaggctc tgctccttca atgtgaggtc 120
 ctttgagcgg agcaagaagg aaaacatga agccatggat atcattgtga agatcatcaa 180
 acgctgtgac cttatactgt tgatggaaat caaggacagc agcaacaaca tctgtcccat 240
 gctgatggag aagctgaatg gaaattcacg aagaagcaca acatacaact atgtgattag 300

 ttctcgactt ggaagaaaca cgtacaaaga gcagtatgcc ttcgtctaca aggagaagct 360
 ggtgtctgtg aagacaaaat accactacca tgactatcag gatggagaca cagacgtgtt 420
 ttccagggag ccctttgtgg tttggttcca ttcccccttt actgctgtca aggacttcgt 480
 gattgtcccc ttgcacacaa ctcccagagc ctccgttaaa gagatagatg agctggtcga 540
 tgtctacacg gatgtgagaa gccagtgga gacagagaat ttcattctca tgggtgattt 600
 caacgccggc tgtagctatg tccccaaaga ggctggcag aacattcgtt tgaggacgga 660
 cccaagttt gtttggtctga ttggggacca agaggacact acggtcaaga agagtaccag 720
 ctgtgcctat gacaggattg tgctttgtgg acaagagata gtcaactccg tggttccccg 780
 ttccagtggc gtctttgact ttcagaaagc ttatgacttg tetgangagg angccctgga 840
 tgtcagtgat cactttccag ttgagtttaa gctacagtct tcaaggcct tcaccaacaa 900
 cagaaaatct gtttctctca aaaagagaaa aaaaggcaat cgctcctcag atctcgagcc 960
 cagaggtctc acaatcaagc cctctcctcc atgcaaatgc ccagcaccta acctctggg 1020
 tggatcatcc gtcttcatct tccctcaaaa gatcaaggat gtactcatga tctccctgag 1080
 ccccatggtc acatgtgtgg tgggtgatgt gagcgaggat gaccagacg tccagatcag 1140
 ctggtttgtg aacaacgtgg aagtacacac agctcagaca caaacccata gagaggatta 1200
 caacagtact ctccgggtgg tcagtgcctt ccccatccag caccaggact ggatgagtgg 1260
 caaggagttc aatgctcgg tcaacaacaa agacctcca gcgtccatcg agagaacct 1320
 ctcaaaacc agagggccag taagagctcc acaggtatat gtcttgctc caccagcaga 1380
 agagatgact aagaagagt tcagtctgac ctgcatgatc acaggcttct tacctgccga 1440
 aattgctgtg gactggacca gcaatgggcg tacagagcaa aactacaaga acaccgcaac 1500
 agtcctggac tctgatggtt ctacttcat gtacagcaag ctgaggtac aaaagagcac 1560
 ttgggaaaga ggaagtctt tgcctgctc agtgggtccac gaggtctgc acaatcacct 1620
 tacgactaag agcttctctc ggactccggg taaatgataa tctagaa 1667

<210> 185
 <211> 546
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

10

<220>
<221> MOD_RES
<222> (270)..(270)
<223> Cualquier aminoácido

5

<220>
<221> MOD_RES
<222> (272)..(272)
<223> Cualquier aminoácido

10

<400> 185

ES 2 702 053 T3

Met Ser Leu His Pro Ala Ser Pro Arg Leu Ala Ser Leu Leu Leu Phe
1 5 10 15

Ile Leu Ala Leu His Asp Thr Leu Ala Leu Arg Leu Cys Ser Phe Asn
20 25 30

Val Arg Ser Phe Gly Ala Ser Lys Lys Glu Asn His Glu Ala Met Asp
35 40 45

Ile Ile Val Lys Ile Ile Lys Arg Cys Asp Leu Ile Leu Leu Met Glu
50 55 60

Ile Lys Asp Ser Ser Asn Asn Ile Cys Pro Met Leu Met Glu Lys Leu
65 70 75 80

Asn Gly Asn Ser Arg Arg Ser Thr Thr Tyr Asn Tyr Val Ile Ser Ser
85 90 95

Arg Leu Gly Arg Asn Thr Tyr Lys Glu Gln Tyr Ala Phe Val Tyr Lys
100 105 110

Glu Lys Leu Val Ser Val Lys Thr Lys Tyr His Tyr His Asp Tyr Gln
115 120 125

Asp Gly Asp Thr Asp Val Phe Ser Arg Glu Pro Phe Val Val Trp Phe
130 135 140

His Ser Pro Phe Thr Ala Val Lys Asp Phe Val Ile Val Pro Leu His
145 150 155 160

Thr Thr Pro Glu Thr Ser Val Lys Glu Ile Asp Glu Leu Val Asp Val
165 170 175

Tyr Thr Asp Val Arg Ser Gln Trp Lys Thr Glu Asn Phe Ile Phe Met
180 185 190

Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Pro Lys Lys Ala Trp Gln
195 200 205

Asn Ile Arg Leu Arg Thr Asp Pro Lys Phe Val Trp Leu Ile Gly Asp
210 215 220

Gln Glu Asp Thr Thr Val Lys Lys Ser Thr Ser Cys Ala Tyr Asp Arg
225 230 235 240

Ile Val Leu Cys Gly Gln Glu Ile Val Asn Ser Val Val Pro Arg Ser
245 250 255

ES 2 702 053 T3

Ser Gly Val Phe Asp Phe Gln Lys Ala Tyr Asp Leu Ser Xaa Glu Xaa
 260 265 270

Ala Leu Asp Val Ser Asp His Phe Pro Val Glu Phe Lys Leu Gln Ser
 275 280 285

Ser Arg Ala Phe Thr Asn Asn Arg Lys Ser Val Ser Leu Lys Lys Arg
 290 295 300

Lys Lys Gly Asn Arg Ser Ser Asp Leu Glu Pro Arg Gly Leu Thr Ile
 305 310 315 320

Lys Pro Ser Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly
 325 330 335

Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile
 340 345 350

Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp
 355 360 365

Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His
 370 375 380

Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg
 385 390 395 400

Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys
 405 410 415

Glu Phe Lys Cys Ser Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Ser Ile Glu
 420 425 430

Arg Thr Ile Ser Lys Pro Arg Gly Pro Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr
 435 440 445

Val Leu Pro Pro Pro Ala Glu Glu Met Thr Lys Lys Glu Phe Ser Leu
 450 455 460

Thr Cys Met Ile Thr Gly Phe Leu Pro Ala Glu Ile Ala Val Asp Trp
 465 470 475 480

Thr Ser Asn Gly Arg Thr Glu Gln Asn Tyr Lys Asn Thr Ala Thr Val
 485 490 495

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Gln
 500 505 510

ES 2 702 053 T3

Lys Ser Thr Trp Glu Arg Gly Ser Leu Phe Ala Cys Ser Val Val His
515 520 525

Glu Gly Leu His Asn His Leu Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro
530 535 540

Gly Lys
545

<210> 186
<211> 2094
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 186

```

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tectcctgct actctggctc      60
ccagatacca ccggtatgag gatctgctcc ttcaacgtca ggtcctttgg ggaaagcaag      120
caggaagaca agaatgccat ggatgtcatt gtgaagggtca tcaaacgctg tgacatcata      180
ctcgtgatgg aatcaagga cagcaacaac aggatctgcc ccatactgat ggagaagctg      240
aacagaaatt caaggagagg cataacatac aactatgtga ttagctctcg gcttggaaga      300
aacacatata aagaacaata tgcctttctc tacaaggaaa agctggtgtc tgtgaagagg      360
agttatcact accatgacta tcaggatgga gacgcagatg tgttttccag ggagcccttt      420
gtggtctggg tccaatctcc ccacactgct gtcaaagact tcgtgattat cccctgcac      480
accacccocag agacatccgt taaggagatc gatgagttgg ttgaggtcta cacggacgtg      540
aaacaccgct ggaaggcggg gaatttcatt ttcatgggtg acttcaatgc cggctgcagc      600
tacgtcocca agaaggcctg gaagaacatc cgcttgagga ctgaccccag gtttgtttgg      660
ctgatcgggg accaagagga caccacggtg aagaagagca ccaactgtgc atatgacagg      720
attgtgctta gaggacaaga aatcgtcagt tctgttgttc ccaagtcaaa cagtgttttt      780
gacttccaga aagcttaca gctgactgaa gaggaggccc tggatgtcag cgaccacttt      840
ccagttgaat ttaaactaca gtcttcaagg gccttcacca acagcaaaaa atctgtcact      900
ctaaggaaga aaacaaagag caaacgctca gatctcagac ccaaatcttc tgacaaaact      960
cacacatgtc cacctgccc agcacctgaa ctccctggggg gaccgtcagt ctctctcttc     1020
ccccaaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccggacct ctgaggtcac atgctgtggtg     1080
gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag     1140
gtgcataatg ccaagacaaa gccgcggggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc     1200
agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc     1260

```

ES 2 702 053 T3

```

tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc      1320
cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggatg agctgaccaa gaaccaggtc      1380
agcctgacct gcctggtoaa aggcttctat cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc      1440
aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc      1500
ttcttcctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc      1560
tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctctctg      1620
tctccgggta aagtgcacgg agctagcagc cccgtgaacg tgagcagccc cagcgtgcag      1680
gatatocctt ccctgggcaa ggaatcccgg gccaaagaaat tccagcggca gcatatggac      1740
tcagacagtt cccccagcag cagctccacc tactgtaacc aaatgatgag ggcgccgaat      1800
atgacacagc ggcgggtgcaa accagtgaac acctttgtgc acgagcccct ggtagatgtc      1860
cagaatgtct gtttccagga aaaggtcacc tgcaagaacg ggcagggcaa ctgctacaag      1920
agcaactcca gcatgcacat cacagactgc cgcctgacaa acggctccag gtacccaac      1980
tgtgcatacc ggaccagccc gaaggagaga cacatcattg tggcctgtga agggagccca      2040
tatgtgccag tccactttga tgcttctgtg gaggactcta cctaataatc taga          2094
    
```

5 <210> 187
 <211> 689
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 187

```

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1           5           10           15

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

Glu Ser Lys Gln Glu Asp Lys Asn Ala Met Asp Val Ile Val Lys Val
          35           40           45

Ile Lys Arg Cys Asp Ile Ile Leu Val Met Glu Ile Lys Asp Ser Asn
          50           55           60

Asn Arg Ile Cys Pro Ile Leu Met Glu Lys Leu Asn Arg Asn Ser Arg
65           70           75           80

Arg Gly Ile Thr Tyr Asn Tyr Val Ile Ser Ser Arg Leu Gly Arg Asn
          85           90           95

Thr Tyr Lys Glu Gln Tyr Ala Phe Leu Tyr Lys Glu Lys Leu Val Ser
          100          105          110
    
```

ES 2 702 053 T3

Val Lys Arg Ser Tyr His Tyr His Asp Tyr Gln Asp Gly Asp Ala Asp
 115 120 125

Val Phe Ser Arg Glu Pro Phe Val Val Trp Phe Gln Ser Pro His Thr
 130 135 140

Ala Val Lys Asp Phe Val Ile Ile Pro Leu His Thr Thr Pro Glu Thr
 145 150 155 160

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

His Arg Trp Lys Ala Glu Asn Phe Ile Phe Met Gly Asp Phe Asn Ala
 180 185 190

Gly Cys Ser Tyr Val Pro Lys Lys Ala Trp Lys Asn Ile Arg Leu Arg
 195 200 205

Thr Asp Pro Arg Phe Val Trp Leu Ile Gly Asp Gln Glu Asp Thr Thr
 210 215 220

Val Lys Lys Ser Thr Asn Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Leu Arg Gly
 225 230 235 240

Gln Glu Ile Val Ser Ser Val Val Pro Lys Ser Asn Ser Val Phe Asp
 245 250 255

Phe Gln Lys Ala Tyr Lys Leu Thr Glu Glu Glu Ala Leu Asp Val Ser
 260 265 270

Asp His Phe Pro Val Glu Phe Lys Leu Gln Ser Ser Arg Ala Phe Thr
 275 280 285

Asn Ser Lys Lys Ser Val Thr Leu Arg Lys Lys Thr Lys Ser Lys Arg
 290 295 300

Ser Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
 305 310 315 320

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 325 330 335

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 340 345 350

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
 355 360 365

ES 2 702 053 T3

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 370 375 380

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 385 390 395 400

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
 405 410 415

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 420 425 430

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
 435 440 445

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 450 455 460

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 465 470 475 480

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 485 490 495

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 500 505 510

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 515 520 525

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val Asp Gly Ala Ser
 530 535 540

Ser Pro Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile Pro Ser Leu
 545 550 555 560

Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His Met Asp Ser
 565 570 575

Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln Met Met Arg
 580 585 590

Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn Thr Phe Val
 595 600 605

His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln Glu Lys Val
 610 615 620

ES 2 702 053 T3

Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn Ser Ser Met
625 630 635 640

His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr Pro Asn Cys
645 650 655

Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val Ala Cys Glu
660 665 670

Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val Glu Asp Ser
675 680 685

Thr

<210> 188

<211> 1620

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 188

5

10

ES 2 702 053 T3

aagcttgccg ccatggaaac cccagcgcag cttctcttcc tectgctact ctggctccca 60
gataccaccg gtaaggaatc cggggccaag aaattccagc ggcagcatat ggactcagac 120
agttccccca gcagcagctc cacctactgt aaccaaataga tgaggcgccg gaatatgaca 180
caggggcggt gcaaaccagt gaacaccttt gtgcacgagc ccctggtaga tgtccagaat 240
gtctgtttcc aggaaaaggt cacctgcaag aacgggcagc gcaactgcta caagagcaac 300
tccagcatgc acatcacaga ctgccgcctg acaaacggct ccaggtaccc caactgtgca 360
taccggacca gcccggaagga gagacacatc attgtggcct gtgaagggag cccatatgtg 420
ccagtccact ttgatgcttc tgtggaggac tctacagatc togagcccaa atcttctgac 480
aaaactcaca catgtccacc gtgcccagca cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc 540
ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc 600
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 660
gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 720
gtggtcagcg tectcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 780
aaggtctcca acaaagccct cccagcccc atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg 840
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggatgagct gaccaagaac 900
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcg cgtggagtgg 960
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1020
ggctccttct tectctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1080

gtcttctcat gctccgtgat gcatgagggt ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1140
tctctgtctc cgggtaaagt cgacggtgct agcagccatg tgaatgtgag cagccctagc 1200
gtgcaggata tcccttccct gggcaaggaa tcccgggcca agaaattcca gcggcagcat 1260
atggactcag acagttcccc cagcagcagc tccacctact gtaaccaaata gatgaggggc 1320
cggaatatga cacaggggcg gtgcaaacca gtgaacacct ttgtgcacga gccctggta 1380
gatgtccaga atgtctgttt ccaggaaaag gtcacctgca agaacgggca gggcaactgc 1440
tacaagagca actccagcat gcacatcaca gactgccgcc tgacaaacgg ctccaggtac 1500
cccaactgtg cataccggac cagcccgaag gagagacaca tcattgtggc ctgtgaaggg 1560
agcccatatg tgccagtcca ctttgatgct tctgtggagg actctaccta ataactaga 1620

<210> 189
<211> 532
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
10 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

ES 2 702 053 T3

<400> 189

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His
 20 25 30

Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln
 35 40 45

Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn
 50 55 60

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln
 65 70 75 80

Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn
 85 90 95

Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr
 100 105 110

Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val
 115 120 125

Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val
 130 135 140

ES 2 702 053 T3

Glu Asp Ser Thr Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
 145 150 155 160

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 165 170 175

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

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

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

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 245 250 255

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 260 265 270

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 275 280 285

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 290 295 300

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

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 325 330 335

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

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Gly Leu His
 355 360 365

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val Asp
 370 375 380

Gly Ala Ser Ser His Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile
 385 390 395 400

ES 2 702 053 T3

Pro Ser Leu Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His
 405 410 415

Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln
 420 425 430

Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn
 435 440 445

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln
 450 455 460

Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn
 465 470 475 480

Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr
 485 490 495

Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val
 500 505 510

Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val
 515 520 525

Glu Asp Ser Thr
 530

<210> 190
 <211> 1692
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

10

<400> 190

ES 2 702 053 T3

aagcttgccg ccatagaaac cccagcgcag cttctcttcc tcctgctact ctggctccca 60
gataccaccg gtaaggaatc ccgggccaag aaattccagc ggcagcatat ggactcagac 120
agttccccca gcagcagctc cacctactgt aaccaaata gaaggcgccg gaatatgaca 180
caggggcggt gcaaaccagt gaacaccttt gtgcacgagc ccctggtaga tgtccagaat 240
gtctgtttcc aggaaaaggt cacctgcaag aacgggcagg gcaactgcta caagagcaac 300
tccagcatgc acatcacaga ctgccgcctg acaaacggct ccaggtaccc caactgtgca 360
taccggacca gcccgaagga gagacacatc attgtggcct gtgaaggag cccatatgtg 420
ccagtccact ttgatgcttc tgtggaggac tctacagatc tctccggag aggtggctca 480
ggtggtggag gatctggagg aggtgggagt ggtggagggt gttctaccgg tctcgagccc 540
aaatcttctg aaaaaactca cacatgtcca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga 600
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaacc aaggacacc tcatgatctc ccggaccct 660
gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtaa gttcaactgg 720
tacgtggacg gcgtggagggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 780
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtccctgacc aggactggct gaatggcaag 840
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 900
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggatgag 960
ctgaccaaga accaggtcag cctgaacctg ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1020
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1080
ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggaca gagcaggtgg 1140
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg gtctgcaca ccaactacag 1200
cagaagagcc tctctctgtc tccgggtaa gtgcacgggt ctagcagcca tgtgaatgtg 1260
agcagcccta gcgtgcagga tatcccttcc ctgggcaagg aatcccgggc caagaaatc 1320
cagcggcagc atatggactc agacagttcc cccagcagca gctccaccta ctgtaaccaa 1380
atgatgaggc gccggaatat gacacagggg cgggtgcaaac cagtgaacac ctttgtgcac 1440
gagcccctgg tagatgtcca gaatgtctgt ttccaggaaa aggtcacctg caagaacggg 1500
cagggcaact gctacaagag caactccagc atgcacatca cagactgcc cctgacaaac 1560
ggctccaggt accccaactg tgcataccgg accagcccga aggagagaca catcattgtg 1620
gcctgtgaag ggagcccata tgtgccagtc cactttgatg cttctgtgga ggactctacc 1680
taataatcta ga 1692

<210> 191
<211> 556
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

ES 2 702 053 T3

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 191

5

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His
20 25 30

Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln
35 40 45

Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn
50 55 60

ES 2 702 053 T3

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

ES 2 702 053 T3

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

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 340 345 350

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 355 360 365

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 370 375 380

Ser Val Met His Glu Gly Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 385 390 395 400

Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val Asp Gly Ala Ser Ser His Val Asn Val
 405 410 415

Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile Pro Ser Leu Gly Lys Glu Ser Arg
 420 425 430

Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser
 435 440 445

Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr
 450 455 460

Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val
 465 470 475 480

Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly
 485 490 495

Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys
 500 505 510

Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser
 515 520 525

Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val
 530 535 540

Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val Glu Asp Ser Thr
 545 550 555

<210> 192
<211> 2199
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

5

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

10

<400> 192

ES 2 702 053 T3

aagcttgcca ccatggaaac cccagcgcag cttctcttcc tcctgctact ctggctccca 60
gataccaccg gtatgggccc tggagctcgc agacagggca ggattgtgca ggggaaggcct 120
gagatgtgct tctgcccacc ccctacccca ctccctcccc ttcggatctt aacctgggc 180
actcacacac ccaccccatg ctctctcca ggctcagcag caggtacgta cccaacctg 240
ggctcgcagg ccctgcccc ggggcccatg cagaccctca tcttttctga catggaggcc 300
actggcttgc ccttctccca gcccaaggtc acggagctgt gcctgctggc tgtccacaga 360
tgtgccctgg agagccccc cacctctcag gggccacctc ccacagtcc tccaccaccg 420
cgtgtggtag acaagctctc cctgtgtgtg gctccgggga aggctgcag ccctgcagcc 480
agcgagatca caggtctgag cacagctgtg ctggcagcgc atgggcgtca atgtttgat 540
gacaacctgg ccaacctgct cctagccttc ctgcggcgcc agccacagcc ctggtgctg 600
gtggcacaca atggtgaccg ctacgacttc ccctgctcc aagcagagct ggctatgctg 660
ggcctcacca gtgctctgga tggtgccctc tgtgtggata gcatcactgc gctgaaggcc 720
ctggagcag caagcagccc ctcagaacac ggcccaagga agagctacag cctaggcagc 780
atctaacctc gcctgtatgg gcagtcccct ccagactcgc acacggctga gggatgatgc 840
ctggccctgc tcagcatctg tcagtggaga ccacaggccc tgctgcggtg ggtgatgct 900
cacgccaggc ctttcggcac catcaggccc atgtatgggg tcacagcctc tgctaggacc 960
aaagatctct cgggaggagg tggctcaggt ggtggaggat ctggaggagg tgggagtgg 1020
ggaggtggtt ctaccggtct cgagccaaa tctctgaca aaactcacac atgtccaccg 1080
tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttc tcttcccccc aaaacccaag 1140
gacaccctca tgatctcccg gaccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac 1200
gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggagtgca taatgccaa 1260
acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcacctc 1320
ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctcaa caaagccctc 1380
ccagcccca tcgagaaaac catctocaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1440
tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgctg 1500
gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1560
aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1620
aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1680
catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ctctgtctcc gggtaaagtc 1740
gacggageta gcagccccgt gaacgtgagc agccccagcg tgcaggatat cccttccctg 1800

ES 2 702 053 T3

```

ggcaaggaat cccgggcca gaaattccag cggcagcata tggactcaga cagttccccc      1860
agcagcagct ccacctactg taaccaaatg atgaggcgcc ggaatatgac acaggggagg      1920
tgcaaaccag tgaacacctt tgtgcacgag ccctggtag atgtccagaa tgtctgtttc      1980
caggaaaagg tcacctgcaa gaacgggagc ggcaactgct acaagagcaa ctccagcatg      2040
cacatcacag actgccgct gacaaacggc tccaggtacc ccaactgtgc ataccggacc      2100
agcccgaagg agagacacat cattgtggcc tgtgaaggga gcccatatgt gccagtccac      2160
tttgatgctt ctgtggagga ctctaccta taatctaga                                2199
    
```

5
 <210> 193
 <211> 725
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

10
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 193

```

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1          5          10          15

Asp Thr Thr Gly Met Gly Pro Gly Ala Arg Arg Gln Gly Arg Ile Val
          20          25          30

Gln Gly Arg Pro Glu Met Cys Phe Cys Pro Pro Pro Thr Pro Leu Pro
          35          40          45

Pro Leu Arg Ile Leu Thr Leu Gly Thr His Thr Pro Thr Pro Cys Ser
50          55          60

Ser Pro Gly Ser Ala Ala Gly Thr Tyr Pro Thr Met Gly Ser Gln Ala
65          70          75          80

Leu Pro Pro Gly Pro Met Gln Thr Leu Ile Phe Phe Asp Met Glu Ala
          85          90          95

Thr Gly Leu Pro Phe Ser Gln Pro Lys Val Thr Glu Leu Cys Leu Leu
          100          105          110

Ala Val His Arg Cys Ala Leu Glu Ser Pro Pro Thr Ser Gln Gly Pro
          115          120          125

Pro Pro Thr Val Pro Pro Pro Pro Arg Val Val Asp Lys Leu Ser Leu
          130          135          140

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


ES 2 702 053 T3

Gly Leu Ser Thr Ala Val Leu Ala Ala His Gly Arg Gln Cys Phe Asp
 165 170 175

Asp Asn Leu Ala Asn Leu Leu Leu Ala Phe Leu Arg Arg Gln Pro Gln
 180 185 190

Pro Trp Cys Leu Val Ala His Asn Gly Asp Arg Tyr Asp Phe Pro Leu
 195 200 205

Leu Gln Ala Glu Leu Ala Met Leu Gly Leu Thr Ser Ala Leu Asp Gly
 210 215 220

Ala Phe Cys Val Asp Ser Ile Thr Ala Leu Lys Ala Leu Glu Arg Ala
 225 230 235 240

Ser Ser Pro Ser Glu His Gly Pro Arg Lys Ser Tyr Ser Leu Gly Ser
 245 250 255

Ile Tyr Thr Arg Leu Tyr Gly Gln Ser Pro Pro Asp Ser His Thr Ala
 260 265 270

Glu Gly Asp Val Leu Ala Leu Leu Ser Ile Cys Gln Trp Arg Pro Gln
 275 280 285

Ala Leu Leu Arg Trp Val Asp Ala His Ala Arg Pro Phe Gly Thr Ile
 290 295 300

Arg Pro Met Tyr Gly Val Thr Ala Ser Ala Arg Thr Lys Asp Leu Ser
 305 310 315 320

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 325 330 335

Gly Gly Gly Ser Thr Gly Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
 340 345 350

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
 355 360 365

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 370 375 380

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 385 390 395 400

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 405 410 415

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

ES 2 702 053 T3

				420						425										430
Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys					
			435				440					445								
Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile					
	450					455					460									
Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro					
465					470					475					480					
Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu					
				485					490					495						
Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn					
			500					505					510							
Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser					
		515					520					525								
Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg					
	530					535					540									
Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu					
545					550					555					560					
His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Val					
				565						570					575					
Asp	Gly	Ala	Ser	Ser	Pro	Val	Asn	Val	Ser	Ser	Pro	Ser	Val	Gln	Asp					
			580					585					590							
Ile	Pro	Ser	Leu	Gly	Lys	Glu	Ser	Arg	Ala	Lys	Lys	Phe	Gln	Arg	Gln					
		595						600				605								
His	Met	Asp	Ser	Asp	Ser	Ser	Pro	Ser	Ser	Ser	Ser	Thr	Tyr	Cys	Asn					
	610					615						620								
Gln	Met	Met	Arg	Arg	Arg	Asn	Met	Thr	Gln	Gly	Arg	Cys	Lys	Pro	Val					
625					630					635				640						
Asn	Thr	Phe	Val	His	Glu	Pro	Leu	Val	Asp	Val	Gln	Asn	Val	Cys	Phe					
				645					650					655						
Gln	Glu	Lys	Val	Thr	Cys	Lys	Asn	Gly	Gln	Gly	Asn	Cys	Tyr	Lys	Ser					
			660					665					670							
Asn	Ser	Ser	Met	His	Ile	Thr	Asp	Cys	Arg	Leu	Thr	Asn	Gly	Ser	Arg					
		675					680						685							

ES 2 702 053 T3

Tyr Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile
690 695 700

Val Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser
705 710 715 720

Val Glu Asp Ser Thr
725

5 <210> 194
<211> 2115
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

10 <220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 194

```

aagcttgccg coattgaaac cccagcgcag cttctcttcc tcctgctact ctggtccca      60
gataccaccg gtaaggaatc ccgggccaaag aaattccagc ggcagcatat ggactcagac      120
agttccccca gcagcagctc cacctactgt aaccaaataga tgaggcgcog gaatatgaca      180
caggggcggt gcaaaccagt gaacaccttt gtgcacgagc ccctggtaga tgtccagaat      240
gtctgtttcc aggaaaaggt cacctgcaag aacgggcagg gcaactgcta caagagcaac      300
tccagcatgc acatcacaga ctgccgcctg acaaacggct ccaggtacc ccaactgtgca      360
taccggacca gcccgaagga gagacacatc attgtggcct gtgaaggag cccatatgtg      420
ccagtccact ttgatgcttc tgtggaggac tctacagatc tcgagcccaa atcttctgac      480
aaaactcaca catgtccacc gtgccagca cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc      540
ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc      600
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc      660
gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt      720
gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc      780
aaggtctcca acaaagccct cccagcccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg      840
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggatgagct gaccaagaac      900
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatocca gcgacatgc cgtggagtgg      960
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac     1020
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac     1080
gtcttctcat gctccgtgat gcatgagggt ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc     1140
tctctgtctc cgggtaaagt cgacggtgct agcagccatg tgaatgtgag cagccctagc     1200
gtgcaggata tcatgggcc tggagctcgc agacagggca ggattgtgca ggaagcct      1260

```

ES 2 702 053 T3

```

gagatgtgct tctgcccacc ccctacccca ctccctcccc ttcggatctt aacctgggc      1320
actcacacac ccaccccatg ctccctctcca ggctcagcag caggtacgta cccaaccatg      1380
ggctcgcagg ccctgcccc ggggcccatg cagaccctca tctttttcga catggaggcc      1440
actggcttgc ccttctccca gcccaaggtc acggagctgt gcctgctggc tgtccacaga      1500
tgtgccttgg agagcccccc cacctctcag gggccacctc ccacagttec tccaccaccg      1560
cgtgtggtag acaagctctc cctgtgtgtg gctccgggga aggcctgcag ccctgcagcc      1620
agcgagatca caggtctgag cacagctgtg ctggcagcgc atgggcgtca atgttttgat      1680
gacaacctgg ccaacctgct cctagccttc ctgcggcgcc agccacagcc ctggtgcctg      1740
gtggcacaca atgggtgaccg ctacgacttc cccctgctcc aagcagagct ggctatgctg      1800
ggcctcacca gtgctctgga tgggtgccttc tgtgtggata gcatcactgc gctgaaggcc      1860
ctggagcgag caagcagccc ctcagaacac ggcccaagga agagctacag cctaggcagc      1920
atctacactc gcctgtatgg gcagtcccct ccagactcgc acacggctga gggatgatgc      1980
ctggccctgc tcagcatctg tcagtggaga ccacaggccc tgctgcggtg ggtggatgct      2040
cacgccagge ctttcggcac catcaggccc atgtatgggg tcacagcctc tgctaggacc      2100
aaatgataat ctaga                                                                2115

```

<210> 195

<211> 697

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 195

```

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1           5           10           15

Asp Thr Thr Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His
                20           25           30

Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln
                35           40           45

Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn
50           55           60

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln
65           70           75           80

Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn
85           90           95

```

ES 2 702 053 T3

Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr
100 105 110

Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val
115 120 125

Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val
130 135 140

Glu Asp Ser Thr Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
145 150 155 160

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
165 170 175

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

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

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

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
245 250 255

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
260 265 270

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
275 280 285

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
290 295 300

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

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
325 330 335

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

ES 2 702 053 T3

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Gly Leu His
 355 360 365

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val Asp
 370 375 380

Gly Ala Ser Ser His Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile
 385 390 395 400

Met Gly Pro Gly Ala Arg Arg Gln Gly Arg Ile Val Gln Gly Arg Pro
 405 410 415

Glu Met Cys Phe Cys Pro Pro Pro Thr Pro Leu Pro Pro Leu Arg Ile
 420 425 430

Leu Thr Leu Gly Thr His Thr Pro Thr Pro Cys Ser Ser Pro Gly Ser
 435 440 445

Ala Ala Gly Thr Tyr Pro Thr Met Gly Ser Gln Ala Leu Pro Pro Gly
 450 455 460

Pro Met Gln Thr Leu Ile Phe Phe Asp Met Glu Ala Thr Gly Leu Pro
 465 470 475 480

Phe Ser Gln Pro Lys Val Thr Glu Leu Cys Leu Leu Ala Val His Arg
 485 490 495

Cys Ala Leu Glu Ser Pro Pro Thr Ser Gln Gly Pro Pro Pro Thr Val
 500 505 510

Pro Pro Pro Pro Arg Val Val Asp Lys Leu Ser Leu Cys Val Ala Pro
 515 520 525

Gly Lys Ala Cys Ser Pro Ala Ala Ser Glu Ile Thr Gly Leu Ser Thr
 530 535 540

Ala Val Leu Ala Ala His Gly Arg Gln Cys Phe Asp Asp Asn Leu Ala
 545 550 555 560

Asn Leu Leu Leu Ala Phe Leu Arg Arg Gln Pro Gln Pro Trp Cys Leu
 565 570 575

Val Ala His Asn Gly Asp Arg Tyr Asp Phe Pro Leu Leu Gln Ala Glu
 580 585 590

Leu Ala Met Leu Gly Leu Thr Ser Ala Leu Asp Gly Ala Phe Cys Val
 595 600 605

Asp Ser Ile Thr Ala Leu Lys Ala Leu Glu Arg Ala Ser Ser Pro Ser

ES 2 702 053 T3

610		615		620
Glu His Gly Pro Arg Lys Ser Tyr Ser Leu Gly Ser Ile Tyr Thr Arg				
625		630		635 640
Leu Tyr Gly Gln Ser Pro Pro Asp Ser His Thr Ala Glu Gly Asp Val				
		645		650 655
Leu Ala Leu Leu Ser Ile Cys Gln Trp Arg Pro Gln Ala Leu Leu Arg				
		660		665 670
Trp Val Asp Ala His Ala Arg Pro Phe Gly Thr Ile Arg Pro Met Tyr				
		675		680 685
Gly Val Thr Ala Ser Ala Arg Thr Lys				
		690		695

<210> 196
 <211> 2166
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 196

```

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc      60
ccagatacca ccggtatgag gatctgctcc ttcaacgtca ggtcctttgg ggaaagcaag      120
caggaagaca agaatgccat ggatgtcatt gtgaagggtca tcaaacgctg tgacatcata      180
ctcgtgatgg aatcaagga cagcaacaac aggatctgcc ccatactgat ggagaagctg      240
aacagaaatt caaggagagg cataacatac aactatgtga ttagctctcg gcttgaaga      300
aacacatata aagaacaata tgcctttctc tacaaggaaa agctggtgtc tgtgaagagg      360
agttatcact accatgacta tcaggatgga gacgcagatg tgttttccag ggagcccttt      420
gtggtctggt tccaatctcc ccacactgct gtcaaagact tcgtgattat cccoctgcac      480
accaccccag agacatccgt taaggagatc gatgagttgg ttgaggtcta cacggacgtg      540
aaacaccgct ggaaggcgga gaatttcatt ttcatgggtg acttcaatgc cggctgcagc      600
tacgtcccca agaaggcctg gaagaacatc cgcttgagga ctgaccccag gtttgtttgg      660
ctgatcgggg accaagagga caccacggtg aagaagagca ccaactgtgc atatgcagg      720
attgtgctta gaggacaaga aatcgtcagt tctgttgttc ccaagtcaaa cagtgttttt      780
gacttccaga aagcttaca gctgactgaa gaggaggccc tggatgtcag cgaccacttt      840
ccagtgtaat ttaactaca gtcttcaagg gccttcacca acagcaaaaa atctgtcact      900
ctaaggaaga aaacaagag caaacgctca gatctctccg gaggaggtgg ctcaggtggt      960
    
```

ES 2 702 053 T3

```

ggaggatctg gaggaggtgg gagtgggtgga ggtggttcta cgggtctcga gcccaaatct 1020
tctgacaaaa ctcacacatg tccacogtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca 1080
gtcttcctct tcccccaaaa acccaaggac accctcatga tctcccggac cctgaggtc 1140
acatgcgtgg tgggtggacgt gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg 1200
gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta caacagcacg 1260
taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac 1320
aagtgcaagg tctccaacaa agccctccca gccccatcg agaaaacat ctccaaagcc 1380
aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga tgagctgacc 1440
aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg 1500
gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac 1560
tccgacggct ccttcttcct ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag 1620
gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gagggtctgc acaaccacta cacgcagaag 1680
agcctctctc tgtctccggg taaagtcgac ggtgctagca gccatgtgaa tgtgagcagc 1740
cctagcgtgc aggatatccc ttccctgggc aaggaatccc gggccaagaa attccagcgg 1800
cagcatatgg actcagacag ttccccagc agcagctcca cctactgtaa ccaaatgatg 1860
aggcgcggga atatgacaca ggggcgggtgc aaaccagtga acacctttgt gcacgagccc 1920
ctggtagatg tccagaatgt ctgtttccag gaaaaggta cctgcaagaa cgggcagggc 1980
aactgctaca agagcaactc cagcatgcac atcacagact gccgcctgac aaacggctcc 2040
aggtaccca actgtgcata ccggaccagc ccgaaggaga gacacatcat tgtggcctgt 2100
gaagggagcc catatgtgcc agtccacttt gatgcttctg tggaggactc tacctaataa 2160
tctaga 2166

```

5
<210> 197
<211> 713
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

10
<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 197

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

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

Glu Ser Lys Gln Glu Asp Lys Asn Ala Met Asp Val Ile Val Lys Val
35 40 45

ES 2 702 053 T3

Ile Lys Arg Cys Asp Ile Ile Leu Val Met Glu Ile Lys Asp Ser Asn
50 55 60

Asn Arg Ile Cys Pro Ile Leu Met Glu Lys Leu Asn Arg Asn Ser Arg
65 70 75 80

Arg Gly Ile Thr Tyr Asn Tyr Val Ile Ser Ser Arg Leu Gly Arg Asn
85 90 95

Thr Tyr Lys Glu Gln Tyr Ala Phe Leu Tyr Lys Glu Lys Leu Val Ser
100 105 110

Val Lys Arg Ser Tyr His Tyr His Asp Tyr Gln Asp Gly Asp Ala Asp
115 120 125

Val Phe Ser Arg Glu Pro Phe Val Val Trp Phe Gln Ser Pro His Thr
130 135 140

Ala Val Lys Asp Phe Val Ile Ile Pro Leu His Thr Thr Pro Glu Thr
145 150 155 160

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

His Arg Trp Lys Ala Glu Asn Phe Ile Phe Met Gly Asp Phe Asn Ala
180 185 190

Gly Cys Ser Tyr Val Pro Lys Lys Ala Trp Lys Asn Ile Arg Leu Arg
195 200 205

Thr Asp Pro Arg Phe Val Trp Leu Ile Gly Asp Gln Glu Asp Thr Thr
210 215 220

Val Lys Lys Ser Thr Asn Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Leu Arg Gly
225 230 235 240

Gln Glu Ile Val Ser Ser Val Val Pro Lys Ser Asn Ser Val Phe Asp
245 250 255

Phe Gln Lys Ala Tyr Lys Leu Thr Glu Glu Glu Ala Leu Asp Val Ser
260 265 270

Asp His Phe Pro Val Glu Phe Lys Leu Gln Ser Ser Arg Ala Phe Thr
275 280 285

Asn Ser Lys Lys Ser Val Thr Leu Arg Lys Lys Thr Lys Ser Lys Arg
290 295 300

Ser Asp Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

```

305               310               315               320

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Gly Leu Glu Pro Lys Ser Ser
              325              330              335

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
              340              345              350

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
              355              360              365

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
              370              375              380

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
385              390              395              400

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
              405              410              415

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
              420              425              430

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
              435              440              445

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
              450              455              460

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

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
              485              490              495

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
              500              505              510

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
              515              520              525

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
              530              535              540

His Glu Gly Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
545              550              555              560

Pro Gly Lys Val Asp Gly Ala Ser Ser His Val Asn Val Ser Ser Pro
              565              570              575

```

ES 2 702 053 T3

Ser Val Gln Asp Ile Pro Ser Leu Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys
580 585 590

Phe Gln Arg Gln His Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser
595 600 605

Thr Tyr Cys Asn Gln Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg
610 615 620

Cys Lys Pro Val Asn Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln
625 630 635 640

Asn Val Cys Phe Gln Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn
645 650 655

Cys Tyr Lys Ser Asn Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr
660 665 670

Asn Gly Ser Arg Tyr Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu
675 680 685

Arg His Ile Ile Val Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His
690 695 700

Phe Asp Ala Ser Val Glu Asp Ser Thr
705 710

<210> 198
<211> 2154
5 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
10 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 198

```

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tectcctgct actctggctc      60
ccagatacca ccggtaagga atcccggggc aagaaattcc agcggcagca tatggactca      120
gacagttccc ccagcagcag ctccacctac tgtaaccaaa tgatgaggcg ccggaatatg      180
acacaggggc ggtgcaaacc agtgaacacc tttgtgcacg agcccctggt agatgtccag      240
aatgtctgtt tccaggaaaa ggtcacctgc aagaacgggc agggcaactg ctacaagagc      300
aactccagca tgcacatcac agactgccgc ctgacaaacg gctccaggta cccaactgt      360
gcataccgga ccagcccga gtagagacac atcattgtgg cctgtgaagg gagcccatat      420
gtgccagtcc actttgatgc ttctgtggag gactctacag atctctccgg aggaggtggc      480
tcaggtggtg gaggatctgg aggaggtggg agtgggtggg gtggttctac cggctctcgag      540
    
```

ES 2 702 053 T3

cccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgt ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 600
 ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctccccgacc 660
 cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 720
 tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac 780
 aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcttc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 840
 aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc 900
 tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atccccggat 960
 gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcttggta aaggcttcta tcccagcgac 1020
 atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1080
 gtgctggact ccgacggctc cttcttctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1140
 tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1200
 acgcagaaga gcctctctct gtctccgggt aaagtcgacg gtgctagcag ccatgtgaat 1260
 gtgagcagcc ctacgctgca ggatatcatg aggatctgct ccttcaacgt caggtccttt 1320
 ggggaaagca agcaggaaga caagaatgcc atggatgtca ttgtgaaggt catcaaagc 1380
 tgtgacatca tactcgtgat ggaaatcaag gacagcaaca acaggatctg cccatactg 1440
 atggagaagc tgaacagaaa ttcaaggaga ggcataacat acaactatgt gattagctct 1500
 cggcttgaa gaaacacata taaagaacaa tatgccttc tctacaagga aaagctggtg 1560
 tctgtgaaga ggagttatca ctacatgac tatcaggatg gagacgcaga tgtgtttcc 1620
 agggagccct ttgtggtctg gttccaatct cccacactg ctgtcaaaga ctctgtgatt 1680
 atccccctgc acaccacccc agagacatcc gtttaaggaga tcgatgagtt ggttgaggtc 1740
 tacacggacg tgaaacaccg ctggaaggcg gagaatttca ttttcatggg tgacttcaat 1800
 gccgctgca gctacgtccc caagaaggcc tggaagaaca tccgcttgag gactgacccc 1860
 aggtttgttt ggctgatcgg ggaccaagag gacaccacgg tgaagaagag caccaactgt 1920
 gcatatgaca ggattgtgct tagaggacaa gaaatcgtca gttctgtgt tcccaagtca 1980
 aacagtgttt ttgacttcca gaaagcttac aagctgactg aagaggaggc cctggatgtc 2040
 agcgaccact ttccagttga atttaaacata cagtcttcaa gggccttcac caacagcaaa 2100
 aaatctgtca ctctaaggaa gaaaacaaag agcaaacgct cctaattgatc taga 2154

<210> 199
 <211> 709
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

10

<400> 199

ES 2 702 053 T3

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His
20 25 30

Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln
35 40 45

Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn
50 55 60

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln
65 70 75 80

Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn
85 90 95

Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr
100 105 110

Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val
115 120 125

Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val
130 135 140

Glu Asp Ser Thr Asp Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Gly Leu Glu Pro
165 170 175

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
180 185 190

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
195 200 205

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
210 215 220

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
225 230 235 240

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
245 250 255

ES 2 702 053 T3

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 260 265 270

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 275 280 285

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 290 295 300

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

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

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 340 345 350

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 355 360 365

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 370 375 380

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 385 390 395 400

Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val Asp Gly Ala Ser Ser His Val Asn Val
 405 410 415

Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile Met Arg Ile Cys Ser Phe Asn Val
 420 425 430

Arg Ser Phe Gly Glu Ser Lys Gln Glu Asp Lys Asn Ala Met Asp Val
 435 440 445

Ile Val Lys Val Ile Lys Arg Cys Asp Ile Ile Leu Val Met Glu Ile
 450 455 460

Lys Asp Ser Asn Asn Arg Ile Cys Pro Ile Leu Met Glu Lys Leu Asn
 465 470 475 480

Arg Asn Ser Arg Arg Gly Ile Thr Tyr Asn Tyr Val Ile Ser Ser Arg
 485 490 495

Leu Gly Arg Asn Thr Tyr Lys Glu Gln Tyr Ala Phe Leu Tyr Lys Glu
 500 505 510

Lys Leu Val Ser Val Lys Arg Ser Tyr His Tyr His Asp Tyr Gln Asp

ES 2 702 053 T3

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

<210> 200
 <211> 2586
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

10

<400> 200

ES 2 702 053 T3

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tctcctgct actctggctc 60
 ccagatacca cgggtctgaa gatcgagcc ttcaacatcc agacatttg ggagaccaag 120
 atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc 180
 ctgggccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc 240
 aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc 300
 tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctcgggt ggacagctac 360
 tactacgatg atggctgcga gccctgcagg aacgacacct tcaaccgaga gccattcatt 420
 gtcaggttct tctcccggtt cacagaggtc agggagtttg ccattgttcc cctgcatgcg 480
 gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa 540
 gagaaatggg gcttggagga cgtcatgttg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat 600
 gtgagaccct cccagtggtc atccatccgc ctgtggacaa gccccacctt ccagtggctg 660
 atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgtg 720
 gttgcaggga tgetgctccg aggcgcctgt gttcccgaact cggctcttcc ctttaacttc 780
 caggctgctt atggcctgag tgaccaactg gcccaagcca tcagtgaacca ctatccagtg 840
 gaggtgatgc tgaagatct ctccggagga ggtggctcag gtgggtggagg atctggagga 900
 ggtgggagtg gtggaggtgg ttctaccgggt ctgagccca aatcttctga caaaactcac 960
 acatgtccac cgtgccagc acctgaactc ctggggggac cgtcagctt cctcttcccc 1020
 ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg 1080
 gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag tcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1140
 cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1200
 gtcctcaccg tctcgcacca ggactggtg aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc 1260
 aaaaagccc tcccagccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1320
 gaaccacagg tgtacacct gcccccaccc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1380
 ctgacctgcc tggtaaagg cttctatccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1440
 gggcagccgg agaacaacta caagaccagc cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1500
 ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcagggtgc agcaggggaa cgtcttctca 1560
 tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacagc agaagagcct ctctctgtct 1620
 cgggtaaaag tcgacggtgc tagcagccat gtgaatgtga gcagccctag cgtgcaggat 1680
 atcatgggcc ctggagctcg cagacagggc aggtattgtc agggaaggcc tgagatgtgc 1740
 ttctgcccac cccctacccc actccctccc ctccggatct taacactggg cactcacaca 1800
 cccaccccat gctcctctcc aggctcagca gcaggtacgt acccaacctt gggctcgag 1860
 gccctgcccc cggggcccat gcagaccctc atcttttctg acatggaggc cactggcttg 1920
 ccttctccc agcccaaggt cacggagctg tgctgctgg ctgtccacag atgtgccctg 1980
 gagagcccc ccacctctca ggggccacct cccacagttc ctccaccacc gcgtgtggtg 2040
 gacaagctct cctgtgtgt ggctccgggg aaggcctgca gccctgcagc cagcgagatc 2100

ES 2 702 053 T3

```

acaggtctga gcacagctgt gctggcagcg catgggcgctc aatgttttga tgacaacctg      2160
gccaacctgc tctagcctt cctgcggcgc cagccacagc cctggtgcct ggtggcacac      2220
aatggtgacc gctacgactt ccccctgctc caagcagagc tggctatgct gggcctcacc      2280
agtgtcttgg atggtgcctt ctgtgtggat agcatcactg cgctgaaggc cctggagcga      2340
gcaagcagcc cctcagaaca cggcccaagg aagagctaca gcctaggcag catctacact      2400
cgctgtatg ggcagtcctt tccagactcg cacacggctg agggatgatg cctggccctg      2460
ctcagcatct gtcagtggag accacaggcc ctgctgcggt gggatgatgc tcacgccagg      2520
cctttcggca ccatcaggcc catgtatggg gtcacagcct ctgctaggac caaatgataa      2580
tctaga                                                                 2586

```

5 <210> 201
 <211> 853
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 201

```

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1                               5                               10                               15

Asp Thr Thr Gly Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly
                20                               25                               30

Glu Thr Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile
                35                               40                               45

Leu Ser Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His
 50                               55                               60

Leu Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
 65                               70                               75                               80

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr
                85                               90                               95

Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val
                100                               105                               110

Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Arg Asn Asp Thr
                115                               120                               125

Phe Asn Arg Glu Pro Phe Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu
 130                               135                               140

```

ES 2 702 053 T3

Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala
145 150 155 160

Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu
165 170 175

Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly
180 185 190

Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr
195 200 205

Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala
210 215 220

Thr Pro Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu
225 230 235 240

Leu Arg Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln
245 250 255

Ala Ala Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His
260 265 270

Tyr Pro Val Glu Val Met Leu Lys Asp Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr
290 295 300

Gly Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
305 310 315 320

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
325 330 335

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
340 345 350

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
355 360 365

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
370 375 380

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
385 390 395 400

ES 2 702 053 T3

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 405 410 415

 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 420 425 430

 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 435 440 445

 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 450 455 460

 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 465 470 475 480

 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 485 490 495

 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 500 505 510

 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 515 520 525

 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val Asp Gly Ala Ser Ser
 530 535 540

 His Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile Met Gly Pro Gly
 545 550 555 560

 Ala Arg Arg Gln Gly Arg Ile Val Gln Gly Arg Pro Glu Met Cys Phe
 565 570 575

 Cys Pro Pro Pro Thr Pro Leu Pro Pro Leu Arg Ile Leu Thr Leu Gly
 580 585 590

 Thr His Thr Pro Thr Pro Cys Ser Ser Pro Gly Ser Ala Ala Gly Thr
 595 600 605

 Tyr Pro Thr Met Gly Ser Gln Ala Leu Pro Pro Gly Pro Met Gln Thr
 610 615 620

 Leu Ile Phe Phe Asp Met Glu Ala Thr Gly Leu Pro Phe Ser Gln Pro
 625 630 635 640

 Lys Val Thr Glu Leu Cys Leu Leu Ala Val His Arg Cys Ala Leu Glu
 645 650 655

 Ser Pro Pro Thr Ser Gln Gly Pro Pro Pro Thr Val Pro Pro Pro Pro

ES 2 702 053 T3

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

<210> 202
 <211> 2583
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

10

<220>
 <221> base modificada
 <222> (2500)..(2500)
 <223> a, c, t, g, desconocida u otra

ES 2 702 053 T3

<400> 202

aagcttgcca ccatggaaac cccagcgcag cttctcttcc tccctgctact ctggctccca	60
gataccaccg gtatgggccc tggagctcgc agacagggca ggattgtgca ggaaggcct	120
gagatgtgct tctgccacc cctacccca ctccctcccc ttcggatctt aacctgggc	180
actcacacac ccaccccatg ctctctcca ggctcagcag caggtacgta cccaaccatg	240
ggctcgcagg ccctgcccc ggggccatg cagaccctca tctttttcga catggaggcc	300
actggcttgc ccttctcca gcccaaggtc acggagctgt gcctgctggc tgtccacaga	360
tgtgccctgg agagcccc cactctcag gggccacctc ccacagtcc tccaccaccg	420
cgtgtggtag acaagctctc cctgtgtgtg gctccgggga aggcctgcag ccctgcagcc	480
agcgagatca caggtctgag cacagctgtg ctggcagcgc atgggcgtca atgttttgat	540
gacaacctgg ccaacctgct cctagccttc ctgcccgcgc agccacagcc ctggtgcctg	600
gtggcacaca atggtgaccg ctacgacttc ccctgctcc aagcagagct ggctatgctg	660
ggcctcacca gtgctctgga tggtgccctc tgtgtggata gcatcactgc gctgaaggcc	720
ctggagcag caagcagccc ctcagaacac ggcccaagga agagctacag cctaggcagc	780
atctacactc gcctgtatgg gcagtcccct ccagactcgc acacggctga ggggtgatgtc	840
ctggccctgc tcagcatctg tcagtggaga ccacaggccc tgctgcgggtg ggtggatgct	900
cacgccaggc ctttcggcac catcaggccc atgtatgggg tcacagcctc tgctaggacc	960
aaagatctct ccggaggagg tggctcaggt ggtggaggat ctggaggagg tgggagtgg	1020
ggaggtggtt ctaccggtct cgagccaaa tcttctgaca aaactcacac atgtccaccg	1080
tgccagcac ctgaaactct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag	1140
gacaccctca tgatctccc gaccctgag gtcacatgcg tgggtgggga cgtgagccac	1200
gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag	1260
acaaagcgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcacctc	1320
ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctcaa caaagccctc	1380
ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agcccgcaga accacaggtg	1440
tacaccctgc ccccatccc ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgctg	1500
gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag	1560
aacaactaca agaccagcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc	1620
aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg	1680
catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ctctgtctcc gggtaaagtc	1740
gacggtgcta gcagccatgt gaatgtgagc agccctagcg tgcaggatat cctgaagatc	1800
gcagccttca acatccagac atttggggag accaagatgt ccaatgccac cctcgtcagc	1860
tacattgtgc agatcctgag ccgctatgac atcgcctggt tccaggaggt cagagacagc	1920

ES 2 702 053 T3

```

cacctgactg ccgtaggggaa gctgctggac aacctcaatc aggatgcacc agacacctat      1980
cactacgtgg tcagtgagcc actgggacgg aacagctata aggagcgcta cctgttcgtg      2040
tacaggcctg accaggtgtc tgcggtggac agctactact acgatgatgg ctgcgagccc      2100
tgcgggaacg acaccttcaa ccgagagcca gccattgtca ggttcttctc ccggttcaca      2160
gaggtcaggg agtttgccat tgttcccctg catgcggccc cgggggacgc agtagccgag      2220
atcgacgctc tctatgacgt ctacctggat gtccaagaga aatggggctc ggaggacgtc      2280
atggtgatgg gcgacttcaa tgcgggctgc agctatgtga gacctccca gtggtcatcc      2340
atccgcctgt ggacaagccc caccttcag tggctgatcc ccgacagcgc tgacaccaca      2400
gctacacca cgcactgtgc ctatgacagg atcgtggttg cagggatgct gctccgaggc      2460
gccgttgttc ccgactcggc tcttccctt aacttcagn ctgcctatgg cctgagtgc      2520
caactggccc aagccatcag tgaccactat ccagtggagg tgatgctgaa gtgataatct      2580
aga                                                                              2583

```

```

5  <210> 203
   <211> 853
   <212> PRT
   <213> Secuencia Artificial

10 <220>
   <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

15 <220>
   <221> MOD_RES
   <222> (830)..(830)
   <223> Cualquier aminoácido

   <400> 203

```

```

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1          5          10          15

Asp Thr Thr Gly Met Gly Pro Gly Ala Arg Arg Gln Gly Arg Ile Val
 20          25          30

Gln Gly Arg Pro Glu Met Cys Phe Cys Pro Pro Pro Thr Pro Leu Pro
 35          40          45

Pro Leu Arg Ile Leu Thr Leu Gly Thr His Thr Pro Thr Pro Cys Ser
 50          55          60

Ser Pro Gly Ser Ala Ala Gly Thr Tyr Pro Thr Met Gly Ser Gln Ala
 65          70          75          80

Leu Pro Pro Gly Pro Met Gln Thr Leu Ile Phe Phe Asp Met Glu Ala
 85          90          95

```

ES 2 702 053 T3

Thr Gly Leu Pro Phe Ser Gln Pro Lys Val Thr Glu Leu Cys Leu Leu
100 105 110

Ala Val His Arg Cys Ala Leu Glu Ser Pro Pro Thr Ser Gln Gly Pro
115 120 125

Pro Pro Thr Val Pro Pro Pro Pro Arg Val Val Asp Lys Leu Ser Leu
130 135 140

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

Gly Leu Ser Thr Ala Val Leu Ala Ala His Gly Arg Gln Cys Phe Asp
165 170 175

Asp Asn Leu Ala Asn Leu Leu Leu Ala Phe Leu Arg Arg Gln Pro Gln
180 185 190

Pro Trp Cys Leu Val Ala His Asn Gly Asp Arg Tyr Asp Phe Pro Leu
195 200 205

Leu Gln Ala Glu Leu Ala Met Leu Gly Leu Thr Ser Ala Leu Asp Gly
210 215 220

Ala Phe Cys Val Asp Ser Ile Thr Ala Leu Lys Ala Leu Glu Arg Ala
225 230 235 240

Ser Ser Pro Ser Glu His Gly Pro Arg Lys Ser Tyr Ser Leu Gly Ser
245 250 255

Ile Tyr Thr Arg Leu Tyr Gly Gln Ser Pro Pro Asp Ser His Thr Ala
260 265 270

Glu Gly Asp Val Leu Ala Leu Leu Ser Ile Cys Gln Trp Arg Pro Gln
275 280 285

Ala Leu Leu Arg Trp Val Asp Ala His Ala Arg Pro Phe Gly Thr Ile
290 295 300

Arg Pro Met Tyr Gly Val Thr Ala Ser Ala Arg Thr Lys Asp Leu Ser
305 310 315 320

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
325 330 335

Gly Gly Gly Ser Thr Gly Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
340 345 350

ES 2 702 053 T3

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
 355 360 365

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 370 375 380

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 385 390 395 400

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 405 410 415

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 420 425 430

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 435 440 445

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 450 455 460

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 465 470 475 480

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 485 490 495

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 500 505 510

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 515 520 525

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 530 535 540

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 545 550 555 560

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val
 565 570 575

Asp Gly Ala Ser Ser His Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp
 580 585 590

Ile Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys
 595 600 605

Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser Arg

ES 2 702 053 T3

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

ES 2 702 053 T3

<210> 204
 <211> 2190
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 204

10

```

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc      60
ccagatacca ccgtaagga atcccgggcc aagaaattcc agcggcagca tatggactca      120
gacagttccc ccagcagcag ctccacctac tgtaaccaa tgatgaggcg ccggaatatg      180
acacaggggc ggtgcaaacc agtgaacacc tttgtgcacg agcccctggt agatgtccag      240
aatgtctggt tccaggaaaa ggtcacctgc aagaacgggc agggcaactg ctacaagagc      300
aactccagca tgacatcac agactgccgc ctgacaaaac gctccaggta cccaactgt      360
gcataccgga ccagccogaa ggagagacac atcattgtgg cctgtgaagg gagcccatat      420
gtgccagtcc actttgatgc ttctgtggag gactctacag atctctccgg aggaggtggc      480
tcaggtggtg gaggatctgg aggagtgagg agtggtggag gtggttctac cggctctcgag      540
cccaaattct ctgacaaaac tcacacatgt ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg      600
ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctccggacc      660
cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac      720
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaca agccgcggga ggagcagtac      780
aacagcacgt accgtgtggt cagcgtctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc      840
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctccag ccccatcga gaaaaccate      900
tcaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgggat      960
gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc tgctgtgtca aaggcttcta tccagcgac      1020
atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac caogcctccc      1080
gtgctggact ccgaoggtc cttctctctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg      1140
tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac      1200
acgcagaaga gcctctctct gtctccgggt aaagtgcagc gtgctagcag ccatgtgaat      1260
gtgagcagcc ctagcgtgca ggatatacat ggcctggag ctgcagaca gggcaggatt      1320
gtgcagggaa ggctgagat gtgctctctc ccaccccta cccactccc tcccctcgg      1380
atcttaacac tgggactca cacaccacc ccatgctcct ctccaggctc agcagcaggt      1440
acgtaoccaa ccatgggctc gcaggccctg ccccggggc ccatgcagac cctcatctt      1500
ttcgacatgg aggcactgg cttgccctc tcccagcca aggtcacgga gctgtgctg      1560
ctggctgtcc acagatgtgc cctggagagc cccccacct ctcaggggc acctcccaca      1620
gttcctccac caccgctgt ggtagacaag ctctccctgt gtgtggctcc ggggaagcc      1680
tgcagocctg cagccagcga gatcacaggt ctgagcacag ctgtgctggc aggcgatgg      1740
    
```

ES 2 702 053 T3

cgtcaatggt ttgatgacaa cctggccaac ctgctcctag ccttcctgcg gcgccagcca 1800
 cagccctggt gcctggtggc acacaatggt gaccgctacg acttccccct gctccaagca 1860
 gagctggcta tgctgggcct caccagtgtct ctggatggtg ccttctgtgt ggatagcatc 1920
 actgcgctga aggccttggg gcgagcaagc agcccctcag aacacggccc aaggaagagc 1980
 tacagcctag gcagcatcta cactcgcttg tatgggcagt cccctccaga ctgcacacg 2040
 gctgaggggt atgtcctggc cctgctcagc atctgtcagt ggagaccaca ggccctgctg 2100
 cgggtgggtg atgctcacgc caggcctttc ggcaccatca ggcccatgta tggggtcaca 2160
 gcctctgcta ggaccaaagc ataactaga 2190

<210> 205

<211> 721

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 205

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

ES 2 702 053 T3

145					150						155				160
Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Thr	Gly	Leu	Glu	Pro
				165					170					175	
Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu
			180					185					190		
Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp
		195					200					205			
Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp
	210					215					220				
Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly
225					230					235					240
Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn
				245					250					255	
Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp
			260					265					270		
Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro
		275					280					285			
Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu
	290					295					300				
Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn
305					310					315					320
Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile
				325					330					335	
Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr
			340					345					350		
Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys
		355					360					365			
Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys
	370					375					380				
Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu
385					390					395					400
Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Val	Asp	Gly	Ala	Ser	Ser	His	Val	Asn	Val
				405					410					415	

ES 2 702 053 T3

Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile Met Gly Pro Gly Ala Arg Arg Gln
420 425 430

Gly Arg Ile Val Gln Gly Arg Pro Glu Met Cys Phe Cys Pro Pro Pro
435 440 445

Thr Pro Leu Pro Pro Leu Arg Ile Leu Thr Leu Gly Thr His Thr Pro
450 455 460

Thr Pro Cys Ser Ser Pro Gly Ser Ala Ala Gly Thr Tyr Pro Thr Met
465 470 475 480

Gly Ser Gln Ala Leu Pro Pro Gly Pro Met Gln Thr Leu Ile Phe Phe
485 490 495

Asp Met Glu Ala Thr Gly Leu Pro Phe Ser Gln Pro Lys Val Thr Glu
500 505 510

Leu Cys Leu Leu Ala Val His Arg Cys Ala Leu Glu Ser Pro Pro Thr
515 520 525

Ser Gln Gly Pro Pro Pro Thr Val Pro Pro Pro Arg Val Val Asp
530 535 540

Lys Leu Ser Leu Cys Val Ala Pro Gly Lys Ala Cys Ser Pro Ala Ala
545 550 555 560

Ser Glu Ile Thr Gly Leu Ser Thr Ala Val Leu Ala Ala His Gly Arg
565 570 575

Gln Cys Phe Asp Asp Asn Leu Ala Asn Leu Leu Leu Ala Phe Leu Arg
580 585 590

Arg Gln Pro Gln Pro Trp Cys Leu Val Ala His Asn Gly Asp Arg Tyr
595 600 605

Asp Phe Pro Leu Leu Gln Ala Glu Leu Ala Met Leu Gly Leu Thr Ser
610 615 620

Ala Leu Asp Gly Ala Phe Cys Val Asp Ser Ile Thr Ala Leu Lys Ala
625 630 635 640

Leu Glu Arg Ala Ser Ser Pro Ser Glu His Gly Pro Arg Lys Ser Tyr
645 650 655

Ser Leu Gly Ser Ile Tyr Thr Arg Leu Tyr Gly Gln Ser Pro Pro Asp
660 665 670

ES 2 702 053 T3

Ser His Thr Ala Glu Gly Asp Val Leu Ala Leu Leu Ser Ile Cys Gln
675 680 685

Trp Arg Pro Gln Ala Leu Leu Arg Trp Val Asp Ala His Ala Arg Pro
690 695 700

Phe Gly Thr Ile Arg Pro Met Tyr Gly Val Thr Ala Ser Ala Arg Thr
705 710 715 720

Lys

<210> 206
<211> 2589
5 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
10 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 206

```

gttaagcttg ccacatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc      60
ccagatacca ccggtatgag gatctgctcc ttcaacgtca ggtcctttgg ggaaagcaag      120
caggaagaca agaatgccat ggatgtcatt gtgaagggtca tcaaacgctg tgacatcata      180
ctcgtgatgg aatcaagga cagcaacaac aggatctgcc ccatactgat ggagaagctg      240
aacagaaatt caaggagagg cataacatac aactatgtga ttagctctcg gcttgggaaga      300
aacacatata aagaacaata tgcttttctc tacaaggaaa agctgggtgc tgtgaagagg      360
agttatcact accatgacta tcaggatgga gacgcagatg tgttttccag ggagcccttt      420
gtggtctggt tccaatctcc ccacactgct gtcaaagact tcgtgattat cccctgcac      480
accaccccag agacatccgt taaggagatc gatgagttgg ttgaggtcta cacggacgtg      540
aaacaccgct ggaaggcgga gaatttcatt ttcattgggtg acttcaatgc cggctgcagc      600
tacgtcccca agaaggcctg gaagaacatc cgcttgagga ctgaccccag gtttgtttgg      660
ctgatcgggg accaagagga caccacgggtg aagaagagca ccaactgtgc atatgacagg      720
attgtgctta gaggacaaga aatcgtcagt tctgttgttc ccaagtcaaa cagtgttttt      780
gacttccaga aagcttacia gctgactgaa gaggaggccc tggatgtcag cgaccacttt      840
ccagttgaat ttaaactaca gtcttcaagg gccttcacca acagcaaaaa atctgtcact      900
ctaaggaaga aaacaaagag caaacgctca gatctcgagc ccaaactctc tgacaaaact      960
cacacatgtc caccgtgccc agcacctgaa ctctggggg gaccgtcagt ctctctcttc     1020
ccccaaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccgacccc ctgaggtcac atgcgtggtg     1080
gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag     1140

```

ES 2 702 053 T3

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc 1200
 agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc 1260
 tccaacaaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaagccaa agggcagccc 1320
 cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggatg agctgaccaa gaaccaggtc 1380
 agcctgacct gcctggtcaa aggtttctat cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1440
 aatgggcagc oggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1500
 ttcttcctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc 1560
 tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctctctg 1620
 tctccgggta aagtcgacgg agctagcagc cccgtgaacg tgagcagccc cagcgtgcag 1680
 gatatcatgg gccctggagc tcgcagacag ggcaggattg tgcaggaag gcctgagatg 1740
 tgcttctgcc caccctctac cccactccct ccccttcgga tcttaacact gggcactcac 1800
 acaccaccc catgctcctc tccaggctca gcagcaggta cgtacccaac catgggctcg 1860
 caggccctgc ccccggggccc catgcagacc ctcatctttt tcgacatgga gggcactggc 1920
 ttgcccttct cccagcccaa ggtcacggag ctgtgcctgc tggctgtcca cagatgtgcc 1980
 ctggagagcc cccccacctc tcaggggcca cctcccacag ttcctccacc accgcgtgtg 2040
 gtagacaagc tctccctgtg tgtggctccg ggaaggcct gcagccctgc agccagcgag 2100
 atcacaggtc tgagcacagc tgtgctggca gcgcatgggc gtcaatgttt tgatgacaac 2160
 ctggccaacc tgctcctagc cttcctgctg cgcagccac agccctggtg cctggtggca 2220
 cacaatggtg accgctacga cttccccctg ctccaagcag agctggctat gctgggcctc 2280
 accagtgtc tggatggtgc cttctgtgtg gatagcatca ctgcgctgaa gggcctggag 2340
 cgagcaagca gcccctcaga acacggccca aggaagagct acagcctagg cagcatctac 2400
 actcgctgt atgggcagtc ccctccagac tcgcacacgg ctgagggtga tgtcctggcc 2460
 ctgctcagca tctgtcagtg gagaccacag gcctgctgc ggtgggtgga tgcctcagcc 2520
 aggcctttcg gcaccatcag gcccatgtat ggggtcacag cctctgctag gaccaaata 2580
 taatctaga 2589

<210> 207
 <211> 854
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 207

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
 1 5 10 15

ES 2 702 053 T3

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

ES 2 702 053 T3

275	280	285																		
Asn	Ser	Lys	Lys	Ser	Val	Thr	Leu	Arg	Lys	Lys	Thr	Lys	Ser	Lys	Arg					
290						295					300									
Ser	Asp	Leu	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro					
305					310					315					320					
Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro					
				325					330					335						
Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr					
			340					345					350							
Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn					
		355					360					365								
Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg					
	370					375					380									
Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val					
385					390					395					400					
Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser					
				405					410					415						
Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys					
			420					425					430							
Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp					
		435					440					445								
Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe					
	450					455					460									
Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu					
465					470					475					480					
Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe					
				485					490					495						
Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly					
			500					505					510							
Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr					
		515					520					525								
Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Val	Asp	Gly	Ala	Ser					
	530					535					540									

ES 2 702 053 T3

Ser Pro Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile Met Gly Pro
545 550 555 560

Gly Ala Arg Arg Gln Gly Arg Ile Val Gln Gly Arg Pro Glu Met Cys
565 570 575

Phe Cys Pro Pro Pro Thr Pro Leu Pro Pro Leu Arg Ile Leu Thr Leu
580 585 590

Gly Thr His Thr Pro Thr Pro Cys Ser Ser Pro Gly Ser Ala Ala Gly
595 600 605

Thr Tyr Pro Thr Met Gly Ser Gln Ala Leu Pro Pro Gly Pro Met Gln
610 615 620

Thr Leu Ile Phe Phe Asp Met Glu Ala Thr Gly Leu Pro Phe Ser Gln
625 630 635 640

Pro Lys Val Thr Glu Leu Cys Leu Leu Ala Val His Arg Cys Ala Leu
645 650 655

Glu Ser Pro Pro Thr Ser Gln Gly Pro Pro Pro Thr Val Pro Pro Pro
660 665 670

Pro Arg Val Val Asp Lys Leu Ser Leu Cys Val Ala Pro Gly Lys Ala
675 680 685

Cys Ser Pro Ala Ala Ser Glu Ile Thr Gly Leu Ser Thr Ala Val Leu
690 695 700

Ala Ala His Gly Arg Gln Cys Phe Asp Asp Asn Leu Ala Asn Leu Leu
705 710 715 720

Leu Ala Phe Leu Arg Arg Gln Pro Gln Pro Trp Cys Leu Val Ala His
725 730 735

Asn Gly Asp Arg Tyr Asp Phe Pro Leu Leu Gln Ala Glu Leu Ala Met
740 745 750

Leu Gly Leu Thr Ser Ala Leu Asp Gly Ala Phe Cys Val Asp Ser Ile
755 760 765

Thr Ala Leu Lys Ala Leu Glu Arg Ala Ser Ser Pro Ser Glu His Gly
770 775 780

Pro Arg Lys Ser Tyr Ser Leu Gly Ser Ile Tyr Thr Arg Leu Tyr Gly
785 790 795 800

ES 2 702 053 T3

Gln Ser Pro Pro Asp Ser His Thr Ala Glu Gly Asp Val Leu Ala Leu
 805 810 815

Leu Ser Ile Cys Gln Trp Arg Pro Gln Ala Leu Leu Arg Trp Val Asp
 820 825 830

Ala His Ala Arg Pro Phe Gly Thr Ile Arg Pro Met Tyr Gly Val Thr
 835 840 845

Ala Ser Ala Arg Thr Lys
 850

5 <210> 208
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(25)
 <223> Esta secuencia puede abarcar de 0 a 5 unidades de repetición "GGGGS"
 <400> 208

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

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 20 25

20 <210> 209
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

25 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

<400> 209

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

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 20 25

35 <210> 210
 <211> 50
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

40 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

ES 2 702 053 T3

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(50)
 <223> Esta secuencia puede abarcar de 1 a 10 unidades de repetición "GGGGS"

5

<400> 210

```

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

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

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

  Gly Ser
  50
  
```

10 <210> 211
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético
 <400> 211

```

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

20 <210> 212
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

25 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético
 30 <400> 212

```

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

  Gly Gly Gly Ser
  20
  
```

35 <210> 213
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

40 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético
 <400> 213

ES 2 702 053 T3

Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

5 <210> 214
<211> 51
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

10 <220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(51)
<223> Esta región puede abarcar de 1 a 10 unidades de repetición "GGGS"

15 <400> 214

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

20 <210> 215
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

25 <220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

<400> 215

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

30 <210> 216
<211> 21
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

35 <220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

40 <400> 216

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

ES 2 702 053 T3

5 <210> 217
<211> 31
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

10 <220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(31)
<223> Esta región puede abarcar de 1 a 6 unidades de repetición "GGGGS"

15 <400> 217

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	

20 <210> 218
<211> 25
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

25 <220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

30 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(25)
<223> Esta secuencia puede abarcar de 3 a 5 unidades de repetición "GGGGS"

<400> 218

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

Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
			20					25

35 <210> 219
<211> 25
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

40 <220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

45 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(25)
<223> Esta secuencia puede abarcar de 1 a 5 unidades de repetición "GGGGS"

<400> 219

ES 2 702 053 T3

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

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 20 25

5 <210> 220
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(18)
 <223> Esta secuencia puede abarcar de 1 a 12 nucleótidos de repetición "t"

<400> 220
 tttttttt tttttttt 18

20 <210> 221
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

25 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético
 <400> 221

Gly Gly Gly Gly Gly
 1 5

30 <210> 222
 <211> 1177
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

35 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético
 <220>
 <221> CDS

40 <222> (16)..(1164)
 <400> 222

45 gtttaagcttg ccacc atg ggt ctg gag aag tcc ctc att ctg ttt cca ttg 51
 Met Gly Leu Glu Lys Ser Leu Ile Leu Phe Pro Leu
 1 5 10

ES 2 702 053 T3

ttt ttc ctg ctg ctt gga tgg gtc cag cct tcc ccg ggc agg gaa tct	99
Phe Phe Leu Leu Leu Gly Trp Val Gln Pro Ser Pro Gly Arg Glu Ser	
15 20 25	
gca gca cag aag ttt cag cgg cag cac atg gat cca gat ggt tcc tcc	147
Ala Ala Gln Lys Phe Gln Arg Gln His Met Asp Pro Asp Gly Ser Ser	
30 35 40	
atc aac agc ccc acc tac tgc aac caa atg atg aaa cgc cgg gat atg	195
Ile Asn Ser Pro Thr Tyr Cys Asn Gln Met Met Lys Arg Arg Asp Met	
45 50 55 60	
aca aat ggg tca tgc aag ccc gtg aac acc ttc gtg cat gag ccc ttg	243
Thr Asn Gly Ser Cys Lys Pro Val Asn Thr Phe Val His Glu Pro Leu	
65 70 75	
gca gat gtc cag gcc gtc tgc tcc cag gaa aat gtc acc tgc aag aac	291
Ala Asp Val Gln Ala Val Cys Ser Gln Glu Asn Val Thr Cys Lys Asn	
80 85 90	
agg aag agc aac tgc tac aag agc agc tct gcc ctg cac atc act gac	339
Arg Lys Ser Asn Cys Tyr Lys Ser Ser Ser Ala Leu His Ile Thr Asp	
95 100 105	
tgc cac ctg aag ggc aac tcc aag tat ccc aac tgt gac tac aag acc	387
Cys His Leu Lys Gly Asn Ser Lys Tyr Pro Asn Cys Asp Tyr Lys Thr	
110 115 120	
act caa tac cag aag cac atc att gtg gcc tgt gaa ggg aac ccc tac	435
Thr Gln Tyr Gln Lys His Ile Ile Val Ala Cys Glu Gly Asn Pro Tyr	
125 130 135 140	
gta cca gtc cac ttt gat gct act gtg ctc gag ccc aga ggt ctc aca	483
Val Pro Val His Phe Asp Ala Thr Val Leu Glu Pro Arg Gly Leu Thr	
145 150 155	
atc aag ccc tct cct cca tgc aaa tgc cca gca cct aac ctc ttg ggt	531
Ile Lys Pro Ser Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly	
160 165 170	
gga tca tcc gtc ttc atc ttc cct cca aag atc aag gat gta ctc atg	579
Gly Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met	
175 180 185	
atc tcc ctg agc ccc atg gtc aca tgt gtg gtg gtg gat gtg agc gag	627
Ile Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu	
190 195 200	
gat gac cca gac gtc cag atc agc tgg ttt gtg aac aac gtg gaa gta	675
Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val	
205 210 215 220	
cac aca gct cag aca caa acc cat aga gag gat tac aac agt act ctc	723
His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu	
225 230 235	
cgg gtg gtc agt gcc ctc ccc atc cag cac cag gac tgg atg agt ggc	771
Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly	
240 245 250	
aag gag ttc aaa tgc tcg gtc aac aac aaa gac ctc cca gcg tcc atc	819
Lys Glu Phe Lys Cys Ser Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Ser Ile	
255 260 265	
gag aga acc atc tca aaa ccc aga ggg cca gta aga gct cca cag gta	867

ES 2 702 053 T3

Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Arg Gly Pro Val Arg Ala Pro Gln Val
 270 275 280

tat gtc ttg cct cca cca gca gaa gag atg act aag aaa gag ttc agt 915
 Tyr Val Leu Pro Pro Pro Ala Glu Glu Met Thr Lys Lys Glu Phe Ser
 285 290 295 300

ctg acc tgc atg atc aca ggc ttc tta cct gcc gaa att gct gtg gac 963
 Leu Thr Cys Met Ile Thr Gly Phe Leu Pro Ala Glu Ile Ala Val Asp
 305 310 315

tgg acc agc aat ggg cgt aca gag caa aac tac aag aac acc gca aca 1011
 Trp Thr Ser Asn Gly Arg Thr Glu Gln Asn Tyr Lys Asn Thr Ala Thr
 320 325 330

gtc ctg gac tct gat ggt tct tac ttc atg tac agc aag ctc aga gta 1059
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val
 335 340 345

caa aag agc act tgg gaa aga gga agt ctt ttc gcc tgc tca gtg gtc 1107
 Gln Lys Ser Thr Trp Glu Arg Gly Ser Leu Phe Ala Cys Ser Val Val
 350 355 360

cac gag ggt ctg cac aat cac ctt acg act aag agc ttc tct cgg act 1155
 His Glu Gly Leu His Asn His Leu Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr
 365 370 375 380

ccg ggt aaa tgataatcta gaa 1177
 Pro Gly Lys

<210> 223

<211> 383

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 223

Met Gly Leu Glu Lys Ser Leu Ile Leu Phe Pro Leu Phe Phe Leu Leu
 1 5 10 15

Leu Gly Trp Val Gln Pro Ser Pro Gly Arg Glu Ser Ala Ala Gln Lys
 20 25 30

Phe Gln Arg Gln His Met Asp Pro Asp Gly Ser Ser Ile Asn Ser Pro
 35 40 45

Thr Tyr Cys Asn Gln Met Met Lys Arg Arg Asp Met Thr Asn Gly Ser
 50 55 60

Cys Lys Pro Val Asn Thr Phe Val His Glu Pro Leu Ala Asp Val Gln
 65 70 75 80

Ala Val Cys Ser Gln Glu Asn Val Thr Cys Lys Asn Arg Lys Ser Asn
 85 90 95

ES 2 702 053 T3

Cys Tyr Lys Ser Ser Ser Ala Leu His Ile Thr Asp Cys His Leu Lys
100 105 110

Gly Asn Ser Lys Tyr Pro Asn Cys Asp Tyr Lys Thr Thr Gln Tyr Gln
115 120 125

Lys His Ile Ile Val Ala Cys Glu Gly Asn Pro Tyr Val Pro Val His
130 135 140

Phe Asp Ala Thr Val Leu Glu Pro Arg Gly Leu Thr Ile Lys Pro Ser
145 150 155 160

Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val
165 170 175

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

Pro Met Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp
195 200 205

Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln
210 215 220

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

Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys
245 250 255

Cys Ser Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Ser Ile Glu Arg Thr Ile
260 265 270

Ser Lys Pro Arg Gly Pro Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro
275 280 285

Pro Pro Ala Glu Glu Met Thr Lys Lys Glu Phe Ser Leu Thr Cys Met
290 295 300

Ile Thr Gly Phe Leu Pro Ala Glu Ile Ala Val Asp Trp Thr Ser Asn
305 310 315 320

Gly Arg Thr Glu Gln Asn Tyr Lys Asn Thr Ala Thr Val Leu Asp Ser
325 330 335

Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Gln Lys Ser Thr
340 345 350

ES 2 702 053 T3

Trp Glu Arg Gly Ser Leu Phe Ala Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu
355 360 365

His Asn His Leu Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
370 375 380

REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido que comprende una RNasa, una DNasa y un dominio Fc variante, en el que la RNasa se acopla operativamente, opcionalmente con un enlazador, al dominio Fc variante, y en el que la DNasa se acopla operativamente, opcionalmente con un enlazador, al dominio Fc variante, en el que el dominio Fc variante es un dominio Fc de IgG1 humana variante que comprende una sustitución de aminoácidos que disminuye la unión, en comparación con el tipo natural, a un receptor Fcγ o a una proteína complemento o los dos, en el que el polipéptido tiene una función efectora reducida opcionalmente seleccionada del grupo que consiste en opsonización, fagocitosis, citotoxicidad dependiente del complemento y citotoxicidad celular dependiente de un anticuerpo.
2. El polipéptido de la reivindicación 1, en el que:
- (a) la RNasa es una RNasa humana, tal como una RNasa 1 pancreática humana; y/o
 - (b) la DNasa se selecciona del grupo que consiste en una DNasa humana de Tipo 1, una DNasa 1L3 humana o TREX1 humana; y/o
 - (c) el dominio Fc comprende un dominio bisagra, un dominio CH2 y un dominio CH3; y/o
 - (d) una secuencia líder, tal como el péptido VK3LP humano, se acopla al extremo N-terminal de la RNasa o al extremo N-terminal de la DNasa.
3. El polipéptido de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que:
- (a) el dominio Fc comprende un dominio bisagra modificado que comprende al menos una sustitución, opcionalmente en el que el dominio bisagra modificado comprende una mutación en una o más de tres cisteínas bisagra, tales como SCC o SSS; y/o
 - (b) en el que el dominio Fc comprende un dominio CH2 modificado que comprende al menos una sustitución, opcionalmente en el que la sustitución se selecciona del grupo que consiste en P238S, P331S, N297S o una combinación de los mismos.
4. El polipéptido de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que
- (a) la RNasa comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 149 opcionalmente sin su secuencia líder, o comprende 100 o más aminoácidos contiguos de la SEQ ID NO: 149; y/o
 - (b) en el que la DNasa comprende una DNasa humana, opcionalmente DNasa 1, opcionalmente que comprende una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:139, SEQ ID NO:143 o SEQ ID NO:142 o que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90 % idéntica a la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:139, SEQ ID NO:143 o SEQ ID NO:142; y/o
 - (c) el dominio Fc comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 % o 98 % idéntica a la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 145, que comprende opcionalmente un dominio bisagra modificado que comprende al menos una sustitución, opcionalmente en el que el dominio bisagra modificado comprende una mutación en una o más de tres cisteínas, tales como SCC o SSS; y/o comprende opcionalmente una o más mutaciones de Fc seleccionadas entre P238S, P331S, K322S y N279S.
5. El polipéptido de la reivindicación 1, en el que:
- el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 % o 98 % idéntica a la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 153, opcionalmente sin su secuencia líder;
- opcionalmente en el que el dominio Fc comprende un dominio bisagra modificado que comprende al menos una sustitución, opcionalmente en el que el dominio bisagra modificado comprende una mutación en una o más de tres cisteínas de bisagra, tales como SCC o SSS; y/o un dominio CH2 modificado que comprende al menos una sustitución seleccionada del grupo que consiste en P238S, P331S, N297S o una combinación de los mismos.
6. El polipéptido de cualquier reivindicación precedente, en el que:
- la RNasa se acopla operativamente al dominio Fc por un dominio enlazador, opcionalmente en el que el dominio enlazador es un enlazador polipeptídico, tal como un enlazador gly-ser; y/o
- en el que la RNasa se acopla operativamente al extremo N-terminal del dominio Fc, opcionalmente con un enlazador; y/o en el que la RNasa se acopla operativamente al extremo C-terminal del dominio Fc, opcionalmente con un enlazador; y/o en el que el polipéptido comprende una secuencia líder peptídica VK3LP humana acoplada al extremo N-terminal de la RNasa.

7. El polipéptido de cualquier reivindicación precedente, en el que:

la DNasa se acopla operativamente al dominio Fc por un segundo dominio enlazador, opcionalmente en el que el segundo dominio enlazador es un enlazador polipeptídico, tal como un péptido NLG; y/o

5 en el que la DNasa se acopla operativamente al extremo N-terminal del dominio Fc, opcionalmente con un enlazador; y/o

en el que la DNasa se acopla operativamente al extremo C-terminal del dominio Fc, opcionalmente con un enlazador; y/o

10 en el que el polipéptido comprende una secuencia líder peptídica VK3LP humana acoplada al extremo N-terminal de la DNasa.

8. Una composición que comprende el polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones precedentes y un portador farmacéuticamente aceptable.

15 9. Una molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

10. Un vector de expresión recombinante que comprende una molécula de ácido nucleico según la reivindicación 9.

20 11. Una célula huésped transformada con el vector de expresión recombinante según la reivindicación 10.

12. Un método de fabricación del polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende: proporcionar una célula huésped que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica el polipéptido; y mantener la célula huésped bajo condiciones en las que se expresa el polipéptido.

25 13. Un polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en un método para tratar o prevenir una afección asociada con una respuesta inmunitaria anormal;

opcionalmente en el que la afección es una enfermedad autoinmunitaria, opcionalmente lupus eritematoso sistémico (LES), u opcionalmente seleccionada del grupo que consiste en diabetes mellitus dependiente de insulina, esclerosis múltiple, encefalomiелitis autoinmune experimental, artritis reumatoide, artritis autoinmune experimental, miastenia gravis, tiroiditis, una forma experimental de uveorretinitis, tiroiditis de Hashimoto, mixedema primario, tirotoxicosis, anemia perniciosa, gastritis atrófica autoinmune, enfermedad de Addison, menopausia prematura, infertilidad masculina, diabetes juvenil, síndrome de Goodpasture, pénfigo vulgar, penfigoide, oftalmía simpática, uveítis facogénica, anemia hemolítica autoinmune, leucopenia idiopática, cirrosis biliar primaria, hepatitis Hbs-ve crónica activa, cirrosis criptogénica, colitis ulcerosa, síndrome de Sjogren, esclerodermia, granulomatosis de Wegener, polimiositis, dermatomiositis, LE discoide, lupus eritematoso sistémico (LES), y enfermedad del tejido conectivo.

30 14. Un polipéptido dimérico que comprende un polipéptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, opcionalmente un homodímero.

40 15. Una composición que comprende el polipéptido dimérico de la reivindicación 14 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Figura 1

Secuencia de aminoácidos y nucleótidos predicha codificada por el gen de fusión MRIB1-NL-mIgG2a-TM:

```

                                HindIII  NcoI
                                ~~~~~~  ~~~~~~
                                MetGly LeuGluLys SerLeuIleLeu PheProLeu PhePheLeu
                                ~~~~~~
1  GTTAAGCTTG CCACCATGGG TCTGGAGAAG TCCCTCATTC TGTTTCCATT GTTTTTCCTG
   CAATTCTGAAC GGTGGTACCC AGACCTCTTC AGGGAGTAAG ACAAAGGTAA CAAAAGGAC
                                SmaI
                                ~~~~~~
                                XmaI
                                ~~~~~~
                                AvaI          PstI
                                ~~~~~~          ~~~~~~
   LeuLeuGlyTrp ValGlnPro SerProGly ArgGluSerAla AlaGlnLys PheGlnArg
   ~~~~~~
61  CTGCTTGGAT GGGTCCAGCC TTCCCCGGGC AGGGAATCTG CAGCACAGAA GTTTCAGCGG
   GACGAACCTA CCCAGGTCGG AAGGGGCCCC TCCCTTAGAC GTCGTGTCTT CAAAGTCGCC
                                BamHI
                                ~~~~~~
   GlnHisMetAsp ProAspGly SerSerIle AsnSerProThr TyrCysAsn GlnMetMet
   ~~~~~~
121 CAGCACATGG ATCCAGATGG TTCCTCCATC AACAGCCCCA CCTACTGCAA CCAAATGATG
   GTCGTGTACC TAGGTCTACC AAGGAGGTAG TTGTCCGGGT GGATGACGTT GGTTTACTAC
   ~~~~~~
   LysArgArgAsp MetThrAsn GlySerCys LysProValAsn ThrPheVal HisGluPro
   ~~~~~~
181 AAACGCCGGG ATATGACAAA TGGGTCATGC AAGCCCGTGA ACACCTTCGT GCATGAGCCC
   TTTGCGGCC TATACTGTTT ACCCAGTACG TTCGGGCACT TGTGGAAGCA CGTACTCGGG
   ~~~~~~
   LeuAlaAspVal GlnAlaVal CysSerGln GluAsnValThr CysLysAsn ArgLysSer
   ~~~~~~
241 TTGGCAGATG TCCAGGCCGT CTGCTCCCAG GAAAATGTCA CCTGCAAGAA CAGGAAGAGC
   AACCGTCTAC AGGTCCGGCA GACGAGGGTC CTTTTACAGT GGACGTCTT GTCCTTCTCG
   ~~~~~~
   AsnCysTyrLys SerSerSer AlaLeuHis IleThrAspCys HisLeuLys GlyAsnSer
   ~~~~~~
301 AACTGCTACA AGAGCAGCTC TGCCCTGCAC ATCACTGACT GCCACCTGAA GGGCAACTCC
   TTGACGATGT TCTCGTCGAG ACGGGACGTG TAGTGACTGA CGGTGGACTT CCCGTTGAGG
   ~~~~~~
   LysTyrProAsn CysAspTyr LysThrThr GlnTyrGlnLys HisIleIle ValAlaCys
   ~~~~~~
361 AAGTATCCCA ACTGTGACTA CAAGACCACT CAATACCAGA AGCACATCAT TGTGGCCTGT
   TTCATAGGGT TGACACTGAT GTTCTGGTGA GTTATGGTCT TCGTGTAGTA ACACCGGACA
   ~~~~~~
                                XhoI
                                ~~~~~~

```

```

                                     AvaI
                                     ~~~~~
~~~~~
GluGlyAsnPro TyrValPro ValHisPhe AspAlaThrVal LeuGluPro ArgGlyLeu
~~~~~
421 GAAGGGAACC CCTACGTACC AGTCCACTTT GATGCTACTG TGCTCGAGCC CAGAGGTCTC
CTCCCTTGG GGATGCATGG TCAGGTGAAA CTACGATGAC ACGAGCTCGG GTCTCCAGAG
      ~~~~~
ThrIleLysPro SerProPro CysLysCys ProAlaProAsn LeuLeuGly GlySerSer
~~~~~
481 ACAATCAAGC CCTCTCCTCC ATGCAAATGC CCAGCACCTA ACCTCTTGGG TGGATCATCC
TGTTAGTTCG GGAGAGGAGG TACGTTTACG GGTCGTGGAT TGGAGAACCC ACCTAGTAGG
      ~~~~~
                                     NcoI
                                     ~~~~~
~~~~~
ValPheIlePhe ProProLys IleLysAsp ValLeuMetIle SerLeuSer ProMetVal
~~~~~
541 GTCTTCATCT TCCCTCCAAA GATCAAGGAT GTA CTACTCATGA TCTCCCTGAG CCCCATGGTC
CAGAAGTAGA AGGGAGGTTT CTAGTTCCTA CATGAGTACT AGAGGGACTC GGGGTACCAG
      ~~~~~
~~~~~
ThrCysValVal ValAspVal SerGluAsp AspProAspVal GlnIleSer TrpPheVal
~~~~~
601 ACATGTGTGG TGGTGGATGT GAGCGAGGAT GACCCAGACG TCCAGATCAG CTGGTTTGTG
TGTACACACC ACCACCTACA CTCGCTCCTA CTGGGTCTGC AGGTCTAGTC GACCAAACAC
      ~~~~~
~~~~~
AsnAsnValGlu ValHisThr AlaGlnThr GlnThrHisArg GluAspTyr AsnSerThr
~~~~~
661 AACAACGTGG AAGTACACAC AGCTCAGACA CAAACCCATA GAGAGGATTA CAACAGTACT
TTGTTGCACC TTCATGTGTG TCGAGTCTGT GTTTGGGTAT CTCTCCTAAT GTTGTTCATGA
      ~~~~~
~~~~~
LeuArgValVal SerAlaLeu ProIleGln HisGlnAspTrp MetSerGly LysGluPhe
~~~~~
721 CTCCGGGTGG TCAGTGCCCT CCCCATCCAG CACCAGGACT GGATGAGTGG CAAGGAGTTC
GAGGCCACC AGTCACGGGA GGGGTAGGTC GTGGTCCTGA CCTACTCACC GTTCCTCAAG
      ~~~~~
~~~~~
LysCysSerVal AsnAsnLys AspLeuPro AlaSerIleGlu ArgThrIle SerLysPro
~~~~~

```

781 AAATGCTCGG TCAACAACAA AGACCTCCCA GCGTCCATCG AGAGAACCAT CTCAAACCC
 TTTACGAGCC AGTTGTTGTT TCTGGAGGGT CGCAGGTAGC TCTCTTGGTA GAGTTTTGGG

SacI

ArgGlyProVal ArgAlaPro GlnValTyr ValLeuProPro ProAlaGlu GluMetThr

841 AGAGGGCCAG TAAGAGCTCC ACAGGTATAT GTCTTGCCTC CACCAGCAGA AGAGATGACT
 TCTCCCGGTC ATTCTCGAGG TGTCCATATA CAGAACGGAG GTGGTCGTCT TCTCTACTGA

LysLysGluPhe SerLeuThr CysMetIle ThrGlyPheLeu ProAlaGlu IleAlaVal

901 AAGAAAGAGT TCAGTCTGAC CTGCATGATC ACAGGCTTCT TACCTGCCGA AATTGCTGTG
 TTCTTTCTCA AGTCAGACTG GACGTACTAG TGTCCGAAGA ATGGACGGCT TTAACGACAC

AspTrpThrSer AsnGlyArg ThrGluGln AsnTyrLysAsn ThrAlaThr ValLeuAsp

961 GACTGGACCA GCAATGGGCG TACAGAGCAA AACTACAAGA ACACCGCAAC AGTCCTGGAC
 CTGACCTGGT CGTTACCCGC ATGTCTCGTT TTGATGTTCT TGTGGCGTTG TCAGGACCTG
 SerAspGlySer TyrPheMet TyrSerLys LeuArgValGln LysSerThr TrpGluArg

1021 TCTGATGGTT CTTACTTCAT GTACAGCAAG CTCAGAGTAC AAAAGAGCAC TTGGGAAAGA
 AGACTACCAA GAATGAAGTA CATGTCGTTT GAGTCTCATG TTTTCTCGTG AACCCTTTCT

BssSI

GlySerLeuPhe AlaCysSer ValValHis GluGlyLeuHis AsnHisLeu ThrThrLys

1081 GGAAGTCTTT TCGCCTGCTC AGTGGTCCAC GAGGGTCTGC ACAATCACCT TACGACTAAG
 CCTTCAGAAA AGCGGACGAG TCACCAGGTG CTCCCAGACG TGTTAGTGGA ATGCTGATTC

XbaI

SerPheSerArg ThrProGly Lys*****

1141 AGCTTCTCTC GGACTCCGGG TAAATGATAA TCTAGAA
 TCGAAGAGAG CCTGAGGCC ATTTACTATT AGATCTT

Genes de fusión que expresan RNasa y DNasa Ig representativos

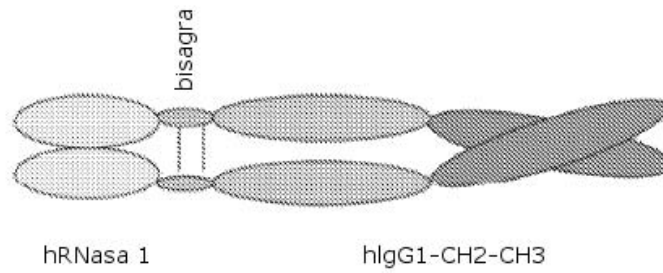
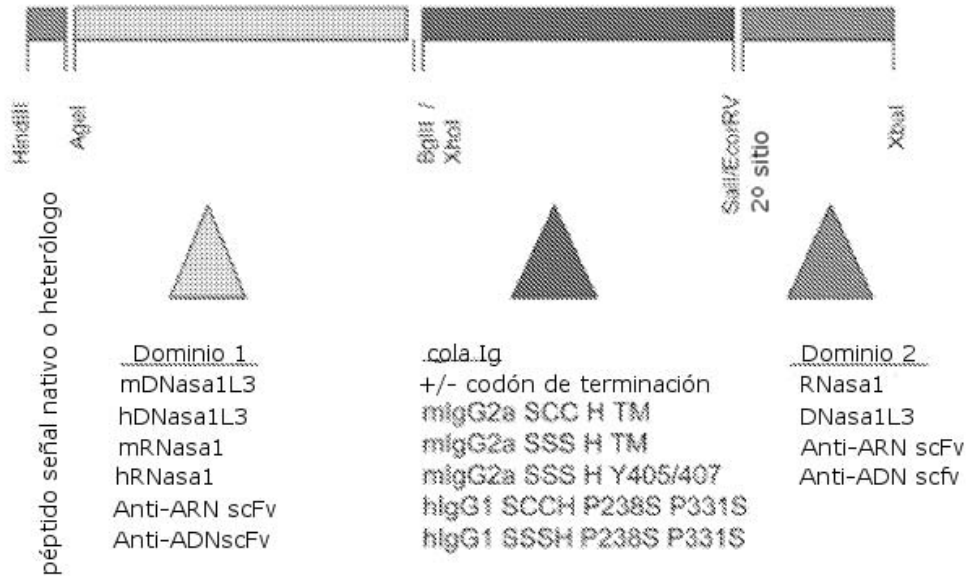


Figura 2

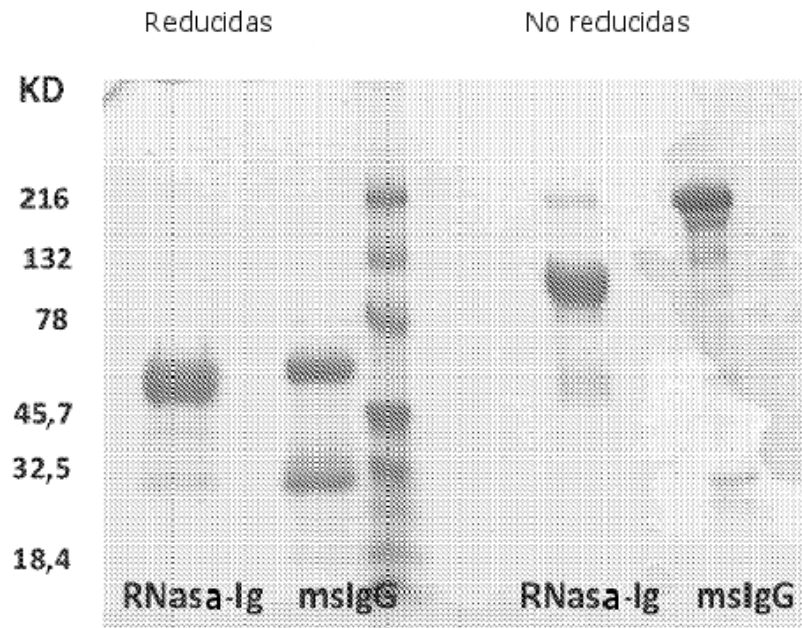


Figura 3

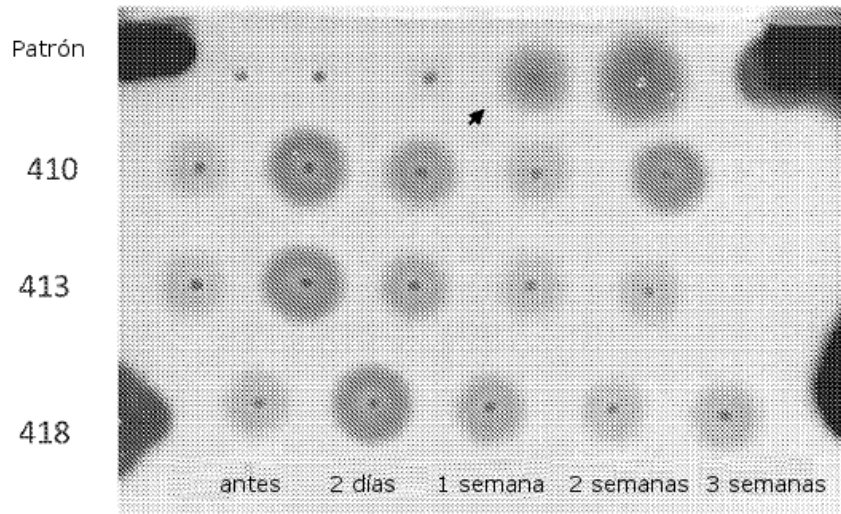


Figura 4

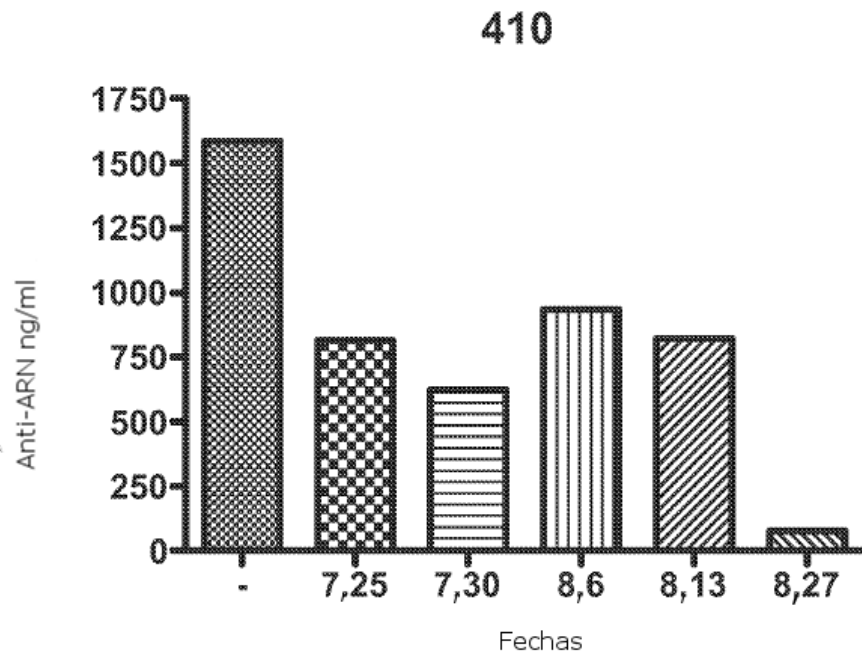


Figura 5

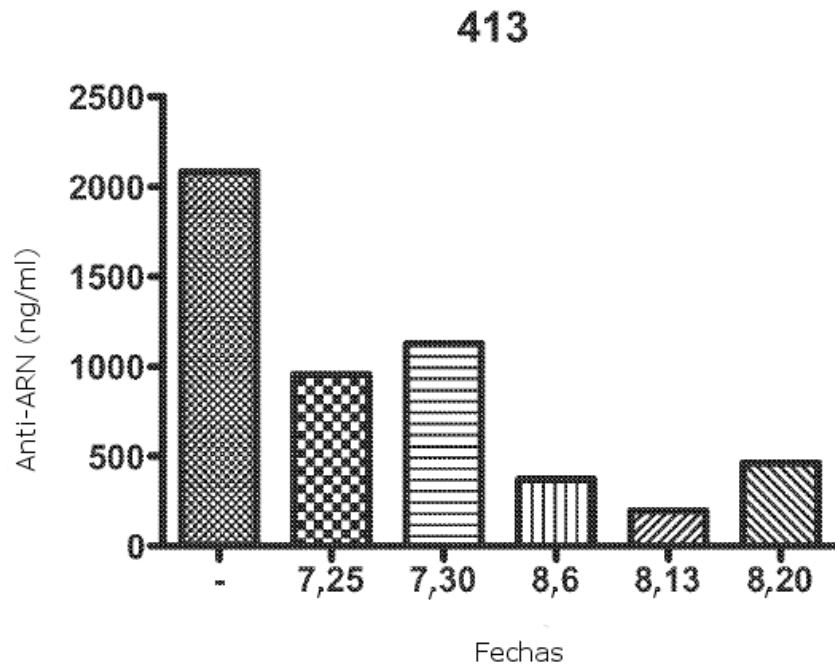


Figura 6

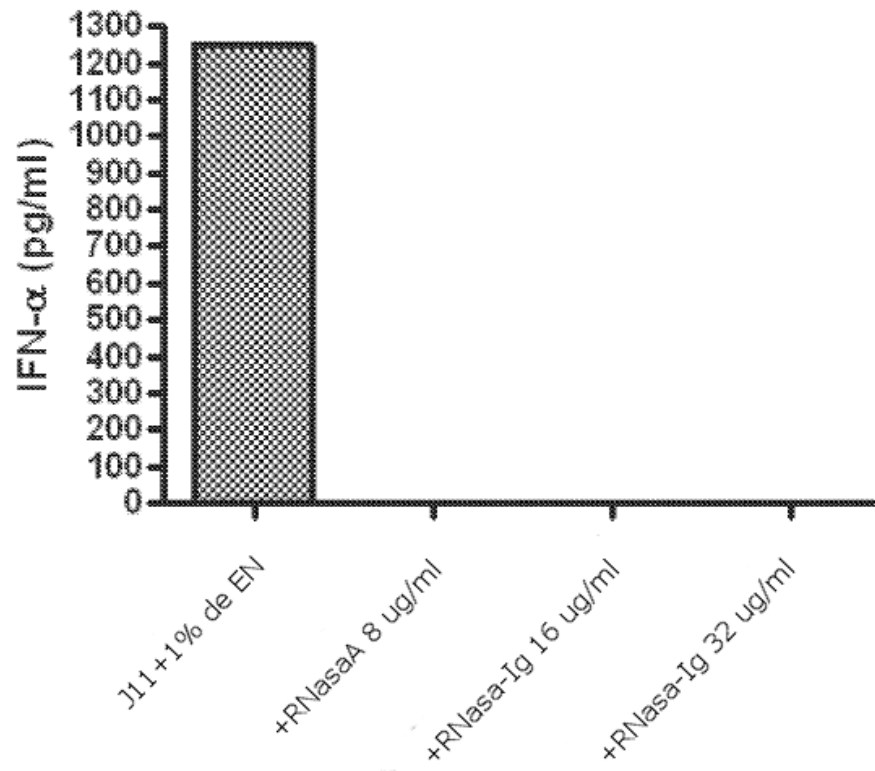


Figura 7

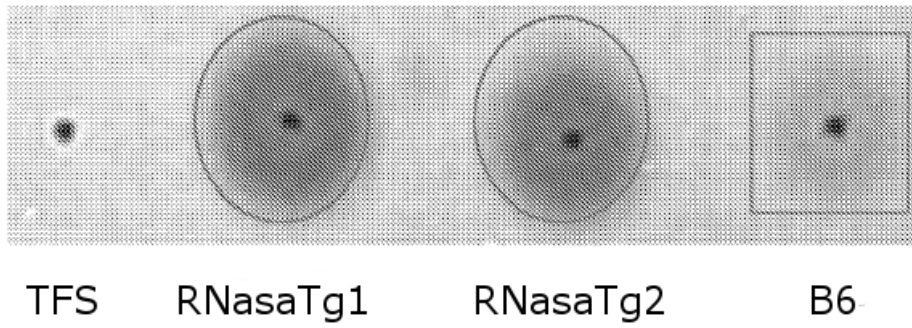


Figura 8

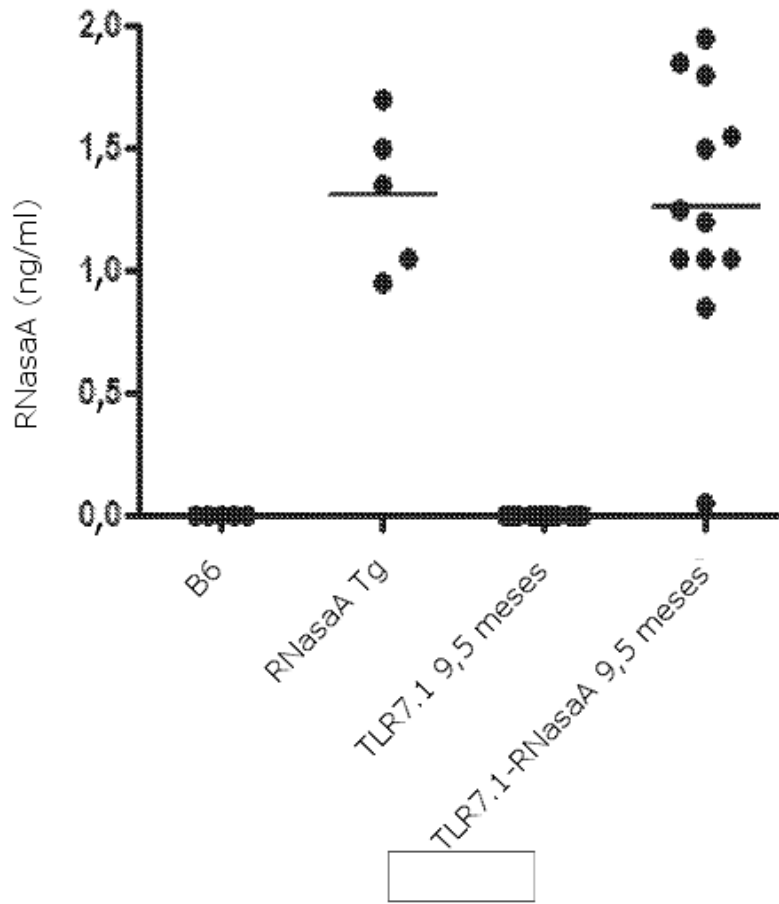


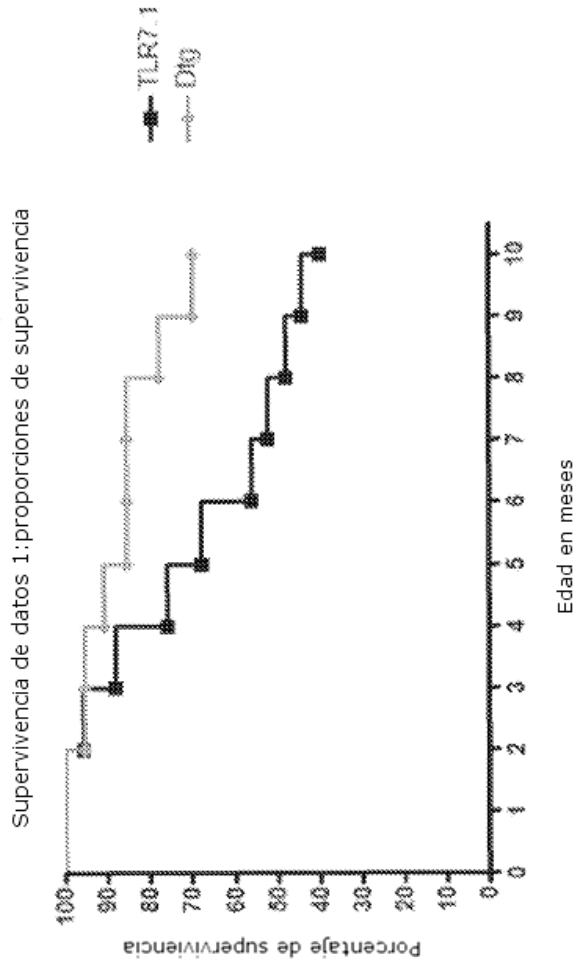
Figura 9

TLR7.1-RnasaA

Fracción de ratones vivos	Fracción de ratones vivos
TLR7.1	TLR7.1-RNasaA
2 meses: 22/23	2 meses: 16/17
3 meses: 20/23	3 meses: 16/17
4 meses: 17/23	4 meses: 15/17
5 meses: 15/23	5 meses: 14/17
6 meses: 12/23	6 meses: 14/17
7 meses: 11/23	7 meses: 14/17
8 meses: 11/23	8 meses: 13/17
9 meses: 10/23	9 meses: 12/17
10 meses: 9/23	10 meses: 12/17

Desde 10.14.10

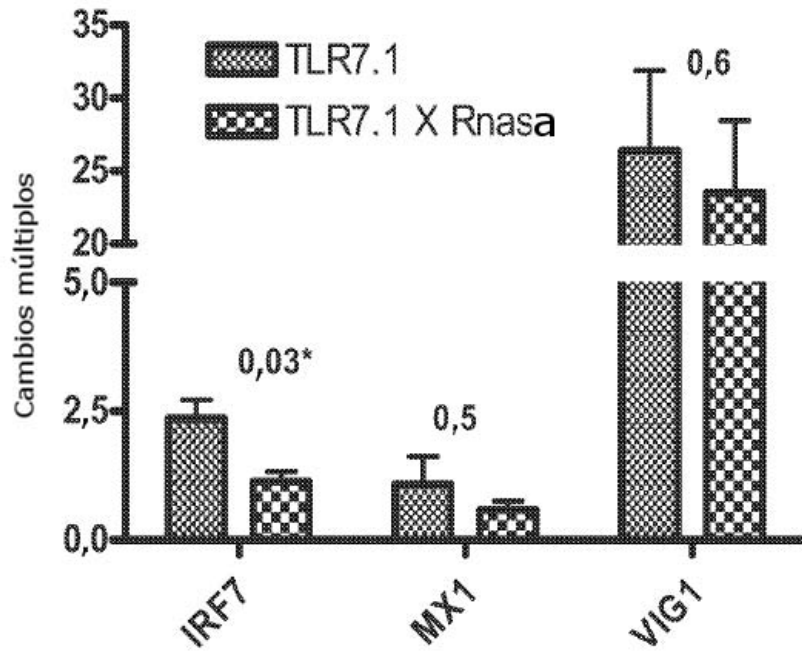
Valor P: 0,0005



Proporción de supervivencia
 TLR7.1: 40 %
 TLR7.1-RnasaA: 70,5 %

Figura 10

GRIs que expresan TLR7.1 y TLR7.1 X RNasa en bazo



Gen de referencia 18s. Todo con respecto a los ratones B6 de la misma edad.
 N = 5 ratones/grupo. *p<0,05

Figura 11

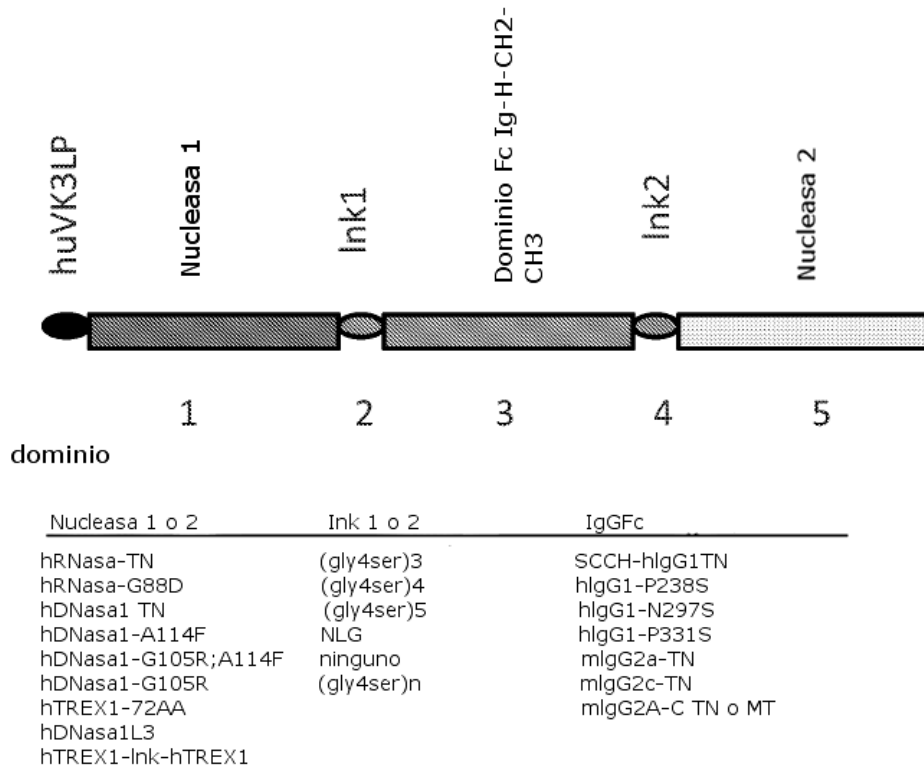


Figura 12

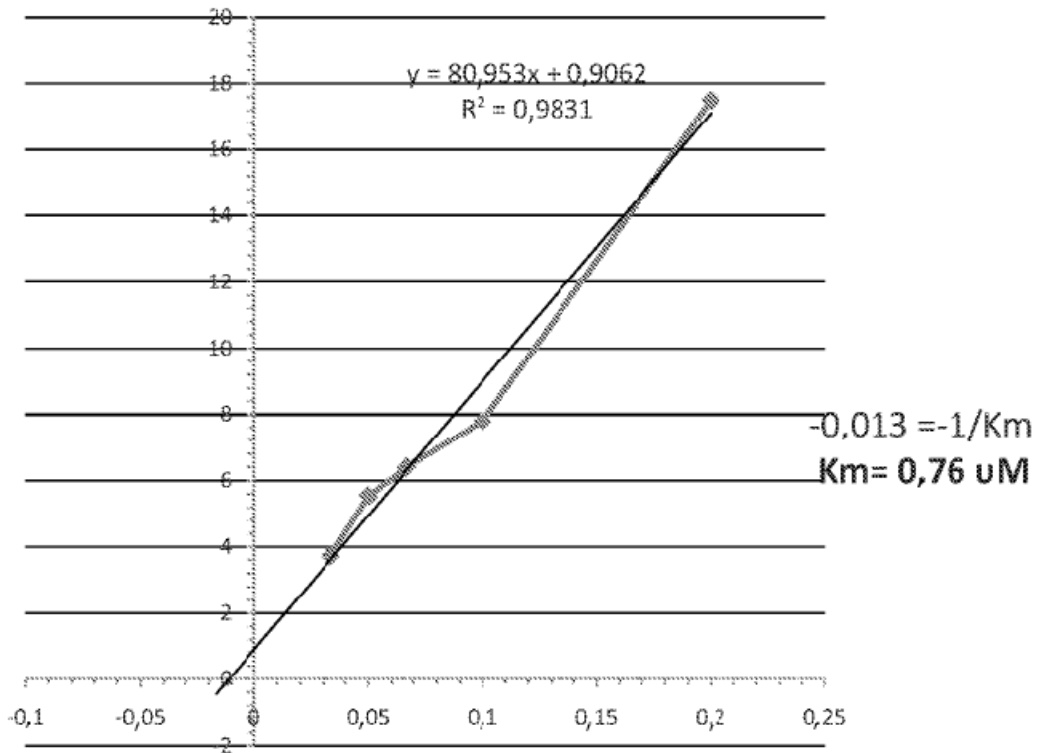


Figura 13

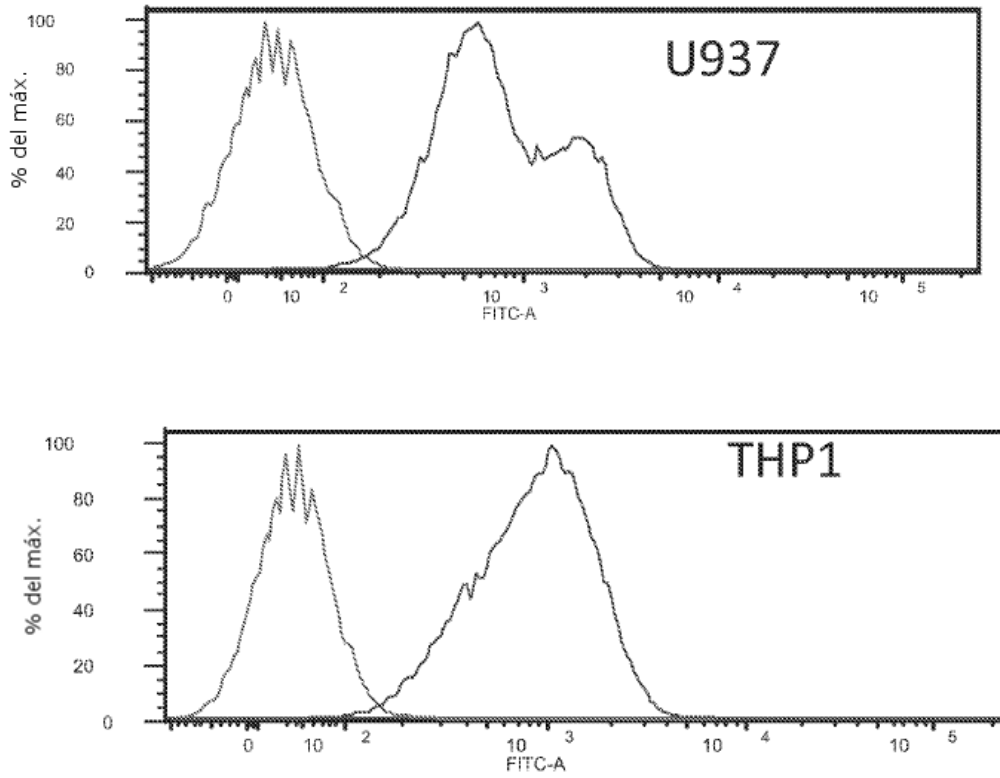


Figura 14

Bloqueo de IGIV de la unión a hRNasa1-TN-hIgG1-TN

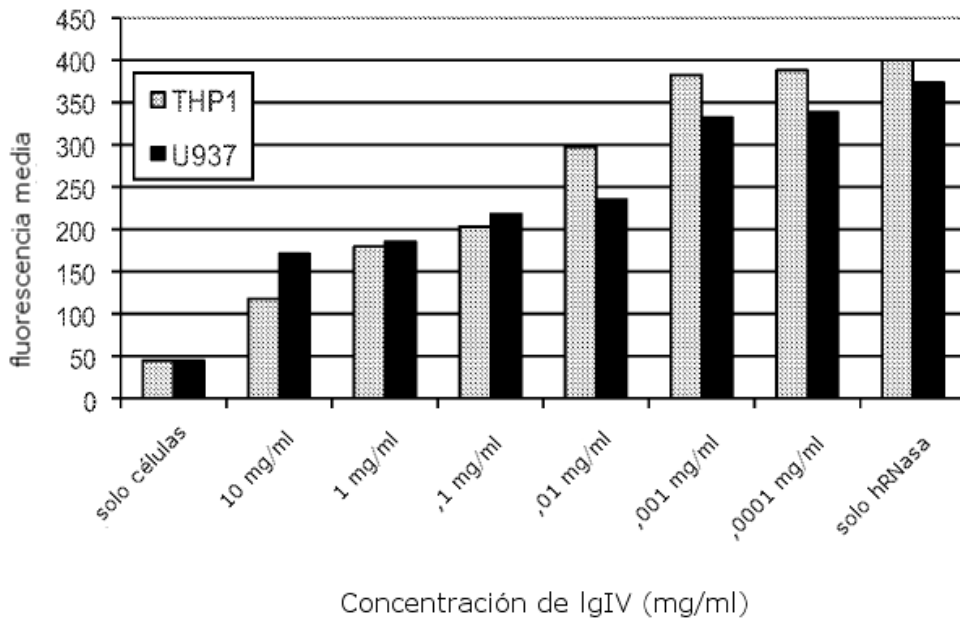
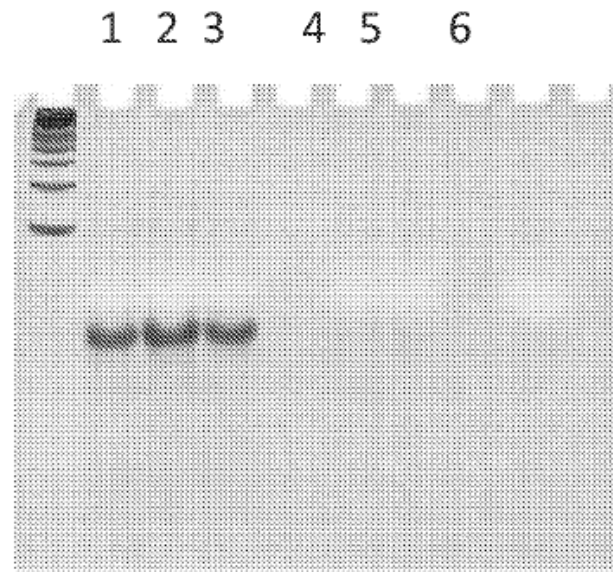
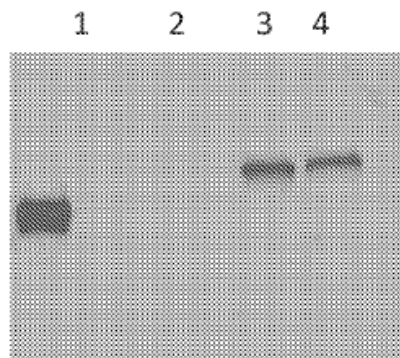


Figura 15



- 1: Sob COS transfectado con BDCA2
- 2: Control sin enzima
- 3: Sob COS transfectado de forma simulada
- 4: Sob COS transfectado con Trex1-(Gly4S)4-Ig
- 5: Sob COS transfectado con Trex1-(Gly4S)5-Ig
- 6: Control positivo TREX1 humano

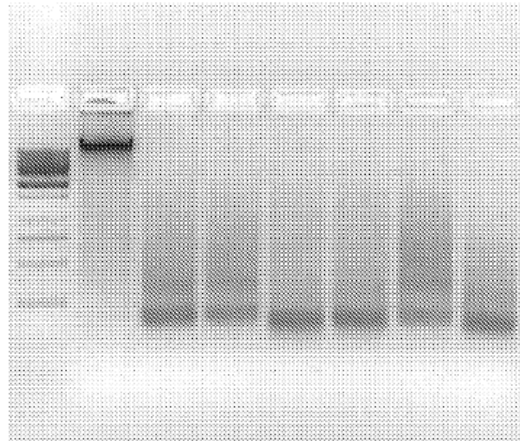
Figura 16



- 1: Sob COS transfectado con BDCA2-Ig (1 ml) utilizado como control positivo
- 2: Sob COS de forma simulada (1 ml) utilizado como control negativo
- 3: Sob COS transfectado con Trex1-(Gly4S)4-Ig (1 ml)
- 4: Sob COS transfectado con Trex1-(Gly4S)5-Ig (1 ml)

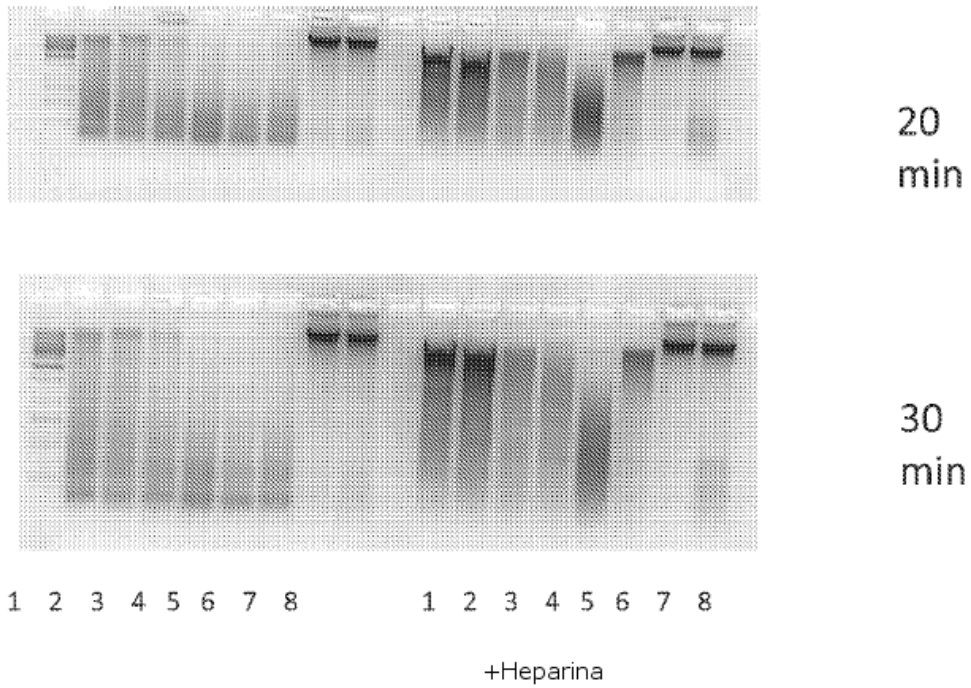
Figura 17

1 2 3 4 5 6 7



- 1.control
- 2.2A3(600nM MTX)
- 3.2A3(800nM MTX)
- 4.3A5(300nM MTX)
- 5.3A5(400nM MTX)
- 6.8H8(600nM MTX)
- 7.Volumen de Sob COS

Figura 18



1, 2, 3, 4, 5: 2 ul, 5 ul, 10 ul, 15 ul y 20 ul de sob COS transfectado con mDNasa113-L-Ig
6: 20 ul de sob COS transfectado con mDNasa113-NL-Ig
7: 20 ul de sob COS transfectado con mRNasa-Ig
8: 20 ul de sob COS

Figura 19

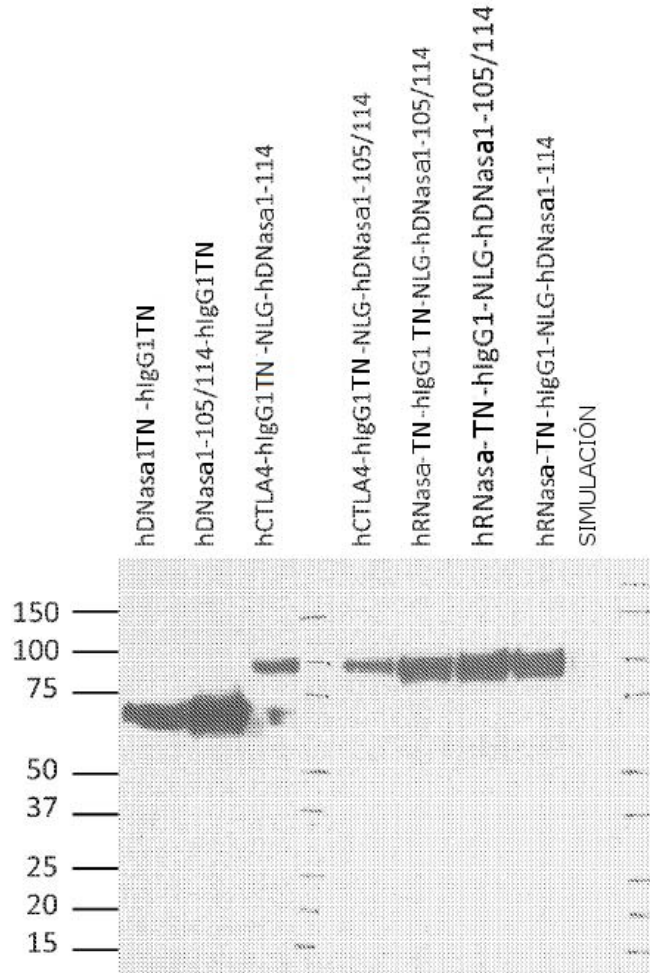
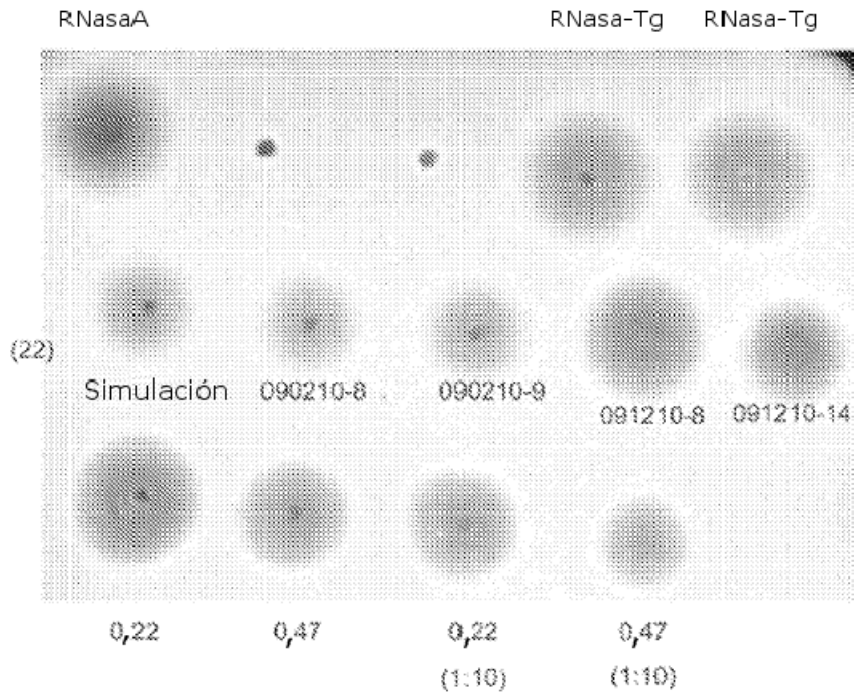


Figura 20

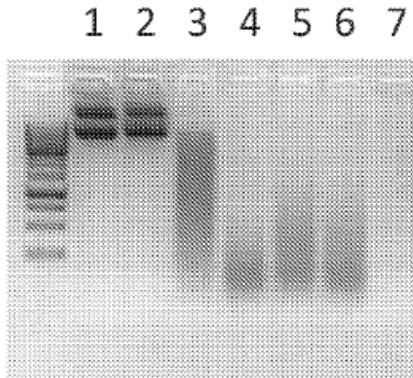


Simulación
090210-8=DNasaTNlg
090210-9=DNasa105/114lg
090210-8=Rnasa-Ig-DNasa105/114
091210-14=Rnasa-Ig-DNasa114

0,22 proteína de fusión mRNasaA-TN-migG2c-TN purificada
0,47 proteína de fusión mRNasaA-TN-hmigG2c-TN purificada

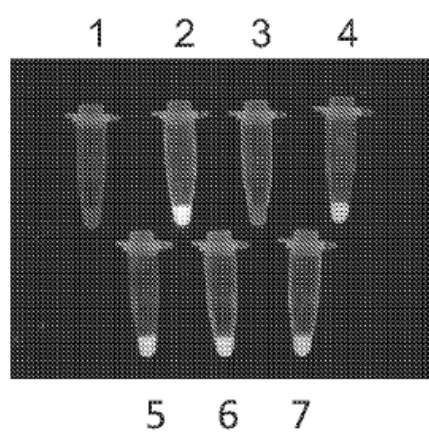
Figura 21

A. Análisis en gel de la digestión de ADN plasmídico



- 1: mezcla de ADN plasmídico
- 2: Sob simulado
- 3: 090210-8
- 4: 090210-9
- 5: 091210-8
- 6: 091210-14
- 7: DNasal

B. Digestión/visualización UV del sustrato DNase Alert



- 1: ddH2O de control negativo
- 2: DNasa 1 (2 U)
- 3: Sob transfectado de forma simulada
- 4: 090210-8
- 5: 090210-9
- 6: 091210-8
- 7: 091210-14

Figura 22

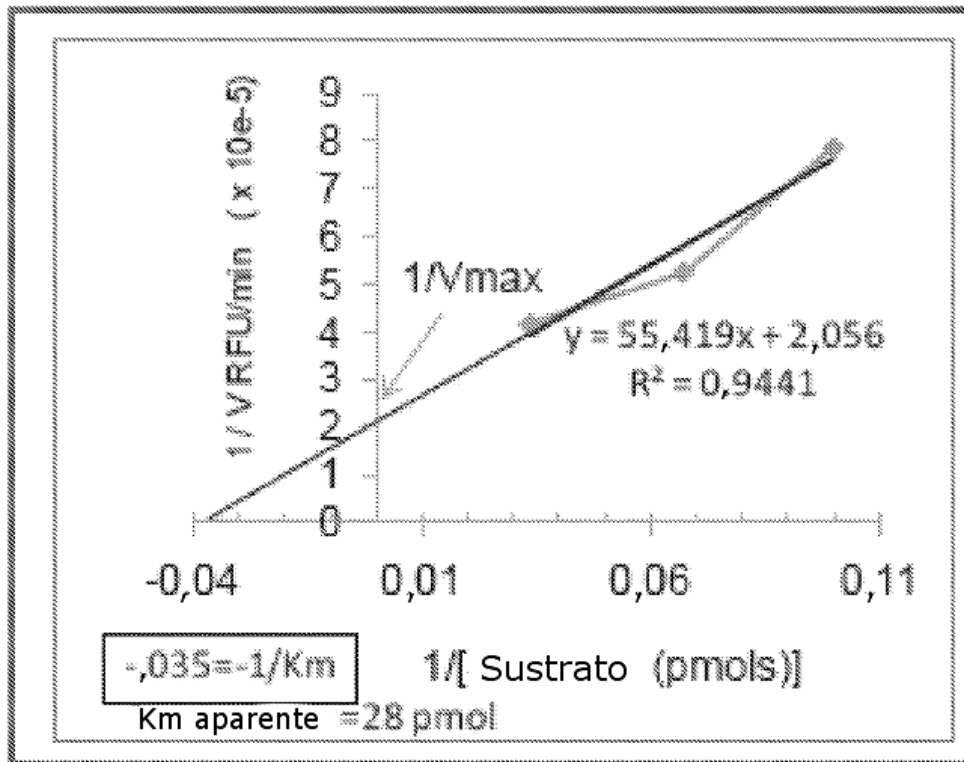


Figura 23

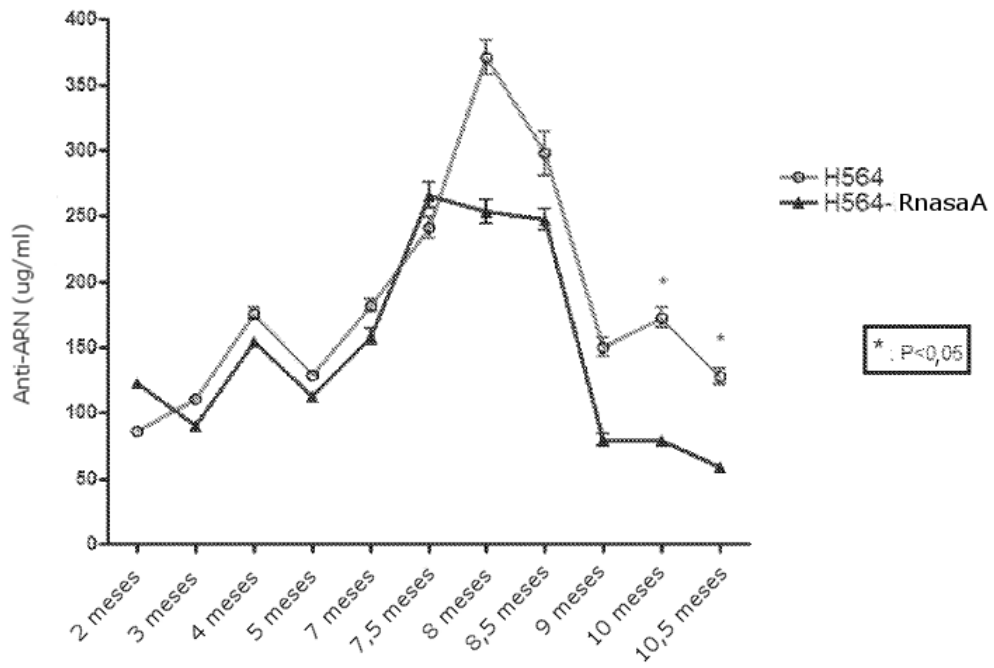


Figura 24