

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 318**

51 Int. Cl.:

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

A61K 47/24 (2006.01)

A61K 47/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.07.2012 PCT/US2012/045845**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.01.2013 WO13006837**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2012 E 12743273 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2018 EP 2729124**

54 Título: **Emulsiones catiónicas de aceite en agua**

30 Prioridad:

06.07.2011 US 201161505109 P

11.10.2011 US 201161545936 P

11.01.2012 US 201261585641 P

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

28.02.2019

73 Titular/es:

GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS SA (100.0%)

Rue de l'Institut 89

1330 Rixensart, BE

72 Inventor/es:

BRITO, LUIS;

CHAN, MICHELLE;

GEALL, ANDREW;

O'HAGAN, DEREK y

SINGH, MANMOHAN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 702 318 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

Emulsiones catiónicas de aceite en agua

Solicitudes relacionadas

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 61/505.109, presentada el 6 de julio de 2011, la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 61/545.936, presentada el 11 de octubre de 2011, y la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 61/585.641, presentada el 11 de enero de 2012.

Listado de secuencias

10 La presente solicitud un listado de secuencias que se ha enviado en formato ASCII a través de EFS-Web. Dicha copia ASCII, creada el 5 de julio de 2012, se denomina PAT54691.txt y tiene un tamaño de 424.203 bytes.

Antecedentes de la divulgación

15 Los productos terapéuticos de ácido nucleico son prometedores para tratar enfermedades que varían desde trastornos heredados hasta trastornos adquiridos tales como cáncer, trastornos infecciosos (SIDA), cardiopatía, artritis y trastornos neurodegenerativos (por ejemplo, Parkinson y Alzheimer). No solo pueden suministrarse genes funcionales para reparar una deficiencia genética o inducir la expresión de productos genéticos exógenos, sino que también puede suministrarse ácido nucleico para inhibir la expresión de genes endógenos para proporcionar un efecto terapéutico. La inhibición de la expresión de genes puede estar mediada, por ejemplo, por oligonucleótidos antisentido, ARN bicatenarios (por ejemplo, ARNi; miARN) o ribozimas.

20 Una etapa clave para dicha terapia es suministrar moléculas de ácido nucleico al interior de células *in vivo*. Sin embargo, el suministro *in vivo* de moléculas de ácido nucleico, en particular moléculas de ARN, afronta diversos obstáculos técnicos. Primero, debido a las nucleasas celulares y séricas, la semivida del ARN inyectado *in vivo* es solo de aproximadamente 70 segundos (véase, por ejemplo, Kurreck, Eur. J. Bioch. 270:1628-44 (2003)). Se han hecho esfuerzos por aumentar la estabilidad del ARN inyectado utilizando modificaciones químicas; sin embargo, hay varios casos en los que las alteraciones químicas llevaron a aumentar los efectos citotóxicos o a la pérdida o
25 disminución de la función. En un ejemplo específico, las células fueron intolerantes a dosis de un dúplex de ARNi en el cual cada segundo fosfato se reemplazó por fosforotioato (Harborth, y col., Antisense Nucleic Acid Drug Rev. 13(2): 83-105 (2003)). De esta manera, existe la necesidad de desarrollar sistemas de suministro que puedan suministrar *in vivo* cantidades suficientes de moléculas de ácido nucleico (en particular moléculas de ARN) para provocar una respuesta terapéutica, pero que no sean tóxicas para el hospedador.

30 Las vacunas basadas en ácido nucleico son una estrategia atractiva para la vacunación. Por ejemplo, la inmunización intramuscular (IM) de ADN plasmídico que codifica antígenos, puede inducir respuestas inmunitarias celulares y humorales y proteger contra la exposición. Las vacunas de ADN ofrecen ciertas ventajas sobre las vacunas tradicionales que usan antígenos de proteínas, o patógenos atenuados. Por ejemplo, en comparación con las vacunas de proteínas, las vacunas de ADN pueden ser más eficaces para producir un antígeno adecuadamente
35 plegado en su conformación nativa, y para generar una respuesta inmunitaria celular. Las vacunas de ADN tampoco tienen algunos de los problemas de seguridad asociados con patógenos eliminados o atenuados. Por ejemplo, una preparación de virus eliminados puede contener virus vivos residuales, y un virus atenuado puede mutar y volver a un fenotipo patógeno.

40 Una limitación de las vacunas basadas en ácido nucleico es que generalmente se requieren grandes dosis de ácido nucleico para obtener fuertes respuestas inmunitarias en primates no humanos y en seres humanos. Por lo tanto, para aumentar la fuerza de las vacunas basadas en ácido nucleico se requieren sistemas de suministro y adyuvantes. Se han desarrollado varios procedimientos para introducir moléculas de ácido nucleico en las células, tales como transfección con fosfato de calcio, transfección de polipreno, fusión de protoplastos, electroporación, microinyección y lipofección.

45 Los lípidos catiónicos se han formulado como liposomas para suministrar genes al interior de las células. Además, se han desarrollado emulsiones catiónicas de lípidos para suministrar moléculas de ADN al interior de las células. Véase, por ejemplo, Kim, y col., International Journal of Pharmaceutics, 295, 35-45 (2005).

50 Ott y col. (Journal of Controlled Release, volumen 79, páginas 1-5, 2002) describen una estrategia que implica una emulsión catiónica submicrométrica como un sistema de suministro/adyuvante para ADN. La estrategia de emulsión submicrométrica se basa en MF59, un potente escualeno en adyuvante de agua que es un componente del producto Flud[®] autorizado para su comercialización. Para facilitar el suministro intracelular de ADN plasmídico se utilizó 1,2-dioleoil-3-trimetilamonio-propano (DOTAP).

55 Yi y col. (Pharmaceutical Research, 17, 314-320 (2000)) desvelan emulsiones catiónicas de aceite en agua que utilizan aceite de soja y DOTAP como el lípido catiónico. También se incluyó colesterol, DOPE y lípidos poliméricos en algunas de las emulsiones. Las emulsiones mostraron potenciar la eficacia de la transfección de ADN *in vitro* en

presencia de un porcentaje de suero de hasta un 90 %. El tamaño promedio de las partículas de la emulsión varió de 181 nm a 344 nm, y el tamaño de las partículas aumentó después de diluir las emulsiones en tampón PBS.

5 Kim y col. (Pharmaceutical Research, vol. 18, páginas 54-60, 2001) y Chung y col. (Journal of Controlled Release, volumen 7, páginas 339-350, 2001) desvelan varias emulsiones de aceite en agua que se utilizaron para potenciar la eficacia de transfección de moléculas de ADN *in vitro* e *in vivo*. Entre los lípidos catiónicos que se sometieron a ensayo, fue DOTAP el que formó la emulsión más estable y eficiente para el suministro de ADN. Entre los aceites sometidos a ensayo, el escualeno, el aceite mineral ligero y el aceite de semilla de jojoba, formaron emulsiones estables con partículas pequeñas. Las eficacias de la transfección *in vitro* mostraron correlacionarse con la estabilidad de las emulsiones (por ejemplo, la emulsión formulada por escualeno a 100 mg/ml y DOTAP a 24 mg/ml mostró alta eficacia de transfección *in vitro*). Las emulsiones se prepararon mezclando primero el lípido catiónico con agua para formar una suspensión de liposomas (por ultrasonido). Después, se añadieron liposomas al aceite (tal como escualeno) y la mezcla se sometió a ultrasonido para formar una emulsión de aceite en agua.

15 Las moléculas de ARN que codifican un antígeno o un derivado del mismo también pueden utilizarse como vacunas. Las vacunas de ARN ofrecen ciertas ventajas en comparación con las vacunas de ADN. Sin embargo, en comparación con las vacunas basadas en ADN, se ha prestado una atención relativamente menor a las vacunas basadas en ARN. Las moléculas de ARN son muy susceptibles a la degradación por nucleasas cuando se administran como un agente terapéutico o vacuna. Además, las moléculas de ARN no se transportan activamente al interior de las células. Véase, por ejemplo, Vajdy, M., y col., Mucosal adjuvants and delivery systems for protein-, DNA- and RNA-based vaccines, Immunol Cell Biol, 2004, 82(6): páginas 617-27.

20 Por lo tanto, existe la necesidad de proporcionar sistemas de suministro para moléculas de ácido nucleico u otras moléculas cargadas negativamente. Los sistemas de suministro son útiles para vacunas basadas en ácido nucleico, en particular vacunas basadas en ARN.

Sumario de la divulgación

25 La divulgación se refiere a emulsiones catiónicas de aceite en agua que contienen altas concentraciones de lípidos catiónicos y que tienen una relación de aceite:lípido definida. El aceite y el lípido catiónico son componentes separados de las emulsiones, y de preferentemente el aceite no es iónico. El lípido catiónico puede interactuar con la molécula cargada negativamente anclando de esta manera la molécula a las partículas de emulsión. Las emulsiones catiónicas descritas en el presente documento son útiles para suministrar a las células, moléculas cargadas negativamente, tales como moléculas de ácido nucleico (por ejemplo, una molécula de ARN que codifique un antígeno) y para formular vacunas basadas en ácido nucleico.

30 En un aspecto, la divulgación proporciona una emulsión de aceite en agua que comprende partículas que están dispersas en una fase acuosa continua, en la que la emulsión se caracteriza por: (a) el diámetro promedio de dichas partículas es de aproximadamente 80 nm a 180 nm de diámetro; (b) la emulsión comprende un aceite y un lípido catiónico, en la que (i) la relación de aceite:lípido catiónico (mol:mol) es de al menos aproximadamente 8:1 (mol:mol), (ii) la concentración de lípido catiónico en dicha emulsión es de al menos aproximadamente 2,5 mM, y (iii) con la condición de que el lípido catiónico no sea DC-colesterol. Preferentemente, la emulsión de aceite en agua es estable. En algunas realizaciones, la relación de aceite:lípido (mol:mol) es de aproximadamente 10:1 (mol:mol) a aproximadamente 43:1 (mol:mol). La emulsión de aceite en agua puede contener un porcentaje de aceite de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 8 % (p/v). En algunas realizaciones, el aceite es escualeno o escualano.

35 En otro aspecto, la divulgación proporciona una emulsión de aceite en agua que comprende partículas que están dispersas en una fase acuosa continua, en la que la emulsión se caracteriza por: (a) el diámetro promedio de las partículas es de aproximadamente 80 nm a 180 nm de diámetro; (b) la emulsión comprende un aceite y un lípido catiónico, en la que (i) la relación de aceite:lípido catiónico (mol:mol) es de aproximadamente 4:1 (mol:mol), (ii) la concentración de lípido catiónico en dicha emulsión es de al menos aproximadamente 2,5 mM, (iii) el aceite está presente de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 8 % (p/v); y (iv) con la condición de que el lípido catiónico no sea DC-colesterol. Preferentemente, la emulsión de aceite en agua es estable. En algunas realizaciones, la relación de aceite:lípido (mol:mol) es de aproximadamente 4:1 (mol:mol) a aproximadamente 43:1 (mol:mol). En algunas realizaciones, el aceite es escualeno o escualano. En algunas realizaciones, el aceite está presente de 0.6% a 4% (p/v). En algunas realizaciones, el aceite está presente de aproximadamente 1 % a aproximadamente 3,2 % (p/v).

40 La emulsión de aceite en agua de este aspecto puede comprender además un tensioactivo, tal como un tensioactivo no iónico. Preferentemente, el tensioactivo no es un polietilenglicol (PEG)-lípido. El tensioactivo puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 2,5 % (p/v). En algunas realizaciones, el tensioactivo es SPAN85 (trioleato de sorbitán), Tween 80 (polisorbato 80), o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la emulsión de aceite en agua contiene las mismas cantidades de SPAN85 (trioleato de sorbitán) y de Tween 80 (polisorbato 80), por ejemplo, 0,5 % (p/v) de cada uno.

45 Preferentemente el grupo que encabeza el lípido catiónico comprende una amina cuaternaria. Por ejemplo, en

algunas realizaciones el lípido catiónico se selecciona del grupo que consiste en: 1,2-dioleoiloxi-3-(trimetilamonio)propano (DOTAP), 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-etilfosfocolina (DOEPC), cloruro de N,N-dioleoil-N,N-dimetilamonio (DODAC) y cloruro de N-[1-(2,3-dioleiloxi)propil]-N,N,N-trimetilamonio (DOTMA).

5 En algunas realizaciones, la emulsión se caracteriza por: (a) el diámetro promedio de las partículas de emulsión es de aproximadamente 80 nm a 180 nm de diámetro; (b) la emulsión comprende un aceite y DOTAP, en la que (i) la relación de aceite:DOTAP (mol:mol) es de al menos aproximadamente 8:1 (mol:mol), y (ii) la concentración de DOTAP en la emulsión es de al menos aproximadamente 2,58 mM (1,8 mg/ml), o de aproximadamente 2,58 mM (1,8 mg/ml) a aproximadamente 7,16 mM (5 mg/ml). El aceite puede ser escualeno o escualano.

10 En algunas realizaciones, la emulsión se caracteriza por: (a) el diámetro promedio de las partículas de la emulsión es de aproximadamente 80 nm a 180 nm de diámetro; (b) la emulsión comprende un aceite y DOTAP, en la que (i) la relación de aceite:DOTAP (mol:mol) es de al menos aproximadamente 4:1 (mol:mol), (ii) la concentración de DOTAP en dicha emulsión es de al menos aproximadamente 2,58 mM (1,8 mg/ml) y (iii) el aceite está presente de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 8 % (p/v). En algunas realizaciones, el aceite es escualeno o escualano. En algunas realizaciones, la concentración de DOTAP es de aproximadamente 2,58 mM (1,8 mg/ml) a aproximadamente 7,16 mM (5 mg/ml). En algunas realizaciones, el aceite está presente a un porcentaje de 0,6 % a 4 % (p/v). En algunas realizaciones, el aceite está presente a un porcentaje de aproximadamente 1 % a aproximadamente 3,2 % (p/v).

20 La divulgación también proporciona un procedimiento para preparar una emulsión de aceite en agua que comprende partículas que están dispersas en una fase acuosa continua, en la que la emulsión se caracteriza por: (a) el diámetro promedio de las partículas es de aproximadamente 80 nm a 180 nm de diámetro; (b) la emulsión comprende un aceite y un lípido catiónico, en la que (i) la relación de aceite:lípido catiónico (mol:mol) es de al menos aproximadamente 8:1 (mol:mol), (ii) la concentración de lípido catiónico en la emulsión es de al menos aproximadamente 2,5 mM, y (iii) con la condición de que el lípido catiónico no sea DC-colesterol, el procedimiento comprende (a) disolver directamente el lípido catiónico en el aceite para formar una fase oleaginoso; (b) proporcionar una fase acuosa de la emulsión; y (c) dispersar la fase oleaginoso en la fase acuosa por homogeneización. El aceite puede calentarse a una temperatura de entre aproximadamente 30 °C a aproximadamente 65 °C para facilitar la disolución del lípido catiónico en el aceite. También pueden utilizarse temperaturas más altas, siempre y cuando no haya degradación significativa del aceite o del lípido catiónico.

30 La divulgación también proporciona un procedimiento para preparar una emulsión de aceite en agua que comprende partículas que se dispersan en una fase acuosa continua, en la que la emulsión se caracteriza por: (a) el diámetro promedio de las partículas es de aproximadamente 80 nm a 180 nm de diámetro; (b) la emulsión comprende un aceite y un lípido catiónico, en la que (i) la relación de aceite:lípido catiónico (mol:mol) es de al menos aproximadamente 4:1 (mol:mol), (ii) la concentración de lípido catiónico en dicha emulsión es de al menos aproximadamente 2,5 mM, (iii) el aceite está presente a un porcentaje de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 8 % (p/v); y (iv) con la condición de que el lípido catiónico no sea DC-colesterol, el procedimiento comprende (a) disolver directamente el lípido catiónico en el aceite para formar una fase oleaginoso; (b) proporcionar una fase acuosa de la emulsión; y (c) dispersar la fase oleaginoso en la fase acuosa por homogeneización. El aceite puede calentarse a una temperatura de entre aproximadamente 30 °C a aproximadamente 65 °C para facilitar la disolución del lípido catiónico en el aceite. También pueden utilizarse temperaturas más altas, siempre y cuando no haya degradación significativa del aceite o del lípido catiónico.

45 En otro aspecto, la divulgación proporciona una composición que comprende una molécula de ácido nucleico (preferentemente una molécula de ARN) formando un complejo con una partícula de una emulsión catiónica de aceite en agua, en la que la partícula comprende un aceite que está en fase líquida a 25 °C, y un lípido catiónico; y (i) la relación de aceite:lípido (mol:mol) es de al menos aproximadamente 8:1 (mol:mol); (ii) la concentración de lípido catiónico en dicha composición es de al menos aproximadamente 1,25 mM; y (iii) con la condición de que el lípido catiónico no sea DC-colesterol. Preferentemente, el diámetro promedio de las partículas de emulsión es de aproximadamente 80 nm a 180 nm, o de aproximadamente 80 nm a 150 nm, o de aproximadamente 80 nm a aproximadamente 130 nm, y la relación N/P de la composición es de al menos aproximadamente 4:1, o de aproximadamente 4:1 a aproximadamente de 20:1, o de aproximadamente 4:1 a aproximadamente de 15:1. En ciertas realizaciones, la relación de aceite:lípido (mol:mol) es de aproximadamente 10:1 (mol:mol) a aproximadamente de 43:1 (mol:mol). La emulsión de aceite en agua puede contener un porcentaje de aceite de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 % (p/v). En algunas realizaciones, el aceite es escualeno o escualano.

55 En otro aspecto, la divulgación proporciona una composición que comprende una molécula de ácido nucleico (preferentemente una molécula de ARN) formando un complejo con una partícula de una emulsión catiónica de aceite en agua, en la que la partícula comprende un aceite que está en fase líquida a 25 °C, y un lípido catiónico; y (ii) la relación de aceite:lípido (mol:mol) es de al menos aproximadamente 4:1 (mol:mol); (ii) la concentración de lípido catiónico en la composición es de al menos aproximadamente 1,25 mM; (iii) el aceite está presente en un porcentaje de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 4 % (p/v); y (iv) con la condición de que el lípido catiónico no sea DC-colesterol. Preferentemente, el diámetro promedio de las partículas de emulsión es de aproximadamente 80 nm a 180 nm, o de aproximadamente 80 nm a 150 nm, o de aproximadamente 80 nm a

aproximadamente 130 nm, y la relación N/P de la composición es de al menos aproximadamente 4:1, o de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 20:1, o de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 15:1. En ciertas realizaciones, la relación aceite:lípido (mol:mol) es de aproximadamente 4:1 (mol:mol) a aproximadamente 43:1 (mol:mol). En algunas realizaciones, el aceite es escualeno o escualano. En algunas realizaciones, el aceite está presente a un porcentaje de 0,6 % a 4 % (p/v). En algunas realizaciones, el aceite está presente a un porcentaje de aproximadamente 1 % a aproximadamente 3,2 % (p/v).

La emulsión de aceite en agua de este aspecto, puede comprender además un tensioactivo, tal como un tensioactivo no iónico. Preferentemente, el tensioactivo no es un polietilenglicol (PEG)-lípido. El tensioactivo puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 1,25 % (p/v). En algunas realizaciones, el tensioactivo es SPAN85 (trioleato de sorbitán), Tween 80 (polisorbato 80), o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la emulsión de aceite en agua contiene las mismas cantidades de SPAN85 (trioleato de sorbitán) y Tween 80 (polisorbato 80), por ejemplo, 0,25 % o 0,5 % (p/v) de cada uno.

Preferentemente el grupo que encabeza el lípido catiónico comprende una amina cuaternaria. Por ejemplo, en algunas realizaciones el lípido catiónico se selecciona del grupo que consiste en: 1,2-dioleoiloxi-3-(trimetilamonio)propano (DOTAP), 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-etilfosfocolina (DOEPC), cloruro de N,N-dioleoil-N,N-dimetilamonio (DODAC) y cloruro de N-[1-(2,3-dioleiloxi)propil]-N,N,N-trimetilamonio (DOTMA).

En algunas realizaciones, la divulgación proporciona una composición que comprende una molécula de ácido nucleico (preferentemente una molécula de ARN) formando un complejo con una partícula de una emulsión catiónica de aceite en agua, en la que la partícula comprende un aceite que está en fase líquida a 25 °C y DOTAP; y (i) la relación de aceite:DOTAP (mol:mol) es de al menos aproximadamente 8:1 (mol:mol); (ii) la concentración de DOTAP en dicha composición es de al menos aproximadamente 1,29 mM, o de aproximadamente 1,29 mM (0,9 mg/ml) a aproximadamente 3,58 mM (2.5 mg/ml). El aceite puede ser escualeno o escualano. Opcionalmente, la relación N/P es de al menos 4:1.

En realizaciones preferidas, la composición está tamponada (por ejemplo, con un tampón de citrato, succinato, acetato) y tiene un pH de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 8,0, preferentemente de aproximadamente 6,2 a aproximadamente 6,8. La composición puede comprender además una sal inorgánica, y preferentemente la concentración de la sal inorgánica no es mayor que 30 mM. Opcionalmente la composición puede comprender además un agente tonificante no iónico, y preferentemente es isotónica.

La divulgación también proporciona un procedimiento para preparar una composición que comprenda una molécula de ácido nucleico (preferentemente una molécula de ARN) formando un complejo con una partícula de una emulsión catiónica de aceite en agua, que comprende: (i) proporcionar una emulsión de aceite en agua como la descrita en el presente documento; (ii) proporcionar una solución acuosa que comprende la molécula de ARN; y (iii) combinar la emulsión de aceite en agua de (i) y la solución acuosa de (ii), preparando de esta manera la composición. En algunas realizaciones, la emulsión catiónica de aceite en agua y solución de ARN se combinan a una relación de aproximadamente 1:1 (v/v). Preferentemente, la solución acuosa que comprende la molécula de ARN está tamponada (por ejemplo, con un tampón de citrato, succinato, acetato), puede contener una sal inorgánica (por ejemplo, NaCl), que está preferentemente presente a una concentración de aproximadamente 20 mM o menor. En una realización, la solución acuosa que comprende la molécula de ARN contiene tampón de citrato 2 mM y NaCl 20 mM. Opcionalmente, la solución acuosa que comprende la molécula de ARN comprende además un agente tonificante no iónico, y es isotónica. En una realización, la solución acuosa comprende además sacarosa a una concentración de aproximadamente 560 mM. Opcionalmente, la solución acuosa que comprende la molécula de ARN comprende además un polímero o tensioactivo no iónico, tal como Pluronic® F127, a de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 20 % (p/v).

En otro aspecto, la divulgación proporciona una emulsión de aceite en agua que comprende partículas que están dispersas en una fase acuosa continua, en la que la emulsión comprende un aceite y un lípido catiónico, el diámetro promedio de dichas partículas es de aproximadamente 80 nm a 180 nm, el aceite está presente de 0,6 % a 4 % (p/v); y la concentración de lípido catiónico en dicha emulsión es de al menos aproximadamente 1,25 mM. Preferentemente, la emulsión de aceite en agua es estable. En algunas realizaciones, la concentración de lípido catiónico en dicha emulsión es de al menos aproximadamente 2,5 mM. En algunas realizaciones, el aceite es escualeno o escualano.

La emulsión de aceite en agua de este aspecto puede comprender además un tensioactivo, tal como un tensioactivo no iónico. Preferentemente, el tensioactivo no es un polietilenglicol (PEG)-lípido. El tensioactivo puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 2,5 % (p/v). En algunas realizaciones, el tensioactivo es SPAN85 (trioleato de sorbitán), Tween 80 (polisorbato 80), o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la emulsión de aceite en agua contiene las mismas cantidades de SPAN85 (trioleato de sorbitán) y Tween 80 (polisorbato 80), por ejemplo, 0,25 % o 0,5 % (p/v) de cada uno.

Preferentemente el grupo que encabeza el lípido catiónico comprende una amina cuaternaria. Por ejemplo, en algunas realizaciones el lípido catiónico se selecciona del grupo que consiste en: 1,2-dioleoiloxi-3-(trimetilamonio)propano (DOTAP), 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-etilfosfocolina (DOEPC), cloruro de N,N-dioleoil-N,N-

dimetilamonio (DODAC) y cloruro de N-[1-(2,3-dioleiloxi)propil]-N,N,N-trimetilamonio (DOTMA).

La divulgación proporciona una composición que comprende una molécula de ácido nucleico (preferentemente una molécula de ARN) formando un complejo con una partícula de una emulsión de aceite en agua que contiene partículas que están dispersas en una fase acuosa continua, en la que la emulsión comprende un aceite y un lípido catiónico, el diámetro promedio de dichas partículas es de aproximadamente 80 nm a 180 nm, el aceite está presente de 0,6 % a 4 % (p/v); y la concentración del lípido catiónico en dicha emulsión es de al menos aproximadamente 1,25 mM. Preferentemente, la emulsión de aceite en agua es estable. En algunas realizaciones, la concentración del lípido catiónico en dicha emulsión es de al menos aproximadamente 2,5 mM. En algunas realizaciones, el aceite es escualeno o escualano. Preferentemente, la relación N/P de la composición es de al menos aproximadamente 4:1.

En realizaciones preferidas, la composición está tamponada (por ejemplo, con un tampón de citrato, succinato, acetato) y tiene un pH de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 8,0, preferentemente de aproximadamente 6,2 a aproximadamente 6,8. La composición puede comprender además una sal inorgánica, y la concentración de sal inorgánica es preferentemente no mayor que 30 mM. Opcionalmente, la composición puede comprender además un agente tonificante, y es, preferentemente, isotónica.

La divulgación también se refiere a un procedimiento para generar una respuesta inmunitaria en un sujeto, que comprende administrar, a un sujeto que lo necesite, la composición que se describe en el presente documento. Preferentemente, la cantidad del lípido catiónico administrada al sujeto (como un componente de la composición) en una sola administración, no es mayor que aproximadamente 30 mg. En realizaciones particulares, el lípido catiónico es DOTAP y la cantidad total de DOTAP administrada al sujeto en una sola administración no es mayor que aproximadamente 24 mg, o no es mayor que aproximadamente de 4 mg.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 es un esquema de replicones de ARN pentacistrónico, A526, A527, A554, A555 y A556, que codifican cinco proteínas de CMV. Los promotores subgenómicos se muestran con flechas, otros elementos de control están marcados.

La figura 2 es un histograma de fluorescencia que muestra que células BHKV transfectadas con el replicón de ARN A527 expresan el complejo pentamérico gH/gL/UL128/UL130/UL131. Utilizando un anticuerpo que se unía a un epítipo de conformación presente en el complejo pentamérico, se llevó a cabo la tinción celular.

La figura 3 es un esquema y una gráfica. El esquema muestra replicones de ARN bicistrónico, A160 y A531-A537, que codifican las proteínas gH y gL de CMV. La gráfica muestra la actividad neutralizante de sueros inmunes de ratones inmunizados con las VRP que contenían los replicones.

La figura 4 es una gráfica que muestra las respuestas del anticuerpo contra proteínas del VZV en sueros inmunes de ratones inmunizados con replicones de ARN monocistrónico que codifican proteínas del VZV o replicones de ARN bicistrónicos que codificaban las proteínas gE y gI, o gH y gL del VZV. Los ratones se inmunizaron con 7 µg de ARN formulado con CMF32.

Descripción detallada de la divulgación

1. Perspectiva general

La divulgación se refiere, en general, a emulsiones catiónicas de aceite en agua que contienen altas concentraciones de lípidos catiónicos y que tienen una relación de aceite:lípido catiónico definida. El aceite y el lípido catiónico son componentes separados de las emulsiones, y preferentemente el aceite no es iónico. El lípido catiónico puede interactuar con una molécula cargada negativamente, tal como un ácido nucleico, anclando de esta manera la molécula cargada negativamente a las partículas de la emulsión. Las emulsiones catiónicas descritas en el presente documento, son útiles para suministrar *in vivo* a las células, moléculas cargadas negativamente, tales como moléculas de ácido nucleico (por ejemplo, una molécula de ARN que codifique una proteína o péptido, ARN de interferencia pequeño, ARN autorreplicante, y similares) y para formular vacunas basadas en ácido nucleico.

En particular, la presente divulgación se basa en el descubrimiento de que pueden elaborarse satisfactoriamente emulsiones catiónicas de aceite en agua, estables, que contienen altas concentraciones de lípidos catiónicos y que tienen una relación de aceite:lípido catiónico definida. Las emulsiones que contienen altas concentraciones de lípidos catiónicos permiten que más moléculas cargadas negativamente (tales como moléculas de ARN) se formulen con partículas de emulsión, aumentando así la eficacia del suministro. En particular, para la administración de muchos agentes terapéuticos, tales como vacunas, se prefieren pequeños volúmenes (por ejemplo, 0,5 ml por dosis). Las emulsiones que contienen altas concentraciones de lípidos catiónicos y que tienen una relación de aceite:lípido catiónico definida, como las descritas en la presente, permitirán el suministro de una dosis más alta de ARN dentro de un volumen especificado.

En realizaciones preferidas, una molécula de ARN está formando un complejo con una partícula de la emulsión de

aceite en agua. La molécula de ARN formando un complejo está estabilizada y protegida contra la degradación mediada por RNasa, y las células la absorbe de manera más eficaz con relación al ARN libre (“desnudo”).

Además, cuando el ARN se suministra para inducir la expresión de una proteína codificada, tal como en el contexto de una vacuna de ARN, las emulsiones que contienen altas concentraciones de lípidos catiónicos pueden incrementar la cantidad de moléculas de ARN que están formando complejo con partículas de la emulsión. Cuantas más moléculas de ARN se suministren a las células hospedadoras, más alta será la cantidad del antígeno de proteína codificado que se produzca, lo cual a su vez realza la fuerza y la inmunogenicidad de la vacuna de ARN. Finalmente, la inmunogenicidad de la proteína codificada puede potenciarse debido a los efectos adyuvantes de la emulsión. Por lo tanto, además de suministrar de manera más eficaz una molécula cargada negativamente (por ejemplo, una molécula de ARN que codifica un antígeno), las emulsiones catiónicas también pueden potenciar la respuesta inmunitaria a través de su actividad adyuvante. Por ejemplo, como se describe e ilustra en el presente documento, formulaciones en las que las moléculas de ARN (que codifica la proteína F del virus respiratorio sincicial (RSV)) formaron complejo con emulsiones de alto contenido de DOTAP, generaron respuestas inmunitarias más altas en un modelo de ratón y en un modelo de rata algodónera de RSV, en comparación con moléculas de ARN que formaban complejo con emulsiones de bajo contenido de DOTAP.

En consecuencia, en un aspecto, la divulgación proporciona una emulsión de aceite en agua que comprende partículas que están dispersas en una fase acuosa continua, en la que la emulsión se caracteriza por: (a) el diámetro promedio de dichas partículas es de aproximadamente 80 nm a 180 nm; (b) la emulsión comprende un aceite y un lípido catiónico, en la que (i) la relación de aceite:lípido catiónico (mol:mol) es de al menos aproximadamente 8:1 (mol:mol), (ii) la concentración de lípido catiónico en dicha emulsión es de al menos aproximadamente 2,5 mM, y (iii) el lípido catiónico no es DC-colesterol.

En otro aspecto, la divulgación proporciona una emulsión de aceite en agua que comprende partículas que están dispersas en una fase acuosa continua, en la que la emulsión se caracteriza por: (a) el diámetro promedio de dichas partículas es de aproximadamente 80 nm a 180 nm; (b) la emulsión comprende un aceite y un lípido catiónico, en la que (i) la relación de aceite:lípido catiónico (mol:mol) es de al menos aproximadamente 4:1 (mol:mol), (ii) la concentración de lípido catiónico en la emulsión es de al menos aproximadamente 2.5 mM, (iii) el aceite está presente a un porcentaje de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 8 % (p/v); y (iv) con la condición de que el lípido catiónico no sea DC-colesterol.

La emulsión catiónica puede comprender además un tensioactivo (por ejemplo, Tween 80, SPAN85, o una combinación de los mismos).

En otro aspecto, la divulgación también proporciona varias formulaciones específicas de emulsiones catiónicas de aceite en agua que contienen altas concentraciones de lípidos catiónicos y que pueden utilizarse para suministrar moléculas cargadas negativamente.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento para preparar una emulsión de aceite en agua, que comprende: (1) disolver directamente un lípido catiónico en un aceite para formar una fase oleaginososa; (2) proporcionar una fase acuosa de la emulsión; y (3) dispersar la fase oleaginososa en la fase acuosa (por ejemplo, para homogeneización). Si se desea, el aceite puede calentarse a una temperatura de entre aproximadamente 30 °C a aproximadamente 65 °C para facilitar la disolución de lípido en el aceite. Preferentemente, la relación de aceite:lípido catiónico (mol:mol) en la fase oleaginososa es de al menos aproximadamente 8:1 (mol:mol), y como alternativa o además, el diámetro promedio de dichas partículas es de aproximadamente 80 nm a 180 nm, y/o la concentración de lípido catiónico en la fase oleaginososa es de al menos aproximadamente 5 mM.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento para preparar una composición que comprende una molécula cargada negativamente (tal como una molécula de ARN) formando complejo con una partícula de una emulsión catiónica de aceite en agua, que comprende: (i) proporcionar una emulsión de aceite en agua como la descrita en el presente documento; (ii) proporcionar una solución acuosa que comprenda la molécula de ARN; y (iii) combinar la solución acuosa de (ii) y la emulsión de aceite en agua de (i), preparando así la composición. Si se desea, la solución acuosa que comprende la molécula de ARN puede comprender una sal (por ejemplo, NaCl), un tampón (por ejemplo, un tampón de citrato), un agente tonificante no iónico (por ejemplo, sacarosa, trehalosa, sorbitol o dextrosa), un polímero (por ejemplo, Pluronic® F127), o cualquier combinación de los mismos.

Las emulsiones catiónicas de la divulgación pueden utilizarse para suministrar una molécula cargada negativamente, tal como un ácido nucleico (por ejemplo, ARN). Las composiciones pueden administrarse a un sujeto que lo necesite para generar o potenciar una respuesta inmunitaria. Las composiciones también pueden suministrarse conjuntamente (cosuministrarse) con otra molécula inmunogénica, composición o vacuna inmunogénica, para potenciar la eficacia de la respuesta inmunitaria inducida.

2. Definiciones

El término “aproximadamente”, como se usa en el presente documento, se refiere a +/- 5 % de un valor.

Un “antígeno” se refiere a una molécula que contiene uno o más epítopos (ya sea lineales, conformacionales o

ambos).

Un “tampón” se refiere a una solución acuosa que resiste a cambios en el pH de la solución.

5 Como se usa en el presente documento, “análogo de nucleótido” o “nucleótido modificado” se refiere a un nucleótido que contiene una o más modificaciones químicas (por ejemplo, sustituciones) en o sobre la base nitrogenada del nucleósido (por ejemplo, citosina (C), timina (T) o uracilo (U)), adenina (A) o guanina (G)).

Como se usa en el presente documento, una “partícula” de emulsión se refiere a una gotilla de aceite suspendida en la fase acuosa (continua) de una emulsión de aceite en agua. La partícula comprende además un lípido catiónico, y opcionalmente componentes adicionales, tales como un tensioactivo.

10 El término “polímero” se refiere a una molécula que consiste en porciones químicas individuales, que pueden ser iguales o diferentes, que están unidas entre sí. Como se usa en el presente documento, el término “polímero” se refiere a porciones químicas individuales que están unidas extremo con extremo para formar una molécula lineal, así como a porciones químicas individuales unidas entre sí en forma de una estructura ramificada (por ejemplo, de “varios brazos” o “forma de estrella”). Los ejemplos de polímeros incluyen, por ejemplo, poloxámeros. Los poloxámeros son copolímeros de tres bloques no iónicos que tienen una cadena hidrófoba central de polioxipropileno (óxido de poli(propileno)) flanqueada por dos cadenas hidrófilas de polioxietileno (óxido de poli(etileno)).

15 Como se usa en el presente documento, “sacárido” abarca monosacáridos, oligosacáridos o polisacáridos en forma de cadena recta o anillo, o una combinación de las mismas, para formar una cadena de sacáridos. Los oligosacáridos son sacáridos que tienen dos o más restos de monosacáridos. Los ejemplos de sacáridos incluyen glucosa, maltosa, maltotriosa, maltotetraosa, sacarosa y trehalosa.

20 Una emulsión es “estable” cuando las partículas de la emulsión permanecen separadas sin aglomeración o coalescencia significativa durante al menos un mes, preferentemente durante al menos dos meses, a 4 °C. El diámetro de partícula promedio (diámetro en número promedio) de una emulsión estable no cambia en más de 10 % cuando la emulsión se conserva a 4 °C durante un mes, o preferentemente, durante dos meses.

25 El término “tensioactivo” es un término de la técnica y se refiere generalmente a cualquier molécula que tenga tanto un grupo hidrófilo (por ejemplo, un grupo polar), el cual prefiere energéticamente solvatación por agua, como un grupo hidrófobo el cual no es bien solvatado por agua. La expresión “tensioactivo no iónico” es una expresión conocida en la técnica y se refiere generalmente a una molécula de tensioactivo cuyo grupo hidrófilo (por ejemplo, grupo polar) no está cargado electrostáticamente.

30 El “potencial zeta” de una emulsión se determina por la movilidad electroforética de las partículas de emulsión. La velocidad de una partícula en un campo eléctrico unitario se conoce como su movilidad electroforética. El potencial zeta está relacionado con la movilidad electroforética por la ecuación de Henry:

$$U_E = \frac{2\varepsilon z f(ka)}{3\eta}$$

35 en la que U_E = movilidad electroforética, z = potencial zeta, ε = constante dieléctrica, η = viscosidad y $f(ka)$ = función de Henry. El potencial zeta se mide típicamente utilizando un aparato de movilidad electroforética, tal como un Zetasizer Nano Z (Malven Instruments Ltd., Reino Unido).

3. Emulsiones catiónicas de aceite en agua

40 Las emulsiones catiónicas de aceite en agua desveladas en el presente documento, generalmente se describen de una manera que es convencional en la técnica, por concentraciones de componentes que se utilizan para preparar las emulsiones. En la técnica se entiende que, durante el proceso de producción de emulsiones, incluyendo esterilización y otros procesos aguas abajo, pueden perderse pequeñas cantidades de aceite (por ejemplo, escualeno), lípido catiónico (por ejemplo, DOTAP), u otros componentes, y que las concentraciones reales de estos componentes en el producto final (por ejemplo, una emulsión esterilizada y envasada que esté lista para su administración) podrían ser ligeramente inferiores a las cantidades de partida, algunas veces en hasta aproximadamente 10 %, hasta aproximadamente 20 %, hasta aproximadamente 25 %, o hasta aproximadamente 35 %.

50 Esta divulgación se refiere, en general, a emulsiones catiónicas de aceite en agua que contienen altas concentraciones de lípidos catiónicos y una relación aceite:lípido catiónico definida. Las emulsiones son particularmente adecuadas para suministrar a una célula moléculas cargadas negativamente, tales como una molécula de ARN. El lípido catiónico puede interactuar con la molécula cargada negativamente, por ejemplo, a través de fuerzas electrostáticas e interacciones hidrófobas/hidrófilas, anclando de esta manera la molécula a las partículas de la emulsión. Las emulsiones catiónicas descritas en el presente documento son útiles para suministrar a las células, *in vivo*, una molécula cargada negativamente, tal como una molécula de ARN que codifique un

antígeno o ARN de interferencia pequeño. Por ejemplo, las emulsiones catiónicas descritas en el presente documento proporcionan ventajas para suministrar, como vacunas, moléculas de ARN que codifiquen uno o más antígenos, incluyendo ARN autorreplicantes.

5 La fase diferenciada (o fase dispersa) de la emulsión, comprende un aceite y un lípido catiónico, en la que el lípido catiónico facilita la dispersión del aceite en la fase acuosa (continua). Como se describe más adelante, en la emulsión puede haber uno o más componentes opcionales, tales como tensioactivos (por ejemplo, tensioactivos no iónicos).

10 Las partículas de las emulsiones de aceite en agua tienen un diámetro promedio (es decir, diámetro en número promedio) de 1 micrómetro o inferior. Es particularmente deseable que el diámetro de partícula promedio de las emulsiones catiónicas sea de aproximadamente 180 nm o menor, de aproximadamente 170 nm o menor, de aproximadamente 160 nm o menor, de aproximadamente 150 nm o menor, de aproximadamente 140 nm o menor, de aproximadamente 130 nm o menor, de aproximadamente 120 nm o menor, de aproximadamente 110 nm o menor, o de aproximadamente 100 nm o menor; por ejemplo, de aproximadamente 80 nm a 180 nm, de aproximadamente 80 nm a 170 nm, de aproximadamente 80 nm a 160 nm, de aproximadamente 80 nm a 150 nm, de aproximadamente 80 nm a 140 nm, de aproximadamente 80 nm a 160 nm, de aproximadamente 80 nm a 150 nm, de aproximadamente 80 nm a 140 nm, de aproximadamente 80 nm a 130 nm, de aproximadamente 80 nm a 120 nm, de aproximadamente 80 nm a 110 nm, o de aproximadamente 80 nm a 100 nm. Un diámetro de partícula promedio que se prefiere particularmente es de aproximadamente 100 nm, o de aproximadamente 100 nm a aproximadamente de 130 nm.

20 El tamaño (diámetro promedio) de las partículas de la emulsión puede modificarse cambiando la relación de tensioactivo con respecto a aceite (al aumentar la relación disminuye el tamaño de partícula), la presión operativa de homogeneización (al aumentar la presión operativa de la homogeneización típicamente disminuye el tamaño de partícula), la temperatura (al aumentar la temperatura disminuye el tamaño de partícula), cambiando el tipo de aceite, incluyendo ciertos tipos de tampones en la fase acuosa, y otros parámetros de proceso, como se describe con detalle más adelante. En algunos casos, el tamaño de las partículas de la emulsión puede afectar a la inmunogenicidad del complejo ARN-emulsión, como se ilustra en el presente documento.

Las emulsiones de aceite en agua descritas en el presente documento, son estables.

30 Las partículas de las emulsiones descritas en el presente documento pueden ser formar complejo con una molécula cargada negativamente. Antes de la formación del complejo con la molécula cargada negativamente, la carga neta total de las partículas (medida típicamente como potencial zeta) debe ser positiva (catiónica). La carga neta total de las partículas puede variar, dependiendo del tipo de lípido catiónico y de la cantidad del lípido catiónico en la emulsión, la cantidad de aceite en la emulsión (por ejemplo, un porcentaje más alto de aceite se traduce típicamente en menos carga sobre la superficie de las partículas), y también se puede ver afectada por un componente adicional (por ejemplo, uno o más tensioactivos) que esté presente en la emulsión. Preferentemente, el potencial zeta de las partículas antes de la formación del complejo no es mayor que aproximadamente 50 mV, no más de aproximadamente 45 mV, no más de aproximadamente 40 mV, no más de aproximadamente 35 mV, no más de aproximadamente 30 mV, no más de aproximadamente 25 mV, no más de aproximadamente 20 mV; de aproximadamente 5 mV a aproximadamente 50 mV, de aproximadamente 10 mV a aproximadamente 50 mV, de aproximadamente 10 mV a aproximadamente 45 mV, de aproximadamente 10 mV a aproximadamente 40 mV, de aproximadamente 10 mV a aproximadamente 35 mV, de aproximadamente 10 mV a aproximadamente 30 mV, de aproximadamente 10 mV a aproximadamente 25 mV, o de aproximadamente 10 mV a aproximadamente 20 mV. El potencial zeta puede verse afectado por (i) el pH de la emulsión, (ii) la conductividad de la emulsión (por ejemplo, salinidad) y (iii) la concentración de los diferentes componentes de la emulsión (polímero, tensioactivos no iónicos, etc.). El potencial zeta de las emulsiones catiónicas de aceite en agua se mide utilizando un Malvern Nanoseries Zetasizer (Westborough, MA). La muestra se diluye a 1:100 en agua (viscosidad: 0.8872 cp, RI: 1.330, constante dieléctrica: 78.5) y se añade a una celda capilar de látex de poliestireno (Malvern, Westborough, MA). El potencial zeta se mide a 25 °C con un tiempo de equilibrio de 2 minutos y se analiza utilizando el modelo de Smoluchowski (F(Ka) valor = 1,5). Los datos se indican en mV.

50 En el presente documento, un ejemplo de emulsión catiónica de la divulgación recibe el nombre de "CMF32". El aceite de CMF32 es escualeno (a 4,3 % p/v) y el lípido catiónico es DOTAP (a 3,2 mg/ml). El CMF32 también incluye los tensioactivos SPAN85 (trioleato de sorbitán al 0,5 % v/v) y Tween 80 (polisorbato 80; monooleato de polioxietilén sorbitán; al 0,5 % v/v). Por tanto, las partículas de la emulsión de CMF32 comprenden escualeno, SPAN85, Tween80 y DOTAP. Las moléculas de ARN mostraron formar complejos con partículas de CMF32 eficientemente a relaciones N/P de 4:1, 6:1, 8:1, 10:1, 12:1 y 14:1. Otros ejemplos de emulsiones catiónicas incluyen, por ejemplo, las emulsiones denominadas en el presente documento "CMF34" (4,3 % p/v de escualeno, 0,5 % de Tween 80, 0,5 % de SPAN85 y 4,4 mg/ml de DOTAP), "CMF35" (4.3% p/v de escualeno, 0.5% de Tween 80, 0.5% de SPAN85, 5.0 mg/ml de DOTAP), y otras emulsiones descritas en el presente documento.

60 Ciertos ejemplos de emulsiones catiónicas de aceite en agua de la divulgación comprenden DOTAP y escualeno a concentraciones que varían de 2,1 mg/ml a 2,84 mg/ml (preferentemente de 2,23 mg/ml a 2,71 mg/ml), y de 30,92 mg/ml a 41,92 mg/ml (preferentemente de 32,82 mg/ml a aproximadamente 40,02 mg/ml), respectivamente, y

comprenden además las mismas cantidades de SPAN85 y Tween 80 (por ejemplo, aproximadamente 0,5 % de cada uno de ellos). Otros ejemplos de emulsiones catiónicas de aceite en agua de la divulgación comprenden DOTAP y escualeno a concentraciones que varían de 2,78 mg/ml a 3,76 mg/ml (preferentemente de 2,94 mg/ml a 3,6 mg/ml), y de 18,6 mg/ml a 25,16 mg/ml (preferentemente de 19,69 mg/ml a aproximadamente 24,07 mg/ml), respectivamente, y comprenden además las mismas cantidades de SPAN85 y Tween80 (por ejemplo, aproximadamente 0,5 % cada uno de ellos). Preferentemente, las partículas de estas emulsiones tienen un diámetro promedio de 80 nm a 180 nm.

En la técnica se conocen componentes individuales de las emulsiones de aceite en agua de la presente divulgación, aunque dichas composiciones no se han combinado de la manera descrita en el presente documento. En consecuencia, en la técnica se conocen bien componentes individuales, aunque se describen más adelante tanto en líneas generales como con cierto detalle para realizaciones preferidas y el experto en la materia conoce los términos utilizados en el presente documento, tales como aceite, tensioactivo, etc., sin tener que hacer una descripción adicional. Además, aunque se proporcionan los intervalos preferidos de la cantidad de los componentes individuales de las emulsiones, las relaciones reales de los componentes de una emulsión particular pueden tener que ajustarse de tal manera que las partículas de la emulsión de un tamaño y propiedad física deseadas, se formen adecuadamente. Por ejemplo, si se utiliza una cantidad particular de aceite (por ejemplo, 5 % v/v de aceite), entonces la cantidad de tensioactivo debe estar a un nivel que sea suficiente para dispersar la partícula de aceite en la fase acuosa para formar una emulsión estable. La cantidad real de tensioactivo requerida para dispersar el aceite en la fase acuosa depende del tipo de tensioactivo y del tipo de aceite utilizado para la emulsión; y la cantidad de aceite también puede variar de acuerdo con el tamaño de la partícula deseado (ya que esto cambia el área superficial entre las dos fases). Un experto en la materia puede determinar fácilmente las cantidades reales y las proporciones relativas de los componentes de una emulsión deseada.

A. Aceite

Las partículas de las emulsiones catiónicas de aceite en agua comprenden un aceite.

El aceite está preferentemente en la fase líquida a una temperatura de 1 °C o superior, y es inmiscible en agua.

Preferentemente, el aceite es un aceite no tóxico metabolizable; muy preferentemente es uno de aproximadamente 6 a aproximadamente de 30 átomos de carbono incluyendo, pero sin limitación, alcanos, alquenos, alquinos y sus ácidos y alcoholes correspondientes, los éteres y ésteres de los mismos, y mezclas de los mismos. El aceite puede ser cualquier aceite vegetal, aceite de pescado, aceite animal o aceite preparado sintéticamente que pueda metabolizar el cuerpo de un sujeto al cual se administrará la emulsión, y que no sea tóxico para el sujeto. El sujeto puede ser un animal, típicamente un mamífero, y preferentemente un ser humano.

En ciertas realizaciones, el aceite está en fase líquida a 25 °C. El aceite está en fase líquida a 25 °C, cuando presenta las propiedades de un fluido (según se distingue de sólido y gas; y con un volumen definido pero no una forma definida) cuando se conserva a 25 °C. Sin embargo, la emulsión, puede conservarse y utilizarse a cualquier temperatura adecuada. Preferentemente, el aceite está en fase líquida a 4 °C.

El aceite puede ser un alcano, alqueno o alquino de cadena larga, o un ácido derivado de alcohol del mismo ya sea como el ácido libre, su sal o un éster tal como un mono- o di- o triéster, tal como los triglicéridos y ésteres de 1,2-propanodiol o alcoholes poli-hidroxílicos similares. Los alcoholes pueden ser acilados empleando un ácido mono- o poli-funcional, por ejemplo, ácido acético, ácido propanoico, ácido cítrico o similares. También pueden utilizarse éteres derivados de alcoholes de cadena larga que sean aceites y que cumplan los demás criterios mostrados en el presente documento.

La porción de alcano, alqueno o alquino individual y sus derivados de ácido o alcohol, generalmente tendrán de aproximadamente 6 a aproximadamente 30 átomos de carbono. La porción puede tener una estructura de cadena recta o ramificada. Puede estar completamente saturada o tener uno o más dobles o triples enlaces. Cuando se empleen aceites basados en mono o poliéster o éter, la limitación de aproximadamente 6 a aproximadamente 30 carbonos se aplica a las porciones de ácido graso o alcohol graso individuales, no al recuento de carbonos total.

Puede utilizarse cualquier aceite adecuado que proceda de una fuente animal, de pescado o vegetal. Las fuentes de aceites vegetales incluyen aceite de nueces, semillas y granos, y aceites adecuados, aceite de cacahuate, aceite de soja, aceite de coco, aceite de oliva y similares. Otros aceites de semilla adecuados incluyen aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón, aceite de semilla de girasol, aceite de semilla de ajonjolí y similares. En el grupo de granos, también puede utilizarse el aceite de maíz y el aceite de otros granos de cereal, tales como trigo, avena, centeno, arroz, tef, triticale y similares. La tecnología para obtener aceites vegetales está muy desarrollada y se conoce muy bien. Las composiciones de éstos y otros aceites similares pueden encontrarse, por ejemplo, en el índice Merck, y los materiales de origen en alimentos, nutrición y tecnología de alimentos.

Aunque no se presentan de manera natural en los aceites de semilla, pueden prepararse ésteres de ácido graso de aproximadamente seis a aproximadamente de diez carbonos de glicerol y 1,2-propanodiol, por hidrólisis, separación y esterificación de los materiales adecuados comenzando a partir de los aceites de nuez y semilla. Estos productos están disponibles en el comercio con el nombre de NEOBEEs de PVO International, Inc., Chemical Specialties

Division, 416 Division Street, Boongon, N.J., y otros.

Los aceites y las grasas animales comúnmente están en fase sólida a temperaturas fisiológicas ya que existen como triglicéridos y tienen un grado de saturación más alto que el de los aceites de pescado o vegetales. Sin embargo, los ácidos grasos pueden obtenerse de grasas animales por saponificación de triglicéridos parcial o completa la cual proporciona los ácidos grasos libres. Las grasas y aceites de leche de mamífero son metabolizables y por lo tanto pueden utilizarse en la práctica de esta divulgación. En la técnica se conocen bien procedimientos de separación, purificación, saponificación, y otros medios necesarios, para obtener aceites puros a partir de fuentes animales.

La mayoría de los peces contienen aceites metabolizables que pueden recuperarse fácilmente. Por ejemplo, el aceite de hígado de bacalao, aceite de hígado de tiburón y aceite de ballena, tal como de esperma de ballena, son ejemplos de varios de los aceites de pescado que pueden utilizarse en el presente documento. Diversos aceites de cadena ramificada se sintetizan bioquímicamente en unidades isopreno de 5 carbonos y se conocen generalmente como terpenoides. El escualeno (2,6,10,15,19,23-hexametil-2,6,10,14,18,22-tetracosahexaeno), un terpenoide ramificado e insaturado, es particularmente preferido en el presente documento. Una fuente principal de escualeno es el aceite de hígado de tiburón, aunque también son fuentes adecuadas los aceites de plantas (principalmente aceites vegetales), incluyendo aceites de semilla de amaranto, de salvado de arroz, de germen de trigo y de oliva. El escualeno también puede obtenerse de levadura u otros microbios adecuados. En algunas realizaciones, el escualeno se obtiene preferentemente de fuentes no animales, tales como de aceitunas, aceite de oliva o levadura. También se prefiere el escualano, el análogo saturado del escualeno. Los aceites de pescado, incluyendo el escualeno y el escualano, están disponibles fácilmente de fuentes comerciales o pueden obtenerse mediante procedimientos conocidos en la técnica.

En ciertas realizaciones, el aceite comprende un aceite que se selecciona del grupo que consiste en: aceite de resino, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de onagra, aceite de pescado, aceite de jojoba, aceite de manteca, aceite de linaza, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de cártamo, aceite de ajonjolí, aceite de soja, escualeno, escualano, aceite de girasol y aceite de germen de trigo. En realizaciones ejemplares, el aceite comprende escualeno o escualano.

El componente oleaginoso de la emulsión puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 10 % (v/v). Por ejemplo, la emulsión catiónica de aceite en agua puede comprender de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 10 % (v/v) de aceite, de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 8 % (v/v) de aceite, de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 7 % (v/v) de aceite, de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 6 % (v/v) de aceite, de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 5 % (v/v) de aceite, de aproximadamente 0,3 % a aproximadamente 10 % (v/v) de aceite, de aproximadamente 0,4 % a aproximadamente 10 % (v/v) de aceite, de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 10 % (v/v) de aceite, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 % (v/v) de aceite, de aproximadamente 2 % a aproximadamente 10 % (v/v) de aceite, de aproximadamente 3 % a aproximadamente 10 % (v/v) de aceite, de aproximadamente 4 % a aproximadamente 10 % (v/v) de aceite, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 % (v/v) de aceite, de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 10 % (p/v) de aceite, de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 9 % (p/v) de aceite, de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 10 % (p/v) de aceite, de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 9 % (p/v) de aceite, de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 8 % (p/v) de aceite, de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 7 % (p/v) de aceite, de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 6 % (p/v) de aceite, de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 5 % (p/v) de aceite, de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 4,3 % (p/v) de aceite, de aproximadamente 0,6 % a aproximadamente 4 % (p/v) de aceite, de aproximadamente 0,7 % a aproximadamente 4 % (p/v) de aceite, de aproximadamente 0,8 % a aproximadamente 4 % (p/v) de aceite, de aproximadamente 0,9 % a aproximadamente 4 % (p/v) de aceite, de aproximadamente 1,0 % a aproximadamente 4 % (p/v) de aceite, de aproximadamente 0,6 % a aproximadamente 3,5 % (p/v) de aceite, de aproximadamente 0,6 % a aproximadamente 3 % (p/v) de aceite, aproximadamente 0,5 % (v/v) de aceite, aproximadamente 0,6 % (v/v) de aceite, aproximadamente 0,7 % (v/v) de aceite, aproximadamente 0,8 % (v/v) de aceite, aproximadamente 0,9 % (v/v) de aceite, aproximadamente 1 % (v/v) de aceite, aproximadamente 1,5 % (v/v) de aceite, aproximadamente 2 % (v/v) de aceite, aproximadamente 2,5 % (v/v) de aceite, aproximadamente 3 % (v/v) de aceite, aproximadamente 3,5 % (v/v) de aceite, aproximadamente 4 % (v/v) de aceite, aproximadamente 5 % (v/v) de aceite, aproximadamente 10 % (v/v) de aceite, aproximadamente 0,5 % (p/v) de aceite, aproximadamente 1 % (p/v) de aceite, aproximadamente 1,5 % (p/v) de aceite, aproximadamente 2 % (p/v) de aceite, aproximadamente 2,5 % (p/v) de aceite, aproximadamente 3 % (p/v) de aceite, aproximadamente 3,5 % (p/v) de aceite, aproximadamente 4 % (p/v) de aceite, aproximadamente 4,3 % (p/v) de aceite, aproximadamente 5 % (p/v) de aceite, aproximadamente 5,5 % (p/v) de aceite, aproximadamente 6 % (p/v) de aceite, aproximadamente 6,5 % (p/v) de aceite, aproximadamente 7 % (p/v) de aceite, aproximadamente 7,5 % (p/v) de aceite, o aproximadamente 8 % (p/v) de aceite.

La emulsión catiónica de aceite en agua también puede comprender de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 8 % (v/v) de aceite, por ejemplo, de 0,6 % (p/v) a 4 % (p/v), de aproximadamente 1 % (p/v) a aproximadamente 3,2 % (p/v), aproximadamente 1 % (p/v), aproximadamente 1,1 % (p/v), aproximadamente 1,2 % (p/v), aproximadamente 1,3 % (p/v), aproximadamente 1,4 % (p/v), aproximadamente 1,5 % (p/v), aproximadamente 1,6 % (p/v), aproximadamente 1,7 % (p/v), aproximadamente 1,8 % (p/v), aproximadamente 1,9 % (p/v), aproximadamente 2,0 % (p/v), aproximadamente 2,1 % (p/v), aproximadamente 2,15 % (p/v), aproximadamente 2,2 % (p/v), aproximadamente 2,3 % (p/v), aproximadamente 2,4 % (p/v), aproximadamente 2,5 % (p/v),

aproximadamente 2,6 % (p/v), aproximadamente 2,7 % (p/v), aproximadamente 2,8 % (p/v), aproximadamente 2,9 % (p/v), 3,0 % (p/v), aproximadamente 3,1 % (p/v), aproximadamente 3,2 % (p/v), aproximadamente 3,3 % (p/v), aproximadamente 3,4 % (p/v), aproximadamente 3,5 % (p/v), aproximadamente 3,6 % (p/v), aproximadamente 3,7 % (p/v), aproximadamente 3,8 % (p/v), aproximadamente 3,9 % (p/v), o aproximadamente 4,0 % (p/v) de aceite.

- 5 En una realización ejemplar, la emulsión catiónica de aceite en agua comprende aproximadamente 5 % (v/v) de aceite. En otra realización ejemplar, la emulsión catiónica de aceite en agua comprende aproximadamente 4,3 % (p/v) de escualeno. En otras realizaciones ejemplares, la emulsión catiónica de aceite en agua comprende de 0,6 % (p/v) a 4 % (p/v) de escualeno, por ejemplo, de aproximadamente 1 % (p/v) a aproximadamente 3,2 % (p/v) de escualeno, tal como 1,08 % (p/v), 2,15 % (p/v) o 3,23 % (p/v) de escualeno, como se muestra en los ejemplos.
- 10 Como se indicó anteriormente, el porcentaje de aceite descrito anteriormente se determina basándose en la cantidad inicial del aceite que se utiliza para preparar las emulsiones. Se entiende en la técnica, que la concentración real del aceite en el producto final (por ejemplo, una emulsión envasada y esterilizada, que está lista para su administración) puede ser ligeramente más baja, algunas veces en hasta aproximadamente 10 %, en hasta aproximadamente 20 %, en hasta aproximadamente 25 % o en hasta aproximadamente 35 %.

15 B. Lípidos catiónicos

Las partículas de la emulsión descrita en el presente documento, comprenden un lípido catiónico que puede interactuar con la molécula cargada negativamente, anclando así la molécula a las partículas de la emulsión.

- 20 Puede utilizarse cualquier lípido catiónico adecuado. Generalmente, el lípido catiónico contiene un átomo de nitrógeno que, en condiciones fisiológicas, está cargado positivamente. El grupo que encabeza el lípido catiónico puede comprender una amina terciaria o, preferentemente, una amina cuaternaria. Ciertos lípidos catiónicos adecuados comprenden dos cadenas de ácido graso saturadas o insaturadas (por ejemplo, cadenas laterales que tienen de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 átomos de carbono).

El lípido catiónico puede tener una carga positiva a un pH de aproximadamente 12, aproximadamente 11, aproximadamente 10, aproximadamente 9, aproximadamente 8, aproximadamente 7 o aproximadamente 6.

- 25 Los lípidos catiónicos adecuados incluyen, cloruro de benzalconio (BAK), cloruro de benzetonio, cetrimida (que contiene bromuro de tetradeciltrimetilamonio y posiblemente pequeñas cantidades de bromuro de dodeciltrimetilamonio y bromuro de hexadeciltrimetilamonio), cloruro de cetilpiridinio (CPC), cloruro de cetiltrimetilamonio (CTAC), aminas primarias, aminas secundarias, aminas terciarias, incluyendo pero sin limitación, N,N',N'-polioxi-etileno (10)-N-sebo-1,3-diaminopropano, otras sales de amina cuaternaria, incluyendo pero si
- 30 limitación, bromuro de dodeciltrimetilamonio, bromuro de hexadeciltrimetilamonio, bromuro de alquiltrimetilamonio mixto, cloruro de bencildimetildodecilamonio, cloruro de bencildimetilhexadecilamonio, metóxido de benciltrimetilamonio, bromuro de cetildimetilamonio, bromuro de dimetildiodecildodecilamonio (DDAB), cloruro de metilbenzetonio, cloruro de decametonio, cloruro de trialquilamonio mixto, cloruro de metiltrioctilamonio), cloruro de N,N-dimetil-N-[2-(2-metil-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenoil)-etoxi]etil]-bencenometanaminio (DEBDA), sales de
- 35 dialquildimetilamonio, cloruro de [1-(2,3-dioleiloil)-propil]-N,N-trimetilamonio, 1,2-diacil-3-(trimetilamonio)propano (grupo acilo=dimiristoilo, dipalmitoilo, distearoilo, dioleilo), 1,2-diacil-3 (dimetilamonio)propano (grupo acilo=dimiristoilo, dipalmitoilo, distearoilo, dioleilo), 1,2-dioleoil-3-(4'-trimetil-amonio)butanoil-sn-glicerol, éster 3-succinil-sn-glicerol colina 1,2-dioleiloil, coloesteril(4'-trimetilamonio)butanoato), sales de N-alquilpiridinio (por ejemplo, bromuro de cetilpiridinio y cloruro de cetilpiridinio), sales de N-alquilpiperidinio, electrolitos bolaformes
- 40 dicatiónicos (C₁₂Me₆; C₁₂Bu₆), dialquiliglicetilfosforilcolina, lisolecitina, L- α dioleoilfosfatidiletanolamina, éster colínico de colesterol hemisuccinato, lipopoliaminas, incluyendo pero sin limitación, dioctadecilamidoglicilespermina (DOGS), dipalmitoil fosfatidiletanol-amidoespermina (DPPES), lipopoli-L (o D)-lisina (LPLL, LPDL), poli(L (o D)-lisina conjugada a N-glutarilfosfatidiletanolamina, éster de didodecil glutamato con un grupo amino colgante (C₁₂GluPhC_nN⁺), éster de ditetradecil glutamato con grupo amino colgante (C₁₄GluC_nN⁺), derivados catiónicos de
- 45 colesterol, incluyendo pero sin limitación, sal de colesteril-3 β -oxisuccinamidoetiltrimetilamonio, colesteril-3 β -oxisuccinamidoetilendimetilamina, sal de colesteril-3 β -carboxiamidoetiltrimetilamonio, colesteril-3 β -oxisuccinamidoetilendimetilamina, sal de colesteril-3 β -carboxiamidoetiltrimetilamonio, colesteril-3 β -carboxiamidoetilendimetilamina y 3 γ -[n-(N',N-dimetilaminoetancarbomoi)]colesterol (DC-colesterol), 1,2-dioleiloil-3-(trimetilamonio)propano (DOTAP), dimetildiodecildodecilamonio (DDA), 1,2-dimiristoil-3-trimetilamonio)propano (DMTAP), dipalmitoil(C_{16:0})trimetil amonio propano (DPTAP), distearoiltrimetilamonio propano (DSTAP), cloruro de N-[1-(2,3-dioleiloil)propil]-N,N-trimetilamonio (DOTMA), cloruro de N,N-dioleoil-N,N-dimetilamonio (DODAC), 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-etilfosfocolina (DOEPC), 1,2-dioleoil-3-dimetilamonio-propano (DODAP), 1,2-dilinoleiloil-3-dimetilaminopropano (DLinDMA), y combinaciones de los mismos.

- 55 En realizaciones preferidas, el lípido catiónico se selecciona del grupo que consiste en 1,2-dioleiloil-3-(trimetilamonio)propano (DOTAP), 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-etilfosfocolina (DOEPC), cloruro de N,N-dioleoil-N,N-dimetilamonio (DODAC) y cloruro de N-[1-(2,3-dioleiloil)propil]-N,N,N-trimetilamonio (DOTMA). En ciertas realizaciones, el lípido catiónico no es DC-colesterol.

Preferentemente, el lípido catiónico seleccionado para la emulsión es soluble en el aceite que se selecciona para la

emulsión. Esto permite obtener altas concentraciones de lípidos catiónicos en la emulsión, al disolver directamente el lípido en el aceite antes de su dispersión en la fase móvil. Está dentro del conocimiento en la técnica, determinar si un lípido particular es soluble en el aceite y por consiguiente seleccionar una combinación adecuada de aceite y lípido. Por ejemplo, la solubilidad puede predecirse basándose en las estructuras del lípido y del aceite (por ejemplo, la solubilidad de un lípido puede determinarse por la estructura de su cola). Por ejemplo, lípidos que tengan una o dos cadenas de ácido graso insaturado (por ejemplo, colas de oleilo o colas de linolilo), tales como DOTAP, DOEPC, DODAC, DOTMA, son solubles en escualeno o escualano. Como alternativa, la solubilidad puede determinarse de acuerdo con la cantidad del lípido que se disuelva en una cantidad dada del aceite para formar una solución saturada. Dichos procedimientos se conocen en la técnica. En los ejemplos también se proporciona la solubilidad en escualeno de los ácidos grasos saturados o insaturados ejemplares. Preferentemente, la concentración de saturación del lípido en el aceite es de al menos aproximadamente 1 mg/ml, de al menos aproximadamente 5 mg/ml, de al menos aproximadamente 10 mg/ml, de al menos aproximadamente 25 mg/ml, de al menos aproximadamente 50 mg/ml o de al menos aproximadamente 100 mg/ml.

Preferentemente, la concentración de lípido catiónico en la emulsión antes de que la molécula cargada negativamente forme complejo, es de al menos aproximadamente 1,25 mM, al menos aproximadamente 1,5 mM, al menos aproximadamente 1,75 mM, al menos aproximadamente 2,0 mM, al menos aproximadamente 2,25 mM, al menos aproximadamente 2,5 mM, al menos aproximadamente 2,75 mM, al menos aproximadamente 3,0 mM, al menos aproximadamente 3,25 mM, al menos aproximadamente 3,5 mM, al menos aproximadamente 3,75 mM, al menos aproximadamente 4,0 mM, al menos aproximadamente 4,25 mM, al menos aproximadamente 4,5 mM, al menos aproximadamente 4,75 mM, al menos aproximadamente 5,0 mM, al menos aproximadamente 5,25 mM, al menos aproximadamente 5,5 mM, al menos aproximadamente 5,75 mM, al menos aproximadamente 6 mM, al menos aproximadamente 6,25 mM, al menos aproximadamente 6,5 mM, al menos aproximadamente 6,75 mM, al menos aproximadamente 7 mM, al menos aproximadamente 7,25 mM, al menos aproximadamente 7,5 mM, al menos aproximadamente 7,75 mM, al menos aproximadamente 8 mM, al menos aproximadamente 8,25 mM, al menos aproximadamente 8,5 mM, al menos aproximadamente 8,75 mM, al menos aproximadamente 9 mM, al menos aproximadamente 9,25 mM, al menos aproximadamente 9,5 mM, al menos aproximadamente 9,75 mM, o al menos aproximadamente 10 mM.

En ciertas realizaciones, el lípido catiónico es DOTAP. La emulsión catiónica de aceite en agua puede comprender DOTAP de aproximadamente 0,8 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml. Por ejemplo, la emulsión catiónica de aceite en agua puede comprender DOTAP de aproximadamente 1,7 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 1,8 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 2,0 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 2,2 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 2,4 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 2,6 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 2,8 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 3,0 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 3,2 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 3,4 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 3,6 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 4,0 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 4,4 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 4,8 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 1,7 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 1,8 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 1,8 mg/ml a aproximadamente 6 mg/ml, de aproximadamente 1,8 mg/ml a aproximadamente 7 mg/ml, de aproximadamente 1,8 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml, de aproximadamente 1,8 mg/ml a aproximadamente 9 mg/ml, de aproximadamente 1,7 mg/ml, aproximadamente 1,8 mg/ml, aproximadamente 2,0 mg/ml, aproximadamente 2,2 mg/ml, aproximadamente 2,4 mg/ml, aproximadamente 2,6 mg/ml, aproximadamente 2,8 mg/ml, aproximadamente 3,0 mg/ml, aproximadamente 3,2 mg/ml, aproximadamente 3,4 mg/ml, aproximadamente 3,6 mg/ml, aproximadamente 3,8 mg/ml, aproximadamente 4,0 mg/ml, aproximadamente 4,2 mg/ml, aproximadamente 4,4 mg/ml, aproximadamente 4,6 mg/ml, aproximadamente 4,8 mg/ml, aproximadamente 5,0 mg/ml, aproximadamente 5,2 mg/ml, aproximadamente 5,5 mg/ml, aproximadamente 6,0 mg/ml, al menos aproximadamente 0,8 mg/ml, al menos aproximadamente 0,85 mg/ml, al menos aproximadamente 0,9 mg/ml, al menos aproximadamente 1,0 mg/ml, al menos aproximadamente 1,1 mg/ml, al menos aproximadamente 1,2 mg/ml, al menos aproximadamente 1,3 mg/ml, al menos aproximadamente 1,4 mg/ml, al menos aproximadamente 1,5 mg/ml, al menos aproximadamente 1,6 mg/ml, al menos aproximadamente 1,7 mg/ml, etc.

En una realización ejemplar, la emulsión catiónica de aceite en agua comprende DOTAP de aproximadamente 1,8 mg/ml a aproximadamente 5,0 mg/ml.

En ciertas realizaciones, el líquido catiónico es DOEPC. La emulsión catiónica de aceite en agua puede comprender DOEPC de aproximadamente 0,8 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml. Por ejemplo, la emulsión catiónica de aceite en agua puede comprender DOEPC de aproximadamente 1,7 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 1,8 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 2,0 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 2,2 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 2,4 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 2,6 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 2,8 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 3,0 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 3,2 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 3,4 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 3,6 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 4,0 mg/ml a

menos aproximadamente 1,4 mg/ml, al menos aproximadamente 1,5 mg/ml, al menos aproximadamente 1,6 mg/ml, al menos aproximadamente 1,7 mg/ml, etc.

5 Como se indicó anteriormente, la concentración de un lípido descrito anteriormente se determina basándose en la cantidad inicial del lípido que se usa para preparar las emulsiones. Se entiende en la técnica que la concentración real del aceite en el producto final (por ejemplo, una emulsión envasada y esterilizada lista para su administración) podría ser ligeramente más baja, algunas veces en hasta aproximadamente 10 %, hasta aproximadamente 20 %, hasta aproximadamente 25 %, o hasta aproximadamente 35 %.

C. Relación de aceite a lípido

10 Las emulsiones catiónicas de aceite en agua de la divulgación tienen una relación de aceite:lípido definida. Por ejemplo, la relación de aceite:lípido (mol:mol) de la emulsión puede ser de al menos aproximadamente 8:1 (mol:mol), de al menos aproximadamente 8,5:1 (mol:mol), de al menos aproximadamente 9:1 (mol:mol), de al menos aproximadamente 9,5:1 (mol:mol), de al menos aproximadamente 10:1 (mol:mol), de al menos aproximadamente 10,5:1 (mol:mol), de al menos aproximadamente 11:1 (mol:mol), de al menos aproximadamente 11,5:1 (mol:mol), de al menos aproximadamente 12:1 (mol:mol), de al menos aproximadamente 12,5:1 (mol:mol), de al menos aproximadamente 13:1 (mol:mol), de al menos aproximadamente 13,5:1 (mol:mol), de al menos aproximadamente 14:1 (mol:mol), de al menos aproximadamente 14,5:1 (mol:mol), de al menos aproximadamente 15:1 (mol:mol), de al menos aproximadamente 15,5:1 (mol:mol), de al menos aproximadamente 16:1 (mol:mol), de al menos aproximadamente 16,5:1 (mol:mol), de al menos aproximadamente 17:1 (mol:mol), de aproximadamente 8:1 (mol:mol) a aproximadamente 50:1 (mol:mol), de aproximadamente 9:1 (mol:mol) a aproximadamente 50:1 (mol:mol), de aproximadamente 10:1 (mol:mol) a aproximadamente 50:1 (mol:mol), de aproximadamente 8:1 (mol:mol) a aproximadamente 49:1 (mol:mol), de aproximadamente 8:1 (mol:mol) a aproximadamente 48:1 (mol:mol), de aproximadamente 8:1 (mol:mol) a aproximadamente 47:1 (mol:mol), de aproximadamente 8:1 (mol:mol) a aproximadamente 46:1 (mol:mol), de aproximadamente 8:1 (mol:mol) a aproximadamente 45:1 (mol:mol), de aproximadamente 8:1 (mol:mol) a aproximadamente 44:1 (mol:mol), de aproximadamente 8:1 (mol:mol) a aproximadamente 43:1 (mol:mol), de aproximadamente 8:1 (mol:mol) a aproximadamente 42:1 (mol:mol), de aproximadamente 8:1 (mol:mol) a aproximadamente 41:1 (mol:mol), de aproximadamente 9:1 (mol:mol) a aproximadamente 43:1 (mol:mol), de aproximadamente 10:1 (mol:mol) a aproximadamente 43:1 (mol:mol), de aproximadamente 11:1 (mol:mol) a aproximadamente 43:1 (mol:mol), de aproximadamente 12:1 (mol:mol) a aproximadamente 43:1 (mol:mol), de aproximadamente 13:1 (mol:mol) a aproximadamente 43:1 (mol:mol), de aproximadamente 14:1 (mol:mol) a aproximadamente 43:1 (mol:mol), de aproximadamente 15:1 (mol:mol) a aproximadamente 43:1 (mol:mol), de aproximadamente 16:1 (mol:mol) a aproximadamente 43:1 (mol:mol), de aproximadamente 17:1 (mol:mol) a aproximadamente 43:1 (mol:mol), etc.

35 Si se desea, la relación de aceite:lípido (mol:mol) de la emulsión puede ser de al menos aproximadamente 4:1 (mol:mol), de al menos aproximadamente 4,2:1 (mol:mol), de al menos aproximadamente 4,5:1 (mol:mol), de al menos aproximadamente 5:1 (mol:mol), de al menos aproximadamente 5,5:1 (mol:mol), de al menos aproximadamente 6:1 (mol:mol), de al menos aproximadamente 6,5:1 (mol:mol), 7:1 (mol:mol), de al menos aproximadamente 7,5:1 (mol:mol), de aproximadamente 4:1 (mol:mol) a aproximadamente 50:1 (mol:mol), de aproximadamente 5:1 (mol:mol) a aproximadamente 50:1 (mol:mol), de aproximadamente 6:1 (mol:mol) a aproximadamente 50:1 (mol:mol), de aproximadamente 7:1 (mol:mol) a aproximadamente 50:1 (mol:mol), de aproximadamente 4:1 (mol:mol) a aproximadamente 49:1 (mol:mol), de aproximadamente 4:1 (mol:mol) a aproximadamente 48:1 (mol:mol), de aproximadamente 4:1 (mol:mol) a aproximadamente 47:1 (mol:mol), de aproximadamente 4:1 (mol:mol) a aproximadamente 46:1 (mol:mol), de aproximadamente 4:1 (mol:mol) a aproximadamente 45:1 (mol:mol), de aproximadamente 4:1 (mol:mol) a aproximadamente 44:1 (mol:mol), de aproximadamente 4:1 (mol:mol) a aproximadamente 43:1 (mol:mol), de aproximadamente 4:1 (mol:mol) a aproximadamente 42:1 (mol:mol), de aproximadamente 4:1 (mol:mol) a aproximadamente 41:1 (mol:mol), de aproximadamente 5:1 (mol:mol) a aproximadamente 43:1 (mol:mol), de aproximadamente 6:1 (mol:mol) a aproximadamente 43:1 (mol:mol), de aproximadamente 7:1 (mol:mol) a aproximadamente 43:1 (mol:mol), etc.

50 Algunas veces, puede ser necesario lograr un equilibrio entre el deseo de aumentar la concentración de un lípido catiónico (aumentando de esta manera la cantidad de moléculas de ácido nucleico cargadas en la partícula de emulsión), y la toxicidad o tolerabilidad del lípido cuando se administre *in vivo*. Por ejemplo, se ha indicado que altas dosis de DOTAP pueden tener efectos tóxicos. Véase, por ejemplo, Lappalainen y col., Pharm. Res. Volumen 11(8):1127-31 (1994). El intervalo óptimo de dosis de lípidos en una emulsión particular puede determinarse de acuerdo con el conocimiento de un médico experto.

55 Si el aceite comprende una mezcla de moléculas, la concentración molar del aceite puede calcularse basándose en el peso molecular promedio del aceite. Por ejemplo, el peso molecular promedio del aceite de soja (292,2) puede calcularse de acuerdo con la distribución de ácido graso promedio (un porcentaje de 12 % en peso de ácido palmítico; un porcentaje de 52 % en peso de ácido linoléico; etc.), y el peso molecular de cada componente.

C. Componentes adicionales

Las emulsiones catiónicas de aceite en agua descritas en el presente documento pueden comprender además

componentes adicionales. Por ejemplo, las emulsiones pueden comprender componentes que puedan promover la formación de partículas, mejorar la formación de complejos entre las moléculas cargadas negativamente y las partículas catiónicas, o aumentar la estabilidad de la molécula cargada negativamente (por ejemplo, para impedir la degradación de una molécula de ARN). Si se desea, la emulsión catiónica de aceite en agua puede contener un antioxidante, tal como citrato, ascorbato o sales de los mismos.

Tensioactivos

En ciertas realizaciones, la emulsión catiónica de aceite en agua como la descrita en el presente documento comprende además un tensioactivo.

Se ha utilizado un número sustancial de tensioactivos en las ciencias farmacéuticas. Estos incluyen materiales obtenidos de manera natural, tales como gomas de árboles, proteína vegetal, polímeros basados en azúcar, tales como alginatos, y similares. Ciertos oxipolímeros o polímeros que tienen un hidróxido u otro sustituyente hidrófilo en el esqueleto de carbono tienen actividad tensioactiva, por ejemplo, povidona, alcohol polivinílico y compuestos mono- y polifuncionales basados en éter glicólico. En la presente divulgación también pueden utilizarse detergentes iónicos o no iónicos y compuestos derivados de ácidos grasos de cadena larga.

Como ejemplos específicos de tensioactivos adecuados se incluyen los siguientes:

1. Jabones hidrosolubles, tales como las sales sodio, potasio, amonio y alcanolamonio de ácidos grasos superiores (C₁₀-C₂₂), en particular jabones de potasio de sebo y coco.
2. Tensioactivos sintéticos y aniónicos que no son de jabón, los cuales pueden representarse por las sales hidrosolubles de productos de reacción con ácido sulfúrico orgánico que tengan en su estructura molecular un radical alquilo que contenga aproximadamente de 8 a 22 átomos de carbono y un radical seleccionado del grupo que consiste en radicales éster de ácido sulfúrico y ácido sulfúrico. Son ejemplos de éstos los alquil sulfatos de sodio o potasio, derivados de aceite de sebo o coco; alquil benceno sulfonatos de sodio o potasio; éter sulfonatos de alquil glicerilo de sodio; sulfonatos y sulfatos de monoglicéridos de ácido graso de aceite de coco de sodio; sales de sodio o potasio de ésteres de ácido sulfúrico del producto de reacción de un mol de un alcohol graso superior y aproximadamente 1 a 6 moles de óxido de etileno; éter sulfonatos de óxido de etileno de alquil fenol de sodio o potasio, con de 1 a 10 unidades de óxido de etileno por molécula y en los que los radicales alquilo contienen de 8 a 12 átomos de carbono; el producto de reacción de ácidos grasos esterificados con ácido isetiónico y neutralizados con hidróxido de sodio; sales de sodio o potasio de amida de ácido graso de una metil taurida; y sales de sodio y potasio de α -olefinas de C₁₀-C₂₄ sulfonadas con SO₃.
3. Tensioactivos sintéticos no iónicos formados por la condensación de grupos de óxido de alquileo con un compuesto hidrófobo orgánico. Los grupos hidrófobos típicos incluyen productos de condensación de óxido de propileno con propilenglicol, alquil fenoles, productos de condensación de óxido de propileno y etilendiamina, alcoholes alifáticos que tengan de 8 a 22 átomos de carbono y amidas de ácidos grasos.
4. Tensioactivos no iónicos, tales como óxidos de amina, óxidos de fosfina y sulfóxidos, que tengan características semipolares. Ejemplos específicos de óxidos de amina terciaria de cadena larga incluyen óxido de dimetildodecilamina y bis(2-hidroxietyl)dodecilamina. Ejemplos específicos de óxidos de fosfina se encuentran en la patente de E.U.A. No. 3.304.263, expedida el 14 de febrero de 1967, e incluyen óxido de dimetildodecilfosfina y óxido de dimetil-(2-hidroxidodecil) fosfina.
5. Sulfóxidos de cadena larga, incluyendo aquellos que correspondan a la fórmula R¹-SO-R² en la que R¹ y R² son radicales alquilo sustituidos o no sustituidos, el primero conteniendo de aproximadamente 10 a aproximadamente 28 átomos de carbono, mientras que R² contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos específicos de estos sulfóxidos incluyen sulfóxido de dodecil metilo y sulfóxido de 3-hidroxi tridecil metilo.
6. Tensioactivos sintéticos anfólicos, tales como 3-dodecilaminopropionato de sodio y 3-dodecilaminopropansulfonato de sodio.
7. Tensioactivos sintéticos zwitteriónicos, tales como 3-(N,N-dimetil-N-hexadecilamonio)propan-1-sulfonato y 3-(N,N-dimetil-N-hexadecilamonio)-2-hidroxipropan-1-sulfonato.

Además, en una composición de la presente divulgación pueden utilizarse todos los siguientes tipos de tensioactivos: (a) jabones (es decir, sales alcalinas) de ácidos grasos, ácidos de colofonia y aceite de sebo; (b) alquilaren sulfonatos; (c) alquil sulfatos, incluyendo tensioactivos con grupos hidrófobos tanto de cadena ramificada como de cadena recta, así como grupos sulfato primarios y secundarios; (d) sulfatos y sulfonatos que contengan un enlace intermedio entre los grupos hidrófobos e hidrófilos, tales como las metil tauridas aciladas grasas y los monoglicéridos grasos sulfatados; (e) ésteres de ácido de cadena larga de polietilenglicol, especialmente los ésteres de aceite de sebo; (f) éteres de polietilenglicol de alquifenoles; (g) éteres de polietilenglicol de alcoholes y mercaptanos de cadena larga; y (h) acil dietanolamidas grasas. Ya que los tensioactivos pueden clasificarse de más de una manera, diversas clases de tensioactivos expuestas en este párrafo se superponen con las clases de tensioactivos descritas previamente.

Existen diversos tensioactivos que están diseñados específicamente para situaciones biológicas y normalmente utilizados para las mismas. Dichos tensioactivos se dividen en cuatro tipos básicos: aniónicos, catiónicos, zwitteriónicos (anfotéricos) y no iónicos. Como ejemplos de tensioactivos aniónicos se incluyen, por ejemplo, perfluorooctanoato (PFOA o PFO), perfluorooctansulfonato (PFOS), sales de alquilsulfato tales como dodecil sulfato de sodio (SDS) o lauril sulfato de amonio, laureth sulfato de sodio (conocido también como lauril éter sulfato de sodio, SLES), alquil benceno sulfonato y sales de ácido graso. Como ejemplos de tensioactivos catiónicos se incluyen, por ejemplo, sales de alquiltrimetilamonio tales como bromuro de cetil trimetilamonio (CTAB, o bromuro de hexadecil trimetil amonio), cloruro de cetilpiridinio (CPC), amina de sebo polietoxilada (POEA), cloruro de benzalconio (BAC), cloruro de bencetonio (BZT). Los ejemplos de tensioactivos zwitteriónicos (anfotéricos) incluyen, por ejemplo, dodecil betaina, cocamidopropil betaina y coco anfoglicinato. Ejemplos de tensioactivos no iónicos incluyen, por ejemplo, óxido de alquil polietileno, óxido de alquilfenol polietileno, copolímeros de óxido de polietileno y óxido de polipropileno (llamados comercialmente poloxámeros o poloxaminas), acil oligucósidos (por ejemplo, octil glucósido o decil maltósido), alcoholes grasos (por ejemplo, alcohol cetílico o alcohol oleílico), cocamida MEA, cocamida DEA, Pluronic® F-68 (copolímero de bloques de polioxietileno-polioxipropileno) y polisorbatos, tales como Tween 20 (polisorbato 20), Tween 80 (polisorbato 80; monooleato de polioxietilensorbitán), óxido de dodecil dimetilamina y succinato de propilenglicol de tocoferol de vitamina E (TPGS de vitamina E).

Un grupo de tensioactivos particularmente útil son los tensioactivos no iónicos basados en sorbitán. Estos tensioactivos se preparan por la deshidratación de sorbitol para dar 1,4-sorbitán, que después se hace reaccionar con uno o más equivalentes de un ácido graso. Además, la porción sustituida con ácido graso puede hacerse reaccionar con óxido de etileno para dar un segundo grupo de tensioactivos.

Los tensioactivos de sorbitán sustituidos con ácidos grasos se forman al hacer reaccionar 1,4-sorbitán con un ácido graso, tal como ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, o con un ácido graso de cadena larga similar para dar el monoéster de 1,4-sorbitán, sesquiéster de 1,4-sorbitán o triéster de 1,4-sorbitán. Los nombres comunes de estos tensioactivos incluyen, por ejemplo, monolaurato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, monooleato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán y trioleato de sorbitán. Estos tensioactivos están disponibles comúnmente con el nombre SPAN® o ARLACEL®, normalmente con una designación de una letra o número que los distingue entre los diferentes sorbitanos sustituidos con mono, di- y triéster.

Los tensioactivos SPAN® y ARLACEL® son hidrófilos y generalmente son solubles o dispersables en aceite. También son solubles en la mayoría de los solventes orgánicos. En agua son generalmente insolubles pero dispersables. Generalmente, estos tensioactivos tendrán un número de equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) entre 1,8 a 8,6. Dichos tensioactivos pueden elaborarse fácilmente a través de medios conocidos en la técnica o están disponibles en el comercio.

Un grupo relacionado de tensioactivos comprende monoésteres de polioxietilensorbitán y triésteres de polioxietilensorbitán. Estos materiales se preparan a través de la adición de óxido de etileno a un monoéster o triéster de 1,4-sorbitán. La adición de polioxietileno convierte al tensioactivo de mono- o triéster de sorbitán lipófilo en un tensioactivo hidrófilo, generalmente soluble o dispersable en agua y soluble a grados variables en líquidos orgánicos.

Estos materiales, disponibles en el comercio con la marca TWEEN®, son útiles para preparar emulsiones y dispersiones de aceite en agua, o para la solubilización de aceites y la elaboración de pomadas anhidras hidrosolubles o lavables. Los tensioactivos TWEEN® pueden combinarse con tensioactivos de monoéster o triéster de sorbitán relacionados para promover estabilidad en la emulsión. Los tensioactivos TWEEN® generalmente tienen un valor HLB que se encuentra entre 9,6 a 16,7. Los tensioactivos TWEEN® están disponibles en el comercio.

Un tercer grupo de tensioactivos no iónicos que podrían utilizarse solos o junto con tensioactivos SPANS, ARLACEL® y TWEEN®, son los ácidos grasos de polioxietileno elaborados mediante la reacción de óxido de etileno con un ácido graso de cadena larga. El tensioactivo de este tipo más comúnmente disponible se comercializa con el nombre MYRJ® y es un derivado de polioxietileno de ácido esteárico. Los tensioactivos NYRJ® son hidrófilos y solubles o dispersables en agua al igual que los tensioactivos TWEEN®. Los tensioactivos MYRJ® pueden mezclarse con tensioactivos TWEEN® o con mezclas de tensioactivos TWEEN®/SPAN® o ARLACEL® para utilizarse en la formación de emulsiones. Los tensioactivos MYRJ® pueden elaborarse por procedimientos conocidos en la técnica o están disponibles en el comercio.

Un cuarto grupo de tensioactivos no iónicos basados en polioxietileno son los éteres de ácido graso de polioxietileno derivados de alcoholes laurílicos, acetílicos, estearílicos y oleílicos. Estos materiales se preparan como se ha indicado anteriormente mediante la adición de óxido de etileno a un alcohol graso. El nombre comercial de estos tensioactivos es BRIJ®. Los tensioactivos BRIJ® pueden ser hidrófilos o lipófilos dependiendo del tamaño de la porción de polioxietileno en el tensioactivo. Aunque la preparación de estos compuestos está disponible en la técnica, también están fácilmente disponibles en fuentes comerciales.

Otros tensioactivos no iónicos que posiblemente podrían utilizarse son, por ejemplo, polioxietileno, ésteres de ácido graso de polioli, éter de polioxietileno, ésteres grasos de polioxipropileno, derivados de cera de abeja que contienen polioxietileno, derivado de lanolina de polioxietileno, glicéridos grasos de polioxietileno, ésteres de ácido graso

glicéricos u otros derivados de alcohol o éter de ácido de polioxietileno de ácidos de cadena larga de 12-22 átomos de carbono.

5 Ya que las emulsiones y formulaciones de la divulgación están destinadas a ser sistemas de varias fases, es preferible seleccionar un tensioactivo no iónico formador de emulsión que tenga un valor HLB en el intervalo de aproximadamente 7 a 16. Este valor puede obtenerse utilizando un solo tensioactivo no iónico, tal como un tensioactivo TWEEN[®] o puede obtenerse utilizando una mezcla de tensioactivos, tal como con un tensioactivo basado en mono- di- o triéster de sorbitán; un ácido graso de polioxietileno de éster de sorbitán; un éster de sorbitán en combinación con un tensioactivo derivado de lanolina de polioxietileno; un tensioactivo de éster de sorbitán en combinación con un tensioactivo de éter graso de polioxietileno de alto HLB; o un tensioactivo de éter graso de polietileno o ácido graso de polioxietilensorbitán.

10 En ciertas realizaciones, la emulsión comprende un solo tensioactivo no iónico, más particularmente, un tensioactivo TWEEN[®], como el tensioactivo no iónico estabilizador de la emulsión. En una realización ejemplar, la emulsión comprende TWEEN[®] 80, conocido de otra manera como polisorbato 80 o monooleato de polioxietileno sorbitán 20. En otras realizaciones, la emulsión comprende dos o más tensioactivos no iónicos, en particular un tensioactivo TWEEN[®] y un tensioactivo SPAN[®]. En una realización ejemplar, la emulsión comprende TWEEN[®] 80 y SPAN[®] 85.

15 Las emulsiones de aceite en agua pueden contener de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 2,5 % de tensioactivo (p/v), de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 2 % de tensioactivo, de 0,01 % a aproximadamente 1,5 % de tensioactivo, de 0,01 % a aproximadamente 1 % de tensioactivo, de 0,01 % a aproximadamente 0,5 % de tensioactivo, de 0,05 % a aproximadamente 0,5 % de tensioactivo, de 0,08 % a aproximadamente 0,5 % de tensioactivo, aproximadamente 0,08 % de tensioactivo, aproximadamente 0,1 % de tensioactivo, aproximadamente 0,2 % de tensioactivo, aproximadamente 0,3 % de tensioactivo, aproximadamente 0,4 % de tensioactivo, aproximadamente 0,5 % de tensioactivo, aproximadamente 0,6 % de tensioactivo, aproximadamente 0,7 % de tensioactivo, aproximadamente 0,8 % de tensioactivo, aproximadamente 0,9 % de tensioactivo, o aproximadamente 1 % de tensioactivo.

20 Como alternativa, o además, las emulsiones de aceite en agua pueden contener de 0,05 % a aproximadamente 1 %, de 0,05 % a aproximadamente 0,9 %, de 0,05 % a aproximadamente 0,8 %, de 0,05 % a aproximadamente 0,7 %, de 0,05 % a aproximadamente 0,6 %, de 0,05 % a aproximadamente 0,5 %, aproximadamente 0,08 %, aproximadamente 0,1 %, aproximadamente 0,2 %, aproximadamente 0,3 %, aproximadamente 0,4 %, aproximadamente 0,5 %, aproximadamente 0,6 %, aproximadamente 0,7 %, aproximadamente 0,8 %, aproximadamente 0,9 %, o aproximadamente 1 % (p/v) de Tween 80 (polisorbato 80; monooleato de polioxietilensorbitán).

25 En una realización ejemplar, la emulsión de aceite en agua contiene 0,08 % (p/v) de Tween 80 (polisorbato 80; monooleato de polioxietilensorbitán).

30 Como alternativa, o además, las emulsiones de aceite en agua pueden contener de 0,05 % a aproximadamente 1 %, de 0,05 % a aproximadamente 0,9 %, de 0,05 % a aproximadamente 0,8 %, de 0,05 % a aproximadamente 0,7 %, de 0,05 % a aproximadamente 0,6 %, de 0,05 % a aproximadamente 0,5 %, aproximadamente 0,08 %, aproximadamente 0,1 %, aproximadamente 0,2 %, aproximadamente 0,3 %, aproximadamente 0,4 %, aproximadamente 0,5 %, aproximadamente 0,6 %, aproximadamente 0,7 %, aproximadamente 0,8 %, aproximadamente 0,9 %, o aproximadamente 1 % (p/v) de SPAN85 (trioleato de sorbitán).

35 Las emulsiones de aceite en agua pueden contener una combinación de tensioactivos descritos en el presente documento. Por ejemplo, puede utilizarse una combinación de Tween 80 (polisorbato 80; monooleato de polioxietilensorbitán) y SPAN85 (trioleato de sorbitán). Las emulsiones pueden contener varias cantidades de Tween 80 y SPAN85 (por ejemplo, las indicadas en ejemplos anteriores) o las mismas cantidades. Por ejemplo, las emulsiones de aceite en agua pueden contener (p/v) aproximadamente 0,05 % de Tween 80 y aproximadamente 0,05 % de SPAN85, aproximadamente 0,1 % de Tween 80 y aproximadamente 0,1 % de SPAN85, aproximadamente 0,2 % de Tween 80 y aproximadamente 0,2 % de SPAN85, aproximadamente 0,3 % de Tween 80 y aproximadamente 0,3 % de SPAN85, aproximadamente 0,4 % de Tween 80 y aproximadamente 0,4 % de SPAN85, aproximadamente 0,5 % de Tween 80 y aproximadamente 0,5 % de SPAN85, aproximadamente 0,6 % de Tween 80 y aproximadamente 0,6 % de SPAN85, aproximadamente 0,7 % de Tween 80 y aproximadamente 0,7 % de SPAN85, aproximadamente 0,8 % de Tween 80 y aproximadamente 0,8 % de SPAN85, aproximadamente 0,9 % de Tween 80 y aproximadamente 0,9 % de SPAN85, o aproximadamente 1 % de Tween 80 y aproximadamente 1,0 % de SPAN85.

40 En ciertas realizaciones, el tensioactivo es un lípido de polietilenglicol (PEG). En otras realizaciones, la emulsión no comprende un lípido de PEG. Los lípidos de PEG, tales como PEG acoplado a dialquiloxypropilos (PEG-DAA), PEG acoplado a diacilglicerol (PEG-DAG), PEG acoplado a fosfatidiletanolamina (PE) (PEG-PE) o algunos otros fosfolípidos (PEG-fosfolípidos), PEG conjugado a ceramidas (PEG-Cer), o una combinación de los mismos, también pueden utilizarse como tensioactivos (véase, por ejemplo, la patente de E.U.A. No. 5.885.613; las publicaciones de solicitud de patente de E.U.A. Nos. 2003/0077829, 2005/0175682 y 2006/0025366). Otros lípidos de PEG adecuados incluyen, por ejemplo, lípidos de PEG-dialquiloxypropilo (DAA) o lípidos de PEG-diacilglicerol (DAG).

Ejemplos de lípidos de PEG-DAG incluyen, por ejemplo, lípidos de PEG-dilauroilglicerol (C₁₂), lípidos de PEG-dimiristoilglicerol (C₁₄), lípidos de PEG-dipalmitoilglicerol (C₁₆) o lípidos de PEG-distearoilglicerol (C₁₈). Ejemplos de lípidos de PEG-DAA incluyen, por ejemplo, lípidos de PEG-dilauroiloxipropilo (C₁₂), lípidos de PEG-dimiristoiloxipropilo (C₁₄), lípidos de PEG-dipalmitoiloxipropilo (C₁₆), o lípidos de PEG-distearoiloxipropilo (C₁₈).

- 5 Los PEG se clasifican por sus pesos moleculares; por ejemplo, PEG 2000 tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 2.000 daltons, y PEG 5000 tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 5.000 daltons. Los PEG están disponibles en el comercio de Sigma Chemical Co., así como de otras compañías e incluyen, por ejemplo, los siguientes: monometoxipolietilenglicol (MePEG-OH), succinato de monometoxipolietilenglicol (MePEG-S), succinimidil succinato de monometoxipolietilenglicol (MePEG-S NHS), monometoxipolietilenglicol-amina (MePEG-NH₂), tresilato de monometoxipolietilenglicol (MePEG-TRESD), y monometoxipolietilenglicol-imidazolil-carbonilo (MePEG-IM). Además, el monometoxipolietilenglicol-ácido acético (MePEG-CH₂COOH), es particularmente útil para preparar los conjugados de PEG-lípido incluyendo, por ejemplo, conjugados de PEG-DAA.

D. Fase acuosa (fase continua)

- 15 La fase acuosa (fase continua) de las emulsiones de aceite en agua es el agua, o una solución acuosa que puede contener una sal (por ejemplo, NaCl), un tampón (por ejemplo, un tampón de citrato), un agente tonificador no iónico (por ejemplo, un sacárido), un polímero, un tensioactivo o cualquier combinación de los mismos. La fase acuosa de las emulsiones antes de la formación del complejo (emulsiones de aceite en agua antes de la adición de las moléculas cargadas negativamente) puede diferir de la fase acuosa de las emulsiones después de la formación del complejo (emulsiones de aceite en agua en las que las moléculas cargadas negativamente forman un complejo con las partículas de la emulsión). En general, antes de la formación del complejo, las emulsiones se preparan en un disolvente acuoso que promueve la formación de partículas con propiedades deseadas (por ejemplo, diámetro promedio, y similares). Antes de la formación del complejo las emulsiones se diluyen con una solución acuosa que contiene la molécula cargada negativamente, y otros componentes deseados, para producir la emulsión catiónica final de aceite en agua, que contiene la fase acuosa final con la osmolaridad y tonicidad deseadas. La fase acuosa puede contener un antioxidante, tal como citrato, ascorbato o sales de los mismos.

- 20 Cuando las emulsiones se formulan para la administración *in vivo*, es preferible constituir la solución final de tal manera que la tonicidad y la osmolaridad de la emulsión sean sustancialmente iguales que las de los fluidos fisiológicos normales para impedir así que se produzcan consecuencias no deseadas después de la administración, tales como hinchazón o rápida absorción de la composición. También es preferible regular el pH de la fase acuosa para mantener un pH compatible con las condiciones fisiológicas normales. Asimismo, en ciertos casos, puede ser deseable mantener el pH a un nivel particular para así garantizar la estabilidad de ciertos componentes de la emulsión. Por ejemplo, puede ser deseable preparar una emulsión que sea isotónica e isoosmótica. Para controlar la tonicidad, la emulsión puede comprender una sal fisiológica, tal como una sal de sodio. Puede utilizarse, por ejemplo, cloruro de sodio (NaCl), a un porcentaje de aproximadamente 0,9 % (p/v) (solución salina fisiológica). Otras sales que pueden estar presentes incluyen cloruro de potasio, dihidrógeno fosfato de potasio, fosfato disódico, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, etc. También pueden utilizarse agentes tonificantes no iónicos para controlar la tonicidad. Los expertos habituales en la técnica conocen diversos agentes modificadores de tonicidad no iónicos. Estos son típicamente hidratos de carbono de varias clasificaciones (véase, por ejemplo, Voet y Voet (1990) Biochemistry (John Wiley & Sons, Nueva York). Los monosacáridos clasificados como aldosas, tales como, glucosa, manosa, arabinosa y ribosa, así como aquellos clasificados como cetosas, tales como, fructosa, sorbosa y xilulosa, pueden utilizarse como agentes tonificantes no iónicos en la presente divulgación. También pueden utilizarse disacáridos, tales como, sacarosa, maltosa, trehalosa y lactosa. Además, los alditoles (polihidroxi alcoholes acíclicos, también denominados alcoholes de azúcar) tales como glicerol, manitol, xilitol y sorbitol son agentes tonificantes no iónicos útiles en la presente divulgación. Los agentes modificadores de tonicidad no iónicos pueden estar presentes a una concentración de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 % o de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 %, dependiendo del agente que se utilice.

- 25 La fase acuosa puede estar tamponada. En el presente documento puede utilizarse cualquier tampón fisiológicamente aceptable, tal como agua, tampones de citrato, fosfato, acetato, tris, bicarbonato, carbonato, succinato o similares. El pH del componente acuoso estará preferentemente en el intervalo de 6,0-8,0, más preferentemente en el intervalo de aproximadamente 6,2 a aproximadamente 6,8. En una realización ejemplar, el tampón es tampón de citrato 10 mM con un pH a 6,5. En otra realización ejemplar, la fase acuosa es, o el tampón se prepara utilizando, agua sin RNasa o agua tratada con DEPC. En algunos casos, una alta concentración de sal en el tampón podría interferir con la formación del complejo de la molécula cargada negativamente con la partícula de la emulsión, por lo tanto se evita. En otros casos, puede incluirse cierta cantidad de sal en el tampón.

- 30 En una realización ejemplar, el tampón es tampón de citrato 10 mM con un pH a 6,5. Si se desea la fase acuosa es, o el tampón se prepara utilizando, agua sin RNasa o agua tratada con DEPC.

- 35 La fase acuosa también puede comprender componentes adicionales tales como moléculas que cambien la osmolaridad de la fase acuosa o moléculas que estabilicen la molécula cargada negativamente después de la formación del complejo. Preferentemente, la osmolaridad de la fase acuosa se ajusta utilizando un agente tonificante no iónico, tal como un azúcar (por ejemplo, trehalosa, sacarosa, dextrosa, fructosa, palatinosa reducida, etc.), un

alcohol de azúcar (tal como manitol, sorbitol, xilitol, eritritol, lactitol, maltitol, glicerol, etc.). Si se desea puede utilizarse un polímero de polímero no iónico (por ejemplo, un poli(alquilglicol) tal como polietilenglicol, polipropilenglicol o polibutilenglicol) o un tensioactivo no iónico.

5 En ciertas realizaciones, la fase acuosa de la emulsión catiónica de aceite en agua puede comprender un polímero o un tensioactivo, o una combinación de los mismos. En una realización ejemplar, la emulsión de aceite en agua contiene un poloxámero. Los poloxámeros son copolímeros de tres bloques no iónicos que tienen una cadena hidrófoba central de óxido de polioxipropileno (poli(propileno)) flanqueada por dos cadenas hidrófilas de óxido de polioxietileno (poli(etileno)). Los poloxámeros también se conocen con el nombre comercial de polímeros Pluronic®. Los polímeros de poloxámero pueden conducir a una mayor estabilidad y a una resistencia a RNasa aumentada de la molécula de ARN después de la formación del complejo de ARN.

10 Como alternativa, o además, la emulsión catiónica de aceite en agua puede comprender polímero de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 20 % (p/v), o de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 10 % (p/v). Por ejemplo, la emulsión catiónica de aceite en agua puede comprender un porcentaje de polímero (por ejemplo, un poloxámero tal como Pluronic® F127 ((copolímero de bloques de óxido de etileno/óxido de propileno: $H(OCH_2CH_2)_x(OCH_2CH_2)_y(OCH_2CH_2)_zOH$)) de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 20 % (p/v), de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 % (p/v), de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 10 % (p/v), o de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 5 % (p/v).

En una realización ejemplar, la emulsión de aceite en agua comprende un porcentaje de Pluronic® F127 de aproximadamente 4 % (p/v), o de aproximadamente 8 % (p/v).

20 La cantidad del componente acuoso empleada en estas composiciones será aquella cantidad necesaria para llevar el valor de la composición a la unidad. Es decir, una cantidad de componente acuoso suficiente para hacer que el 100 % se mezcle con los demás componentes indicados anteriormente para llevar las composiciones a volumen.

4. Moléculas cargadas negativamente

25 Cuando se va a suministrar una molécula cargada negativamente, esta puede formar un complejo con las partículas de las emulsiones catiónicas de aceite en agua. La molécula cargada negativamente forma un complejo con las partículas de la emulsión, por ejemplo, mediante interacciones entre la molécula cargada negativamente y el lípido catiónico sobre la superficie de las partículas, así como mediante interacciones hidrófobas/hidrófilas entre la molécula cargada negativamente y la superficie de las partículas. Aunque sin desear quedar limitado por ninguna teoría particular, se cree que las moléculas cargadas negativamente interactúan con el lípido catiónico a través de interacciones de carga iónica no covalentes (fuerzas electrostáticas), y la fuerza del complejo así como la cantidad de compuesto cargado negativamente que puede formar complejo con una partícula están relacionadas con la cantidad de lípido catiónico en la partícula. Además, las interacciones hidrófobas/hidrófilas entre la molécula cargada negativamente y la superficie de las partículas también puede jugar un papel.

30 Los ejemplos de moléculas cargadas negativamente incluyen péptidos, polipéptidos o proteínas, moléculas de ácido nucleico (por ejemplo, ARN o ADN mono y bicatenario), moléculas pequeñas (por ejemplo, potenciadores inmunitarios de molécula pequeña (SMIP), fosfonato, fluorofosfonato, etc.) y similares, cargados negativamente. En aspectos preferidos, la molécula cargada negativamente es una molécula de ARN, tal como un ARN que codifica un péptido, polipéptido o proteína, incluyendo moléculas de ARN autorreplicantes, o ARN de interferencia pequeño.

35 El complejo puede formarse utilizando técnicas conocidas en la materia, ejemplos de las cuales se describen en la presente memoria. Por ejemplo, un complejo de ácido nucleico-partícula puede formarse al mezclar una emulsión catiónica con la molécula de ácido nucleico, por ejemplo, mediante agitación vorticial. La cantidad de la molécula cargada negativamente y de lípido catiónico en las emulsiones puede ajustarse u optimizarse para proporcionar la fuerza de unión y capacidad de unión deseadas. Por ejemplo, como se describe y se ilustra en el presente documento, se produjeron ejemplos de complejos de ARN-partículas al variar las relaciones de ARN:lípido catiónico (según se mide por la "relación N/P"). La expresión relación N/P se refiere a la cantidad (moles) de átomos de nitrógeno protonables en el lípido catiónico dividida entre la cantidad (moles) de fosfatos en el ARN.

40 Las relaciones de N/P que se prefieren varían de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 20:1, de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 18:1, de aproximadamente 3:1 a 16:1, de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 14:1, de aproximadamente 6:1 a aproximadamente 12:1, de aproximadamente 3:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 6:1, aproximadamente 7:1, aproximadamente 8:1, aproximadamente 9:1, aproximadamente 10:1, aproximadamente 11:1, aproximadamente 12:1, aproximadamente 13:1, aproximadamente 14:1, aproximadamente 15:1, o de aproximadamente 16:1. Como alternativa, las relaciones de N/P que se prefieren son de al menos aproximadamente 3:1, de al menos aproximadamente 4:1, de al menos aproximadamente 5:1, de al menos aproximadamente 6:1, de al menos aproximadamente 7:1, de al menos aproximadamente 8:1, de al menos aproximadamente 9:1, de al menos aproximadamente 10:1, de al menos aproximadamente 11:1, de al menos aproximadamente 12:1, de al menos aproximadamente 13:1, de al menos aproximadamente 14:1, de al menos aproximadamente 15:1 o de al menos aproximadamente 16:1. Una relación de N/P que más se prefiere es de aproximadamente 4:1 o más alta.

Cada emulsión puede tener su propia relación de N/P óptima o preferida para producir los efectos deseados (por ejemplo, nivel de expresión deseado del ARN formado complejo), lo cual puede determinarse experimentalmente (por ejemplo, utilizando los ensayos descritos en el presente documento u otras técnicas conocidas en la materia, tales como medir el nivel de expresión de una proteína codificada por el ARN, o medir el porcentaje de las moléculas de ARN que se liberan del complejo en presencia de heparina). Generalmente, la relación de N/P debe estar en un valor en el que al menos aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 45 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 55 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 65 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 % o aproximadamente el 95 % de las moléculas de ARN se libere de los complejos de ARN-partícula cuando los complejos de ARN-partícula sean absorbidos por las células. En algunas realizaciones, la relación de N/P es un valor que proporciona una liberación de al menos el 0,5 % o una liberación de al menos el 1 % de las moléculas de ARN de los complejos de ARN-partículas cuando los complejos de ARN-partículas son absorbidos por las células.

El nivel de expresión de un antígeno codificado por la molécula de ARN podría no estar necesariamente correlacionado con la inmunogenicidad del antígeno. En dichos casos, una relación de N/P preferida u óptima para inmunogenicidad puede determinarse, por ejemplo, midiendo los títulos de anticuerpo específicos.

Las emulsiones catiónicas de aceite en agua descritas en el presente documento son particularmente adecuadas para formular vacunas basadas en ácido nucleico (por ejemplo, vacunas de ADN, vacunas de ARN). La formación de un complejo de ácido nucleico-partícula de emulsión, facilita la absorción del ácido nucleico al interior de las células hospedadoras, y protege a la molécula de ácido nucleico contra la degradación por nucleasas. Después, las células transfectadas pueden expresar el antígeno codificado por la molécula de ácido nucleico, la que puede producir una respuesta inmunitaria contra el antígeno. Al igual que los virus vivos o atenuados, las vacunas basadas en ácido nucleico pueden acoplar efectivamente las rutas tanto de MHC-I como de MHC-II permitiendo la inducción de respuestas de células T CD8⁺ y CD4⁺, mientras que el antígeno presente en forma soluble, tal como proteína recombinante, generalmente induce solo respuestas de anticuerpo.

En ciertas realizaciones, la molécula cargada negativamente descrita en el presente documento, es una molécula de ARN. En ciertas realizaciones, la molécula de ARN codifica un antígeno (péptido, polipéptido o proteína) y la emulsión catiónica de aceite en agua es adecuada para su uso como una vacuna basada en ARN. La composición puede contener más de una especie de molécula de ARN que codifique un antígeno, por ejemplo, dos, tres, cinco o diez especies diferentes de moléculas de ARN que estén formando complejo con las partículas de la emulsión. Es decir, la composición puede contener una o más especies diferentes de moléculas de ARN, codificando cada una de ellas un antígeno diferente. Como alternativa, o además, una molécula de ARN también puede codificar más de un antígeno, por ejemplo, una molécula de ARN bicistónica o tricistónica que codifique antígenos diferentes o idénticos. En consecuencia, la emulsión catiónica de aceite en agua es adecuada para su uso como una vacuna basada en ARN, que sea monovalente o multivalente. Si se desea, la molécula de ARN puede ser policistónica.

La secuencia de la molécula de ARN puede optimizarse o desoptimizarse con codones para su expresión en un hospedador deseado, tal como una célula humana.

La secuencia de la molécula de ARN puede modificarse si se desea, por ejemplo, para aumentar la eficacia de la expresión o replicación del ARN, o para proporcionar estabilidad adicional o resistencia a la degradación. Por ejemplo, la secuencia de ARN puede modificarse con respecto a su uso de codones, por ejemplo, para aumentar la eficacia de la traducción y la semivida del ARN. Una cola poli A (por ejemplo, de aproximadamente 30 restos de adenosina o más) (SEQ ID NO: 28) puede unirse al extremo 3' del ARN para aumentar su semivida. El extremo 5' del ARN puede protegerse con un ribonucleótido modificado con la estructura m7G (5') ppp (5') N (estructura de caperuza 0) o con un derivado del mismo, el cual puede incorporarse durante la síntesis de ARN o puede modificarse enzimáticamente después de la transcripción de ARN (por ejemplo, utilizando una enzima de caperuza del virus de la variolovacuna (VCE, siglas de *vaccinia virus capping enzyme*) que consiste en ARNm trifosfatasa, guanilil-transferasa y guanina-7-metiltransferasa, la cual cataliza la construcción de estructuras de caperuza 0 N7-monometiladas). La estructura de caperuza 0 juega un papel importante en el mantenimiento de la estabilidad y eficacia de traducción de la molécula de ARN. La caperuza 5' de la molécula de ARN puede modificarse adicionalmente por una 2'-O-metiltransferasa lo cual da como resultado la generación de una estructura de caperuza 1 [m7Gppp[m2'-O]N], que puede aumentar más la eficacia de la traducción.

Si se desea, la molécula de ARN puede comprender uno o más nucleótidos modificados además de cualquier estructura de caperuza en 5'. Hay más de 96 modificaciones de nucleósidos de origen natural que se encuentran en ARN de mamífero. Véase, por ejemplo, Limbach y col., *Nucleic Acids Research*, 22(12):2183-2196 (1994). La preparación de nucleótidos y de nucleósidos modificados se conoce bien en la técnica, por ejemplo, de las patentes de E.U.A. Números 4373071, 4458066, 4500707, 4668777, 4973679, 5047524, 5132418, 5153319, 5262530, 5700642 y muchos nucleósidos modificados y nucleótidos modificados están disponibles en el comercio.

Las nucleobases modificadas que pueden incorporarse en nucleósidos y nucleótidos modificados y estar presentes en las moléculas de ARN incluyen: m5C (5-metilcitidina), m5U (5-metiluridina), m6A (N6-metiladenosina), s2U (2-

tiouridina), Um (2'-O-metiluridina), m1A (1-metiladenosina); m2A (2-metiladenosina); Am (2-1-O-metiladenosina); ms2m6A (2-metil-N6-metiladenosina); i6A (N6-isopentiladenosina); ms2i6A (2-metil-N6-isopenteniladenosina); io6A (N6-(*cis*-hidroisopentenil)adenosina); ms2io6A (2-metil-N6-[*cis*-hidroisopentenil]adenosina); g6A (N6-glicinilcarbamoiladenosina); t6A (N6-treonil carbamoiladenosina); ms2t6A (2-metil-N6-treonil carbamoiladenosina); m6t6A (N6-metil-N6-treonilcarbamoiladenosina); hn6A (N6-hidroxinorvalilcarbamoil adenosina); ms2hn6A (2-metil-N6-hidroxinorvalil carbamoiladenosina); Ar(p) (2'-O-ribosiladenosina (fosfato)); I (inosina); m1I (1-metilinosina); m'Im (1,2'-O-dimetilinosina); m3C (3-metilcitidina); Cm (2T-O-metilcitidina); s2C (2-tiocitidina); ac4C (N4-acetilcitidina); f5C (5-fonilcitidina); m5CM (5,2-O-dimetilcitidina); ac4Cm (N4acetil2TOMETILCITIDINA); k2C (lisidina); m1G (1-metilguanosina); m2G (N2-metilguanosina); m7G (7-metilguanosina); Gm (2'-O-metilguanosina); m22G (N2,N2-dimetilguanosina); m2Gm (N2,2'-O-dimetilguanosina); m22Gm (N2,N2,2'-O-trimetilguanosina); Grt(p) (2'-O-ribosilguanosina (fosfato)); yW (wybutosina); o2yW (peroxiwibutosina); OHyW (hidroxiwibutosina); OHyW* (hidroxiwibutosina no modificada); imG (wiosina); mimG (metilguanosina); Q (queuosina); oQ (epoxiqueuosina); galQ (galtactosil-queuosina); manQ (manosil-queuosina); preQo (7-ciano-7-desazaguanosina); preQi (7-aminometil-7-desazaguanosina); G* (arcaeosina); D (dihidrouridina); m5Um (5,2'-O-dimetiluridina); s4U (4-tiouridina); m5s2U (5-metil-2-tiouridina); s2Um (2-tio-2'-O-metiluridina); acp3U (3-(3-amino-3-carboxipropil)uridina); ho5U (5-hidroxiuridina); mo5U (5-metoxiuridina); cmo5U (ácido 5-oxiacético de uridina); mcmo5U (éster metílico de ácido 5-oxiacético de uridina); chm5U (5-(carboxihidroximetil)uridina); mchm5U (éster metílico de (5-(carboxihidroximetil)uridina); mem5U (5-metoxycarbonil metiluridina); mcm5Um (S-metoxycarbonilmetil-2-O-metiluridina); mem5s2U (5-metoxycarbonilmetil-2-tiouridina); mm5s2U (5-aminometil-2-tiouridina); mnm5U (5-metilaminometiluridina); mnm5s2U (5-metilaminometil-2-tiouridina); mnm5se2U (5-metilaminometil-2-selenouridina); mcm5U (5-carbamoilmetil uridina); ncm5Um (5-carbamoilmetil-2'-O-metiluridina); cmnm5U (5-carboximetilaminometiluridina); cnmm5Um (5-carboximetil aminometil-2L-Ometil uridina); cmnm5s2U (5-carboximetilaminometil-2-tiouridina); m62A (N6,N6-dimetiladenosina); Tm (2'-O-metilinosina); m4C (N4-metilcitidina); m4Cm (N4,2-O-dimetilcitidina); hm5C (5-hidroximetilcitidina); m3U (3-metiluridina); cm5U (5-carboximetiluridina); m6Am (N6,T-O-dimetiladenosina); m62Am (N6,N6,O-2-trimetiladenosina); m2'7G (N2,7-dimetilguanosina); m2'2'7G (N2,N2,7-trimetilguanosina); m3Um (3,2T-O-dimetiluridina); m5D (5-metildihidrouridina); f5Cm (5-formil-2'-O-metilcitidina); m1Gm (1,2'-O-dimetilguanosina); m'Am (1,2-O-dimetiladenosina) irinometiluridina); tm5s2U (S-taurinometil-2-tiouridina)); imG-14 (4-demetilguanosina); imG2 (isoguanosina); ac6A (N6-acetiladenosina); hipoxantina, inosina, 8-oxo-adenina, 7- derivados sustituidos de los mismos, dihidouracilo, pseudouracilo, 2-tiouracilo, 4-tiouracilo, 5-aminouracilo, 5-alquiluracilo de (C₁-C₆), 5-metiluracilo, 5-alqueniluracilo de (C₂-C₆), 5-alquiluracilo de (C₂-C₆), 5-(hidroximetil)uracilo, 5-clorouracilo, 5-fluorouracilo, 5-bromouracilo, 5-hidroxicitosina, 5-alquilcitosina de (C₁-C₆), 5-metilcitosina, 5-alquenilcitosina de (C₂-C₆), 5-alquilcitosina de (C₂-C₆), 5-clorocitosina, 5-fluorocitosina, 5-bromocitosina, N²-dimetilguanina, 7-desdazaguanina, 8-azaguanina, 7-desaza-7-guanina sustituida, 7-desaza-7-alquilguanina de (C₂-C₆), 7-desaza-8-guanina sustituida, 8-hidroxiguanina, 6-tioguanina, 8-oxoguanina, 2-aminopurina, 2-amino-6-cloropurina, 2,4-diaminopurina, 2,6-diaminopurina, 8-azapurina, 7-desazapurina sustituida, 7-desaza-7-purina sustituida, 7-desaza-8-purina sustituida, hidrógeno (residuo abásico), m5C, m5U, m6A, s2U, W, o 2'-O-metil-U. Muchas de estas nucleobases modificadas y sus ribonucleósidos correspondientes están disponibles de proveedores comerciales. Véase, por ejemplo, el documento WO 2011/005799.

Si se desea, la molécula de ARN puede contener enlaces de fosforoamidato, fosforotioato y/o metilfosfonato.

En algunas realizaciones, la molécula de ARN no incluye nucleótidos modificados, por ejemplo, no incluye nucleobases modificadas, y todos los nucleótidos en la molécula de ARN son ribonucleótidos estándar convencionales A, U, G y C, con la excepción de una caperuza en 5' opcional que puede incluir, por ejemplo, 7-metilguanosina. En otras realizaciones, el ARN puede incluir una caperuza en 5' que comprende una 7'-metilguanosina, y los 1, 2 o 3 primeros ribonucleótidos en 5' pueden estar metilados en la posición 2' de la ribosa.

45 A. ARN autorreplicante

En algunos aspectos, la emulsión catiónica de aceite en agua contiene una molécula de ARN autorreplicante. En ciertas realizaciones, la molécula de ARN autorreplicante procede de un alfavirus, o se basa en un alfavirus.

Moléculas de ARN autorreplicante se conocen bien en la técnica y pueden producirse utilizando elementos de replicación procedentes, por ejemplo, de alfavirus, y sustituyendo las proteínas víricas estructurales con una secuencia de nucleótidos que codifique una proteína de interés. Células transfectadas con ARN autorreplicante producen brevemente antígeno antes de sufrir muerte apoptótica. Esta muerte es probablemente resultado de los productos intermedios de ARN bicatenario (bc) necesarios, los cuales también han mostrado súper activar células dendríticas. Así, la inmunogenicidad aumentada de ARN autorreplicante puede ser el resultado de la producción de ARN bc proinflamatorio, el cual imita una infección por virus de ARN de células hospedadoras.

Ventajosamente, las moléculas de ARN autorreplicante utilizan la maquinaria de la célula para generar un aumento exponencial de productos génicos codificados, tales como proteínas o antígenos, que pueden acumularse en las células o secretarse de las mismas. La sobreexpresión de proteínas o antígenos por moléculas de ARN autorreplicante aprovecha los efectos adyuvantes inmunoestimuladores, incluyendo la estimulación de receptores de tipo Toll (TLR), 3, 7 y 8 y rutas no TLR (por ejemplo, RIG-1, MID-5) por los productos de replicación y amplificación de ARN, y traducción que induce la apoptosis de la célula transfectada.

El ARN autorreplicante generalmente contiene al menos uno o más genes seleccionados del grupo que consiste en replicasas, proteasas, helicasas y otras proteínas víricas no estructurales, y también comprende secuencias de replicación en *cis*-activas del extremo 5' y 3', y si se desea, secuencias heterólogas que codifican secuencias de aminoácidos deseadas (por ejemplo, un antígeno de interés). Un promotor subgenómico que dirija la expresión de la secuencia heteróloga puede incluirse en el ARN autorreplicante. Si se desea, la secuencia heteróloga (por ejemplo, un antígeno de interés) puede fusionarse en marco con otras regiones codificantes en el ARN autorreplicante y/o puede estar bajo el control de un sitio interno de entrada al ribosoma (IRES, *Internal Ribosome Entry Site*).

En ciertas realizaciones, la molécula de ARN autorreplicante no está encapsulada en una partícula de tipo virus. Las moléculas de ARN autorreplicante de la divulgación pueden diseñarse de tal manera que la molécula de ARN autorreplicante no pueda inducir la producción de partículas víricas infecciosas. Esto se puede lograr, por ejemplo, al omitir uno o varios genes víricos que codifiquen proteínas estructurales que sean necesarias para la producción de partículas víricas en el ARN autorreplicante. Por ejemplo, cuando la molécula de ARN autorreplicante se basa en un alfavirus, tal como virus Sindbis (SIN), virus del bosque Semliki y virus de la encefalitis equina venezolana (VEE), pueden omitirse uno o más genes que codifiquen proteínas estructurales víricas, tales como glicoproteínas de cápside y/o envoltura.

Si se desea, las moléculas de ARN autorreplicante de la divulgación también pueden diseñarse para inducir la producción de partículas víricas infecciosas que sean atenuadas o virulentas, o para producir partículas víricas que sean capaces de realizar una sola ronda de infección posterior.

Cuando se suministre a una célula de vertebrado, una molécula de ARN autorreplicante puede conducir a la producción de varias moléculas de ARN hijas por transcripción a partir de sí misma (o a partir de una copia antisentido de ella misma). El ARN autorreplicante puede traducirse directamente después de su suministro a una célula, y esta traducción proporciona una ARN polimerasa dependiente de ARN que después produce transcritos a partir del ARN suministrado. Por tanto, el ARN suministrado conduce a la producción de varias moléculas de ARN hijas. Estos transcritos son antisentido con relación al ARN suministrado y pueden traducirse ellos mismos para proporcionar la expresión *in situ* de un producto génico, o pueden transcribirse para proporcionar transcritos adicionales con el mismo sentido que el ARN suministrado que sean traducidos para proporcionar la expresión *in situ* del producto génico.

Un sistema adecuado para lograr autorreplicación es utilizar un replicón de ARN basado en alfavirus. Los alfavirus comprenden un conjunto de virus transmitidos por artrópodos, genética, estructural y serológicamente relacionados, de la familia *Togaviridae*. Dentro del género *Alfavirus*, se han clasificado veintiséis virus y subtipos de virus conocidos, incluyendo, virus Sindbis, virus del bosque de Semliki, virus del río Ross y virus de la encefalitis equina venezolana. De esta manera, el ARN autorreplicante de la divulgación puede incorporar una ARN replicasa derivada del virus del bosque Semliki (SFV), virus Sindbis (SIN), virus de la encefalitis equina venezolana (VEE), virus del río Ross (RRV) u otros virus pertenecientes a la familia de los alfavirus.

En la divulgación pueden utilizarse vectores de expresión de "replicón" basados en alfavirus. Los vectores de replicón pueden utilizarse en varios formatos, incluyendo ADN, ARN y partículas de replicón recombinantes. Dichos vectores de replicón han sido derivados de alfavirus que incluyen, por ejemplo, virus Sindbis (Xiong y col. (1989) *Science* 243:1188-1191; Dubensky y col., (1996) *J. Virol.* 70:508-519; Hariharan y col. (1998) *J. Virol.* 72:950-958; Polo y col. (1999) *PNAS* 96:4598-4603), virus del bosque Semliki (Liljestrom (1991) *Bio/Technology* 9:1356-1361; Berglund y col. (1998) *Nat. Biotech.* 16:562-565), y virus de la encefalitis equina venezolana (Pushko y col. (1997) *Virology* 239:389-401). Los replicones derivados de alfavirus generalmente son muy similares en características similares (por ejemplo, estructura, replicación), los alfavirus individuales pueden exhibir cierta propiedad particular (por ejemplo, unión a receptores, sensibilidad a interferón y perfil de enfermedad) que sea única. Por lo tanto, también pueden utilizarse replicones de alfavirus quiméricos creados a partir de familias de virus divergentes.

Los replicones basados en alfavirus son replicones de cadena (+) que pueden traducirse después de su suministro a una célula para dar una replicasa (o replicasa-transcriptasa). La replicasa se traduce como una poliproteína que se autoescinde para proporcionar un complejo de replicación que crea copias de cadena (-) genómicas del ARN suministrado de cadena +. Estos transcritos de cadena (-) pueden auto transcribirse para dar copias adicionales del ARN progenitor de cadena (+) y también para dar un transcrito subgenómico que codifique el producto génico deseado. La traducción del transcrito subgenómico conduce por tanto a la expresión *in situ* del producto génico deseado por la célula infectada. Los replicones de alfavirus adecuados pueden utilizar una replicasa de un virus Sindbis, un virus del bosque Semliki, un virus de la encefalitis equina oriental, un virus de la encefalitis equina venezolana, etc.

Por tanto, una molécula de ARN autorreplicante preferida codifica (i) una ARN polimerasa dependiente de ARN que puede transcribir ARN a partir de la molécula de ARN autorreplicante y (ii) un antígeno de polipéptido. La polimerasa puede ser una replicasa de alfavirus, por ejemplo, que comprenda la proteína de alfavirus nsP4.

Mientras que los genomas de alfavirus naturales codifican proteínas de virión estructurales además de la replicasa no estructural, se prefiere que una molécula de ARN autorreplicante basada en alfavirus de la divulgación, no codifique proteínas estructurales de alfavirus. De esta manera el ARN autorreplicante puede conducir a la

producción de copias de ARN genómicas de sí mismo en una célula, pero no a la producción de viriones de alfavirus que contengan ARN. La incapacidad de producir estos viriones significa que, a diferencia de un alfavirus de tipo silvestre, la molécula de ARN autorreplicante no puede perpetuarse a sí misma en forma infecciosa. Las proteínas estructurales de alfavirus que son necesarias para perpetuación en virus de tipo silvestre están ausentes de las moléculas de ARN autorreplicante de la divulgación y su lugar es tomado por uno o más genes que codifican el producto génico deseado, de tal manera que el transcrito subgenómico codifique el producto génico deseado en lugar de las proteínas estructurales de viriones de alfavirus.

Por tanto, una molécula de ARN autorreplicante útil con la divulgación puede tener dos marcos abiertos de lectura. El primer marco abierto de lectura (5') codifica una replicasa; el segundo marco abierto de lectura (3') codifica un antígeno de polipéptido. En algunas realizaciones el ARN puede tener marcos abiertos de lectura adicionales (hacia el extremo 3'), por ejemplo, que codifiquen otros productos génicos deseados. Una molécula de ARN autorreplicante puede tener una secuencia 5' que sea compatible con la replicasa codificada.

En otros aspectos, la molécula de ARN autorreplicante procede de, o se basa en, un virus distinto de alfavirus, preferentemente, un virus de ARN de cadena positiva, y más preferentemente un picornavirus, flavivirus, rubivirus, pestivirus, hepacivirus, calicivirus o coronavirus. Las secuencias de alfavirus de tipo silvestre adecuadas se conocen bien y están disponibles en depósitos de secuencias, tales como la Colección Americana de Cultivos Tipo, Rockville, Md. Ejemplos representativos de alfavirus adecuados incluyen Aura (ATCC VR-368), virus Bebaru (ATCC VR-600, ATCC VR-1240), Cabassou (ATCC VR-922), virus Chikungunya (ATCC VR-64, ATCC VR-1241), virus de la encefalomiелitis equina oriental (ATCC VR-65, ATCC VR-1242), Fort Morgan (ATCC VR-924), virus Getah (ATCC VR-369, ATCC VR-1243), Kyzylgach (ATCC VR-927), Mayaro (ATCC VR-66), virus Mayaro (ATCC VR-1277), Middleburg (ATCC VR-370), virus Mucambo (ATCC VR-580, ATCC VR-1244), Ndumu (ATCC VR-371), virus Pixuna (ATCC VR-372, ATCC VR-1245), virus del río Ross (ATCC VR-373, ATCC VR-1246), bosque Semliki (ATCC VR-67, ATCC VR-1247), virus Sindbis (ATCC VR-68, ATCC VR-1248), Tonate (ATCC VR-925), Trinita (ATCC VR-469), Una (ATCC VR-374), encefalomiелitis equina venezolana (ATCC VR-69, ATCC VR-923, ATCC VR-1250, ATCC VR-1249, ATCC VR-532), encefalomiелitis equina occidental (ATCC VR-70, ATCC VR-1251, ATCC VR-622, ATCC VR-1252), Whataroa (ATCC VR-926) y Y-62-33 (ATC VR-375).

Las moléculas de ARN autorreplicante de la divulgación son más grandes que otros tipos de ARN (por ejemplo, ARNm). Típicamente, las moléculas de ARN autorreplicante de la divulgación contienen al menos aproximadamente 4 kb. Por ejemplo, el ARN autorreplicante puede contener al menos aproximadamente 5kb, al menos aproximadamente 6kb, al menos aproximadamente 7kb, al menos aproximadamente 8kb, al menos aproximadamente 9kb, al menos aproximadamente 10kb, al menos aproximadamente 11kb, al menos aproximadamente 12kb o más de 12kb. En ciertos ejemplos, el ARN autorreplicante tiene aproximadamente 4kb a aproximadamente de 12kb, aproximadamente 5kb a aproximadamente de 12kb, aproximadamente 6kb a aproximadamente de 12kb, aproximadamente 7kb a aproximadamente de 12kb, aproximadamente 8kb a aproximadamente de 12kb, aproximadamente 9kb a aproximadamente de 12kb, aproximadamente 10kb a aproximadamente de 12kb, aproximadamente 11kb a aproximadamente de 12kb, aproximadamente 5kb a aproximadamente de 11kb, aproximadamente 5kb a aproximadamente de 10kb, aproximadamente 5kb a aproximadamente de 9kb, aproximadamente 5kb a aproximadamente de 8kb, aproximadamente 5kb a aproximadamente de 7kb, aproximadamente 5kb a aproximadamente de 6kb, aproximadamente 6kb a aproximadamente de 12kb, aproximadamente 6kb a aproximadamente de 11kb, aproximadamente 6kb a aproximadamente de 10kb, aproximadamente 6kb a aproximadamente de 9kb, aproximadamente 6kb a aproximadamente de 8kb, aproximadamente 6kb a aproximadamente de 7kb, aproximadamente 7kb a aproximadamente de 11kb, aproximadamente 7kb a aproximadamente de 10kb, aproximadamente 7kb a aproximadamente de 9kb, aproximadamente 7kb a aproximadamente de 8kb, aproximadamente 8kb a aproximadamente de 11kb, aproximadamente 8kb a aproximadamente de 10kb, aproximadamente 8kb a aproximadamente de 9kb, aproximadamente 9kb a aproximadamente de 11kb, aproximadamente 9kb a aproximadamente de 10kb, o aproximadamente 10kb a aproximadamente de 11kb.

Las moléculas de ARN autorreplicante de la divulgación pueden comprender uno o más nucleótidos modificados (por ejemplo, pseudouridina, N6-metiladenosina, 5-metilcitidina, 5-metiluridina).

La molécula de ARN autorreplicante puede codificar un solo antígeno de polipéptido u, opcionalmente, dos o más antígenos de polipéptidos ligados entre sí de tal manera que cada una de las secuencias conserve su identidad (por ejemplo, ligados en serie) cuando se exprese como una secuencia de aminoácidos. Los polipéptidos generados a partir de ARN autorreplicante pueden producirse después como un polipéptido de fusión o modificarse por ingeniería genética de tal manera que den como resultado secuencias de polipéptidos o de péptidos distintas.

El ARN autorreplicante de la divulgación puede codificar uno o más antígenos de polipéptidos que contengan una gama de epítopos. Preferentemente epítopos capaces de provocar ya sea una respuesta de células T auxiliares o una respuesta de células T citotóxicas o ambas.

Las moléculas de ARN autorreplicante descritas en el presente documento pueden modificarse por ingeniería genética para expresar secuencias de nucleótidos múltiples, a partir de dos o más marcos abiertos de lectura, permitiendo así la expresión conjunta (coexpresión) de proteínas, tal como dos o más antígenos junto con citocinas

u otros inmunomoduladores, lo que puede potenciar la generación de una respuesta inmunitaria. Dicha molécula de ARN autorreplicante puede ser particularmente útil, por ejemplo, en la producción de varios productos génicos (por ejemplo, proteínas) al mismo tiempo, por ejemplo, como una vacuna bivalente o multivalente.

Las moléculas de ARN autorreplicante de la divulgación pueden prepararse utilizando cualquier procedimiento adecuado. En la técnica se conocen varios procedimientos adecuados para la producción de moléculas de ARN que contienen nucleótidos modificados. Por ejemplo, puede prepararse una molécula de ARN autorreplicante que contenga nucleótidos modificados transcribiendo (por ejemplo, transcripción *in vitro*) un ADN que codifique la molécula de ADN autorreplicante utilizando una ARN polimerasa dependiente de ADN adecuada, tal como ARN polimerasa de fago T7, ARN polimerasa de fago SP6, ARN polimerasa de fago T3, y similares, o mutantes de estas polimerasas que permitan la incorporación eficiente de nucleótidos modificados en moléculas de ARN. La reacción de transcripción contendrá nucleótidos y nucleótidos modificados, y otros componentes que soporten la actividad de la polimerasa seleccionada, tal como un tampón adecuado, y sales adecuadas. La incorporación de análogos de nucleótido en un ARN autorreplicante puede modificarse por ingeniería genética, por ejemplo, para alterar la estabilidad de dichas moléculas de ARN, para aumentar resistencia contra RNasas, para establecer replicación después de la introducción en células hospedadoras adecuadas ("infectividad" del ARN), y/o para inducir o reducir respuestas inmunitarias innatas y adaptivas.

Los procedimientos sintéticos adecuados pueden utilizarse solos, o en combinación con uno o más procedimientos distintos (por ejemplo, tecnología de ADN o ARN recombinante), para producir una molécula de ARN autorreplicante de la divulgación. En la técnica se conocen bien procedimientos adecuados para la síntesis de *novo* y pueden adaptarse para aplicaciones particulares. Como ejemplos de procedimientos se incluyen, por ejemplo, síntesis química utilizando grupos protectores adecuados, tales como CEM (Masuda y col., (2007) *Nucleic Acids Symposium Series 51*:3-4), el procedimiento de β -cianoetil fosforamida (Beaucage S L y col. (1981) *Tetrahedron Lett* 22:1859); el procedimiento de nucleósido H-fosfonato (Garegg P y col. (1986) *Tetrahedron Lett* 27:4051-4; Froehler B C y col. (1986) *Nucl Acid Res* 14:5399-407; Garegg P y col. (1986) *Tetrahedron Lett* 27:4055-8; Gaffney B L y col. (1988) *Tetrahedron Lett* 29:2619-22). Estas síntesis químicas pueden llevarse a cabo o adaptarse para utilizarse con sintetizadores de ácido nucleico automáticos que están disponibles en el comercio. Se describen procedimientos sintéticos adecuados adicionales en Uhlmann y col. (1990) *Chem Rev* 90:544-84, y Goodchild J (1990) *Bioconjugate Chem* 1:165. La síntesis de ácido nucleico también se puede llevar a cabo utilizando procedimientos recombinantes adecuados que se conozcan bien y sean convencionales en la técnica, incluyendo clonación, procesamiento y/o expresión de polinucleótidos y productos génicos codificados por tales polinucleótidos. El barajado de ADN por fragmentación aleatoria y reensamblado por PCR de fragmentos génicos y polinucleótidos sintéticos, son ejemplos de técnicas conocidas que pueden utilizarse para diseñar y modificar por ingeniería genética secuencias de polinucleótidos. Puede utilizarse mutagénesis dirigida para alterar ácidos nucleicos y las proteínas codificadas, por ejemplo, para insertar nuevos sitios de restricción, alterar patrones de glicosilación, cambiar preferencias de codones, producir variantes de corte y empalme, introducir mutaciones y similares. Se conocen procedimientos adecuados para la transcripción, traducción y expresión de secuencias de ácido nucleico y son convencionales en la técnica. (Véase, en líneas generales, Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 2, Ed. Ausubel, y col., Greene Publish. Assoc. & Wiley Interscience, Ch. 13, 1988; Glover, DNA Cloning, Vol. II, IRL Press, Wash., D.C., Ch. 3, 1986; Bitter, y col., in Methods in Enzymology 153:516-544 (1987); The Molecular Biology of the Yeast Saccharomyces, Eds. Strathern y col., Cold Spring Harbor Press, Vols. I and II, 1982; and Sambrook y col., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, 1989.)

La presencia y/o cantidad de uno o más nucleótidos modificados en una molécula de ARN autorreplicante pueden determinarse utilizando cualquier procedimiento adecuado. Por ejemplo, un ARN autorreplicante puede digerirse a monofosfatos (por ejemplo, utilizando nucleasa P1) y desfosforilarse (por ejemplo, utilizando una fosfatasa adecuada tal como CIAP), y los nucleósidos resultantes pueden analizarse por HPLC de fase inversa (por ejemplo, utilizando una columna YMC Pack ODS-AQ (5 micras, 4.6 X 250 mm) y eluirse utilizando un gradiente, 30 % B (0-5 min) a 100 % B (5-13 min) y a 100 % B (13-40) min, caudal (0,7 ml/min), detección UV (longitud de onda: 260 nm), temperatura de columna (30 °C). Tampón A (ácido acético 20 mM – acetato de amonio, pH 3,5), tampón B (ácido acético 20 mM – acetato de amonio, pH 3,5 / metanol [90/10])).

Opcionalmente, las moléculas de ARN autorreplicante de la divulgación pueden incluir uno o más nucleótidos modificados de tal manera que la molécula de ARN autorreplicante tenga menos actividad inmunomoduladora después de su introducción o entrada en una célula hospedadora (por ejemplo, una célula humana) en comparación con la molécula de ARN autorreplicante correspondiente que no contenga nucleótidos modificados.

Si se desea, las moléculas de ARN autorreplicante pueden explorarse o analizarse para confirmar sus propiedades terapéuticas o profilácticas utilizando varios procedimientos de ensayo *in vitro* o *in vivo* conocidos por expertos en la técnica. Por ejemplo, vacunas que comprendan molécula de ARN autorreplicante pueden someterse a ensayo para determinar su efecto en la inducción de proliferación o función efectora del tipo de linfocito particular de interés, por ejemplo, células B, células T, líneas de células T y clones de células T. Por ejemplo, pueden aislarse esplenocitos de ratones inmunizados y determinar la capacidad de los linfocitos T citotóxicos para causar la lisis de células diana autólogas que contengan una molécula de ARN autorreplicante que codifique un antígeno de polipéptido. Además, la diferenciación de células T auxiliares puede analizarse midiendo la proliferación o producción de citocinas TH1 (IL-2 e IFN- γ) y/o TH2 (IL-4 e IL-5) por ELISA o directamente en células T CD4+ por tinción con citocinas citoplasmáticas

y citometría de flujo.

Las moléculas de ARN autorreplicante que codifican un antígeno de polipéptido también pueden ensayarse para determinar la capacidad para inducir respuestas inmunitarias humorales, como se evidencia, por ejemplo, por la inducción de la producción de células B de anticuerpos específicos para un antígeno de interés. Estos ensayos pueden llevarse a cabo utilizando, por ejemplo, linfocitos B periféricos de individuos inmunizados. Los expertos en la materia conocen dichos procedimientos de ensayo. Otros ensayos que pueden utilizarse para caracterizar las moléculas de ARN autorreplicante de la divulgación pueden implicar detectar la expresión del antígeno codificado por las células diana. Por ejemplo, puede utilizarse FACS para detectar la expresión de antígenos en la superficie de la célula o intracelularmente. Otra ventaja de la selección por FACS es que se pueden clasificar diferentes niveles de expresión; pudiendo algunas veces desear una menor expresión. Otro procedimiento adecuado para identificar células que expresen un antígeno particular, incluye la selección utilizando anticuerpos monoclonales en una placa o la captura utilizando esferas magnéticas recubiertas con anticuerpos monoclonales.

B. Antígenos

En ciertas realizaciones, la molécula cargada negativamente descrita en el presente documento es una molécula de ácido nucleico (por ejemplo, una molécula de ARN) que codifica un antígeno. Los antígenos adecuados incluyen, pero sin limitación, un antígeno bacteriano, un antígeno vírico, un antígeno fúngico, un antígeno protozoario, un antígeno vegetal, un antígeno de cáncer o una combinación de los mismos.

Los antígenos adecuados incluyen proteínas y péptidos de un patógeno tal como un virus, una bacteria, una hongo, un protozoo, una planta o de un tumor. Los antígenos víricos e inmunógenos que pueden ser codificados por la molécula de ARN autorreplicante incluyen, pero sin limitación, proteínas y péptidos del género *Orthomyxovirus*, tales como virus de la gripe A, B y C; virus del género *Paramyxoviridae*, tales como neumovirus (RSV), paramixovirus (PIV), metaneumovirus y morbilivirus (por ejemplo, sarampión); Pneumovirus, tales como el virus respiratorio sincicial (RSV), virus respiratorio sincicial bovino, virus de la neumonía de ratones y virus de la rinotraqueítis del pavo; *Paramyxovirus*, tales como virus paragripal de los tipos 1-4 (PIV), virus de las paperas, virus Sendai, virus 5 de simio, virus paragripal bovino, nipavirus, henipavirus y virus de la enfermedad de Newcastle; virus de la viruela, incluyendo un ortopoxvirus tal como *Variola vera* (incluyendo pero sin limitación, *Variola major* y *Variola minor*); metaneumovirus tales como metaneumovirus humano (hMPV) y metaneumovirus aviar (aMPV); morbilivirus, tales como sarampión; picornavirus, tales como enterovirus, rinovirus, heparnavirus, parecovirus, cardiovirus y aftovirus; enterovirus, tales como virus de la polio de los tipos 1, 2 o 3, virus de coxsackie A de los tipos 1 a 22 y 24, virus de coxsackie B de los tipos 1 a 6, ecovirus (ECHO) de los tipos 1 a 9, 11 a 27 y 29 a 34 y enterovirus 68 a 71, bunyavirus, incluyendo un ortobunyavirus tal como virus de la encefalitis de California; un flebovirus, tal como virus de fiebre del Valle Rift; un nairovirus, tal como virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo; heparnavirus, tal como virus de la hepatitis A (HAV); togavirus (rubeola), tal como rubivirus, un alfavirus o un arterivirus; flavivirus, tales como virus de la encefalitis transmitida por garrapatas (TBE), virus del dengue (tipos 1, 2, 3 o 4), virus de la fiebre amarilla, virus de la encefalitis japonesa, virus del bosque Kyasanur, virus de la encefalitis del Nilo Occidental, virus de la encefalitis de San Luis, virus de la encefalitis rusa que aparece en primavera-verano, virus de la encefalitis de Powassan; pestivirus, tales como virus de la diarrea viral bovina (BVDV), fiebre porcina clásica (CSFV) o enfermedad de Border (BDV); hepadnavirus, tales como virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C; rhabdovirus, tales como lisavirus (virus de la rabia) y vesiculovirus (VSV), *Caliciviridae*, tales como virus de Norwalk y virus de tipo Norwalk, tales como virus de Hawai y virus de la Montaña Nevada; coronavirus, tales como SARS, coronavirus respiratorio humano, bronquitis infecciosa aviar (IBV), virus de la hepatitis de ratón (MHV) y virus de la gastroenteritis transmisible por porcinos (TGEV); retrovirus tales como un oncovirus, un lentivirus o un espumavirus; reovirus, como un ortorreovirus, un rotavirus, un orbivirus, o un coltivirus; parvovirus, tales como parvovirus B19; virus de la hepatitis delta (HDV); virus de la hepatitis E (HEV); virus de la hepatitis G (HGV); virus del herpes humano, tales como, por medio de virus del herpes simple (HSV), virus de la varicela zóster (VZV), virus de Epstein-Barr (EBV), citomegalovirus (CMV), virus del herpes humano 6 (HHV6), virus del herpes humano 7 (HHV7) y virus del herpes humano 8 (HHV8); papovavirus, tales como virus del papiloma y virus del polioma, adenovirus y arenavirus.

En algunas realizaciones, el antígeno provoca una respuesta inmunitaria contra un virus que infecta peces, tal como: virus de la anemia infecciosa del salmón (ISAV), virus de la enfermedad pancreática del salmón (SPDV), virus de la necrosis pancreática infecciosa (IPNV), virus del bagre de canal (CCV); virus de la enfermedad linfocistis de peces (FLDV), virus de la necrosis hematopoyética infecciosa (IHNV), virus del herpes koi, virus tipo picorna de salmón (conocido también como virus tipo picorna del salmón del Atlántico), virus del salmón sin litoral (LSV), rotavirus del salmón del Atlántico (ASR), virus de la enfermedad de la fresa de la trucha (TSD), virus del tumor de salmón plateado (CSTV) o virus de la septicemia hemorrágica vírica (VHSV).

En algunas realizaciones, el antígeno provoca una respuesta inmunitaria contra un parásito del género *Plasmodium*, tal como *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malarie* o *P. ovale*. Por tanto, la divulgación puede utilizarse para inmunizar contra el paludismo. En algunas realizaciones el antígeno provoca una respuesta inmunitaria contra un parásito de la familia *Caligidae*, particularmente aquellos de los géneros *Lepeophtheirus* y *Caligus*, por ejemplo, piojos de mar tales como *Lepeophtheirus salmonis* o *Caligus rogercresseyi*.

Los antígenos e inmunógenos bacterianos que puede codificar la molécula de ARN autorreplicante incluyen, pero sin

- limitación, proteínas y péptidos de *Neisseria meningitides*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Burkholderia* sp. (por ejemplo, *Burkholderia mallei*, *Burkholderia pseudomallei* y *Burkholderia cepacia*), *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Haemophilus influenzae*, *Clostridium tetani* (tétanos), *Clostridium perfringens*, *Clostridium botulinum* (botulismo), *Corynebacterium diphtheriae* (difteria), *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila*, *Coxiella burnetii*, *Brucella* sp. (por ejemplo, *B. abortus*, *B. canis*, *B. melitensis*, *B. neotomae*, *B. ovis*, *B. suis* y *B. pinnipediae*.), *Francisella* sp. (por ejemplo, *F. novicida*, *F. philomiragia* y *F. tularensis*), *Streptococcus agalactiae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum* (Syphilis), *Haemophilus ducreyi*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Helicobacter pylori*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Yersinia enterocolitica*, *E. coli* (tal como *E. coli* enterotoxigénica (ETEC), *E. coli* enteroagregativa (EAggEC), *E. coli* de adherencia difusa (DAEC), *E. coli* enteropatógena (EPEC), *E. coli* patógena extraintestinal (ExPEC; tal como *E. coli* uropatógena (UPEC) y *E. coli* asociada a meningitis/septicemia (MNEC)) y/o *E. coli* enterohemorrágica (EHEC), *Bacillus anthracis* (ántrax), *Yersinia pestis* (plaga), *Mycobacterium tuberculosis*, *Rickettsia*, *Listeria monocytogenes*, *Chlamydia pneumoniae*, *Vibrio cholerae*, *Salmonella typhi* (fiebre tifoidea), *Borrelia burgdorferi*, *Porphyromonas gingivalis*, *Klebsiella*, *Mycoplasma pneumoniae*, etc.
- 15 Los antígenos e inmunógenos fúngicos que puede codificar la molécula de ARN autorreplicante incluyen, pero sin limitación, proteínas y péptidos de dermatófitos, incluyendo: *Epidermophyton floccosum*, *Microsporium audouini*, *Microsporium canis*, *Microsporium distortum*, *Microsporium equinum*, *Microsporium gypsum*, *Microsporium nanum*, *Trichophyton concentricum*, *Trichophyton equinum*, *Trichophyton gallinae*, *Trichophyton gypseum*, *Trichophyton megnini*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton quinckeanum*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton schoenleini*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton verrucosum*, *T. verrucosum* var. album, var. discoides, var. ochraceum, *Trichophyton violaceum*, y/o *Trichophyton faviforme*; o de *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus sydowi*, *Aspergillus flavatus*, *Aspergillus glaucus*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Candida albicans*, *Candida enolase*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida stellatoidea*, *Candida kusei*, *Candida parakwsei*, *Candida lusitanae*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida guilliermondii*, *Cladosporium carrionii*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatidis*, *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum clavatum*, *Histoplasma capsulatum*, *Klebsiella pneumoniae*, *Microsporidia*, *Encephalitozoon* spp., *Septata intestinalis* y *Enterocytozoon bienewisi*; los menos comunes son *Brachiola* spp, *Microsporidium* spp., *Nosema* spp., *Pleistophora* spp., *Trachipleistophora* spp., *Vittaforma* spp *Paracoccidioides brasiliensis*, *Pneumocystis carinii*, *Pythium insidiosum*, *Pityrosporum ovale*, *Sacharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces boulardii*, *Saccharomyces pombe*, *Scedosporium apiosperum*, *Sporothrix schenckii*, *Trichosporon beigeli*, *Toxoplasma gondii*, *Penicillium marneffeii*, *Malassezia* spp., *Fonsecaea* spp., *Wangiella* spp., *Sporothrix* spp., *Basidiobolus* spp., *Conidiobolus* spp., *Rhizopus* spp, *Mucor* spp, *Absidia* spp, *Mortierella* spp, *Cunninghamella* spp, *Saksenaia* spp., *Alternaria* spp, *Curvularia* spp, *Helminthosporium* spp, *Fusarium* spp, *Aspergillus* spp, *Penicillium* spp, *Monolinia* spp, *Rhizoctonia* spp, *Paecilomyces* spp, *Pithomyces* spp, y *Cladosporium* spp.
- 35 Los antígenos e inmunógenos protozoarios que puede codificar la molécula de ARN autorreplicante incluyen, pero sin limitación, proteínas y péptidos de *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayatanensis* y *Toxoplasma*.
- Los antígenos e inmunógenos vegetales que puede codificar la molécula de ARN autorreplicante incluyen, pero sin limitación, proteínas y péptidos de *Ricinus communis*.
- 40 Los antígenos adecuados incluyen proteínas y péptidos de un virus tal como, por ejemplo, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis A (HAV), virus de la hepatitis B (HBV), virus de la hepatitis C (HCV), virus del herpes simple (HSV), citomegalovirus (CMV), virus gripal (influenza), virus respiratorio sincicial (RSV), parvovirus, norovirus, virus del papiloma humano (HPV), rinovirus, virus de la fiebre amarilla, virus de la rabia, virus de la fiebre dengue, virus del sarampión, virus de las paperas, virus de la rubeola, virus de la varicela zóster, enterovirus (por ejemplo, enterovirus 71), virus del ébola y virus de la diarrea bovina. Preferentemente, la sustancia antigénica se selecciona del grupo que consiste en glicoproteína gD de HSV, glicoproteína gp120 de VIH, glicoproteína gp40 de VIH, p55 gag de VIH y polipéptidos de las regiones pol y tat. En otras realizaciones preferidas de la divulgación, el antígeno es una proteína o péptido derivado de una bacteria tal como, por ejemplo, *Helicobacter pylori*, *Haemophilus influenza*, *Vibrio cholerae* (cólera), *C. diphtheriae* (difteria), *C. tetani* (tétanos), *Neisseria meningitidis*, *B. pertussis*, *Mycobacterium tuberculosis*, y similares.
- 50 Los antígenos de VIH que pueden codificar las moléculas de ARN autorreplicante de la divulgación se describen en la solicitud de E.U.A. No. de serie 490.858, presentada el 9 de marzo de 1990 y solicitud europea publicada No. 181150 (14 de mayo de 1986), así como solicitudes de E.U.A. Nos. de serie 60/168,471, 09/475,515, 09/475,504 y 09/610,313.
- 55 Los antígenos de citomegalovirus que pueden codificar las moléculas de ARN autorreplicante de la divulgación se describen en la patente de E.U.A. No. 4,689,225, solicitud de E.U.A. No. De serie 367,363, presentada el 16 de junio de 1989 y publicación de PCT WO 89/071243.
- Los antígenos de la hepatitis C que pueden codificar las moléculas de ARN autorreplicante de la divulgación se describen en el documento PCT/US88/04125, solicitud europea publicada número 318216 (31 de mayo de 1989), solicitud japonesa publicada número 1-500565 presentada el 18 de noviembre de 1988, solicitud canadiense

583,561 y EPO 388,232. Un conjunto diferente de antígenos de HCV se describe en la solicitud de patente europea 90/302866.0, presentada el 16 de marzo de 1990 y solicitud de E.U.A. No. de serie 456,637, presentada el 21 de diciembre de 1989, y PCT/UJS90/01348.

5 En algunas realizaciones, el antígeno procede de un alérgeno, tal como alérgeno del polen (alérgenos del polen de árboles, hierbas, malezas y céspedes); alérgenos de insectos o arácnidos (alérgenos inhalantes, de saliva y veneno, por ejemplo, alérgenos de ácaros, alérgenos de cucarachas y mosquitos, alérgenos de veneno de himenópteros); alérgenos de pelaje animal y caspa (por ejemplo, de perro, gato, caballo, rata, ratón, etc.); y alérgenos de alimentos (por ejemplo, una gliadina). Los alérgenos de polen importantes de árboles, céspedes y hierbas son los que se originan de los órdenes taxonómicos *Fagales*, *Oleales*, *Pinales* y *Platanaceae*, pero sin limitación, el abedul (*Betula*), aliso (*Alnus*), avellano (*Corylus*), hojarazo (*Carpinus*) y olivo (*Olea*), cedro (*Cryptomeria* y *Juniperus*), plátano de sombra (*Platanus*), el orden de *Poales* incluyendo gramíneas de los géneros *Lolium*, *Phleum*, *Poa*, *Cynodon*, *Dactylis*, *Holcus*, *Phalaris*, *Secale* y sorgo, los órdenes de *Asterales* y *Urticales* incluyendo hierbas de los géneros *Ambrosia*, *Artemisia* y *Parietaria*. Otros alérgenos de inhalación importantes son los de los ácaros del polvo doméstico de los géneros *Dermatophagoides* y *Euroglyphus*, ácaros de almacenamiento por ejemplo, *Lepidoglyphus*, *Glycyphagus* y *Tyrophagus*, los de las cucarachas, mosquitos y pulgas, por ejemplo, *Blatella*, *Periplaneta*, *Chironomus* y *Ctenocephalides*, y los de mamíferos como gato, perro y caballo, alérgenos de veneno incluyendo aquellos procedentes de los insectos que pican o que muerden, como los del orden taxonómico de *Hymenoptera*, incluyendo abejas (*Apidae*), avispas (*Vespidae*) y hormigas (*Formicoidae*).

20 En ciertas realizaciones, la molécula de ARN autorreplicante puede codificar un inmunógeno o antígeno tumoral, o inmunógeno o antígeno de cáncer. En ciertas realizaciones, los inmunógenos y antígenos tumorales son antígenos tumorales que contienen péptidos, tales como un antígeno tumoral de polipéptido o antígenos tumorales de glicoproteínas.

25 Los inmunógenos y antígenos tumorales adecuados para utilizarse en el presente documento abarcan una amplia variedad de moléculas, tales como (a) antígenos tumorales que contienen polipéptidos, incluyendo polipéptidos (que pueden variar, por ejemplo, de 8-20 aminoácidos de longitud, aunque longitudes fuera de este intervalo también son comunes), lipopolipéptidos y glicoproteínas.

30 En ciertas realizaciones, los inmunógenos tumorales son, por ejemplo, (a) moléculas de longitud completa asociadas a células de cáncer, (b) homólogos y formas modificadas de los mismos, incluyendo moléculas con porciones suprimidas, añadidas y/o sustituidas, y (c) fragmentos de los mismos. Los inmunógenos tumorales incluyen, por ejemplo, antígenos restringidos de clase I reconocidos por linfocitos CD8+ o antígenos restringidos de clase II reconocidos por linfocitos CD4+.

35 En ciertas realizaciones, los inmunógenos tumorales incluyen, pero sin limitación, (a) antígenos de cáncer de testículo tales como NY-ESO-1, SSX2, SCPI así como los polipéptidos de las familias RAGE, BAGE, GAGE y MAGE, por ejemplo, GAGE-1, GAGE-2, MAGE-1, MAGE-2, MAGE-3, MAGE-4, MAGE-5, MAGE-6 y MAGE-12 (los cuales pueden utilizarse, por ejemplo, para tratar melanoma, tumores de pulmón, cabeza y cuello, NSCLC, mamaros, gastrointestinales y de vejiga), (b) antígenos mutados, por ejemplo, p53 (asociados a varios tumores sólidos, por ejemplo, cáncer colorrectal, pulmonar, cabeza y cuello), p21/Ras (asociado, por ejemplo, a melanoma, cáncer pancreático y cáncer colorrectal), CDK4 (asociado, por ejemplo, a melanoma), MUM1 (asociado, por ejemplo, a melanoma), caspasa-8 (asociado, por ejemplo, a cáncer de cabeza y cuello), CIA 0205 (asociado, por ejemplo, a cáncer de vejiga), HLA-A2-R1701, beta catenina (asociado, por ejemplo, a melanoma), TCR (asociado, por ejemplo, a linfoma no Hodgkin de células T), BCR-abl (asociado, por ejemplo, a leucemia mielógena crónica), trifosfato isomerasa, KIA 0205, CDC-27 y LDLR-FUT, (c) antígenos sobreexpresados, por ejemplo, galectina 4 (asociada, por ejemplo, a cáncer colorrectal), galectina 9 (asociada, por ejemplo, a enfermedad de Hodgkin), proteinasa 3 (asociada, por ejemplo, a leucemia mielógena crónica), WT 1 (asociado, por ejemplo, a varias leucemias), anhidrasa carbónica (asociada, por ejemplo, a cáncer renal), aldolasa A (asociada, por ejemplo, a cáncer pulmonar), PRAME (asociado, por ejemplo, a melanoma), HER-2/neu (asociado, por ejemplo, a cáncer de mama, colon, pulmón y ovario), alfafetoproteína (asociada, por ejemplo, a hepatoma), KSA (asociado, por ejemplo, a cáncer colorrectal), gastrina (asociada, por ejemplo, a cáncer pancreático y gástrico), proteína catalítica de telomerasa, MUC-1 (asociada, por ejemplo, a cáncer de mama y ovario), G-250 (asociado, por ejemplo, a carcinoma de células renales), p53 (asociado, por ejemplo, a cáncer de mama y colon), y antígeno carcinoembrionario (asociado, por ejemplo, a cáncer de mama, cáncer pulmonar y cánceres del tracto gastrointestinal tales como cáncer colorrectal), (d) antígenos compartidos, por ejemplo, antígenos de diferenciación melanoma-melanocítica, tales como MART-1/Melan A, gp100, MC1R, receptor de hormona estimuladora de melanocitos, tirosinasa, proteína relacionada con tirosinasa-1/TRP1 y proteína relacionada con tirosinasa-2/TRP2 (asociada, por ejemplo, a melanoma), (e) antígenos asociados a próstata, tales como PAP, PSA, PSMA, PSH-P1, PSM-P1, PSM-P2, asociados, por ejemplo, a cáncer de próstata, (f) idiotipos de inmunoglobulina (asociados a mieloma y linfomas de células B, por ejemplo).

60 En ciertas realizaciones, los inmunógenos tumorales incluyen, pero sin limitación, p15, Hom/Mel-40, H-Ras, E2A-PRI, H4-RET, IGH-IGK, MYL-RAR, antígenos de virus de Epstein Barr, EBNA, antígenos de virus del papiloma humano (HPV), incluyendo E6 y E7, antígenos del virus de la hepatitis B y C, antígenos del virus linfotrópico de células T humanas, TSP-180, p185erbB2, p180erbB-3, c-met, mn-23H1, TAG-72-4, CA 19-9, CA 72-4, CAM 17.1, NuMa, K-ras, p16, TAGE, PSCA, CT7, 43-9F, 5T4, 791 Tgp72, beta-HCG, BCA225, BTAA, CA 125, CA 15-3 (CA

27.29/BCAA), CA 195, CA 242, CA-50, CAM43, CD68/KP1, CO-029, FGF-5, Ga733 (EpCAM), HTgp-175, M344, MA-50, MG7-Ag, MOV18, NB/70K, NY-O-1, RCAS1, SDCCAG16, TA-90 (proteína de unión a Mac-2/proteína asociada a ciclofilina C), TAAL6, TAG72, TLP, TPS, y similares.

C. Formulaciones para la molécula cargada negativamente

5 La molécula cargada negativamente (tal como ARN) se proporciona generalmente en forma de una solución acuosa, o una forma que pueda disolverse fácilmente en una solución acuosa (por ejemplo, liofilizada). La solución acuosa puede ser agua, o una solución acuosa que comprenda una sal (por ejemplo, NaCl), un tampón (por ejemplo, un tampón de citrato), un agente tonificante no iónico (por ejemplo, un sacárido), un polímero, un tensioactivo o una combinación de los mismos. Si la formulación está destinada para administración *in vivo*, es preferible que la solución acuosa sea un tampón fisiológicamente aceptable que mantenga un pH que sea compatible con las condiciones fisiológicas normales. Asimismo, en ciertos casos, puede ser deseable mantener el pH a un nivel particular para volver a garantizar la estabilidad de ciertos componentes de la formulación.

15 Por ejemplo, puede ser deseable preparar una solución acuosa que sea isotónica y/o isosmótica. Las soluciones hipertónicas e hipotónicas algunas veces podrían causar complicaciones y efectos no deseables cuando se inyectan, tales como hinchazón o rápida absorción después de la administración de la composición, debido a concentraciones iónicas diferenciales entre la composición y los fluidos fisiológicos. Para controlar la tonicidad, la emulsión puede comprender una sal fisiológica, tal como una sal de sodio. Por ejemplo, puede utilizarse cloruro de sodio (NaCl) a aproximadamente 0,9 % (p/v) (solución salina fisiológica). Otras sales que pueden estar presentes incluyen cloruro de potasio, dihidrógeno fosfato de potasio, fosfato disódico deshidratado, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, etc. En una realización ejemplar, la solución acuosa comprende NaCl 10 mM y otras sales o agentes tonificantes no iónicos. Como se describe en el presente documento, para controlar la tonicidad también puede utilizarse agentes tonificantes no iónicos.

25 La solución acuosa puede tamponarse. En el presente documento puede utilizarse cualquier tampón fisiológicamente aceptable, tal como tampones de citrato, de fosfato, de acetato, de succinato, de Tris, de bicarbonato, de carbonato o similares. El pH de la solución acuosa será preferentemente de entre 6,0-8,0, muy preferentemente aproximadamente de 6,2 a aproximadamente 6,8. En algunos casos, en el tampón puede incluirse cierta cantidad de sal. En otros casos, la sal en el tampón podría interferir con la formación de complejos de la molécula cargada negativamente con la partícula de emulsión, y por lo tanto se evita.

30 La solución acuosa puede comprender también componentes adicionales tales como moléculas que cambien la osmolaridad de la solución acuosa o moléculas que estabilicen la molécula cargada negativamente después de la formación de complejos. Por ejemplo, la osmolaridad puede ajustarse utilizando un agente tonificante no iónico, que son generalmente hidratos de carbono, aunque también pueden ser polímeros. (Véase, por ejemplo, Voet y Voet (1990) *Biochemistry* (John Wiley & Sons, Nueva York). Los ejemplos de agentes tonificantes no iónicos adecuados incluyen azúcares (por ejemplo, un monosacárido, un disacárido o un polisacárido, tales como trehalosa, sacarosa, dextrosa, fructosa), alcoholes de azúcar (por ejemplo, manitol, sorbitol, xilitol, eritritol, lactitol, maltitol, glicerol, palatinosa reducida), y combinaciones de los mismos. Si se desea, puede utilizarse un polímero no iónico (por ejemplo, un poli(alquiliglicol), tal como polietilenglicol, polipropilenglicol o polibutilenglicol), o tensioactivo no iónico. Estos tipos de agentes, en particular azúcar y alcoholes de azúcar, también son crioprotectores que pueden proteger al ARN, y a otras moléculas cargadas negativamente, cuando se liofilizan. En realizaciones ejemplares, el tampón comprende trehalosa, sacarosa, sorbitol o dextrosa a una concentración de aproximadamente 560 nM a 600 mM. En otras realizaciones ejemplares, el tampón comprende trehalosa, sacarosa, sorbitol o dextrosa a una concentración de aproximadamente 500 nM a 600 mM.

45 En algún caso, puede ser preferible preparar una solución acuosa que comprenda la molécula cargada negativamente como una solución hipertónica, y preparar la emulsión catiónica utilizando agua no adulterada o un tampón hipotónico. Cuando la emulsión y la molécula cargada negativamente se combinan, la mezcla se vuelve isotónica. Por ejemplo, una solución acuosa que comprenda ARN puede ser una solución hipertónica 2X, y la emulsión catiónica puede prepararse utilizando tampón de citrato 10 mM. Cuando la solución de ARN y la emulsión se mezclan a una relación 1:1 (v/v), la composición se vuelve isotónica. Basándose en cantidades relativas deseadas de la emulsión con respecto a la solución acuosa que comprende la molécula cargada negativamente (por ejemplo, mezcla 1:1 (v/v), mezcla 2:1 (v/v), mezcla 1:2 (v/v), etc.), se puede determinar fácilmente la tonicidad de la solución acuosa que se requiera para poder obtener una mezcla isotónica.

55 De manera similar, para la administración *in vivo*, pueden ser deseables composiciones que tengan una osmolaridad fisiológica. La osmolaridad fisiológica es de aproximadamente 255 mOsm/kg de agua a aproximadamente de 315 mOsm/kg de agua. Algunas veces, puede ser preferible preparar una solución acuosa que comprenda la molécula cargada negativamente como una solución hiperosmolar, y preparar la emulsión catiónica utilizando agua no adulterada o un tampón hipoosmolar. Cuando la emulsión y la molécula cargada negativamente se combinan, se obtiene una osmolaridad fisiológica. Basándose en cantidades relativas de la emulsión con respecto a la solución acuosa que comprende la molécula cargada negativamente (por ejemplo, mezcla 1:1 (v/v), mezcla 2:1 (v/v), mezcla 1:2 (v/v), etc.), se puede determinar fácilmente la osmolaridad de la solución acuosa que se requiera para poder obtener una mezcla isoosmolar.

60

- En ciertas realizaciones, la solución acuosa que comprende la molécula cargada negativamente puede comprender además un polímero o un tensioactivo, o una combinación de los mismos. En una realización ejemplar, la emulsión de aceite en agua contiene un poloxámero. En particular, los inventores han observado que la adición de Pluronic® F127 a la solución acuosa de ARN, antes de la formación del complejo con las partículas de la emulsión catiónica, llevó a una mayor estabilidad y a una resistencia a RNasa aumentada de la molécula de ARN. También se descubrió que la adición de Pluronic F127 a la solución acuosa de ARN, reducía el tamaño de partícula del complejo ARN/CNE. Los polímeros de poloxámero pueden facilitar también la destrucción de complejos/liberación adecuada de la molécula de ARN, impedir la agregación de las partículas de la emulsión y tienen un efecto inmunomodulador. Otros polímeros que pueden utilizarse incluyen, por ejemplo, Pluronic® F68 o PEG300.
- 5
- 10 Como alternativa o además, la solución acuosa que comprende la molécula cargada negativamente puede comprender un porcentaje de polímero de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 20 % (p/v). Por ejemplo, la emulsión catiónica de aceite en agua puede comprender un porcentaje de polímero (por ejemplo, un poloxámero tal como Pluronic® F127, Pluronic® F68 o PEG300) de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 10 % (p/v), tal como de 0,05 %, 0,5 %, 1 % o 5 %.
- 15 El sistema tampón puede comprender cualquier combinación de dos o más moléculas descritas anteriormente (sal, tampón, sacárido, polímero, etc.). En una realización preferida, el tampón comprende sacarosa 560 mM, NaCl 20 mM y citrato 2 mM, los cuales pueden mezclarse con una emulsión catiónica de aceite en agua descrita en el presente documento para producir una fase acuosa final que comprenda sacarosa 280 mM, NaCl 10 mM y citrato 1 mM.

5. Procedimientos de preparación

- 20 En otro aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento para preparar las emulsiones de aceite en agua como las descritas en el presente documento, que comprende: (1) combinar el aceite y el lípido catiónico para formar la fase oleaginosa de la emulsión; (2) proporcionar una solución acuosa para formar la fase acuosa de la emulsión; y (3) dispersar la fase oleaginosa en la fase acuosa, por ejemplo, por homogeneización. La homogeneización puede realizarse de cualquier forma adecuada, por ejemplo, utilizando un homogeneizador comercial (por ejemplo, un homogeneizador IKA T25, disponible en VWR International (West Chester, PA).
- 25

- En ciertas realizaciones, las emulsiones de aceite en agua se preparan (1) disolviendo directamente el lípido catiónico en el aceite para formar una fase oleaginosa; (2) proporcionando la fase acuosa de la emulsión; y (3) dispersando la fase oleaginosa en la fase acuosa por homogeneización. El procedimiento no utiliza un disolvente orgánico (tal como cloroformo (CHCl₃), diclorometano (DCM), etanol, acetona, tetrahidrofurano (THF), 2,2,2-trifluoroetanol, acetonitrilo, acetato de etilo, hexano, dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), etc.), para solubilizar el lípido catiónico primero antes de añadir el lípido al aceite.
- 30

- Puede ser deseable calentar el aceite a una temperatura de entre aproximadamente 37 °C a aproximadamente 65 °C para facilitar la disolución del lípido. La cantidad deseada del lípido catiónico (por ejemplo, DOTAP) puede medirse y añadirse directamente al aceite hasta alcanzar una concentración final deseada.

- 35 Si la emulsión comprende uno o más tensioactivos, los tensioactivos pueden incluirse en la fase oleaginosa o en la fase acuosa de acuerdo con la práctica convencional en la técnica. Por ejemplo, puede disolverse SPAN85 en la fase oleaginosa (por ejemplo, escualeno), y puede disolverse Tween 80 en la fase acuosa (por ejemplo, en un tampón de citrato).

- En otro aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento para preparar una composición que comprende una molécula cargada negativamente (tal como ARN) formado complejo con una partícula de una emulsión catiónica de aceite en agua, que comprende: (i) proporcionar una emulsión catiónica de aceite en agua como la descrita en el presente documento; (ii) proporcionar una solución acuosa que comprenda la molécula cargada negativamente (tal como ARN); y (iii) combinar la emulsión de aceite en agua de (i) y la solución acuosa de (iii), de tal manera que la molécula cargada negativamente forme complejo con la partícula de la emulsión.

- 45 Por ejemplo, una emulsión catiónica de aceite en agua puede combinarse con una solución de ARN acuosa en cualquiera de las cantidades relativas deseadas, por ejemplo, de aproximadamente 1:1 (v/v), aproximadamente 1,5:1 (v/v), aproximadamente 2:1 (v/v), aproximadamente 2,5:1 (v/v), aproximadamente 3:1 (v/v), aproximadamente 3,5:1 (v/v), aproximadamente 4:1 (v/v), aproximadamente 5:1 (v/v), aproximadamente 10:1 (v/v); aproximadamente 1:1,5 (v/v), aproximadamente 1:2 (v/v), aproximadamente 1:2,5 (v/v), aproximadamente 1:3 (v/v), aproximadamente 1:3,5 (v/v), aproximadamente 1:4 (v/v), aproximadamente 1:1,5 (v/v), o aproximadamente 1:1,10 (v/v), etc.
- 50

- Se pueden incluir otras etapas opcionales para promover la formación de partículas, para mejorar la formación de complejo entre las moléculas cargadas negativamente y las partículas catiónicas, para aumentar la estabilidad de la molécula cargada negativamente (por ejemplo, para prevenir la degradación de una molécula de ARN), para facilitar la destrucción de complejos/liberación adecuada de las moléculas cargadas negativamente (tal como una molécula de ARN), o para prevenir la agregación de las partículas de emulsión. Por ejemplo, puede añadirse un polímero (por ejemplo, un polímero (por ejemplo, Pluronic® F127) o un tensioactivo a la solución acuosa que comprenda la molécula cargada negativamente (tal como ARN).
- 55

El tamaño de las partículas de la emulsión puede modificarse cambiando la relación de tensioactivo con respecto a aceite (el aumento de la relación reduce el tamaño de partícula), la presión operativa (el aumento de la presión operativa reduce el tamaño de partícula), la temperatura (el aumento de la temperatura reduce el tamaño de partícula), y otros parámetros del proceso. El tamaño de partícula real también variará con el tensioactivo, el aceite y el lípido catiónico particular utilizado, y con las condiciones operativas particulares seleccionadas. El tamaño de la partícula de emulsión puede verificarse utilizando instrumentos de dimensionamiento, tales como el analizador de partículas en submicras comercial (modelo N4MD) fabricado por Coulter Corporation, y los parámetros pueden modificarse utilizando las directrices establecidas anteriormente hasta que el diámetro promedio de las partículas sea menor que aproximadamente 200 nm, menor que aproximadamente 150 nm o menor que aproximadamente 100 nm. Preferentemente, las partículas tienen un diámetro promedio de aproximadamente 180 nm o menor, de aproximadamente 150 nm o menor, de aproximadamente 140 nm o menor o de aproximadamente 130 nm o menor, de aproximadamente 120 nm o menor, o de aproximadamente 100 nm o menor, de aproximadamente 50 nm a 200 nm, de aproximadamente 80 nm a 200 nm, de aproximadamente 50 nm a 180 nm, de aproximadamente 60 nm a 180 nm, de aproximadamente 70 a 180 nm, o de aproximadamente 80 nm a 180 nm, de aproximadamente 80 nm a aproximadamente 170 nm, de aproximadamente 80 nm a aproximadamente 160 nm, de aproximadamente 80 nm a aproximadamente 150 nm, de aproximadamente 80 nm a aproximadamente 140 nm, de aproximadamente 80 nm a aproximadamente 130 nm, de aproximadamente 80 nm a aproximadamente 120 nm, de aproximadamente 80 nm a aproximadamente 110 nm, o de aproximadamente 80 nm a aproximadamente 100 nm. Las emulsiones en las que el tamaño de partícula medio sea de aproximadamente 200 nm o menor permiten la filtración estéril.

Los procesos opcionales para preparar la emulsión catiónica de aceite en agua (emulsión previa a la formación del complejo), o el complejo molécula cargada negativamente-emulsión, incluyen, por ejemplo, esterilización, selección de tamaño de partícula (por ejemplo, eliminación de partículas grandes), relleno, envasado y marcado, etc. Por ejemplo, si la emulsión previa a la formación del complejo, o el complejo molécula cargada negativamente-emulsión se formula para administración *in vivo*, se puede esterilizar. Por ejemplo, la formulación puede esterilizarse al filtrarla a través de un filtro de calidad de esterilización (por ejemplo, a través de un filtro de 0,22 micrómetros). Otras técnicas de esterilización incluyen un proceso térmico, o un proceso de esterilización con radiación, o el uso de luz pulsada para producir una composición estéril.

La emulsión catiónica de aceite en agua descrita en el presente documento puede utilizarse para fabricar vacunas. Pueden prepararse emulsiones de aceite en agua catiónicas estériles y/o de calidad clínica utilizando procedimientos similares a los descritos para MF59. Véase, por ejemplo, Ott y col., *Methods in Molecular Medicine*, 2000, volumen 42, 211-228, en *VACCINE ADJUVANTS* (O'Hagan ed.), Humana Press. Por ejemplo, de manera similar al proceso de fabricación de MF59, la fase oleaginoso y la fase acuosa de la emulsión pueden combinarse y procesarse en un homogeneizador estator giratorio, o un homogeneizador en línea, para producir una emulsión gruesa. La emulsión gruesa puede después suministrarse a un microfluidizador, donde puede procesarse adicionalmente para obtener una emulsión submicrométrica estable. La emulsión gruesa puede pasarse a través de la cámara de interacción del microfluidizador varias veces hasta obtener el tamaño de partícula deseado. La emulsión global puede filtrarse después (por ejemplo, a través de un filtro de 0,22 μm con nitrógeno) para retirar partículas grandes, produciendo un volumen de emulsión que pueda llenarse en recipientes adecuados (por ejemplo, frascos de vidrio). Para antígenos de vacuna que hayan demostrado estabilidad prolongada en presencia de la emulsión de aceite en agua para auto-conservación, el antígeno y la emulsión pueden combinarse y filtrarse de modo estéril (por ejemplo, a través de una membrana de filtración de 0,22 μm). La vacuna combinada en un solo frasco puede llenarse en recipientes de una sola dosis. Para antígenos de vacuna en los que aún no se ha demostrado una estabilidad prolongada, la emulsión puede proporcionarse como un vial distinto. En dichos casos, el volumen de la emulsión puede filtrarse y esterilizarse (por ejemplo, a través de una membrana de filtración de 0,22 μm), llenarse y envasarse en viales finales de una sola dosis.

El control de calidad puede llevarse a cabo opcionalmente en una muestra pequeña del volumen de emulsión o vacuna mezclada, y el volumen o vacuna mezclada se envasará en dosis solo si la muestra pasa la prueba de control de calidad.

6. Kits, composiciones farmacéuticas y administración

En otro aspecto, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende una molécula cargada negativamente (tal como ARN) formando complejo con una partícula de una emulsión catiónica de aceite en agua, como la descrita en el presente documento, y puede comprender además uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. En realizaciones preferidas, la composición farmacéutica es una composición inmunogénica que puede utilizarse como una vacuna.

Como alternativa, las composiciones descritas en el presente documento pueden utilizarse para suministrar una molécula cargada negativamente a células. Por ejemplo, pueden suministrarse moléculas de ácido nucleico (por ejemplo, ADN o ARN) a células para una variedad de fines, tales como para inducir la producción de un producto génico deseado (por ejemplo, proteína), para regular la expresión de un gen, para terapia génica y similares. Las composiciones descritas en el presente documento también pueden utilizarse para suministrar una molécula de ácido nucleico (por ejemplo, ADN o ARN) a células con efectos terapéuticos, tal como para tratar una enfermedad tal como cánceres o trastornos proliferativos, enfermedades metabólicas, enfermedades cardiovasculares, infecciones,

alergias, para inducir una respuesta inmunitaria y similares. Por ejemplo, para inhibir la expresión de un gen diana pueden suministrarse moléculas de ácido nucleico a las células. Estas moléculas de ácido nucleico incluyen, por ejemplo, oligonucleótidos antisentido, moléculas de ARN bicatenario, tales como moléculas de ARN de interferencia pequeños y similares. Las moléculas de ARN bicatenario, tales como moléculas de ARN de interferencia pequeñas, pueden desencadenar la interferencia de ARN, lo cual silencia específicamente al gen diana correspondiente (supresión génica). Los oligonucleótidos antisentido son cadenas individuales de ADN o ARN que son complementarias a una secuencia seleccionada. Generalmente, el ARN antisentido puede impedir la traducción de proteínas de ciertas cadenas de ARN mensajero al unirse a ellas. ADN antisentido puede utilizarse para dirigirse a un ARN complementario y específico (codificante o no codificante). Por lo tanto, las emulsiones catiónicas descritas en el presente documento son útiles para suministrar oligonucleótidos antisentido o moléculas de ARN bicatenario para el tratamiento, por ejemplo, de cáncer, inhibiendo la producción de una diana oncológica.

La divulgación también proporciona kits, en los que la molécula cargada negativamente (tal como ARN) y la emulsión catiónica de aceite en agua están en recipientes distintos. Por ejemplo, el kit puede contener un primer recipiente que comprenda una composición que comprenda la molécula cargada negativamente (tal como ARN), y un segundo recipiente que comprenda la emulsión catiónica de aceite en agua. Los dos componentes pueden mezclarse antes de su administración, por ejemplo, en aproximadamente 72 horas, aproximadamente 48 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 9 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 5 minutos antes de su administración. Los dos componentes también pueden mezclarse aproximadamente 1 minuto o inmediatamente antes de su administración.

La molécula cargada negativamente (por ejemplo, ARN) puede estar en forma líquida o puede estar en forma sólida (por ejemplo, liofilizada). Si está en forma sólida, el kit puede comprender un tercer recipiente que comprenda una solución acuosa adecuada para rehidratar la molécula cargada negativamente. Soluciones acuosas adecuadas incluyen tampones farmacéuticamente aceptables tales como solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer, solución de dextrosa o cualquiera de las soluciones acuosas descritas anteriormente. En ciertas realizaciones, para la rehidratación puede utilizarse agua estéril como solución acuosa, en particular, en casos en los que se liofilicen componentes adicionales, tales como agentes tonificantes y/o agentes ajustadores de osmolaridad, junto con la molécula cargada negativamente (por ejemplo, ARN). Como alternativa, la molécula liofilizada cargada negativamente (por ejemplo, ARN) puede mezclarse directamente con la emulsión catiónica.

Si la composición (por ejemplo, una vacuna) comprende una molécula cargada negativamente (por ejemplo, ARN) y un componente adicional, tal como un inmunógeno de proteína, ambos componentes pueden congelarse y liofilizarse (ya sea por separado, o como una mezcla), y reconstituirse y mezclarse con la emulsión catiónica antes de su administración.

El kit puede comprender además otros materiales útiles para el usuario final, incluyendo otras soluciones de formulación farmacéuticamente aceptables tales tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringas u otro dispositivo de suministro. Por ejemplo, el kit puede incluir una jeringa de doble cámara que contenga agua o la emulsión en una cámara, y la molécula cargada negativamente (por ejemplo, ARN) se proporciona en forma sólida (por ejemplo, liofilizada) en la otra cámara.

El kit puede incluir además otro recipiente que comprenda un adyuvante (tal como un adyuvante que contenga aluminio o MF59). En general, no se prefieren adyuvantes que contienen aluminio porque pueden interferir con la formación del complejo de la molécula cargada negativamente con la emulsión catiónica.

Los recipientes adecuados para las composiciones incluyen, por ejemplo, frascos, viales, jeringas y tubos de ensayo. Los recipientes pueden formarse a partir de una variedad de materiales, incluyendo vidrio o plástico. Un recipiente puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser un bolsa para solución intravenosa o un vial que tenga un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica). También puede utilizarse una jeringa de doble cámara, en la que la molécula cargada negativamente (por ejemplo, ARN) está liofilizada, y reconstituida con agua en la jeringa, o reconstituida directamente con una emulsión catiónica descrita en el presente documento.

El kit también puede comprender un prospecto con instrucciones por escrito de los procedimientos de inducción de inmunidad o para el tratamiento de infecciones. El prospecto puede ser un prospecto de borrador no aprobado o puede ser prospecto aprobado por la administración de alimentos y fármacos (FDA) u otra entidad reguladora.

La divulgación también proporciona un dispositivo de suministro previamente cargado con las composiciones descritas anteriormente.

Las composiciones farmacéuticas provistas en el presente documento pueden administrarse individualmente o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. El procedimiento de administración incluye, pero sin limitación, administración oral, administración rectal, administración parenteral, administración subcutánea,

administración intravenosa, administración intravítrea, administración intramuscular, inhalación, administración intranasal, administración tópica, administración oftálmica o administración ótica.

5 Una cantidad terapéuticamente efectiva de las composiciones descritas en el presente documento variará dependiendo, entre otras cosas, de la enfermedad indicada, de la gravedad de la enfermedad, de la edad y salud relativa del sujeto, de la fuerza del compuesto administrado, del modo de administración y del tratamiento deseado.

10 En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden administrarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Los agentes terapéuticos adicionales pueden incluir, pero sin limitación, antibióticos o agentes antibacterianos, agentes antieméticos, agentes antifúngicos, agentes antiinflamatorios, agentes antivíricos, agentes inmunomoduladores, citocinas, antidepresivos, hormonas, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, agentes antimetabólicos, inhibidores de topoisomerasa, agentes citostáticos, agentes antiinvasión, agentes antiangiogénicos, inhibidores de la función de factor de crecimiento, inhibidores de replicación de virus, inhibidores de enzimas de virus, agentes contra el cáncer, α -interferones, β -interferones, ribavirina, hormonas y otros moduladores de receptores de tipo Toll, inmunoglobulinas (Ig), y anticuerpos que modulen la función de Ig (tales como anti-IgE (omalizumab)).

15 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento, se utilizan en el tratamiento de enfermedades infecciosas incluyendo, pero sin limitación, enfermedad causada por los patógenos desvelados en el presente documento, incluyendo enfermedades víricas, tales como verrugas genitales, verrugas comunes, verrugas plantares, rabia, virus respiratorio sincicial (RSV), virus de la hepatitis B, hepatitis C, virus del dengue, fiebre amarilla, virus del herpes simple (solo como ejemplo, HSV-I, HSV-II, CMV o VZV), molusco contagioso, virus de la variolovacuna, viruela, lentivirus, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus del papiloma humano (HPV), virus de la hepatitis (virus de la hepatitis C, virus de la hepatitis A), citomegalovirus (CMV), virus de la varicela zoster (VZV), rinovirus, enterovirus (por ejemplo, EV71), adenovirus, coronavirus (por ejemplo, SARS), virus gripal, paragripal, virus de las paperas, virus del sarampión, virus de la rubeola, papovavirus, hepadnavirus, flavivirus, retrovirus, arenavirus (solo como ejemplo, LCM, virus Junin, virus Machupo, virus Guanarito y de la fiebre de Lassa) y filovirus (solo como ejemplo, virus del ébola o virus de marburg).

20 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se utilizan en el tratamiento de infecciones bacterianas, fúngicas y protozoarias incluyendo, pero sin limitación, paludismo, tuberculosis y *Mycobacterium avium*, lepra; *Pneumocystis carinii*, criptosporidiosis, histoplasmosis, toxoplasmosis, infección por tripanosomas, leishmaniasis, infecciones causadas por bacterias de los géneros *Escherichia*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Streptococcus* y *Chlamydia*, e infecciones fúngicas tales como candidiasis, aspergilosis, histoplasmosis y meningitis criptocócica.

25 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se utilizan en el tratamiento de enfermedades y/o trastornos respiratorios, trastornos dermatológicos, enfermedades y/o trastornos oculares, enfermedades y/o trastornos genitourinarios incluyendo rechazo de aloinjertos, enfermedades autoinmunitarias y alérgicas, cáncer o piel dañada o envejecimiento, tal como cicatrización y arrugas.

30 En otro aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento para generar o potenciar una respuesta inmunitaria en un sujeto que lo requiera, tal como un mamífero, que comprende administrar una cantidad efectiva de una composición como la descrita en el presente documento. La respuesta inmunitaria es preferentemente protectora e implica preferentemente anticuerpos y/o inmunidad mediada por células. El procedimiento puede utilizarse para inducir una respuesta inmunitaria primaria y/o para reforzar una respuesta inmunitaria.

35 En ciertas realizaciones, las composiciones desveladas en el presente documento pueden utilizarse como un medicamento, por ejemplo, para utilizarse provocando o potenciando una respuesta inmunitaria en un sujeto que lo requiera, tal como un mamífero.

40 En ciertas realizaciones, las composiciones desveladas en el presente documento, pueden utilizarse en la fabricación de un medicamento para generar o potenciar una respuesta inmunitaria en un sujeto que lo requiera, tal como un mamífero.

45 El mamífero es preferentemente un ser humano, pero puede ser, por ejemplo, una vaca, un cerdo, un pollo, un gato o un perro, ya que los patógenos incluidos en el presente documento pueden ser problemáticos en toda una amplia variedad de especies. Cuando la vacuna sea para uso profiláctico, el ser humano es preferentemente un niño (por ejemplo, un niño pequeño o bebé), un adolescente o un adulto; cuando la vacuna sea para uso terapéutico, el ser humano es preferentemente un adolescente o un adulto. Una vacuna destinada para niños también puede administrarse a adultos, por ejemplo, para evaluar seguridad, dosificación, inmunogenicidad, etc.

50 Una manera de comprobar la eficacia del tratamiento terapéutico implica controlar la infección por patógenos después de la administración de las composiciones o vacunas descritas en el presente documento. Una manera de comprobar la eficacia del tratamiento profiláctico implica controlar las respuestas inmunitarias, por vía sistémica (tal como controlando el nivel de producción de IgG1 e IgG2a) y/o por vía mucosa (tal como controlando el nivel de producción de IgA), contra el antígeno. Típicamente, las respuestas de anticuerpos específicos de antígeno en suero, se determinan después de la inmunización aunque antes de la exposición, mientras que las respuestas de

anticuerpos específicos de antígeno en la mucosa se determinan después de la inmunización y de la exposición.

5 Otra forma de evaluar la inmunogenicidad de las composiciones o vacunas descritas en el presente documento en la que la molécula de ácido nucleico (por ejemplo, el ARN) codifica un antígeno de proteína, es la de expresar el antígeno de proteína de manera recombinante para analizar sueros o secreciones mucosas de pacientes por inmunotransferencia y/o micromatrices. Una reacción positiva entre la proteína y la muestra del paciente indica que el paciente ha generado una respuesta inmunitaria contra la proteína en cuestión. Este procedimiento también puede utilizarse para identificar antígenos inmunodominantes y/o epítomos dentro de los antígenos de proteína.

La eficacia de las composiciones también se puede determinar *in vivo* exponiendo modelos animales adecuados del patógeno de infección de interés.

10 La dosificación puede realizarse a través de un solo programa de dosis o de un programa de dosis múltiples. En un programa de inmunización primario y/o en un programa de inmunización de refuerzo pueden utilizarse dosis múltiples. En un programa de dosis múltiples, las diferentes dosis pueden administrarse a través de la misma o diferentes vías, por ejemplo, una primera por vía parenteral y un refuerzo por vía mucosa, una primera por vía mucosa y un refuerzo por vía parenteral, etc. Normalmente se administrarán dosis múltiples con una diferencia de al menos 1 semana (por ejemplo, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente de 3 semanas, aproximadamente 4 semanas, aproximadamente de 6 semanas, aproximadamente 8 semanas, aproximadamente de 10 semanas, aproximadamente 12 semanas, aproximadamente de 16 semanas, etc.).

En ciertas realizaciones, la cantidad total de lípido catiónico, tal como DOTAP, que se administra al sujeto en una sola administración no es mayor que aproximadamente 30 mg, o que aproximadamente 24 mg.

20 En ciertas realizaciones, la cantidad total de lípido catiónico, tal como DOTAP, que se administra al sujeto en una sola administración no es mayor que 4 mg.

25 Las composiciones desveladas en el presente documento, que incluyen uno o más antígenos o que se utilizan junto con uno o más antígenos, pueden utilizarse para tratar tanto a niños como a adultos. Por tanto, un sujeto humano puede tener menos de 1 año, 1-5 años, 5-15 años, 15-55 años o al menos 55 años. Los sujetos preferidos para recibir las composiciones son personas mayores (por ejemplo, > 50 años, > 60 años y preferentemente > 65 años), jóvenes (por ejemplo, < 5 años), pacientes hospitalizados, sanitarios, personal de las fuerzas armadas y militar, mujeres embarazadas, pacientes con enfermedad crónica o inmunodeficientes. Sin embargo, las composiciones no son adecuadas únicamente para estos grupos y pueden utilizarse más generalmente en una población.

30 Las composiciones desveladas en el presente documento, que incluyen uno o más antígenos o que se utilizan junto con uno o más antígenos, pueden administrarse a pacientes sustancialmente al mismo tiempo (por ejemplo, durante la misma consulta o visita médica a un profesional sanitario o centro de vacunación) que otras vacunas, por ejemplo, sustancialmente al mismo tiempo que una vacuna contra el sarampión, una vacuna contra las paperas, una vacuna contra la rubeola, una vacuna contra SPR (Sarampión, paperas, rubéola), una vacuna contra la varicela, una vacuna contra SPRV (sarampión, paperas, rubéola y varicela), una vacuna contra la difteria, una vacuna contra el tétanos, una vacuna contra la tosferina, una vacuna contra DTP (difteria, tétanos y tosferina), una vacuna contra *H. influenzae* de tipo b conjugada, una vacuna contra poliovirus inactivada, una vacuna contra el virus de la hepatitis B, una vacuna conjugada meningocócica (tal como una vacuna A C W135 Y tetravalente), una vacuna contra el virus respiratorio sincicial, etc.

40 En ciertas realizaciones, las composiciones provistas en el presente documento incluyen o incluyen opcionalmente uno o más agentes inmunorreguladores tales como adyuvantes. Los ejemplos de adyuvantes incluyen, pero sin limitación, un adyuvante TH1 y/o un adyuvante TH2, descritos más adelante. En ciertas realizaciones, los adyuvantes utilizados en las composiciones inmunogénicas proporcionadas en el presente documento incluyen, pero sin limitación:

- 45 1. Composiciones que contienen minerales;
2. Emulsiones de aceite;
3. Formulaciones de saponina;
4. Virosomas y partículas de tipo virus;
5. Derivados bacterianos o microbianos;
- 50 6. Bioadhesivos y mucoadhesivos;
7. Liposomas;
8. Formulaciones de éter de polioxietileno y éster de polioxietileno;
9. Polifosfaceno (PCPP);
10. Péptidos de muramilo;
11. Compuestos de imidazoquinolona;
- 55 12. Compuestos de tiosemicarbazona;
13. Compuestos de triptantrina;
14. Inmunomoduladores humanos
15. Lipopéptidos;

- 16. Benzonaftiridinas;
- 17. Micropartículas;
- 18. Polinucleótido inmunoestimulador (tal como ARN o ADN; por ejemplo, oligonucleótidos que contengan CpG).

Ejemplos

- 5 Habiéndose descrito ahora la divulgación, en líneas generales, esta se entenderá más fácilmente por referencia a los siguientes ejemplos, los cuales se incluyen simplemente con fines ilustrativos de ciertos aspectos y realizaciones de la presente divulgación y no pretenden limitarla.

Ejemplo 1: Desarrollo de emulsiones catiónicas de aceite en agua

- 10 En este ejemplo, para el suministro de ARN autorreplicante, se desarrollaron nanoemulsiones catiónicas (denominadas en el presente documento "CNE") que contienen altas concentraciones de lípido catiónico (DOTAP).

Las formulaciones CNE se resumen en la siguiente tabla 1, y se modificaron basándose en la CNE01. Como muestras de referencia para estudios comparativos se utilizaron las siguientes nanoemulsiones catiónicas: CNE01, CMF40, CNE16, CNE02 y CNE17.

	CNE	Lípido catiónico mg/ml	Tensioactivo	Escualeno	Relación de aceite:lípido (mol:mol)	Fase acuosa
Ref. 1	CNE01	DOTAP (en CHCl ₃) 0,8	SPAN 85 0,5 % Tween 80 0,5 %	4,3 %	91,7:1	tampón citrato 10mM pH 6,5
Ref. 2	CMF40	DOTAP (sin disolvente orgánico) 1,0	SPAN 85 0,5 % Tween 80 0,5 %	4,3 %	73,3:1	tampón citrato 10mM pH 6,5
Ref. 3	CNE16	DOTAP (sin disolvente orgánico) 1,2	0 SPAN 85 0,5 % Tween 80 0,5 %	4,3 %	61,1:1	tampón citrato 10mM pH 6,5
Ref. 4	CNE02	DOTAP (sin disolvente orgánico) 1,6	SPAN 85 0,5 % Tween 80 0,5 %	4,3 %	45,8:1	tampón citrato 10mM pH 6,5
Ref. 5	CNE17	DOTAP (en DCM) 1,4	SPAN 85 0,5 % Tween 80 0,5 %	4,3 %	52,4:1	tampón citrato 10mM pH 6,5
Ejemplo 1	CMF41	DOTAP (sin disolvente orgánico) 1,8	SPAN 85 0,5 % Tween 80 0,5 %	4,3 %	40,7:1	tampón citrato 10mM pH 6,5
Ejemplo 2	CMF30	DOTAP (sin disolvente orgánico) 2,0	SPAN 85 0,5 % Tween 80 0,5 %	4,3 %	36,7:1	tampón citrato 10mM pH 6,5
Ejemplo 3	CMF31	DOTAP (sin disolvente orgánico) 2,6	SPAN 85 0,5 % Tween 80 0,5 %	4,3 %	28,2:1	tampón citrato 10mM pH 6,5
Ejemplo 4	CMF32	DOTAP (sin disolvente orgánico) 3,2	SPAN 85 0,5 % Tween 80 0,5 %	4,3 %	22,9:1	tampón citrato 10mM pH 6,5
Ejemplo 5	CMF33	DOTAP (sin disolvente orgánico) 3,8	SPAN 85 0,5 % Tween 80 0,5 %	4,3 %	19,3:1	tampón citrato 10mM pH 6,5
Ejemplo 6	CMF34	DOTAP (sin disolvente orgánico) 4,4	SPAN 85 0,5 % Tween 80 0,5 %	4,3 %	16,7:1	tampón citrato 10mM pH 6,5

(continuación)

	CNE	Lípido catiónico mg/ml	Tensioactivo	Escualeno	Relación de aceite:lípido (mol:mol)	Fase acuosa
Ejemplo 7	CMF35	DOTAP (sin disolvente orgánico) 5,0	SPAN 85 0,5 % Tween 80 0,5 %	4,3 %	14,7:1	tampón citrato 10mM pH 6,5
Ejemplo 8	CMF44	DOTAP (sin disolvente orgánico) 4,4	SPAN 85 0,5 % Tween 80 0,5 %	3,23 %	12,5:1	tampón citrato 10mM pH 6,5
Ejemplo 9	CMF45	DOTAP (sin disolvente orgánico) 4,4	SPAN 85 0,5 % Tween 80 0,5 %	2,15 %	8,4:1	tampón citrato 10mM pH 6,5
Ejemplo 10	CMF46	DOTAP (sin disolvente orgánico) 4,4	SPAN 85 0,5 % Tween 80 0,5 %	1,08 %	4,2:1	tampón citrato 10mM pH 6,5

Se prepararon CNE de manera similar a MF59 cargado como se describió previamente (Ott y col., Journal of Controlled Release, volumen 79, páginas 1-5, 2002), con una modificación principal. Se disolvió DOTAP en el escualeno directamente, y no se usó disolvente orgánico. Se descubrió que la inclusión de un disolvente en emulsiones que contenían más de 1,6 mg/ml de DOTAP, producía una materia prima espumosa que no podía microfluidizarse para producir una emulsión. El calentamiento de escualeno a 37 °C permitió que DOTAP se disolviera directamente en escualeno, y después, la fase oleaginosa pudo dispersarse satisfactoriamente en la fase acuosa (por ejemplo, por homogeneización) para producir una emulsión. DOTAP es soluble en escualeno y pueden obtenerse concentraciones más altas de DOTAP en escualeno que las enumeradas en la tabla 1. Sin embargo, se ha comunicado que altas dosis de DOTAP pueden tener efectos tóxicos. Véase, por ejemplo, Lappalainen y col., Pharm. Res., vol. 11(8):1127-31 (1994).

Resumiendo, se calentó escualeno a 37 °C y, en presencia de SPAN85, DOTAP se disolvió directamente en escualeno. La fase oleaginosa resultante se combinó después con la fase acuosa (Tween 80 en tampón citrato) e inmediatamente se homogeneizó durante 2 minutos utilizando un homogeneizador IKA T25 a 24K RPM para producir una materia prima homogénea (emulsiones primarias). Las emulsiones primarias se pasaron de 3 a 5 veces a través de un microfluidizador M-110S o un microfluidizador M-110P (Microfluidics, Newton, MA) con una bobina de enfriamiento por baño de hielo a una presión de homogeneización de aproximadamente 1,054-1,406 kg/cm² (15K-20K PSI). Las muestras de lote de 20 ml se retiraron de la unidad y se conservaron a 4 °C.

Debe observarse que las concentraciones de los componentes de las CNE, como las descritas en la tabla 1, son concentraciones calculadas según las cantidades iniciales de estos componentes que se utilizaron para preparar las emulsiones. Se entiende que durante el proceso de producción de emulsiones, o durante el proceso de esterilización en filtro, pueden perderse pequeñas cantidades de escualeno, DOTAP u otros componentes y que las concentraciones reales de estos componentes en el producto final (por ejemplo, una emulsión envasada y esterilizada que esté lista para su administración) debe ser ligeramente más baja, normalmente en hasta aproximadamente de 20 %, algunas veces en hasta aproximadamente de 25 %, o hasta aproximadamente 35 %. Sin embargo, la práctica convencional en la técnica es describir la concentración de un componente particular basándose en la cantidad inicial que se utilice para preparar la emulsión, en lugar de la concentración real en el producto final.

La siguiente tabla 2 muestra la diferencia entre las concentraciones "teóricas" de escualeno y DOTAP (calculadas según las cantidades iniciales de escualeno y DOTAP que se utilizaron para preparar las emulsiones), y las concentraciones reales de escualeno y DOTAP medidas en el producto final.

Tabla 2

CNE	DOTAP teórico (mg/ml)	DOTAP real (mg/ml)	% de rendimiento teórico de DOTAP	Escualeno Teórico (mg/ml)	Escualeno Real (mg/ml)	% de rendimiento teórico de escualeno
CMF32 Lote 1	3,2	2,20	68,76	43	19,33	44,95

(continuación)

CNE	DOTAP teórico (mg/ml)	DOTAP real (mg/ml)	% de rendimiento teórico de DOTAP	Escualeno Teórico (mg/ml)	Escualeno Real (mg/ml)	% de rendimiento teórico de escualeno
CMF32 Lote 2	3,2	2,57	80,32	43	34,45	80,12
CMF32 Lote 3	3,2	2,37	73,95	43	38,38	89,25
CMF34 Lote 1	4,4	2,75	62,44	43	30,46	70,84
CMF34 Lote 2	4,4	3,21	73,00	43	33,98	79,02
CMF34 Lote 3	4,4	3,08	70,08	43	32,71	76,07
CMF34 Lote 4	4,4	3,52	79,93	43	28,95	67,34

Ejemplo 2: Preparación de complejos ARN-partícula

1. Síntesis de ARN

5 Como molde para la síntesis de ARN *in vitro* se utilizó ADN plasmídico que codificaba un replicón de alfavirus (ARN autorreplicante). Cada replicón contiene los elementos genéticos necesarios para la replicación de ARN pero carece de secuencias que codifican productos génicos que son necesarios para el ensamblaje de partículas. Los genes estructurales del genoma de alfavirus se reemplazaron por secuencias que codifican una proteína heteróloga (cuya expresión es conducida por el promotor subgenómico de alfavirus). Después del suministro de los replicones a

10 células eucarióticas, el ARN de cadena positiva se traduce para producir cuatro proteínas no estructurales, que conjuntamente replican el ARN genómico y transcriben abundantes moléculas de ARN subgenómicas que codifican la proteína heteróloga. Debido a la falta de expresión de las proteínas estructurales de alfavirus, los replicones son incapaces de generar partículas infecciosas. Un promotor de bacteriófago T7 se ubica hacia el extremo 5' del ADNc de alfavirus para facilitar la síntesis del ARN de replicón *in vitro*, y la ribozima del virus delta de la hepatitis (HDV) ubicada inmediatamente hacia el extremo 3' de la cola poli(A) genera el extremo 3' correcto a través de su actividad de auto escisión.

Después de la linearización del ADN plasmídico hacia el extremo 3' de la ribozima del HDV con una endonucleasa de restricción adecuada, se sintetizaron *in vitro* transcritos de tipo *run-off*, utilizando ARN polimerasa dependiente de ARN derivada de bacteriófago T7 o SP6. Las transcripciones se llevaron a cabo durante 2 horas a 37 °C en presencia de una concentración final de 7,5 mM (ARN polimerasa de T7) o 5 mM (ARN polimerasa de SP6) de cada uno de los trifosfatos de nucleósido (ATP, CTP, GTP y UTP) siguiendo las instrucciones proporcionadas por el fabricante (Ambion, Austin, TX). Después de la transcripción, el ADN molde se digirió con TURBO DNasa (Ambion, Austin, TX). El ARN de replicón se precipitó con LiCl y se reconstituyó en agua sin nucleasa. El ARN desprotegido (sin caperuza, *uncapped*) se protegió (con caperuza, *capped*) postranscripcionalmente con enzima protectora de variolovacuna (VCE, *Vaccinia Capping Enzyme*) utilizando el sistema de protección con caperuza (*capping*) ScriptCap m⁷G (Epicentre Biotechnologies, Madison, WI) como se detalla en el manual del usuario. El ARN desprotegido postranscripcionalmente se precipitó con LiCl y se reconstituyó en agua sin nucleasa. Como alternativa, los replicones pueden protegerse complementando las reacciones de transcripción con m⁷G(5')ppp(5')G, 6 mM (para la ARN polimerasa de T7) o 4 mM (para la ARN polimerasa de SP6), un análogo estructural de tipo caperuza irreversible (New England Biolabs, Beverly, MA) y reduciendo la concentración de trifosfato de guanosina a 1,5 mM (para la ARN polimerasa de T7) o 1 mM (para la ARN polimerasa de SP6). Los transcritos pueden purificarse después por digestión con TURBO DNasa (Ambion, Austin, TX) seguido de precipitación con LiCl y de un lavado en etanol al 75 %.

La concentración de las muestras de ARN se determinó midiendo la densidad óptica a 260 nm. La integridad de los transcritos *in vitro* se confirmó por electroforesis en gel con agarosa desnaturalizante para determinar la presencia de la construcción de longitud completa.

2. Formación de complejos de ARN

El término relación N/P se refiere a la cantidad de nitrógeno (*Nitrogen*) en el lípido catiónico en relación con la

cantidad de fosfatos (*Phosphates*) en el ARN. El nitrógeno es el elemento portador de carga dentro de los lípidos catiónicos analizados. El fosfato puede encontrarse en el esqueleto del ARN. Una relación de carga N/P de 10/1 indica que hay 10 nitrógenos cargados positivamente en el lípido catiónico por cada fosfato cargado negativamente en el ARN.

5 El número de nitrógenos en solución se calculó a partir de la concentración de lípido catiónico, DOTAP por ejemplo tiene un nitrógeno que puede protonarse por molécula. La concentración de ARN se utilizó para calcular la cantidad de fosfato en solución utilizando una estimación de 3 nmoles de fosfato por microgramo de ARN. Al variar la cantidad de ARN:Lípido, la relación N/P puede modificarse. El ARN formó complejo con las CNE en un intervalo de relaciones nitrógeno/fosfato (N/P). El cálculo de la relación N/P se realizó calculando el número de moles de nitrógenos protonables en la emulsión por mililitro. Para calcular el número de fosfatos, se utilizó una constante de 3 nmoles de fosfato por microgramo de ARN. Una vez que se determinaron los valores, se añadió la relación adecuada de la emulsión al ARN. Utilizando estos valores, el ARN se eluyó a la concentración adecuada y se añadió directamente a un mismo volumen de emulsión mientras se agitaba ligeramente en un vórtex. La solución se dejó asentar a temperatura ambiente durante aproximadamente de 2 horas. Una vez formado el complejo, la solución resultante se diluyó a la concentración adecuada y se utilizó al cabo de 1 hora.

3. Ensayo de tamaño de partícula

El tamaño de partícula de la emulsión se midió utilizando un Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments, Worcestershire, RU) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los tamaños de partícula se indican como el promedio Z (PmZ) con el índice de polidispersidad (ipd). Antes de realizar las mediciones, todas las muestras se diluyeron en agua. Además, el tamaño de partícula de la emulsión se midió utilizando un dimensionador de partículas Horiba LA-930 (Horiba Scientific, E.U.A.). Antes de realizar las mediciones, las muestras se diluyeron en agua. El potencial Z se midió utilizando Zetasizer Nano ZS utilizando muestras diluidas de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

4. Partículas de replicones de virus (VRP)

25 Para comparar estrategias de vacunas de ARN con las tradicionales de vectores de ARN, para lograr la expresión *in vivo* de genes indicadores o antígenos, utilizamos partículas de replicones de virus (VRP, del inglés *viral replicon particles*) producidas en células BHK mediante los procedimientos descritos por Perri y col., J. Virol. 77:10394-10403 (2003)). En este sistema, los replicones de antígeno (o gen indicador) consistieron en replicones quiméricos de alfavirus (VCR, del inglés *alphavirus chimeric replicons*) derivados del genoma del virus de la encefalitis equina venezolana (VEEV) modificado por ingeniería genética para contener las secuencias 3' terminales (3' UTR) del virus Sindbis y una señal de empaquetado (PS, *packaging signal*) del virus Sindbis (véase la figura 2 de Perri S., y col., J Virol 77:10394-10403 (2003)). Estos replicones se empaquetaron en VRP (partículas de replicones de virus) electroporándolos conjuntamente en células renales de cría de hámster (BHK, *baby hamster kidney*) junto con moléculas de ARN auxiliares defectuosas que codificaban la cápside del virus Sindbis y genes de glucoproteína (véase la figura 2 de Perri y col.). Después, las VRP se recogieron y titularon mediante procedimientos estándar y se inocularon en animales en fluido de cultivo u otros tampones isotónicos.

Ejemplo 3: El efecto de la concentración de DOTAP sobre la inmunogenicidad

Este ejemplo muestra que las emulsiones catiónicas de aceite en agua preparadas con altas concentraciones de DOTAP, aumentaron la inmunogenicidad de un replicón de ARN que codifica el antígeno F del RSV (virus respiratorio sincicial) en un modelo de ratón.

1. Materiales y procedimientos

Ensayo de unión a heparina

El ARN formó complejo como se describió anteriormente. El complejo ARN/CNE se incubó con varias concentraciones de sulfato de heparina (Alfa Aesar, Ward Hill MA) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después, las soluciones resultantes se pusieron en una centrifuga de alta velocidad Airfuge (Beckman Coulter, Brea, CA) durante 15 minutos. Los tubos de centrifuga se perforaron con una jeringa de tuberculina y el sobrenadante se retiró. La solución se ensayó después para determinar la concentración de ARN utilizando el ensayo Ribogreen (Invitrogen, Carlsbad CA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las muestras se analizaron en un lector de placa fluorescente Biotek Synergy 4 (Winooski, VT). Los valores de ARN libre se calcularon utilizando una curva patrón.

2. El efecto de la concentración de DOTAP sobre partículas-ARN

La tabla 3 muestra el efecto de la concentración de DOTAP sobre interacciones entre partículas-ARN (según lo determina el ensayo de unión a heparina, que mide la firmeza de las interacciones entre partículas-ARN) e inmunogenicidad.

Tabla 3

CNE	Concentración de DOTAP (mg/ml)	Ensayo de Unión a Heparina	
		Relación N/P	% de liberación de ARN en sulfato de heparina 8X
CNE01	0,8	2:1	np
		4:1	np
		6:1	62,82
		8:1	54,18
		10:1	np
		12:1	116,6
		14:1	62,79
CMF41	1,0	2:1	np
		4:1	4,61
		6:1	33,41
		8:1	70,68
		10:1	54,92
		12:1	52,93
CNE16	1,2	2:1	Np
		4:1	1,83
		6:1	np
		8:1	33,79
		10:1	58,86
		12:1	68,02
		14:1	55,07
CNE17	1,4	2:1	np
		4:1	np
		6:1	3,91
		8:1	44,00
		10:1	69,65
		12:1	61,53
		14:1	57,26
CNE02	1,6	2:1	np
		4:1	np

(continuación)

CNE	Concentración de DOTAP (mg/ml)	Ensayo de Unión a Heparina	
		Relación N/P	% de liberación de ARN en sulfato de heparina 8X
		6:1	2,01
		8:1	2,87
		10:1	7,38
		12:1	19,37
		14:1	21,44
CMF41	1,8	2:1	np
		4:1	0,76
		6:1	1,33
		8:1	1,10
		10:1	2,69
		12:1	2,59
		14:1	3,67
CMF30	2,0	2:1	np
		4:1	0,7
		6:1	0,81
		8:1	1,17
		10:1	2,35
		12:1	5,15
		14:1	9,44
CMF30	2,6	2:1	np
		4:1	np
		6:1	0,83
		8:1	1,18
		10:1	1,00
		12:1	0,96
		14:1	1,10
np = no probado			

Como se muestra en la tabla 3, las moléculas de ARN se unieron con fuerza a las partículas de la emulsión preparada con altas concentraciones de DOTAP (1,8 mg/ml o más altas).

5 **3. El efecto de la concentración de DOTAP sobre la carga de ARN**

La tabla 4 muestra el efecto de la concentración de DOTAP sobre la carga de ARN. El aumento de la concentración

de DOTAP se tradujo en que en los complejos de partículas-ARN se formulaba una mayor cantidad de moléculas de ARN.

Tabla 4

CNE	CNE17	CMF41	CMF30	CMF31	CMF32	CMF33	CMF34	CMF35
DOTAP (en 0,5 ml de emulsión)	0,35 mg	0,45 mg	0,5 mg	0,65 mg	0,8 mg	0,95 mg	1,1 mg	1,25 mg
Relación N/P	Cantidad de ARN (µg)							
4 a 1	41,8	53,7	59,6	77,5	95,4	113,3	131,2	149,1
6 a 1	27,8	35,8	39,8	51,7	63,6	75,6	87,5	99,4
8 a 1	20,9	26,8	29,8	38,8	47,7	56,7	65,6	74,6
10 a 1	16,7	21,5	23,9	31	38,2	45,3	52,5	59,6
12 a 1	13,9	17,9	19,9	25,8	31,8	37,8	43,7	49,7
14 a 1	11,9	15,3	17	22,2	27,3	32,4	37,5	42,6

5 4. El efecto de la concentración de DOTAP sobre la inmunogenicidad

La tabla 5 muestra el efecto de la concentración de DOTAP sobre la inmunogenicidad del antígeno F del RSV en un modelo de ratón *in vivo*.

En este estudio se utilizó el replicón vA317 que expresa la glucoproteína de fusión de superficie del RSV (RSV-F). Ratones BALB/c, de 8-10 semanas de vida y con un peso de aproximadamente 20 g, 10 animales por grupo, recibieron vacunas intramusculares bilaterales. Todos los animales recibieron la administración mediante inyección en el cuádriceps en las dos patas traseras recibiendo cada uno de ellos un volumen equivalente (50 µl por pata) los días 0 y 21 con ARN autorreplicante desnudo que expresaba RSV-F (vA317, 1 µg), 1 µg de A317 formulado en un liposoma que contenía DlinDMA al 40 %, DSPC al 10 %, Chol al 48 %, PEG DMG 2000 al 2 % (RV01 (15)), o ARN autorreplicante formulado en las CNE indicadas (1 µg de vA317). Para cada administración, las formulaciones se prepararon recientes. Se extrajo suero para efectuar el análisis de anticuerpos los días 14 (2wp1) y 35 (2wp2).

Tabla 5

CNE ([] DOTAP)	ARN (µg /0,5ml)	Relación N/P	DOTAP (mg/0,5ml)	2wp1 GMT (Agrupado)	2wp2 GMT	Relación 2wp2/2wp1
1µg vA317	-	-	-	764	344	0.5
1µg RV01(15)	-	-	-	3898	66348	17.0
CNE01 (0,8 mg/ml)	9,55	10:1	0,20	163	993	6,1
CMF40 (1,0 mg/ ml)	11,93	10:1	0,25	505	3350	6,6
CNE16 (1,2mg/ml)	14,32	10:1	0,30	465	3851	8,3
CNE17 (1,4 mg/ml)	16,70	10:1	0,35	843	3638	4,3
CNE02 (1,6 mg/ ml)	19,09	10:1	0,40	1253	5507	4,4
CMF41 (1,8 mg/ml)	21,48	10:1	0,45	961	5132	5,3
CMF30 (2,0 mg/ml)	23,86	10:1	0,50	2021	10068	5,0
CMF31 (2,6 mg/ml)	31,02	10:1	0,65	1557	11940	7,7
CMF32 (3,2 mg/ ml)	38,18	10:1	0,80	1124	6941	6,2

Como se muestra en la tabla 5, el aumento de la concentración de DOTAP se tradujo en que en las partículas de la emulsión se cargada una mayor cantidad de ARN, lo que a su vez aumentó la respuesta inmunitaria del hospedador. Se observó un aumento de 3 veces en el título del anticuerpo (a 2wp2) para CMF31 en comparación con CNE17. En este modelo, se observó una estabilidad en cuanto a la inmunogenicidad a 2,6 mg/ml de DOTAP (CMF31).

- 5 Cuando las cantidades de ARN y DOTAP administradas a cada ratón se mantuvieron constantes (lo que significa que para emulsiones con concentraciones más altas de DOTAP, se utilizaron volúmenes más pequeños de emulsión para preparar el complejo ARN/emulsión; después, antes de la inmunización, las formulaciones de ARN/emulsión se diluyeron de tal manera que los volúmenes de las formulaciones de ARN/emulsión inyectados a los ratones fueran iguales), los títulos de IgG totales específicos de F fueron comparables con diferentes formulaciones de CNE (tabla 6). Se usó el replicón de vA317 para todas las formulaciones de CEN. Las moléculas de ARN se prepararon con el kit Ambion. Los datos de GMT reflejan media geométrica del título de ratones individuales en cada grupo (8 ratones/grupo). El resultado demuestra que para emulsiones con concentraciones más altas de DOTAP se necesitaba una menor cantidad de las formulaciones.

Tabla 6

Formulación	ARN (µg/dosis)	Relación N/P	DOTAP (µg/dosis)	Escualeno (mg/dosis)	2wp1 GMT	2wp2 GMT	2wp2/2wp1 (refuerzo)	% de media geo máx. del título, 2wp2
ARN desnudo	1	--	--	--	764	334	0	0
Partículas de RV01	1	--	--	--	3898	66348	17	-
CNE17	1	10:1	21	0,65	673	5314	8	41
CMF41	1	10:1	21	0,50	784	7083	9	55
CMF30	1	10:1	21	0,45	492	8543	17	66
CMF31	1	10:1	21	0,35	1123	6972	6	54
CMF32	1	10:1	21	0,28	1665	10498	6	82
CMF33	1	10:1	21	0,24	1351	12279	9	96
CMF34	1	10:1	21	0,20	936	12851	14	100
CMF35	1	10:1	21	0,18	628	7766	12	60
Los títulos de suero pre-inmunización contenían títulos indetectables								

- 15 Cuando la cantidad de escualeno y relación N/P (DOTAP:ARN) administrada a cada ratón se mantuvieron constantes, los títulos de IgG total específicos de F aumentaban a medida que aumentaba la cantidad de ARN y DOTAP en las formulaciones (tabla 7). Se utilizó el replicón vA317 para todas las formulaciones de CNE. Las moléculas de ARN se prepararon con el kit de Ambion. Los datos de GMT reflejan la media geométrica del título de ratones individuales en cada grupo (8 ratones/grupo). El resultado muestra que el aumento de la concentración de DOTAP se tradujo en que en las partículas de la emulsión se cargada una mayor cantidad de ARN, lo que a su vez aumentó la respuesta inmunitaria del hospedador.

Tabla 7

Formulación	ARN ($\mu\text{g}/\text{dosis}$)	Relación N/P	DOTAP ($\mu\text{g}/\text{dosis}$)	Escualeno (mg/dosis)	2wp1 GMT	2wp2 GMT	2wp2/2wp1 (refuerzo)	% de media geo máx. del título, 2wp2
Desnudo	11,9	--	--	--	14	682	49	2
Partículas de RV01	3,3	--	--	--	3767	64889	17	-
Partículas de RV01	11,9	--	--	--	6562	102359	16	-
CNE17	0	--	70	2,15	5	5	1	1
CMF35	0	--	250	2,15	10	5	1	1
CNE17	3,3	10:1	70	2,15	223	8567	38	25
CMF41	4,3	10:1	90	2,15	974	7020	7	21
CMF30	4,8	10:1	100	2,15	1212	10999	9	33
CMF31	6,2	10:1	130	2,15	874	15142	17	45
CMF32	7,6	10:1	160	2,15	1816	22239	12	66
CMF33	9,1	10:1	190	2,15	1862	17445	9	52
CMF34	10,5	10:1	220	2,15	1302	33634	26	100
CMF35	11,9	10:1	250	2,15	1554	24971	16	74
Sin tratamiento	--	--	--	--	5	5	1	0

5 Las formulaciones CMF32 y CMF34 se estudiaron más utilizando diferentes relaciones N/P. La tabla 8 muestra los títulos de IgG total específicos de F de las formulaciones. Las relaciones N/P teóricas reflejan las relaciones N/P calculadas de acuerdo con las cantidades iniciales de DOTAP y ARN que se utilizaron para preparar las formulaciones. Las relaciones N/P reales fueron ligeramente más bajas que las relaciones N/P teóricas debido a que durante la preparación de las emulsiones se perdieron pequeñas cantidades de DOTAP. El replicón vA317 se utilizó en todas las formulaciones de CNE y CMF. Los datos de GMT reflejan el título \log_{10} medio de ratones individuales en cada grupo (8 ratones/grupo). Todas las formulaciones se ajustaron con sacarosa a 300 mOsm/kg. No se observaron problemas de tolerabilidad obvios (por ejemplo, peso corporal, citocinas tempranas en suero) con ninguna de las formulaciones de CMF32 o de CMF34.

15 Las relaciones N/P reales se determinaron cuantificando el contenido de DOTAP en lotes de CNE o CMF utilizando HPLC con un detector de aerosol cargado (Corona Ultra, Chelmsford, MA). Las muestras de CNE y CMF se diluyeron en isopropanol y se inyectaron en una columna XTerä C18 de 4,6 x 150 mm, 3,5 μm (Waters, Milford, MA). El área bajo la curva se tomó a partir del pico de DOTAP en el cromatograma y la concentración se interpoló fuera de una curva DOTAP patrón. Utilizando la concentración de DOTAP real, se calculó una relación N/P real.

Tabla 8

Formulación	ARN($\mu\text{g}/\text{dosis}$)	Relación N/P teórica	Relación N/P real	2wp1 GMT	2wp1 GMT	2wp2/2wp1 (refuerzo)
Desnudo	1	--	--	68	1019	15

(continuación)

Formulación	ARN(μ g/dosis)	Relación N/P teórica	Relación N/P real	2wp1 GMT	2wp1 GMT	2wp2/2wp1 (refuerzo)
RV01	1	--	--	9883	68116	7
CNE17	1	10:1	--	1496	6422	4
CMF32	1	12:1	9,4:1	2617	14246	5
	1	10:1 (lote 1)	6,0:1	1537	10575	7
	1	10:1 (lote 2)	8,0:1	2047	16244	8
	1	8:1	6,3:1	2669	7656	3
	1	6:1	4,7:1	1713	4715	3
	1	4:1	3,1:1	872	3773	4
CMF34	1	12:1	7,4:1	3141	10134	3
	1	10:1 (lote 1)	6,1:1	1906	11081	6
	1	10:1 (lote 2)	7,0:1	2388	9857	4
	1	8:1	5:1	1913	8180	4
	1	6:1	3,7:1	1764	6209	4
	1	4:1	2,5:1	1148	4936	4

Ejemplo 4: El efecto de la concentración de DOTAP sobre la inmunogenicidad

5 Este ejemplo demuestra que las emulsiones catiónicas de aceite en agua preparadas con altas concentraciones de DOTAP aumentan la inmunogenicidad de un replicón de ARN que codifica el antígeno F del RSV en un modelo de rata algodónera.

1. Materiales y procedimientos

Replicón de ARN. La secuencia del replicón de ARN, vA142 RSV-F-delFP-ribozima completa.

10 *Vacunación de ratas algodóneras.* Se adquirieron ratas algodóneras (*Sigmodon hispidis*) hembra, en Harlan Laboratories. Todos los estudios se aprobaron y llevaron a cabo de acuerdo con el Comité de Cuidado y Uso de Animales de Novartis. Los grupos de animales se inmunizaron por vía intramuscular (i.m., 100 μ l) con las vacunas indicadas el día 0. Tres semanas después de cada inmunización se extrajeron muestras de suero. Animales de control inmunizados o no vacunados se expusieron por vía intranasal (i.n.) con 1×10^5 UFP de RSV, 4 semanas después de la inmunización final.

15 *Vacuna de subunidad del trímero RSV-F.* El trímero RSV F es una proteína recombinante que comprende el ectodominio de RSV F con una supresión de la región de péptido de fusión que impide la asociación con otros trímeros. La construcción resultante forma un trímero homogéneo, según se observa por cromatografía de exclusión de tamaño, y tiene un fenotipo esperado consistente con una conformación de F posfusión como se observa por microscopía electrónica. La proteína se expresó en células de insecto o células CHO y se purificó en virtud de una
20 etiqueta de HIS en fusión con el extremo C-terminal de la construcción seguido por cromatografía de exclusión de tamaño utilizando técnicas convencionales. La muestra de proteína resultante exhibe una pureza mayor del 95 %. Para la evaluación *in vivo* de la vacuna de subunidad F, 100 μ g/ml de proteína de trímero se adsorbieron en 2 mg/ml de alumbre utilizando tampón de histidina 10 mM, pH 6,3 y la isotonicidad se ajustó con cloruro de sodio a 150 mM. La proteína de subunidad F se adsorbió en alumbre durante la noche con agitación suave a 2-8 °C.

25 *ELISA específico de RSV F.* Muestras de suero individuales se ensayaron para determinar presencia de IgG específica de RSV F por ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). Placas de ELISA (MaxiSorp de 96 pocillos, Nunc) se recubrieron durante la noche a 4 °C con 1 μ g/ml de RSV F purificado (delp23-furdel-trunc no escindido) en PBS. Después de lavar (PBS con Tween-20 al 0,1 %), las placas se bloquearon con tampón de bloqueo Superblock en PBS (Thermo Scientific) durante al menos 1,5 horas a 37 °C. Después, las placas se lavaron,
30 se añadieron diluciones en serie de suero en diluyente de ensayo (PBS con Tween-20 al 0,1 % y suero de cabra al

5 %) de ratas algodonereras de control o experimentales, y las placas se incubaron durante 2 horas a 37 °C. Después de lavar, las placas se incubaron con anti-IgG de rata algodонера de pollo conjugado con peroxidasa de rábano picante (HRP) (Immunology Consultants Laboratory, Inc. diluido 1:5,000 en diluyente de ensayo) durante 1 hora a 37 °C. Finalmente, las placas se lavaron y a cada pocillo se añadieron 100 µl de solución de sustrato de peroxidasa TMB (Kirkegaard & Perry Laboratories, Inc). Las reacciones se detuvieron por la adición de 100 µl de H₃PO₄ 1M, y la absorbancia se leyó a 450 nm utilizando un lector de placa. Para cada muestra de suero, se generó una gráfica de densidad óptica (DO) frente al logaritmo de la dilución de suero recíproca por regresión no lineal (GraphPadPrism). Los títulos se definieron como la dilución en suero recíproca a una DO de aproximadamente 0,5 (normalizada a un patrón, sueros agrupados de ratas algodonereras infectadas con RSV con un título definido de 1:2,500, que se incluyó en cada placa).

Ensayo de microneutralización. Se analizaron muestras de suero para detectar la presencia de anticuerpos neutralizantes mediante un ensayo de neutralización de reducción de placa (PRNT). Se añadieron diluciones en serie con factor dos de suero HI (en PBS con HI-FBS al 5 %) a un mismo volumen de RSV largo previamente titulado para dar aproximadamente 115 UFP/25 µl. Las mezclas de suero/virus se incubaron durante 2 horas a 37 °C y con CO₂ al 5 %, para permitir que se produjera la neutralización del virus, y después 25 µl de esta mezcla (que contenía aproximadamente 115 UFP) se inocularon en pocillos duplicados de células HEp-2 en placas de 96 pocillos. Después de 2 horas a 37 °C y con CO₂ al 5 %, las células se cubrieron con metilcelulosa 0,75 %/EMEM 5% HI-FBS y se incubaron durante 42 horas. El número de partículas de virus infecciosas se determinó por la detección de la formación de sincicios por inmunotinción seguida de recuento automático. El título de neutralización se define como el recíproco de la dilución de suero que produce al menos una reducción del 60 % en el número de sincicios por pocillo, en relación con los controles (sin suero).

2. El efecto de la concentración de DOTAP sobre la inmunogenicidad

La tabla 9 muestra el efecto de la concentración de DOTAP sobre la inmunogenicidad del antígeno F del RSV en un modelo de rata algodонера *in vivo*. Las dos primeras vacunaciones utilizaron las formulaciones de ARN/CNE como las mostradas en la tabla 9. Para la tercera vacunación, se utilizaron 3 µg de proteína de la subunidad F del RSV (en alumbre) para todos los animales excepto para el grupo no expuesto (*naive*).

Tabla 9

Formulación	ARN (µg/dosis)	Títulos de IgG totales específicos de 3wp1 F	Títulos de IgG totales específicos de 3wp2 F	Títulos de IgG totales específicos de 3wp3 F	Títulos de IgG neutralizantes específicos de 3wp1 F	Títulos de IgG neutralizantes específicos de 3wp2 F	Títulos de IgG neutralizantes específicos de 3wp3 F
Trímero F 6ug + Alumbre	--	16,373	64,928	84,133	327	3,565	3979
1E6 UI/ 200ul VRP	--	2819	2,478	15,473	135	299	1791
CNE17 (ARN Ambion MegaScript)	0,01	112	771	23,939	28	66	689
	0,1	351	1,505	19,495	41	173	1060
	1	722	2,379	22,075	82	249	2550
CMF31 (ARN Ambion MegaScript)	0,01	184	1,015	31,082	31	67	1301
	0,1	375	1,250	16,597	51	99	2393
	1	1013	2,736	20,861	199	341	2783
	10	4556	6,867	27,299	253	672	3593
CMF34 (ARN Ambion MegaScript)	0,01	214	690	25,470	35	38	1440
	0,1	411	1,574	19,030	45	129	1835
	1	953	2,248	18,894	75	353	3224
	10	4,804	5,122	16,566	282	521	3738

(continuación)

Formulación	ARN (µg/dosis)	Títulos de IgG totales específicos de 3wp1 F	Títulos de IgG totales específicos de 3wp2 F	Títulos de IgG totales específicos de 3wp3 F	Títulos de IgG neutralizantes específicos de 3wp1 F	Títulos de IgG neutralizantes específicos de 3wp2 F	Títulos de IgG neutralizantes específicos de 3wp3 F
CNE17 (ARN sintetizado en laboratorio)	1	1,042	2,944	23,097	128	288	2086
Sin exposición	5	5	5	5	0	10	10
El ARN de Ambion MegaScript y el ARN sintetizado en laboratorio se prepararon utilizando diferentes procesos							

5 Los datos de la tabla 9 muestran que todas las formulaciones de CNE-ARN indujeron respuestas inmunitarias dependientes de dosis en los hospedadores (títulos de IgG totales así como títulos de anticuerpos neutralizantes). La administración de formulaciones de CMF31-ARN y CMF34-ARN produjo títulos de IgG totales específicos de F, y cada uno fue mayor que el de CNE17 a cada una de las dosis de ARN indicadas. Además, todas las formulaciones de CNE-ARN indujeron buenos títulos de anticuerpos neutralizantes a 10 µg de ARN. Los títulos de anticuerpos neutralizantes para los grupos CMF31-ARN, CMF34-ARN y CNE17-ARN fueron similares, excepto por un título sorprendentemente alto para el grupo de ARN/CMF31 a 1 µg.

10 **Ejemplo 5: Evaluación de los efectos de composiciones tampón sobre la inmunogenicidad**

En este ejemplo, se prepararon varias emulsiones basadas en CMF34 pero con diferentes componentes tampón.

La tabla 10 resume los resultados de estudios de inmunogenicidad en murinos cuando moléculas de ARN formuladas con CMF34 se prepararon utilizando diferentes sistemas tampón.

Tabla 10

Grupo nº	Descripción			2wp1	2wp2	Relación 2wp2/2wp1
	ARN	Emulsión	Relación n N/P			
1	RSV-F* 1 µg	PBS	-	100	2269	23
2	RV01(15)	PBS	-	8388	105949	13
3	1 µg RSV-F*	CNE17 con sacarosa 280mM	10:1	898	9384	10
4		CMF34 con sacarosa 280mM	10:1	1835	10853	6
5		CMF34 con sacarosa 280mM y citrato 1mM	10:1	1751	15589	9
6		CMF34 con sacarosa 280mM y citrato 10mM	10:1	1699	17078	10
7		CMF34 con sacarosa 280mM, citrato 1mM y NaCl 2mM	10:1	1342	16400	12
8		CMF34 con sacarosa 280mM, citrato 10mM y NaCl 2mM	10:1	1318	10467	8
9		CMF34 con sacarosa 280mM, citrato 1mM y NaCl 10mM	10:1	1735	12457	7
10		CMF34 con sacarosa 280mM, citrato 10mM y NaCl 10mM	10:1	1365	14414	11
* Replicón vA375						

15

Ejemplo 6: Estabilidad de las emulsiones

La estabilidad de CMF34 se evaluó al medir el diámetro promedio de las partículas de emulsión y la polidispersidad después de producirse la emulsión (T = 0) y después de 1 mes a 4 °C (T = 1 mes) y después de 2 meses a 4 °C (T = 1 mes). La estabilidad también se evaluó después de 3, 6 y 12 meses a 4 °C. Los resultados presentados en la tabla 11 muestran que la emulsión fue estable durante al menos 12 meses.

5

Tabla 11

	T = 0	T = 1 mes	T = 2 meses	T = 3 meses	T = 6 meses	T = 12 meses
NanoZS (nm)	101,4	100,6	99,76	99,23	101,0	101,0
Polidispersidad	0,109	0,102	0,096	0,103	0,080	0,094

Ejemplo 7: Inmunogenicidad de replicones que codifican proteínas del virus del herpes

A. Proteínas de CMV

10 Se prepararon replicones de alfavirus bicistrónico y pentacistrónico que expresaban complejos de glucoproteína de citomegalovirus humano (CMVH) y se muestran esquemáticamente en las figuras 1 y 3. Los replicones de alfavirus se basaron en el virus de la encefalitis equina venezolana (VEE). Los replicones se empaquetaron en partículas de replicones de virus (VRP), se encapsularon en nanopartículas lipídicas (LNP), o se formularon con CMF34. La expresión de las proteínas de CMVH codificadas y complejos de proteínas de cada uno de los replicones se confirmó por inmunotransferencia, coimmunoprecipitación, y citometría de flujo. La citometría de flujo se utilizó para verificar la expresión del complejo gH/gL/UL128/UL130/UL131 pentamérico a partir de replicones pentaméricos que codificaban los componentes de proteínas del complejo, utilizando anticuerpos monoclonales humanos específicos para epítomos conformacionales presentes en el complejo pentamérico (Macagno y col. (2010), J. Virol. 84(2):1005-13). La figura 2 muestra que estos anticuerpos se unen a células BHKV transfectadas con ARN de replicón que expresaba el complejo pentamérico gH/gL/UL128/UL130/UL131 de CMVH (A527). Se obtuvieron resultados similares cuando las células se infectaron con VRP fabricadas a partir de la misma construcción de replicón. Esto demuestra que los replicones diseñados para expresar el complejo pentamérico expresan realmente el antígeno deseado y no el subproducto potencial gH/gL.

25 Las VRP, el ARN encapsulado en LNP y el ARN formulado con CMF34, se utilizaron para inmunizar ratones Balb/c por inyecciones intramusculares en el cuádriceps posterior. Los ratones se inmunizaron tres veces, con una diferencia de tres semanas y se recogieron muestras de suero antes de cada inmunización así como tres semanas después de la tercera y final inmunización. Los sueros se evaluaron en ensayos de microneutralización y para medir la fuerza de la respuesta del anticuerpo neutralizante que se provocó con las vacunas. Los títulos se expresan como título neutralizante al 50 %.

30 Se evaluó la inmunogenicidad de diversas configuraciones diferentes de un casete de expresión bicistrónico para un complejo gH/gL de CMVH soluble en las VRP. La figura 3 muestra que las VRP que expresaban el complejo gH/gL de longitud completa anclado a membrana, provocaron fuertes anticuerpos neutralizantes a títulos ligeramente más altos que los del complejo soluble (gHsol/gL) expresado a partir de un casete de expresión bicistrónico similar. Cambiar el orden de los genes que codifican las proteínas gHsol y gL o reemplazar uno de los promotores subgenómicos con un IRES o un sitio FMDV 2A, no mejoró sustancialmente la inmunogenicidad.

35 Para ver si los replicones bicistrónicos y pentacistrónicos que expresaban los complejos gH/gL y pentaméricos, podrían provocar anticuerpos neutralizantes en diferentes formulaciones, ratas algodoneras se inmunizaron con replicones bicistrónicos o pentacistrónicos mezclados con CMF34. La tabla 12 muestra que los replicones en CMF34 provocaron títulos de anticuerpo neutralizante comparables a los mismos replicones encapsulados en las LNP.

Tabla 12

Títulos de anticuerpos neutralizantes. Los sueros se recogieron tres semanas después de la segunda inmunización	
Replicón	Título neutralizante al 50 %
A160 gH FL/gL VRP 10 ⁶ UI	594
A160 gH FL/gL 1 µg LNP	141
A527 Pentamérico IRES 1 µg LNP	4,416
A160 gH FL/gL 1 µg CMF34	413

40

(continuación)

Títulos de anticuerpos neutralizantes. Los sueros se recogieron tres semanas después de la segunda inmunización	
Replicón	Título neutralizante al 50 %
A527 Pentamérico IRES 1 µg CMF34	4,411

B. Proteínas del VZV

5 Ácidos nucleicos que codificaban proteínas del VZV se clonaron en un vector de replicón VEE para producir replicones monocistrónicos que codificaban gB, gH, gL, gE y gI, y para producir replicones bicistrónicos que codificaban gH/gL o gE/gI. En los replicones bicistrónicos, la expresión de cada marco abierto de lectura del VZV se condujo mediante un promotor subgenómico distinto.

10 Para preparar ARN de replicón, el plásmido que codificaba el replicón se linearizó por digestión por PmeI, y el plásmido linearizado se extrajo con fenol/cloroformo/alcohol isoamílico, se precipitó en acetato de sodio/etanol y resuspendió en 20 µl de agua sin RNasa.

15 Utilizando el kit MEGascript T7 (AMBION # AM1333), se preparó ARN por transcripción *in vitro* de 1 µg de ADN linearizado. Se estableció una reacción de 20 µl de acuerdo con las instrucciones del fabricante sin análogo de caperuza (cap) y se incubó durante 2 horas a 32 °C. Se añadió TURBO DNasa (1 µl) a la mezcla y se incubó durante 30 minutos a 32 °C. Se añadió agua sin RNasa (30 µl) y solución de acetato de amonio (30 µl). La solución se mezcló y enfrió durante al menos 30 minutos a -20 °C. Después, la solución se centrifugó a velocidad máxima durante 25 minutos a 4 °C. El sobrenadante se desechó, y el sedimento se aclaró con etanol al 70 % y se centrifugó de nuevo a velocidad máxima durante 10 minutos a 4 °C. El sedimento se secó al aire y se resuspendió en agua sin RNasa 50 µl. La concentración de ARN se midió y la calidad se comprobó en un gel desnaturalizante.

20 El ARN se protegió con caperuza utilizando el sistema de protección ScriptCap m7G Capping System (Epicentre #SCCE0625). La reacción se graduó combinando el ARN y el agua sin RNasa. Después, el ARN se desnaturalizó durante 5-10 minutos a 65 °C. El ARN desnaturalizado se transfirió rápidamente a hielo y se añadieron los siguientes reactivos añadidos en el siguiente orden. Tampón de protección ScriptCap, GTP 10 mM, SAM 2 mM, recién preparado, inhibidor de RNasa ScriptGuard y enzima de protección con caperuza ScriptCap. La mezcla se incubó durante 60 minutos a 37 °C. La reacción se detuvo añadiendo agua sin RNasa y LiCl 7,5M, se mezcló bien y la mezcla se conservó durante al menos 30 minutos a -20 °C. Después, la mezcla se centrifugó a velocidad máxima durante 25 minutos a 4 °C, el sedimento se aclaró con etanol al 70 %, se centrifugó de nuevo a velocidad máxima durante 10 minutos a 4 °C y el sedimento se secó al aire. El sedimento se resuspendió en agua sin RNasa. La concentración de ARN se midió y la calidad se comprobó en un gel desnaturalizante.

Transfección de ARN

30 Se sembraron células (células BHK-V) en placas de 6 pocillos llevadas a una confluencia de 90-95 % en el momento de la transfección. Para cada transfección 3 µg de ARN se diluyeron en 50 ml de medio OPTIMEM en un primer tubo. Se añadió Lipofectamine 2000 a un segundo tubo que contenía 50 ml de medio OPTIMEM. El primer y segundo tubos se combinaron y se conservaron durante 20 minutos a temperatura ambiente. Los medios de cultivo en las placas de 6 pocillos se reemplazaron con medio reciente, y el complejo ARN-Lipofectamine se puso sobre las células, y se mezcló meciendo suavemente la placa. Las placas se incubaron durante 24 horas a 37 °C en una incubadora con CO₂.

40 Para la inmunofluorescencia, las células transfectadas se recogieron y se sembraron en una placa de 96 pocillos, y se llevó a cabo tinción intracelular utilizando Acm (anticuerpos monoclonales) de ratón disponibles en el comercio (intervalo de dilución 1:100 1:400). Los sedimentos celulares se fijaron y permeabilizaron con soluciones Citofix-Citoperm. Se utilizó un reactivo secundario, anticuerpo de cabra anti-F(ab')₂ de ratón marcado con alexa488 (dilución final 1:400).

45 La expresión de las proteínas gE y gI del VZV se detectó en células transfectadas con construcciones monocistrónicas (gE o gI), y la expresión tanto de gE como de gI se detectó en células transfectadas con una construcción bicistrónica gE/gI en transferencias Western utilizando anticuerpos de ratón, 13B1 para gB y 8C4 para gI, disponibles en el comercio. La expresión de la proteína gB de VZV se detectó por inmunofluorescencia en células transfectadas con una construcción monocistrónica que codificaba a gB, utilizando el anticuerpo 10G6 disponible en el comercio. La expresión del complejo de las proteínas gH/gL del VZV (virus de la varicela zóster), se detectó por inmunofluorescencia en células transfectadas con gH monocistrónico y gL monocistrónico, o con una construcción gH/gL bicistrónica. El complejo gH/gL se detectó utilizando el anticuerpo SG3 disponible en el comercio.

50 *Estudios de inmunogenicidad en murinos*

Grupos de 8 ratones BALB/c hembra de 6-8 semanas de vida y con un peso de aproximadamente 20 g se inmunizaron por vía intramuscular con 7,0 o 1,0 µg de ARN de replicón formulado con CMF32 o LNP (RV01) los días 0, 21 y 42. Se tomaron muestras de sangre de los animales inmunizados 3 semanas después de la 2ª inmunización y 3 semanas después de la 3ª inmunización. Los grupos se muestran en la tabla 13.

5

Tabla 13

Grupo	Antígeno	Dosis (microgramos)	Formulación
1	YFP	7	CMF32
2	YFP	1	CMF32
3	gB	7	CMF32
4	gB	1	CMF32
5	gE	7	CMF32
6	gE	1	CMF32
7	gH	7	CMF32
8	gH	1	CMF32
9	gI	7	CMF32
10	gI	1	CMF32
11	gL	7	CMF32
12	gL	1	CMF32
13	gE/gI	7	CMF32
14	gE/gI	1	CMF32
15	gH/gL	7	CMF32
16	gH/gL	1	CMF32
Respuesta inmunitaria a antígenos VZV			

Se analizaron muestras de suero para determinar la presencia de anticuerpos contra gB, por tinción intracelular de células MRC-5 transfectadas con replicón de VZV. Las células MRC-5 se mantuvieron en medio de Eagle modificado por Dulbecco con suero bovino fetal al 10 %. Se utilizó un inóculo de la cepa Oka de VZV (obtenido en la ATCC) para infectar un cultivo de células MRC-5 y se utilizaron células enteras infectadas para el subpase de virus. La relación entre células infectadas y no infectadas fue de 1:10. Treinta horas después de la infección, las células se dispersaron con tripsina para sembrarlas en una placa de 96 pocillos para llevar a cabo una tinción intracelular con grupos de sueros de ratón (intervalo de dilución 1:200 a 1:800) obtenidos después de la inmunización. Para cuantificar el nivel de infección, como controles, se utilizaron anticuerpos monoclonales comerciales. Los sedimentos celulares se fijaron y se permeabilizaron con soluciones Citofix-Citoperm. Se utilizó un reactivo secundario, anticuerpo de cabra anti-F(ab')₂ de ratón marcado con Alexa488 (dilución final 1:400).

Como controles positivos se utilizaron anticuerpos comerciales contra gB (10G6), gH (SG3) y gE (13B1 (SBA) 8612 (Millipore) y cada una de las células MRC-5 infectadas se tiñó intracelularmente. Los sueros inmunitarios obtenidos 3 semanas después de la tercera inmunización, ya sea con 1 o 7 µg de ARN formulado con CMF32, se diluyeron a 1/200, 1/400 y 1/800 y se utilizaron para teñir intracelularmente las células MRC-5 infectadas. Los resultados se muestran en la figura 4 (estudio 1, grupos 1, 5, 7, 9, 11, 13 y 15, formulación de CMF32).

Ensayo de neutralización

Cada suero de ratón inmunizado se diluyó en serie mediante aumentos de factor dos iniciando a 1:20 en medio de cultivo estándar, y se añadieron a un mismo volumen de suspensión VZV en presencia de complemento de cobaya. Después de incubación durante 1 hora a 37 °C, se añadió la línea de células epiteliales humanas A549. Las células infectadas pueden medirse después de una semana de cultivo contando al microscopio las placas formadas en el cultivo. A partir del número de placa se calculó el % de inhibición a cada dilución en suero. Se realizó una gráfica

para cada muestra de suero que representaba el valor de % de inhibición contra la escala logarítmica del factor de dilución. Posteriormente se dibujó una línea de relación aproximada entre el factor de dilución y el % de inhibición. Después, se determinó el título de neutralización al 50 % como el factor de dilución cuando la línea cruzó el valor de 50 % de inhibición.

- 5 La tabla 14 muestra que los sueros obtenidos de ratones inmunizados con gE monocistrónico, gE/gI bicistrónico y gH/gL bicistrónico, contenían títulos contudentes de anticuerpos neutralizantes.

Tabla 14
Títulos de neutralización de sueros agrupados de ratones inmunizados con 7 µg de ARN en CMF32

ID de Ratón	Control (YFP)	gB	gE	gI	gE/gI	gH	gL	gH/gL
1	<20	<20	1111	<20	440	<20	<20	1070
2	<20	<20	413	51	>2560	<20	<20	>2560
3	<20	<20	>2560	<20	1031	<20	<20	>2560
4	<20	20	2128	<20	1538	<20	<20	>2560
5	<20	20	861	<20	636	20	<20	>2560
6	<20	<20	1390	<20	2339	<20	<20	>2560
7	<20	<20	969	<20	1903	<20	<20	900
8	<20	<20	1011	20	1969	20	<20	>2560
9	<20*	<20*	<20*	<20*	<20*	<20*	<20*	<20*

* sueros preinmunitarios agrupados

Ejemplo 8: La solubilidad de ácidos grasos en escualeno

- 10 En este ejemplo, se examinó la solubilidad de varios ácidos grasos en escualeno, y se muestra en la tabla 15. Los ácidos grasos se mezclaron con escualeno a las cantidades indicadas (40, 20, 10 o 5 mg/ml) a una temperatura de 60 °C. En la tabla 15, (√) significa que el ácido graso fue soluble en escualeno a la concentración especificada; "x" significa que el ácido graso no fue soluble en escualeno a la concentración especificada; y "-" significa que la solubilidad del ácido graso a la concentración especificada no se analizó (debido a que el ácido graso era soluble a una concentración más alta). Una vez que los ácidos grasos se disolvieron en escualeno, las soluciones se dejaron a 4 °C durante la noche. La columna marcada a 4 °C durante la noche muestra la solubilidad de las soluciones en las cuales cada ácido graso estuvo en su concentración más superior. Por ejemplo, el ácido oleico fue soluble en escualeno a 40 mg/ml y permaneció soluble en escualeno a 4 °C durante la noche.
- 15

Tabla 15

Ácido graso	Ácido graso	40 mg/ml	20 mg/ml	10 mg/ml	5 mg/ml	4 °C (durante la noche)
Ácidos Grasos Saturados (Cadenas de Carbonos Impares)	Ácido Undecanoico	√	-	-	-	√
	Ácido Tridecanoico	√	-	-	-	x
	Ácido Pentadecanoico	√	-	-	-	x
	Ácido Heptadecanoico	x	x	x	√	x
	Ácido Nonadecanoico	x	x	x	x	x
	Ácido Heneicosanoico	x	x	x	x	x

(continuación)

Ácido graso	Ácido graso	40 mg/ml	20 mg/ml	10 mg/ml	5 mg/ml	4 °C (durante la noche)
	Ácido Tricosanoico	x	x	x	x	X
Ácidos Grasos Saturados (Cadenas de Carbonos Pares)	Ácido Cáprico (10:0)	√	-	-	-	√
	Ácido Láurico (12:0)	√	-	-	-	x
	Ácido Mirístico (14:0)	x	√	-	-	x
	Ácido Palmítico (16:0)	x	x	x	√	x
	Ácido Esteárico (18:0)	x	x	x	√	x
	Ácido Araquídico (20:0)	x	x	x	√	x
	Ácido Behénico (22:0)	x	x	x	x	x
	Ácido Lignocérico (24:0)	x	x	x	x	x
Ácidos grasos insaturados	Ácido docosahexaenoico (22:6)	√	-	-	-	√
	Ácido Elaídico (18:1)-trans	√	-	-	-	x
	Ácido Erúxico (22:1)	√	-	-	-	√
	Ácido Linoleico (18:2)	√	-	-	-	√
	Ácido Linolénico (18:3)	√	-	-	-	√
	Ácido Nervónico (24:1)	√	-	-	-	x
	Ácido Oleico (18:1)-cis	√	-	-	-	√
	Ácido Palmitoleico (16:1)	√	-	-	-	√
	Ácido Petroselinico (18:1)	√	-	-	-	√

Secuencias

- La secuencia de nucleótidos de un ADN que codifica el ARN de vA317, que codifica el antígeno RSV-F (SEQ ID NO: 1).
- La secuencia de nucleótidos de un ADN que codifica el ARN de vA142 (SEQ ID NO: 2).
- 5 La secuencia de nucleótidos de un ADN que codifica el ARN de vA375 (SEQ ID NO: 3).
- Vector A526: SGP-gH-SGP-gL-SGP-UL128-2A-UL130-2Amod-UL131 (SEQ ID NO: 4).
- Vector A527: SGP-gH-SGP-gL-SGP-UL128-EMCV-UL130-EV71-UL131 (SEQ ID NO: 5).
- Vector A531: SGP-gHsol-SGP-gL (SEQ ID NO: 6).
- Vector A532: SGP-gHsol-2A-gL (SEQ ID NO: 7).
- 10 Vector A533: SGP-gHsol-EV71-gL (SEQ ID NO: 8).
- Vector A534: SGP-gL-EV71-gH (SEQ ID NO: 9).
- Vector A535: SGP-342-EV71-gHsol-2A-gL (SEQ ID NO: 10).
- Vector A536: SGP-342-EV71-gHsol-EMCV-gL (SEQ ID NO: 11).
- Vector A537: SGP-342-EV71-gL-EMCV-gHsol (SEQ ID NO: 12).
- 15 Vector A554: SGP-gH-SGP-gL-SGP-UL128-SGP-UL130-SGP-UL131 (SEQ ID NO: 13).
- Vector A555: SGP-gHsol-SGP-gL-SGP-UL128-SGP-UL130-SGP-UL131 (SEQ ID NO: 14).
- Vector A556: SGP-gHsol6His-SGP-gL-SGP-UL128-SGP-UL130-SGP-UL131 (SEQ ID NO: 15).
- VZV gB (SEQ ID NO: 16).
- VZV gH (SEQ ID NO: 17).
- 20 VZV gL (SEQ ID NO: 18).
- VZV gI (SEQ ID NO: 19).
- VZV gE (SEQ ID NO: 20).
- VZV VEERep.SGPgB (SEQ ID NO: 21).
- VZV VEERep.SGPgH (SEQ ID NO: 22).
- 25 VZV VEERep.SGPgL (SEQ ID NO: 23).
- VZV VEERep.SGPgH-SGPgL (SEQ ID NO: 24).
- VZV VEERep.SGPgE (SEQ ID NO: 25).
- VZV VEERep.SGPgI (SEQ ID NO: 26).
- VZV VEErep.SGPgE-SGPgI (SEQ ID NO: 27).
- 30 La memoria descriptiva se entiende más a fondo a la luz de las enseñanzas de las referencias citadas en la misma. Las realizaciones dentro de la memoria descriptiva proporcionan una ilustración de realizaciones de la divulgación y no se deben interpretar como que limitan el ámbito de la divulgación. El experto en la técnica reconoce fácilmente que la divulgación abarca muchas otras realizaciones. En la medida en que el material incorporado por referencia contradiga o sea incompatible con esta memoria descriptiva, dicha memoria invalidará cualquier material de este tipo. La mención de cualquier referencia de este documento no es una admisión de que dicha referencia sea técnica anterior a la presente divulgación.
- 35 Los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar utilizando tan solo experimentación de rutina, muchos equivalentes a las realizaciones específicas de la divulgación descrita en el presente documento. Dichos equivalentes pretenden estar abarcados en las siguientes realizaciones.
- 40 LISTADO DE SECUENCIAS
- <110> NOVARTIS AG

<120> EMULSIONES CATIONICAS DE ACEITE EN AGUA

<130> PAT054691-WO-PCT

<140>

<141>

5 <150> 61/585.641
<151> 11-01-2012

<150> 61/545.936
<151> 11-01-2011

10 <150> 61/505.109
<151> 06-07-2011

<160> 28

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 12463

15 <212> ADN

<213> Virus respiratorio sincicial

<400> 1

```

atagggcggcg catgagagaa gcccagacca attacctacc caaaatggag aaagttcacg      60
ttgacatcga ggaagacagc ccattcctca gagctttgca gcgagcctc ccgcagtttg      120
aggtagaagc caagcaggtc actgataatg accatgctaa tgccagagcg ttttcgcatc      180
tggcttcaaa actgatcgaa acggagggtg acccatccga cacgatcctt gacattggaa      240
gtgcccgcgc ccgcagaatg tattctaagc acaagtatca ttgtatctgt ccgatgagat      300
gtgcggaaga tccggacaga ttgtataagt atgcaactaa gctgaagaaa aactgtaagp      360
aaataactga taaggaattg gacaagaaaa tgaaggagct cgccgccgtc atgagcgcacc      420
ctgacctgga aactgagact atgtgcctcc acgacgcagc gtcgtgtcgc tacgaagggc      480
aagtcgctgt ttaccaggat gtatacgcgg ttgacggacc gacaagtctc tatcaccaag      540
ccaataaggg agttagagtc goctactgga taggctttga caccaccctt tttatgttta      600
agaacttggc tggagcatat ccatcact ctaccaactg ggccgacgaa accgtgttaa      660
cggctcgtaa cataggccta tgcagctctg acgttatgga gcggtcacgt agagggatgt      720
ccattcttag aaagaagtat ttgaaacat ccaacaatgt tctattctct gttggctcga      780
ccatctacca cgagaagagg gacttactga ggagctggca cctgccgtct gtatttctact      840
tacgtggcaa gcaaaattac acatgtcggg gtgagactat agttagttgc gacgggtacg      900
tcgttaaaaag aatagctatc agtccaggcc tgtatgggaa gccttcagge tatgctgcta      960
cgatgcaccg cgagggattc ttgtgctgca aagtgcagca cacattgaac ggggagaggg      1020
tctcttttcc cgtgtgcacg tatgtgccag ctacattgtg tgaccaaatg actggcatac      1080

```

ES 2 702 318 T3

tggcaacaga tgtcagtgcg gacgacgcgc aaaaactgct ggttgggctc aaccagcgta 1140
tagtcgtcaa cggctgcacc cagagaaaaca ccaataccat gaaaaattac cttttgcccg 1200
tagtggccca ggcatttgct aggtgggcaa aggaatataa ggaagatcaa gaagatgaaa 1260
ggccactagg actacgagat agacagttag tcatgggggtg ttggtgggct tttagaaggc 1320
acaagataac atctatttat aagcgcccgg atacccaaac catcatcaaa gtgaacagcg 1380
atttcactc attcgtgctg cccaggatag gcagtaaacac attggagatc gggctgagaa 1440
caagaatcag gaaaatgtta gaggagcaca aggagccgct acctctcatt accgcccagg 1500
acgtacaaga agctaagtgc gcagccgatg aggctaagga ggtgcgtgaa gccgaggagt 1560
tgcgcgcagc tctaccacct ttggcagctg atggtgagga gccactctg gaagccgatg 1620
tagacttgat gttacaagag gctggggccg gctcagtgga gacacctcgt ggcttgataa 1680
aggttaccag ctacgatggc gaggacaaga toggctctta cgctgtgctt tctccgcagg 1740
ctgtactcaa gagtgaaaaa ttatcttgca tccacctctc cgctgaacaa gtcatagtga 1800
taacacactc tggccgaaaa gggcgttatg ccgtggaacc ataccatggt aaagtagtgg 1860
tgccagaggg acatgcaata cccgtccagg actttcaagc tctgagtgaa agtgccacca 1920
ttgtgtacaa cgaacgtgag ttcgtaaaca ggtacctgca ccatattgcc acacatggag 1980
gagcgtgaa cactgatgaa gaatattaca aaactgtcaa gcccagcgag cacgacggcg 2040
aatacctgta cgacatcgac aggaaacagt gcgtcaagaa agaactagtc actgggctag 2100
ggctcacagg cgagctggtg gatcctccct tccatgaatt cgctacgag agtctgagaa 2160
cacgaccagc cgctccttac caagtaccaa ccataggggt gtatggcgtg ccaggatcag 2220
gcaagtctgg catcattaaa agcgcagtca ccaaaaaaga tctagtggtg agcgcacaaga 2280
aagaaaactg tgcagaaatt ataaggagc tcaagaaaat gaaagggtg gacgtcaatg 2340
ccagaactgt ggactcagtg ctcttgaatg gatgcaaaaca ccccgtagag accctgtata 2400
ttgacgaagc ttttgcttgt catgcagta ctctcagagc gctcatagcc attataagac 2460
ctaaaaaggc agtgctctgc ggggatccca aacagtgcgg tttttttaac atgatgtgcc 2520
tgaaagtgca ttttaaccac gagatttgca cacaagtctt ccacaaaagc atctctcgcc 2580
gttgcaactaa atctgtgact tcggctgtct caaccttgtt ttacgacaaa aaaatgagaa 2640
cgacgaatcc gaaagagact aagattgtga ttgacactac cggcagtacc aaacctaacg 2700
aggacgatct cattctcact tgtttcagag ggtgggtgaa gcagttgcaa atagattaca 2760
aaggcaacga aataatgacg gcagctgcct ctcaagggtc gaccctgaaa ggtgtgtatg 2820
ccgttcggta caaggtgaat gaaaatcctc tgtacgcacc cacctcagaa catgtgaacg 2880
tcctactgac ccgcacggag gaccgcatcg tgtggaaaac actagccggc gaccatgga 2940
taaaaacact gactgccaag taccctggga atttcactgc cacgatagag gagtggcaag 3000

ES 2 702 318 T3

cagagcatga tgccatcatg aggcacatct tggagagacc ggaccctacc gacgtcttcc 3060
 agaataaggc aaacgtgtgt tgggccaagg ctttagtgcc ggtgctgaag accgctggca 3120
 tagacatgac cactgaacaa tggaacactg tggattatct tgaaacggac aaagctcact 3180
 cagcagagat agtattgaac caactatgcg tgaggttctt tggactcgat ctggactccg 3240
 gtctatcttc tgcacccact gttccgttat ccattaggaa taatcactgg gataactccc 3300
 cgtgcctaa catgtacggg ctgaataaag aagtggctcc tcagotctct cgcaggtacc 3360
 cacaactgcc tcgggcagtt gccactggaa gagtctatga catgaacact ggtacactgc 3420
 gcaattatga tccgcgcata aacctagtac ctgtaaacag aagactgcct catgctttag 3480
 tcctccacca taatgaacac ccacagagtg acttttcttc attcgtcagc aaattgaagg 3540
 gcagaactgt cctgggtggc ggggaaaagt tgtccgtccc aggcaaatg gttgactggt 3600
 tgtcagaccg gcctgaggct accttcagag ctcggtgga tttaggcatc ccaggtgatg 3660
 tgcccaata tgacataata tttgttaatg tgaggacccc atataaatc catcactatc 3720
 agcagtgtga agaccatgcc attaagctta gcatgttgac caagaaagct tgtctgcac 3780
 tgaatcccgg cggaacctgt gtcagcatag gttatggta cgctgacagg gccagcgaaa 3840
 gcatcattgg tgctatagcg cggcagttca agttttcccg ggtatgcaa ccgaaatcct 3900
 cacttgaaga gacggaagtt ctgtttgtat tcattgggta cgatcgcaag gcccgtaacc 3960
 acaatcctta caagctttca tcaacctga ccaacattta tacaggttcc agactccacg 4020
 aagccggatg tgcaccctca tatcatgtgg tgcgagggga tattgccacg gccaccgaag 4080
 gagtgattat aaatgctgct aacagcaaag gacaacctgg cggaggggtg tgcggagcgc 4140
 tgtataagaa attcccggaa agcttcgatt tacagccgat cgaagtagga aaagcgcgac 4200
 tgggtcaaagg tgacagctaaa catatcattc atgccgtagg accaaaacttc acaaaagttt 4260
 cggaggttga aggtgacaaa cagttggcag aggcttatga gtccatcgct aagattgtca 4320
 acgataacaa ttacaagtca gtagcgattc cactgttgtc caccggcatc tttccggga 4380
 acaaagatcg actaaccctc tcattgaacc atttgctgac agcttttagac accactgatg 4440
 cagatgtagc catatactgc agggacaaga aatgggaaat gactctcaag gaagcagtg 4500
 ctaggagaga agcagtggag gagatatgca tatccgacga ctcttcagtg acagaacctg 4560
 atgcagagct ggtgaggggtg catccgaaga gttctttggc tggaaaggaag ggctacagca 4620
 caagcgatgg caaaactttc tcatatttg aagggaccaa gtttcaccag gcggccaagg 4680
 atatagcaga aattaatgcc atgtggcccg ttgcaacgga ggccaatgag caggtatgca 4740
 tgtatatcct cggagaaagc atgagcagta ttaggtcgaa atgcccgtc gaagagtcgg 4800
 aagcctccac accacctagc acgctgcctt gcttgtgcat ccatgccatg actccagaaa 4860
 gagtacagcg cctaaaagcc tcacgtccag aacaaattac tgtgtgctca tcctttccat 4920
 tgccgaagta tagaatcact ggtgtgcaga agatccaatg ctcccagcct atattgttct 4980

ES 2 702 318 T3

caccgaaagt gcctgcgtat attcatccaa ggaagtatct cgtggaaaca ccaccggtag 5040
 acgagactcc ggagccatcg gcagagaacc aatccacaga ggggacacct gaacaaccac 5100
 cacttataac cgaggatgag accaggacta gaacgcctga gccgatcatc atcgaagagg 5160
 aagaagagga tagcataagt ttgctgtcag atggcccgcac ccaccaggtg ctgcaagtcg 5220
 aggcagacat tcacggggccg ccctctgtat ctagctcatc ctggtcatt cctcatgcat 5280
 ccgactttga tgtggacagt ttatccatac ttgacacctt ggagggagct agcgtgacca 5340
 gcggggcaac gtcagccgag actaactctt acttcgaaa gagtatggag tttctggcgc 5400
 gaccggtgcc tgcgcctcga acagtattca ggaacctcc acatcccgtc ccgcgcacaa 5460
 gaacaccgtc acttgcaccc agcagggcct gctcgagaac cagcctagtt tccaccccgc 5520
 caggcgtgaa taggggtgatc actagagagg agctcgaggc gcttaccocg tcacgcactc 5580
 ctagcaggtc ggtctcgaga accagcctgg tctccaaccc gccagggcgt aatagggtga 5640
 ttacaagaga ggagtttgag gcgttcgtag cacaacaaca atgacggttt gatgcgggtg 5700
 catacatctt ttctccgac accggtcaag ggcatttaca acaaaaatca gtaaggcaaa 5760
 cgggtctatc cgaagtggtg ttggagagga ccgaattgga gatttcgtat gccccgcgcc 5820
 tcgaccaaga aaaagaagaa ttactacgca agaaattaca gttaaatccc acacctgcta 5880
 acagaagcag ataccagtcc aggaagggtg agaacatgaa agccataaca gctagacgta 5940
 ttctgcaagg cctagggcat tatttgaagg cagaaggaaa agtggagtgc taccgaaccc 6000
 tgcactcctgt tcctttgtat tcatctagt tgaaccgtgc cttttcaagc cccaaggtcg 6060
 cagtggaagc ctgtaacgcc atgttgaaag agaactttcc gactgtggct tcttactgta 6120
 ttattccaga gtacgatgcc tatttggaca tggttgacgg agcttcatgc tgcttagaca 6180
 ctgccagttt ttgccctgca aagctgcgca gctttccaaa gaaacactcc tatttggaac 6240
 ccacaatacg atcggcagtg ccttcagcga tccagaacac gctccagaac gtcttgccag 6300
 ctgccacaaa aagaaattgc aatgtcacgc aatgagaga attgcccgta ttggattcgg 6360
 cggcctttaa tgtggaatgc ttcaagaaat atgcgtgtaa taatgaatat tgggaaacgt 6420
 ttaaagaaaa ccccatcagg cttactgaag aaaacgtggt aaattacatt accaaattaa 6480
 aaggaccaa agctgctgct ctttttgca agacacataa tttgaatatg ttgcaggaca 6540
 taccaatgga caggtttgta atggacttaa agagagacgt gaaagtgact ccaggaacaa 6600
 aacatactga agaacggccc aaggtacagg tgatccaggc tgccgatccg ctagcaacag 6660
 cgtatctgtg cggaatccac cgagagctgg ttaggagatt aaatgcggtc ctgcttccga 6720
 acattcatac actgtttgat atgtcggctg aagactttga cgtattata gccgagcact 6780
 tccagcctgg ggattgtggt ctggaaactg acatcgcgtc gtttgataaa agtgaggacg 6840
 acgccatggc tctgaccgag ttaatgattc tggaagactt aggtgtggac gcagagctgt 6900

ES 2 702 318 T3

tgacgctgat	tgaggcggct	ttcggcgaaa	tttcatcaat	acatttgccc	actaaaacta	6960
aatttaaatt	eggagccatg	atgaaatctg	gaatgttctt	cacactgttt	gtgaacacag	7020
tcattaacat	tgtaatcgca	agcagagtgt	tgagagaacg	gctaaccgga	tcaccatgtg	7080
cagcattcat	tggagatgac	aatatcgtga	aaggagtcaa	atcggacaaa	ttaatggcag	7140
acaggtgctg	cacctggttg	aatatggaag	tcaagattat	agatgctgtg	gtgggocgaga	7200
aagcgcctta	tttctgtgga	gggtttat	tgtgtgactc	cgtgaccggc	acagcgtgcc	7260
gtgtggcaga	ccccctaaaa	aggctgttta	agcttggcaa	acctctggca	gcagacgatg	7320
aacatgatga	tgacaggaga	agggcattgc	atgaagagtc	aacacgctgg	aaccgagtgg	7380
gtattctttc	agagctgtgc	aaggcagtag	aatcaaggta	tgaaccgta	ggaactcca	7440
tcatagttat	ggccatgact	actctagcta	gcagtgttaa	atcattcagc	tacctgagag	7500
gggcccctat	aactctctac	ggctaacctg	aatggactac	gacatagtct	agtcgacgcc	7560
accatggaac	tgctgatcct	gaaggccaac	gccatcacca	ccatcctgac	cgccgtgacc	7620
ttctgcttcg	ccagcggcca	gaacatcacc	gaggaattct	accagagcac	ctgcagcgcc	7680
gtgagcaagg	gctacctgag	cgccctgctg	accggctggt	acaccagcgt	gatcaccatc	7740
gagctgtcca	acatcaaaga	aaacaagtgc	aacggcaccg	acgccaaggt	gaaactgatc	7800
aagcaggaac	tggacaagta	caagaacgcc	gtgaccgagc	tgcagctgct	gatgcagagc	7860
acccccgcca	ccaacaaccg	ggccagaaga	gagctgcccc	ggttcatgaa	ctacaccctg	7920
aacaacgcca	agaaaaccaa	cgtgaccctg	agcaagaagc	ggaagcggcg	gttcctgggc	7980
ttcctgctgg	gcgtgggcag	cgccatcgcc	agcggggtgg	ccgtgtccaa	ggtgctgcac	8040
ctggaaggcg	aggtgaacaa	gatcaagtcc	gccctgctgt	ccaccaacaa	ggccgtggtg	8100
tcctgagca	acggcgtgag	cgtgctgacc	agcaaggctg	tggatctgaa	gaactacatc	8160
gacaagcagc	tgctgcccct	cgtgaacaag	cagagctgca	gcatcagcaa	catcgagacc	8220
gtgatcgagt	tccagcagaa	gaacaaccgg	ctgctggaaa	tcaccgggga	gttcagcgtg	8280
aacgcccggc	tgaccacccc	cgtgagcacc	tacatgctga	ccaacagcga	gctgctgtcc	8340
ctgatcaatg	acatgcccct	caccaacgac	cagaaaaagc	tgatgagcaa	caacgtgcag	8400
atcgtgcggc	agcagagcta	ctccatcatg	agcatcatca	aagaagaggt	gctggcctac	8460
gtggtgcagc	tgcccctgta	cggcgtgatc	gacaccccct	gctggaagct	gcacaccagc	8520
ccctgtgca	ccaccaacac	caaagagggc	agcaacatct	gcctgaccgg	gaccgaccgg	8580
ggctggtact	gcgacaacgc	cggcagcgtg	agcttcttcc	cccaagccga	gacctgcaag	8640
gtgcagagca	accgggtggt	ctgcgacacc	atgaacagcc	tgaccctgcc	ctccgaggtg	8700
aacctgtgca	acgtggacat	cttcaacccc	aagtaacgact	gcaagatcat	gacctccaag	8760
accgacgtga	gcagctccgt	gatcacctcc	ctggggcgcca	tcgtgagctg	ctaccgcaag	8820
accaagtgca	ccgccagcaa	caagaaccgg	ggcatcatca	agaccttcag	caacggctgc	8880

ES 2 702 318 T3

gactacgtga gcaacaaggg cgtggacacc gtgagcgtgg gcaacacact gtactacgtg 8940
aataagcagg aaggcaagag cctgtacgtg aagggcgagc ccatcatcaa cttctacgac 9000
cccctggtgt tccccagcga cgagttcgac gccagcatca gccagggtcaa cgagaagatc 9060
aaccagagcc tggccttcat ccggaagagc gacgagctgc tgcacaatgt gaatgccggc 9120
aagagcacca ccaatatcat gatcaccaca atcatcatog tgatcattgt gatcctgctg 9180
tctctgattg cctggggcoct gctgctgtac tgcaaggccc gcagcaccoc tgtgaccctg 9240
tccaaggacc agctgtccgg catcaacaat atcgcccttct ccaactgaag tctagacggc 9300
gcgcccaccc agcggccgca tacagcagca attggcaagc tgcttacata gaactcgcgg 9360
cgattggcat gcgccttaa aatTTTTatt ttatTTTTct tttcttttcc gaatcggatt 9420
ttgTTTTtaa tatttcaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa agggtcggca 9480
tggcatctcc acctcctcgc ggtccgacct gggcatccga aggaggacgc acgtccactc 9540
ggatggctaa gggagagcca cgtttaaacc agctccaatt cgccctatag tgagtcgtat 9600
tacgcgcgct cactggcctg cgttttacia cgtcgtgact gggaaaaccc tggcgttacc 9660
caacttaatc gccttgcagc acatccccct ttccgcagct ggcgtaatag cgaagaggcc 9720
cgcaccgatc gcccttccca acagttgcgc agcctgaatg gcgaatggga cgcgcctgt 9780
agcggcgcat taagcgcggc ggggtgtggtg gttacgcgca gcgtgaccgc tacaactgcc 9840
agcgccttag cgcctcctcc ttctccttcc ttcccttcc ttctcgcac gttcgcggc 9900
tttccccgtc aagctctaaa tcgggggctc cctttagggt tccgatttag tgctttacgg 9960
cacctcgacc ccaaaaaact tgattagggt gatggttcac gtagtgggcc atcgccctga 10020
tagacggttt ttgccttctt gacgttgag tccacgttct ttaatagtgg actcttgttc 10080
caactggaa caacactcaa ccctatctcg gtctattctt ttgatttata agggattttg 10140
ccgatttcgg cctattggtt aaaaaatgag ctgatttaac aaaaatttaa cgcgaatttt 10200
aacaaaatat taacgcttac aatttaggtg gcacttttcc gggaaatgtg cgcggaaccc 10260
ctatttgttt attttctaa atacattcaa atatgtatcc gctcatgaga caataaccct 10320
gataaatgct tcaataatat tgaaaaagga agagtatgag tattcaacat ttccgtgtcg 10380
cccttattcc cttttttgcg gcattttgcc ttctgtttt tgctcaccca gaaacgctgg 10440
tgaaagtaaa agatgctgaa gatcagttgg gtgcacgagt gggttacatc gaactggatc 10500
tcaacagcgg taagatcctt gagagtttcc gccccgaaga acgttttcca atgatgagca 10560
cttttaaagt tctgctatgt ggcgcggtat tatcccgat tgacgcggg caagagcaac 10620
tcggtcgcgg catacactat tctcagaatg acttggttga gtactacca gtcacagaaa 10680
agcatcttac ggatggcatg acagtaagag aattatgcag tgctgccata accatgagtg 10740
ataacactgc ggccaactta cttctgacaa cgatcggagg accgaaggag ctaaccgctt 10800

ES 2 702 318 T3

ttttgcacaa catgggggat catgtaactc gccttgatcg ttgggaaccg gagctgaatg 10860
 aagccatacc aaacgacgag cgtgacacca cgatgcctgt agcaatggca acaacgttgc 10920
 gcaaactatt aactggcgaa ctacttactc tagcttcccc gcaacaatta atagactgga 10980
 tggagggcga taaagttgca ggaccacttc tgcgctcggc ccttccggct ggctggttta 11040
 ttgctgataa atctggagcc ggtgagcgtg ggtctcgcgg tatcattgca gcactggggc 11100
 cagatggtaa gccctcccgt atcgtagtta tctacacgac ggggagtcag gcaactatgg 11160
 atgaacgaaa tagacagatc gctgagatag gtgcctcact gattaagcat tggtactgt 11220
 cagaccaagt ttactcatat aacttttaga ttgatttaaa acttcatttt taatttaaaa 11280
 ggatctaggt gaagatcctt tttgataatc tcatgaccaa aatcccttaa cgtgagtttt 11340
 cgttccactg agcgtcagac cccgtagaaa agatcaaagg atcttcttga gatccttttt 11400
 ttctgcgcgt aatctgctgc ttgcaaacaa aaaaaccacc gctaccagcg gtggtttgtt 11460
 tgccggatca agagctacca actctttttc cgaaggtaac tggcttcagc agagcgcaga 11520
 taccaaatac tgttcttcta gtgtagccgt agttaggcca ccacttcaag aactctgtag 11580
 caccgcctac atacctcgtc ctgctaatac tgttaccagt ggctgctgcc agtggcgata 11640
 agtcgtgtct taccgggttg gactcaagac gatagttacc ggataaggcg cagcggtcgg 11700
 gctgaacggg gggttcgtgc acacagccca gcttggagcg aacgacctac accgaactga 11760
 gatacctaca gcgtgagcta tgagaaagcg ccacgcttcc cgaagggaga aaggcggaca 11820
 ggtatccggg aagcggcagg gtcggaacag gagagcgcac gagggagctt ccagggggaa 11880
 acgcctggta tctttatagt cctgtcgggt ttcgccacct ctgacttgag cgtcgatttt 11940
 tgtgatgctc gtcagggggg cggagcctat ggaaaaacgc cagcaacgcg gcctttttac 12000
 ggttctctggc cttttgctgg ccttttgctc acatgttctt tcttgcgta tcccctgatt 12060
 ctgtggataa ccgtattacc gcctttgagt gagctgatac cgctcgcgc agccgaacga 12120
 ccgagcgcag cgagtcagtg agcaggaag cggaaagagcg cccaatacgc aaaccgcctc 12180
 tccccgcgcg ttggccgatt cattaatgca gctggcacga caggtttccc gactggaaag 12240
 cgggcagtga gcgcaacgca attaatgtga gttagctcac tcattaggca cccaggctt 12300
 tacactttat gctcccggct cgtatgttgt gtggaattgt gagcggataa caatttcaca 12360
 caggaaacag ctatgaccat gattacgcca agcgcgcaat taaccctcac taaagggaac 12420
 aaaagctggg taccgggccc acgcgtaata cgactcacta tag 12463

<210> 2
 <211> 12436
 <212> ADN
 <213> Virus respiratorio sincicial
 <400> 2

ataggcggcg catgagagaa gccagacca attacctacc caaatggag aaagtccag	60
ttgacatcga ggaagacagc ccattcctca gagctttgca gcgagcttc ccgagtttg	120
aggtagaagc caagcaggtc actgataatg accatgctaa tgccagagcg ttttcgcac	180
tggttcaaa actgatcga acggaggtgg acccatccga cacgatcctt gacattggaa	240
gtgcgcccgc ccgcagaatg tattctaagc acaagtatca ttgtatctgt ccgatgagat	300
gtgcggaaga tccggacaga ttgtataagt atgcaactaa gctgaagaaa aactgtaagg	360
aaataactga taaggaattg gacaagaaaa tgaaggagct cgccgcgctc atgagcgacc	420
ctgacctgga aactgagact atgtgcctcc acgacgacga gtcgtgtcgc tacgaagggc	480
aagtgcctgt ttaccaggat gtatacggg ttgacggacc gacaagtctc tatcaccaag	540
ccaataaggg agttagagtc gcctactgga taggctttga caccaccctt tttatgttta	600
agaacttggc tggagcatat ccatcatact ctaccaactg ggccgacgaa accgtgttaa	660
cggtcgtaa cataggccta tgcagctctg acgttatgga ggggtcacgt agagggatgt	720
ccattcttag aaagaagtat ttgaaacct ccaacaatgt tctattctct gttggctcga	780
ccatctacca cgagaagag gacttactga ggagctggca cctgccgtct gtatttcaact	840
tacgtggcaa gcaaaattac acatgtcggg gtgagactat agttagttgc gacgggtacg	900
tcgttaaag aatagctatc agtccaggcc tgtatgggaa gccttcaggc tatgctgcta	960
cgatgcaccg cgagggattc ttgtgctgca aagtgacaga cacattgaac ggggagaggg	1020
tctcttttcc cgtgtgcacg tatgtgccag ctacattgtg tgaccaaatg actggcatac	1080
tggcaacaga tgtcagtgcg gacgacgccc aaaaactgct ggttgggctc aaccagcgta	1140
tagtctcaa cggctgcacc cagagaaca ccaatacct gaaaaattac cttttgcccg	1200
tagtgccca ggcatttgct aggtgggcaa aggaatataa ggaagatcaa gaagatgaaa	1260
ggccactagg actacgagat agacagttag tcatgggggtg ttgttgggct tttagaaggc	1320
acaagataac atctatttat aagcgcggg ataccctaac catcatcaaa gtgaacagcg	1380
atttccactc attcgtgctg cccaggatag gcagtaacac attggagatc gggctgagaa	1440
caagaatcag gaaaatgta gaggagcaca aggagccgct acctctcatt accgccgagg	1500
acgtacaaga agctaagtgc gcagccgatg aggctaagga ggtgcgtgaa gccgaggagt	1560
tgccgcgagc tctaccacct ttggcagctg atgttgagga gccactctg gaagccgatg	1620
tagacttgat gttacaagag gctggggccg gctcagtgga gacacctcgt ggcttgataa	1680
aggttaccag ctacgatggc gaggacaaga tcggctctta cgctgtgctt tctccgcagg	1740
ctgtactcaa gagtgaaaaa ttatcttgca tccacctctc cgctgaacaa gtcatagtga	1800
taacacactc tggccgaaaa gggcgttatg ccgtggaacc ataccatggt aaagtatgg	1860
tgccagaggg acatgcaata cccgtccagg actttcaagc tctgagtgaa agtgccacca	1920
ttgtgtacaa cgaacgtgag ttcgtaacaa ggtacctgca ccatattgcc acacatggag	1980
gagcgtgaa cactgatgaa gaatattaca aaactgtcaa gccagcgag cacgacggcg	2040

ES 2 702 318 T3

aatacctgta cgacatcgac aggaaacagt gcgtcaagaa agaactagtc actgggctag 2100
ggctcacagg cgagctgggtg gatcctccct tccatgaatt cgcctacgag agtctgagaa 2160
cacgaccagc cgctccttac caagtaccaa ccataggggt gtatggcgtg ccaggatcag 2220
gcaagtctgg catcattaa agcgcagtca ccaaaaaaga tctagtgggtg agcgccaaga 2280
aagaaaactg tgcagaaatt ataagggacg tcaagaaaat gaaagggctg gacgtcaatg 2340
ccagaactgt ggactcagtg ctcttgaatg gatgcaaaca ccccgtagag accctgtata 2400
ttgacgaagc ttttgcttgt catgcagta ctctcagagc gctcatagcc attataagac 2460
ctaaaaaggc agtgctctgc ggggatccca aacagtgcgg tttttttaac atgatgtgcc 2520
tgaaaagtgca ttttaaccac gagatttgca cacaagtctt ccacaaaagc atctctcgcc 2580
gttgactctaa atctgtgact tcggctcgtct caaccttggt ttacgacaaa aaaatgagaa 2640
cgacgaatcc gaaagagact aagattgtga ttgacactac cggcagtacc aaacctaaagc 2700
aggacgatct cattctcact tgtttcagag ggtgggtgaa gcagttgcaa atagattaca 2760
aaggcaacga aataatgacg gcagctgcct ctcaagggct gaccctgaaa ggtgtgtatg 2820
ccgttcggta caaggtgaat gaaaatcctc tgtacgcacc cacctcagaa catgtgaacg 2880
tcctactgac ccgcacggag gaccgcatcg tgtggaaaac actagccggc gaccatgga 2940
taaaaacact gactgccaag taccctggga atttcaactgc cacgatagag gagtggcaag 3000
cagagcatga tgccatcatg aggacatct tggagagacc ggaccctacc gacgtcttcc 3060
agaataaggc aaacgtgtgt tgggccaagc ctttagtgcc ggtgctgaag accgctggca 3120
tagacatgac cactgaacaa tggaaactg tggattatth tgaaacggac aaagctcact 3180
cagcagagat agtattgaac caactatgag tgaggttctt tggactcagat ctggactccg 3240
gtctatthtc tgcaccact gttccgttat ccattaggaa taactactgg gataactccc 3300
cgtcgcttaa catgtacggg ctgaataaag aagtggctccg tcagctctct cgcaggtacc 3360
cacaactgcc tcgggcagtt gccactggaa gagtctatga catgaacact ggtacactgc 3420
gcaattatga tccgcgcata aacctagtac ctgtaaacag aagactgcct catgctttag 3480
tcctccacca taatgaacac ccacagagtg acttttcttc attcgtcagc aaattgaagg 3540
gcagaactgt cctgggtggc ggggaaaagt tgtccgtccc aggcaaatg gttgactggg 3600
tgtcagaccg gcctgaggct acctcagag ctccgctgga tttaggcatc ccagggtgatg 3660
tgcccaaata tgacataata tttgttaatg tgaggacccc atataaatac catcactatc 3720
agcagtgtga agaccatgcc attaagctta gcatgttgac caagaaagct tgtctgcac 3780
tgaatcccgg cggaacctgt gtcagcatag gttatggtta cgctgacagg gccagcgaag 3840
gcatcattgg tgctatagcg cggcagttca agttttcccg ggtatgcaaa ccgaaatcct 3900
cacttgaaga gacggaagtt ctgtttgtat tcattgggta cgatcgcaag gcccgtaocg 3960

ES 2 702 318 T3

acaatcctta caagctttca tcaaccttga ccaacattta tacaggttcc agactccacg 4020
aagccggatg tgcaccctca tatcatgtgg tgcgagggga tattgccacg gccaccgaag 4080
gagtgattat aaatgctgct aacagcaaag gacaacctgg cggaggggtg tgcggagcgc 4140
tgtataagaa attcccggaa agcttcgatt tacagccgat cgaagtagga aaagcgcgac 4200
tggccaaagg tgcagctaaa catatcattc atgccgtagg accaaacttc aacaaagttt 4260
cggaggttga aggtgacaaa cagttggcag aggcttatga gtccatcgct aagattgtca 4320
acgataacaa ttacaagtca gtagcgattc cactgttgtc caccggcacc ttttcgggga 4380
acaaagatcg actaacccaa tcattgaacc atttgctgac agctttagac accactgatg 4440
cagatgtagc catatactgc agggacaaga aatgggaaat gactctcaag gaagcagtg 4500
ctaggagaga agcagtgagg gagatatgca tatccgacga ctcttcagtg acagaacctg 4560
atgcagagct ggtgaggggtg catccgaaga gttctttggc tggaaaggaag ggctacagca 4620
caagcgatgg caaaactttc tcatatattg aagggaccaa gtttcaccag gcgccaag 4680
atatagcaga aattaatgcc atgtggcccg ttgcaacgga ggccaatgag caggtatgca 4740
tgtatatacct cggagaaagc atgagcagta ttaggtcgaa atgccccgtc gaagagtcgg 4800
aagcctccac accacctagc acgctgcctt gcttgtgcat ccatgccatg actccagaaa 4860
gagtacagcg cctaaaagcc tcacgtccag aacaaattac tgtgtgctca tcctttccat 4920
tgccgaagta tagaatcact ggtgtgcaga agatccaatg ctcccagcct atattgttct 4980
caccgaaagt gcctgcgtat attcatccaa ggaagtatct cgtggaaaca ccaccgtag 5040
acgagactcc ggagccatcg gcagagaacc aatccacaga ggggacacct gaacaaccac 5100
cacttataac cgaggatgag accaggacta gaacgcctga gccgatcacc atcgaagagg 5160
aagaagagga tagcataagt ttgctgtcag atggcccagc ccaccaggtg ctgcaagtcg 5220
aggcagacat tcacggggccg ccctctgtat ctagctcacc ctggtccatt cctcatgcat 5280
ccgactttga tgtggacagt ttatccatac ttgacacctt ggagggagct agcgtgacca 5340
gcggggcaac gtcagccgag actaactctt acttcgcaaa gagtatggag tttctggcgc 5400
gaccggtgcc tgcgcctcga acagtattca ggaacctcc acatcccgtc ccgcgcaaaa 5460
gaacaccgtc acttgcaccc agcagggcct gctcgagaac cagcctagtt tccaccccg 5520
caggcgtgaa tagggtgatc actagagagg agctcgaggc gcttaccocg tcacgcactc 5580
ctagcaggtc ggtctcgaga accagcctgg tctccaaccc gccaggcgta aataggggtg 5640
ttacaagaga ggagtttgag gcgttcgtag cacaacaaca atgacggttt gatgcggggtg 5700
catacatctt ttcctccgac accggtcaag ggcatttaca acaaaaatca gtaaggcaaa 5760
cgggtgctatc cgaagtgggtg ttggagagga ccgaattgga gatttcgtat gccccgcgcc 5820
tcgaccaaga aaaagaagaa ttactacgca agaaattaca gttaaatccc acacctgcta 5880
acagaagcag ataccagtcc aggaaggtgg agaacatgaa agccataaca gctagacgta 5940

ES 2 702 318 T3

ttctgcaagg cctagggcat tatttgaagg cagaaggaaa agtggagtgc taccgaaccc 6000
 tgcactctgt tcctttgtat tcatctagtg tgaaccgtgc cttttcaage cccaaggtcg 6060
 cagtggaagc ctgtaacgcc atggtgaaag agaactttcc gactgtggct tcttactgta 6120
 ttattccaga gtacgatgcc tatttggaca tggttgacgg agcttcatgc tgcttagaca 6180
 ctgccagttt ttgccctgca aagctgcgca gctttccaaa gaaacactcc tatttggaac 6240
 ccacaatacg atcggcagtg ccttcagcga tccagaacac gctccagaac gtccctggcag 6300
 ctgccacaaa aagaaattgc aatgtcacgc aatgagaga attgcccgta ttggattcgg 6360
 cggcctttaa tgtggaatgc ttcaagaaat atgcgtgtaa taatgaatat tgggaaacgt 6420
 ttaaagaaaa ccccatcagg cttactgaag aaaacgtggt aaattacatt accaaattaa 6480
 aaggacccaaa agctgctgct ctttttgoga agacacataa tttgaatatg ttgcaggaca 6540
 taccaatgga caggtttgta atggacttaa agagagacgt gaaagtgact ccaggaacaa 6600
 aacatactga agaacggccc aaggtacagg tgatccaggc tgccgatccg ctagcaacag 6660
 cgtatctgtg cggaatccac cgagagctgg ttaggagatt aaatgcggtc ctgcttccga 6720
 acattcatac actgtttgat atgtcggctg aagactttga cgctattata gccgagcact 6780
 tccagcctgg ggattgtgtt ctggaaactg acatcgcgtc gtttgataaa agtgaggacg 6840
 acgccatggc tctgaccgag ttaatgattc tggaagactt aggtgtggac gcagagctgt 6900
 tgacgctgat tgaggcggct ttcggcgaaa tttcatcaat acatttgccc actaaaacta 6960
 aatttaaatt cggagccatg atgaaatctg gaatgttctc cacactgttt gtgaacacag 7020
 tcattaacat tgtaatcgca agcagagtgt tgagagaacg gctaaccgga tcaccatgtg 7080
 cagcattcat tggagatgac aatatcgtga aaggagtcaa atcggacaaa ttaatggcag 7140
 acaggtgcgc cacctggttg aatatggaag tcaagattat agatgctgtg gtgggcgaga 7200
 aagcgcctta tttctgtgga gggtttattt tgtgtgactc cgtgaccggc acagcgtgcc 7260
 gtgtggcaga ccccctaaaa aggctgttta agcttggcaa acctctggca gcagacgatg 7320
 aacatgatga tgacaggaga agggcattgc atgaagagtc aacacgctgg aaccgagtgg 7380
 gtattctttc agagctgtgc aaggcagtag aatcaaggta tgaaccgta ggaacttcca 7440
 tcatagttaa ggccatgact actctagcta gcagtgttaa atcattcagc tacctgagag 7500
 gggcccctat aactctctac ggctaacctg aatggactac gacatagtct agtcgacgcc 7560
 accatggaac tgctgatcct gaaggccaac gccatcacca ccatcctgac cgcctgacc 7620
 ttctgcttcg ccagcggcca gaacatcacc gaggaattct accagagcac ctgcagcgc 7680
 gtgagcaagg gctacctgag cgcctcggg accggctggt acaccagcgt gatcaccatc 7740
 gagctgtcca acatcaaaga aaacaagtgc aacggcaccg acgccaagggt gaaactgatc 7800
 aagcaggaac tggacaagta caagaacgcc gtgaccgagc tgcagctgct gatgcagagc 7860

ES 2 702 318 T3

acccccgccca ccaacaaccg ggccagaaga gagctgcccc ggttcatgaa ctacaccctg 7920
 aacaacgccca agaaaaccaa cgtgaccctg agcaagaagc ggaagcggcg gagcgccatc 7980
 gccagcgggg tggccgtgtc caaggtgctg cacctggaag gcgaggtgaa caagatcaag 8040
 tccgcctgtc tgtccaccaa caaggcctgt gtgtccctga gcaacggcgt gagcgtgctg 8100
 accagcaag tgcctggatct gaagaactac atcgacaagc agctgctgcc catcgtgaac 8160
 aagcagagct gcagcatcag caacatcgag accgtgatcg agttccagca gaagaacaac 8220
 cggctgctgg aatcaccocg ggagttcagc gtgaacgccg gcgtgaccac ccccgtagc 8280
 acctacatgc tgaccaacag cgagctgctg tcctgatca atgacatgcc catcaccaac 8340
 gaccagaaaa agctgatgag caacaacgtg cagatcgtgc ggacgagag ctactccatc 8400
 atgagcatca tcaaagaaga ggtgctggcc tacgtggtgc agctgccctt gtacggcgtg 8460
 atcgacaccc cctgctggaa gctgcacacc agccccctgt gcaccaccaa caccaaagag 8520
 ggacgcaaca tctgcctgac ccggaccgac cggggctggt actgcgacaa cgcggcgagc 8580
 gtgagcttct tcccccaagc cgagacctgc aaggtgcaga gcaaccgggt gttctgcgac 8640
 accatgaaca gcctgaccct gccctccgag gtgaacctgt gcaacgtgga catcttcaac 8700
 cccaagtaog actgcaagat catgacctcc aagaccgacg tgagcagctc cgtgatcacc 8760
 tccttggggc ccatcgtgag ctgctacggc aagaccaagt gcaccgccag caacaagaac 8820
 cggggcatca tcaagacctt cagcaacggc tgcgactacg tgagcaacaa gggcgtggac 8880
 accgtgagcg tgggcaacac actgtactac gtgaataagc aggaaggcaa gagcctgtac 8940
 gtgaaggggc agcccatcat caacttctac gacccccctg tgttccccag cgacgagttc 9000
 gacgccagca tcagccaggt caacgagaag atcaaccaga gcctggcctt catccggaag 9060
 agcgacgagc tgcctgcacaa tgtgaatgcc ggcaagagca ccaccaatat catgatcacc 9120
 acaatcatca tcgtgatcat tgtgatcctg ctgtctctga ttgccgtggg octgctgctg 9180
 tactgcaagg cccgcagcac ccctgtgacc ctgtccaagg accagctgtc cggcatcaac 9240
 aatatgcct tctccaactg aagtctagac ggcgcgcccc cccagcggcc gcatacagca 9300
 gcaattggca agctgcttac atagaactcg cggcgattgg catgccgctt taaaatttt 9360
 atttatttt tcttttctt tccgaatcgg attttgttt taatatttca aaaaaaaaaa 9420
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaagggtcg gcatggcatc tccacctcct cgcggctcga 9480
 cctgggcatc cgaaggagga cgcacgtcca ctcgatggc taaggagag ccacgtttaa 9540
 accagctcca attcgccta tagtgagtcg tattacggc gctcactggc cgtcgtttta 9600
 caacgtcgtg actgggaaaa ccctggcgtt acccaactta atgccttgc agcacaatccc 9660
 ctttcgccca gctggcgtaa tagcgaagag gcccgaccg atcgccttc ccaacagttg 9720
 cgcagcctga atggcgaatg ggacgcgccc tgtagcggcg cattaagcgc ggcgggtgtg 9780
 gtggttacgc gcagcgtgac cgctacactt gccagcgcgc tagcgcgcgc tcctttcgtc 9840

ES 2 702 318 T3

ttcttccctt cctttctcgc cacgttcgcc ggctttcccc gtcaagctct aaatcggggg 9900
 ctcccttag ggttcogatt tagtgcttta cggcacctcg accccaaaaa acttgattag 9960
 ggtgatggtt cacgtagtgg gccatcgccc tgatagaagg tttttcgccc tttgacgttg 10020
 gagtccacgt tctttaatag tggactcttg ttccaaactg gaacaacact caaccctatc 10080
 tcggtctatt cttttgattt ataagggatt ttgccgattt cggcctattg gttaaaaaat 10140
 gagctgattt aacaaaaatt taacgcgaat ttttaaaaaa tattaacgct tacaatttag 10200
 gtggcacttt tcggggaaat gtgcgcggaa ccctattttg tttatttttc taaatacatt 10260
 caaatatgta tccgctcatg agacaataac cctgataaat gcttcaataa tattgaaaaa 10320
 ggaagagtat gagtattcaa catttccgtg tcgcccttat tccctttttt gcggcatttt 10380
 gccttctgt ttttgctcac ccagaaacgc tggtgaaagt aaaagatgct gaagatcagt 10440
 tgggtgcacg agtgggttac atcgaactgg atctcaacag cggtaagatc cttgagagtt 10500
 ttcgccccga agaacgtttt ccaatgatga gcacttttaa agttctgcta tgtggcgcgg 10560
 tattatcccg tattgacgcc gggcaagagc aactcggctg ccgcatacac tattctcaga 10620
 atgacttggg tgagtaactc ccagtcacag aaaagcatct tacggatggc atgacagtaa 10680
 gagaattatg cagtgtctgcc ataaccatga gtgataaacac tgcggccaac ttacttctga 10740
 caacgatcgg aggaccgaag gagctaaccg cttttttgca caacatgggg gatcatgtaa 10800
 ctgccttga tcggtgggaa ccggagctga atgaagccat accaaacgac gagcgtgaca 10860
 ccacgatgcc tgtagcaatg gcaacaacgt tgcgcaaaact attaactggc gaactactta 10920
 ctctagcttc cgggcaacaa ttaatagact ggatggaggc ggataaagtt gcaggaccac 10980
 ttctgcgctc ggcccttccg gctggctggt ttattgctga taaatctgga gccggtgagc 11040
 gtgggtctcg cggtatcatt gcagcactgg ggccagatgg taagccctcc cgtatcgtag 11100
 ttatctacac gacggggagt caggcaacta tggatgaacg aaatagacag atcgtctgaga 11160
 taggtgcctc actgattaag cattggtaac tgtcagacca agtttactca tataactttt 11220
 agattgattt aaaacttcat ttttaattta aaaggatcta ggtgaagatc ctttttgata 11280
 atctcatgac caaaatccct taacgtgagt tttcgttcca ctgagcgtca gaccccgtag 11340
 aaaagatcaa aggatcttct tgagatcctt tttttctgcg cgtaatctgc tgcttgcaaa 11400
 caaaaaaacc accgctacca gcggtggttt gtttgccgga tcaagagcta ccaactcttt 11460
 ttccgaaggt aactggcttc agcagagcgc agataccaaa tactgttctt ctagtgtagc 11520
 cgtagttagg ccaccacttc aagaactctg tagcaccgcc tacatacctc gctctgctaa 11580
 tcctgttacc agtggctgct gccagtggcg ataagtctgt tcttaccggg ttggactcaa 11640
 gacgatagtt accggataag gcgcagcggg cgggctgaac ggggggttcg tgcacacagc 11700
 ccagcttga gcgaacgacc tacaccgaac tgagatacct acagcgtgag ctatgagaaa 11760

ES 2 702 318 T3

gcgccacgct tcccgaaggg agaaaggcgg acaggatcc ggtaagcggc agggtcggaa 11820
 caggagagcg cagcagggag cttccagggg gaaacgcctg gtatctttat agtcctgtcg 11880
 ggtttcgcca cctctgactt gagcgtcgat ttttgtgatg ctcgtcaggg gggcggagcc 11940
 tatggaaaaa cgcagcaac ggggcctttt tacggttcct ggccttttgc tggccttttg 12000
 ctcacatggt ctttctgog ttatcccctg attctgtgga taaccgtatt acgcctttg 12060
 agtgagctga taccgctcgc cgcagccgaa cgaccgagcg cagcgagtca gtgagcgagg 12120
 aagcggaga ggcaccaata cgcacaaccgc ctctccccgc gcgttggcgg attcattaat 12180
 gcagctggca cgacaggttt ccgactgga aagcgggag tgagcgcaac gcaattaatg 12240
 tgagttagct cactcattag gcacccagc ctttacactt tatgctcccg gctcgtatgt 12300
 tgtgtggaat tgtgagcggg taacaatttc acacaggaaa cagctatgac catgattacg 12360
 ccaagcgcgc aattaacct cactaaaggg aacaaaagct gggtaaccggg cccacgcgta 12420
 atacgactca ctatag 12436

<210> 3
 <211> 11702
 <212> ADN
 <213> Virus respiratorio sincicial

5

<400> 3

gcagtcacca aaaaagatct agtggtgagc gccaaagaaag aaaactgtgc agaaattata 60
 agggacgtca agaaaatgaa agggctggac gtcaatgccca gaactgtgga ctcagtgtctc 120
 ttgaatggat gcaaacaccc cgtagagacc ctgtatattg acgaagcttt tgcttgtcat 180
 gcaggtactc tcagagcgtc catagccatt ataagacctt aaaaggcagt gctctgcggg 240
 gatcccaaac agtgcggttt ttttaacatg atgtgcctga aagtgcattt taaccacgag 300
 atttgcacac aagtcttcca caaaagcctc tctcgcogtt gcactaaatc tgtgacttcg 360
 gtcgtctcaa ccttgtttta cgacaaaaaa atgagaacga cgaatccgaa agagactaag 420
 attgtgattg aactaccggc cagtaccaa cctaagcagg acgatctcat tctcacttgt 480
 ttcagagggg ggtgaagca gttgcaata gattacaaag gcaacgaaat aatgacggca 540
 gctgcctctc aagggtgac ccgtaaaggc gtgtatgccg ttcggtaaaa ggtgaatgaa 600
 aatcctctgt acgcacccac ctcagaacat gtgaacgtcc tactgaccgg cacggaggac 660
 cgcacgtgt ggaaaacact agccggcgac ccatggataa aacactgac tgccaagtac 720
 cctgggaatt tcaactgccac gatagaggag tggcaagcag agcatgatgc catcatgagg 780
 cacatcttgg agagaccgga ccctaccgac gtcttccaga ataaggcaaa cgtgtgttgg 840
 gccaaaggct tagtgccggc gctgaagacc gctggcatag acatgaccac tgaacaatgg 900
 aacactgtgg attatcttga aacggacaaa gctcactcag cagagatagt attgaaccaa 960
 ctatgcgtga ggttcttgg actcgtctg gactccggtc tattttctgc acccactggt 1020

ES 2 702 318 T3

ccgttatcca ttaggaataa tcaactgggat aactccccgt cgcctaacat gtacgggctg 1080
 aataaagaag tgggtccgtca gctctctcgc aggtaccacc aactgcctcg ggcagttgcc 1140
 actggaagag tctatgacat gaacactggg acactgcgca attatgatcc ggcataaac 1200
 ctagtacctg taaacagaag actgcctcat gctttagtc tccaccataa tgaacacca 1260
 cagagtgact tttcttcatt cgtcagcaaa ttgaagggca gaactgtcct ggtggctggg 1320
 gaaaagtgtg ccgtcccagg caaaatggtt gactggttgt cagaccggcc tgaggctacc 1380
 ttcagagctc ggctggattt aggcattccc ggtgatgtgc ccaaataatga cataatattt 1440
 gttaatgtga ggaccccata taaataccat cactatcagc agtgtgaaga coatgccatt 1500
 aagcttagca tgttgaccaa gaaagcttgt ctgcatctga atcccggcgg aacctgtgtc 1560
 agcataggtt atggttacgc tgacagggcc agcgaagca tcattggtgc tatagcgcgg 1620
 cagttcaagt tttcccgggt atgcaaaccg aaatcctcac ttgaagagac ggaagttctg 1680
 tttgtattca ttgggtacga tcgcaaggcc cgtacgcaca atccttaca gctttcatca 1740
 acctgacca acatttatac aggttcagca ctccacgaag ccggatgtgc accctcatat 1800
 catgtggtgc gaggggatat tgccacggcc accgaaggag tgattataaa tgctgctaac 1860
 agcaaaggac aacctggcgg aggggtgtgc ggagcgtgt ataagaaatt cccggaaagc 1920
 ttcgatttac agccgatcga agtaggaaaa gcgcgactgg tcaaagggtc agctaaacat 1980
 atcattcatg ccgtaggacc aaacttcaac aaagtttcgg aggttgaagg tgacaaacag 2040
 ttggcagagg cttatgagtc catcgctaag attgtcaacg ataacaatta caagtcagta 2100
 gcgattccac tgttgtccac cggcatcttt tccgggaaca aagatcgact aaccaatca 2160
 ttgaaccatt tgctgacagc tttagacacc actgatgcag atgtagccat atactgcagg 2220
 gacaagaaat gggaaatgac tctcaaggaa gcagtggtta ggagagaagc agtggaggag 2280
 atatgcatat ccgacgactc ttcagtgaca gaacctgatg cagagctggt gaggggtgat 2340
 ccgaagagtt ctttggctg aaggaagggc tacagcaca gcgatggcaa aactttctca 2400
 tatttgaag ggaccaagtt tcaccagggc gccaaagata tagcagaaat taatgccatg 2460
 tggcccgtg caacggaggc caatgagcag gtatgcatgt atatcctcg agaaagcatg 2520
 agcagtatta ggtcgaaatg ccccgctgaa gactcggaag cctccacacc acctagcacg 2580
 ctgccttgct tgtgcatcca tgccatgact ccagaaagag tacagcgcct aaaagcctca 2640
 cgtccagaac aaattactgt gtgctcatcc tttccattgc cgaagtatag aatcactggt 2700
 gtgcagaaga tccaatgctc ccagcctata ttgttctcac cgaaagtgcc tgcgtatatt 2760
 catccaagga agtatctcgt ggaaacacca ccggtagacg agactccgga gccatcgga 2820
 gagaaccaat ccacagaggg gacacctgaa caaccaccac ttataaccga ggatgagacc 2880
 aggactagaa cgcctgagcc gatcatcatc gaagaggaag aagaggatag cataagtttg 2940
 ctgtcagatg gcccgacca ccaggtgctg caagtcgagg cagacattca cgggcccgcc 3000

ES 2 702 318 T3

tctgtatcta gctcatcctg gtccattcct catgcatccg actttgatgt ggacagttta 3060
 tccataacttg acaccctgga gggagctagc gtgaccagcg gggcaacgtc agccgagact 3120
 aactcttact tcgcaaagag tatggagttt ctggcgcgac cgggtgcctgc gcctcgaaca 3180
 gtattcagga accctccaca tcccgtccg cgcacaagaa caccgtcact tgcacccagc 3240
 agggcctgct cgagaaccag cctagtttcc accccgccag gcgtgaatag ggtgatcact 3300
 agagaggagc tcgagggcgt taccctgca cgcactccta gcaggtcggg ctcgagaacc 3360
 agcctggtct ccaaccgcgc aggcgtaaat agggtgatta caagagagga gtttgaggcg 3420
 ttcgtagcac aacaacaatg acggtttgat gcgggtgcat acatcttttc ctccgacacc 3480
 ggtcaagggc atttacaaca aaaatcagta aggcaaacgg tgctatccga agtgggtgtg 3540
 gagaggaccg aattggagat ttcgtagtcc ccgcgcctcg accaagaaaa agaagaatta 3600
 ctacgcaaga aattacagtt aaatcccaca cctgctaaca gaagcagata ccagtccagg 3660
 aaggtggaga acatgaaagc cataacagct agacgtattc tgcaaggcct agggcattat 3720
 ttgaaggcag aaggaaaagt ggagtgttac cgaaccctgc atcctgttcc tttgtattca 3780
 tctagtgtga accgtgcctt ttcaagcccc aaggtcgcag tgggaagcctg taacgccatg 3840
 ttgaaagaga actttccgac tgtggcttct tactgtatta ttccagagta cgatgcctat 3900
 ttggacatgg ttgacggagc ttcattgctgc ttagacactg ccagtttttg ccctgcaaag 3960
 ctgocgagct ttccaaagaa aactcctat ttggaaccca caatacgatc ggcagtgcct 4020
 tcagcgatcc agaacacgct ccagaacgtc ctggcagctg ccacaaaaag aaattgcaat 4080
 gtcacgcaaa tgagagaatt gcccgattg gattcggcgg cctttaatgt ggaatgcttc 4140
 aagaaatag cgtgtaataa tgaatattgg gaaacgttta aagaaaacc catcaggctt 4200
 actgaagaaa acgtggtaaa ttacattacc aaattaaaag gacccaaaagc tgctgctctt 4260
 tttgcgaaga cacataatth gaatatgttg caggacatac caatggacag gtttgtaatg 4320
 gacttaaaga gagacgtgaa agtgactcca ggaacaaaac atactgaaga acggcccaag 4380
 gtacaggtga tccaggctgc cgatccgcta gcaacagcgt atctgtgcgg aatccaccga 4440
 gagctggtta ggagattaaa tgcggtcctg cttccgaaca ttcatacact gtttgatag 4500
 tcggctgaag actttgacgc tattatagcc gagcacttcc agcctgggga ttgtgtctg 4560
 gaaactgaca tcgcgtcgtt tgataaaagt gaggacgacg ccatggctct gaccgcgta 4620
 atgattctgg aagacttagg tgtggacgca gagctgttga cgctgattga ggcggctttc 4680
 ggcgaaatth catcaataca tttgccact aaaactaaat ttaaattcgg agccatgatg 4740
 aatctggaa tgttctcac actgtttggtg aacacagtca ttaacattgt aatcgcaagc 4800
 agagtgttga gagaacggct aaccggatca ccatgtgcag cattcattgg agatgacaat 4860
 atcgtgaaag gagtcaaatc ggacaaatta atggcagaca ggtgcgccac ctggttgaat 4920

ES 2 702 318 T3

atggaagtca agattataga tgctgtggtg ggcgagaaag cgccttattt ctgtggaggg 4980
tttattttgt gtgactccgt gaccggcaca gcgtgccgtg tggcagacc cctaaaaagg 5040
ctgtttaagc ttggcaaacc tctggcagca gacgatgaac atgatgatga caggagaagg 5100
gcattgcatg aagagtcaac acgctggaac cgagtgggta ttctttcaga gctgtgcaag 5160
gcagtagaat caaggtatga aaccgtagga acttccatca tagttatggc catgactact 5220
ctagctagca gtgttaaadc attcagctac ctgagagggg ccctataac tctctacggc 5280
taacctgaat ggactacgac atagtctagt cgacgccacc atggaactgc tgatcctgaa 5340
ggcacaagcc atcaccacca tccctgaccgc cgtgaccttc tgcttcgcca gcggccagaa 5400
catcaccgag gaattctacc agagcacctg cagcgccgtg agcaagggt acctgagcgc 5460
cctgcgacc ggctgttaca ccagcgtgat caccatcgag ctgtccaaca tcaaagaaaa 5520
caagtgcaac ggcaccgacg ccaaggtgaa actgatcaag caggaactgg acaagtacaa 5580
gaacgccgtg accgagctgc agctgctgat gcagagcacc cccgccacca acaaccgggc 5640
cagaagagag ctgccccggt tcatgaacta caccctgaac aacgccaaga aaaccaacgt 5700
gaccctgagc aagaagcgga agcggcggag cgccatcgcc agcggggtgg ccgtgtccaa 5760
ggtgctgcac ctggaagcgc aggtgaacaa gatcaagtcc gcctgctgt ccaccaacaa 5820
ggccgtggtg tccctgagca acggcgtgag cgtgctgacc agcaaggtgc tggatctgaa 5880
gaactacatc gacaagcagc tgctgcccac cgtgaacaag cagagctgca gcatcagcaa 5940
catcgagacc gtgatcgagt tccagcagaa gaacaaccgg ctgctggaaa tcaccgggga 6000
gttcagcgtg aacgccggcg tgaccacccc cgtgagcacc tacatgctga ccaacagcga 6060
gctgctgtcc ctgatcaatg acatgcccac caccaacgac cagaaaaagc tgatgagcaa 6120
caacgtgcag atcgtgcggc agcagagcta ctccatcatg agcatcatca aagaagaggt 6180
gctggcctac gtggtgcagc tgcccctgta cggcgtgatc gacaccccct gctggaagct 6240
gcacaccagc cccctgtgca ccaccaacac caaagagggc agcaacatct gcctgaccgc 6300
gaccgaccgg ggctgttact gcgacaacgc cggcagcgtg agcttcttcc cccaagccga 6360
gacctgcaag gtgcagagca accgggtggt ctgcgacacc atgaacagcc tgaccctgcc 6420
ctccgaggtg aacctgtgca acgtggacat cttcaacccc aagtacgact gcaagatcat 6480
gacctccaag accgacgtga gcagctccgt gatcacctcc ctgggcgcca tcgtgagctg 6540
ctacggcaag accaagtgca ccgccagcaa caagaaccgg ggcatcatca agacctcag 6600
caacggctgc gactacgtga gcaacaaggc cgtggacacc gtgagcgtgg gcaacacact 6660
gtactacgtg aataagcagg aaggcaagag cctgtacgtg aagggcgagc ccatcatcaa 6720
cttctacgac cccctggtgt tccccagcga cgagttcgac gccagcatca gccaggtcaa 6780
cgagaagatc aaccagagcc tggccttcat ccggaagtcc gacgagctgc tgcacaatgt 6840
gaatgcgggc aagagcacca ccaatatcat gatcaccaca atcatcatog tgatcattgt 6900

ES 2 702 318 T3

gatcctgctg tctctgattg ccgtgggacct gctgctgtac tgcaaggccc gcagcaccoc 6960
tgtgaccctg tccaaggacc agctgtccgg catcaacaat atcgcttctt ccaactgaag 7020
tctagacggc ggcgccacc cagcgccgca tacagcagca attggcaagc tgcttacata 7080
gaactcgcgg cgattggcat gccgccttaa aatTTTTatt ttatTTTTct tttctTTTTc 7140
gaatcggatt ttgtTTTTaa tatttcaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 7200
aaaaaagaag agcgtttaa cactgatata ctggcctcat gggccttctt ttcactgccc 7260
gctttccagt cgggaaacct gtcgtgccag ctgcattaac atggctcatag ctgtttcctt 7320
gcgtattggg cgctctccgc ttctctctc actgactcgc tgcgctcggc cgttcgggta 7380
aagcctgggg tgccaatga gcaaaaggcc agcaaaaggc caggaaccgt aaaaggccg 7440
cgttgctggc gtttttccat aggtccgcc cccctgacga gcatcaciaa aatcgacgct 7500
caagtcagag gtggcgaaac ccgacaggac tataaagata ccaggcgttt cccctggaa 7560
gctccctcgt gcctctcct gttccgacct tgccgcttac cggatacctg tccgcctttc 7620
tccttcggg aagcgtggcg ctttctcata gctcacgctg taggtatctc agttcgggtg 7680
aggtcgttcg ctccaagctg ggctgtgtgc acgaaccccc cgttcagccc gaccgctgcg 7740
ccttatccgg taactatcgt cttgagtcca acccggttaag acacgactta tcgccactgg 7800
cagcagccac tggtaacagg attagcagag cgaggtatgt aggcgggtgct acagagttct 7860
tgaagtggtg gcctaactac ggctacacta gaagaacagt atttggtatc tgcgctctgc 7920
tgaagccagt taccttcgga aaaagagttg gttagctctt atccggcaaa caaacccaccg 7980
ctggtagcgg tggTTTTttt gtttgcaagc agcagattac gcgcagaaaa aaaggatctc 8040
aagaagatcc tttgatctt tctacgggt ctgacgctca gtggaacgaa aactcacgtt 8100
aagggatctt ggctcatgaat acacgggtgc tgactgcggt agcaatttaa ctgtgataaa 8160
ctaccgcatt aaagcttatc gatgataagc tgtcaaacat gagaattctt agaaaaactc 8220
atcgagcatc aatgaaact gcaatttatt catatcagga ttatcaatac catatTTTTg 8280
aaaaagccgt ttctgtaatg aaggagaaaa ctaccgagg cagttccata ggatggcaag 8340
atcctggtat cggctctgca ttccgactcg tccaacatca atacaaccta ttaatttccc 8400
ctcgtcaaaa ataaggttat caagtgagaa atcaccatga gtgacgactg aatccggtga 8460
gaatggcaaa agcttatgca tttctttcca gacttgttca acaggccagc cattacgctc 8520
gtcatcaaaa tcaactcgcac caaccaaacc gttattcatt cgtgattgcg cctgagcgag 8580
acgaaatacg cgatcgctgt taaaaggaca attacaaaca ggaatcgaat gcaaccggcg 8640
caggaacact gccagcgcac caacaatatt ttcaacctgaa tcaggatatt cttctaatac 8700
ctggaatgct gttttcccgg ggatcgacgt ggtgagtaac catgcatcat caggagtagc 8760
gataaaatgc ttgatggctg gaagaggcat aaattccgct agccagttta gtctgacct 8820

ES 2 702 318 T3

ctcatctgta acatcattgg caacgctacc tttgccatgt ttcagaaaca actctggcgc 8880
atcgggcttc ccatacaatc gatagattgt cgcacctgat tgcccgcacat tatcgcgagc 8940
ccatttatac ccataataat cagcatccat gttggaattt aatcggggcc tcgagcaaga 9000
cgtttcccg tgaatatggc tcataacacc ccttgtatta ctgtttatgt aagcagacag 9060
ttttattggt catgagcggg tacatatattg aatgtattta gaaaaataaa caaatagggg 9120
ttccgcgcac atttcccoga aaagtgccac ctaaattgta agcgtaata tttgttaaa 9180
attcgcgtta aatttttggt aaatcagctc attttttaac caataggccg aaatcggcaa 9240
aatcccttat aaatcaaaag aatagaccga gataggggtg agtggccgct acagggcgc 9300
cccattcgcc attcaggctg cgcaactgtt ggggaaggcg tttcgggtgcg ggctctctcg 9360
ctattacgcc agctggcgaa aggggatgt gctgcaaggc gattaagttg ggtaacgcca 9420
gggttttccc agtcacacgc gtaatacgac tcactataga taggcggcgc atgagagaag 9480
cccagaccaa ttacctacc aaaatggaga aagttcacgt tgacatcgag gaagacagcc 9540
cattcctcag agctttgcag cggagcttcc cgcagtttga ggtagaagcc aagcaggtca 9600
ctgataatga ccatgctaat gccagagcgt tttcgcactc ggcttcaaaa ctgatcgaaa 9660
cggaggtgga cccatccgac acgatccttg acattggaag tgcccccgc cgcagaatgt 9720
attctaagca caagtatcat tgtatctgtc cgatgagatg tgcggaagat ccggacagat 9780
tgtataagta tgcaactaag ctgaagaaaa actgtaagga aataactgat aaggaattgg 9840
acaagaaaat gaaggagctc gccgccgtca tgagcgaccc tgacctggaa actgagacta 9900
tgtgcctcca cgacgacgag tcgtgtcgtc acgaaggcca agtcgctggt taccaggatg 9960
tatacgcggt tgacggaccg acaagtctct atcaccaagc caataagga gttagatcg 10020
cctactggat aggctttgac accaccctt ttatgtttaa gaacttggct ggagcatatc 10080
catcactctc taccaactgg gccgacgaaa ccgtgttaac ggctcgtaac atagcctat 10140
gcagctctga cgttatggag cggtcacgta gagggatgtc cattcttaga aagaagtatt 10200
tgaaaccatc caacaatggt ctattctctg ttggctcgac catctaccac gagaagaggg 10260
acttactgag gagctggcac ctgccgtctg tatttcaact acgtggcaag caaaattaca 10320
catgtcgggtg tgagactata gttagttgag acgggtacgt cgtaaaaaga atagctatca 10380
gtccaggcct gtatgggaag ccttcaggct atgctgctac gatgcaccgc gagggattct 10440
tgtgctgcaa agtgacagac acattgaacg gggagagggt ctcttttccc gtgtgcacgt 10500
atgtgccagc tacattgtgt gaccaaata gaatggcact ggcaacagat gtcagtgcgg 10560
acgacgcgca aaaactgctg gttgggctca accagcgtat agtcgtcaac ggtcgcaccc 10620
agagaaacac caataccatg aaaaattacc ttttgcccgt agtggcccag gcatttgcta 10680
ggtgggcaaa ggaatataag gaagatcaag aagatgaaag gccactagga ctacgagata 10740
gacagttagt catggggtgt tgttgggctt ttagaaggca caagataaca tctatttata 10800

agcgcccgga taccxaaacc atcatcaaag tgaacagcga tttccactca ttcgtgctgc 10860
 ccaggatagg cagtaacaca ttggagatcg ggctgagaac aagaatcagg aaaatgttag 10920
 aggagcacia ggagccgtca cctctcatta ccgccgagga cgtacaagaa gctaagtgcg 10980
 cagccgatga ggctaaggag gtgcgtgaag ccgaggagtt gcgcgcagct ctaccacctt 11040
 tggcagctga tgttgaggag ccactctgg aagccgatgt agacttgatg ttacaagag 11100
 ctggggccgg ctcagtggag acaoctcgtg gcttgataaa ggttaccagc taogatggcg 11160
 aggacaagat cggctcttac gctgtgcttt ctccgcaggc tgtactcaag agtgaaaaat 11220
 tatcttgcac ccaccctctc gctgaacaag tcatagtgat aacacactct ggccgaaaag 11280
 ggcgttatgc cgtggaacca taccatggta aagtagtggg gccagagggg catgcaatac 11340
 ccgtccagga ctttcaagct ctgagtgaaa gtgccaccat tgtgtacaac gaacgtgagt 11400
 tcgtaaacag gtacctgcac catattgcca cacatggagg agcgcctgaac actgatgaag 11460
 aatattacia aactgtcaag ccagcggagc acgacggcga atacctgtac gacatcgaca 11520
 ggaaacagtg cgtcaagaaa gaactagtca ctgggctagg gctcacaggc gagctggtgg 11580
 atcctccctt ccatgaatte gcctacgaga gtctgagaac acgaccagcc gctccttacc 11640
 aagtaccaac cataggggtg tatggcgtgc caggatcagg caagtctggc atcattaaaa 11700
 gc 11702

<210> 4
 <211> 15271
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> Fuente
 <223> /Nota="Descripción de Secuencia artificial: Polipéptido sintético"
 <400> 4

ataggcggcg catgagagaa gccagacca attacctacc caaatggag aaagttcacg 60
 ttgacatcga ggaagacagc ccattcctca gagctttgca gcggagcttc ccgcagttg 120
 aggtagaagc caagcaggtc actgataatg accatgctaa tgccagagcg ttttcgcac 180
 tggcttcaaa actgatcgaa acggaggtg accatccga cagcatcctt gacattggaa 240
 gtgogccgc ccgcagaatg tattctaagc acaagtatca ttgtatctgt ccgatgagat 300
 gtgcggaaga tcggacaga ttgtataagt atgcaactaa gctgaagaaa aactgtaagg 360
 aaataactga taaggaattg gacaagaaaa tgaaggagct ccgcccgctc atgagcgacc 420
 ctgacctgga aactgagact atgtgcctcc acgacgacga gtcgtgtcgc tacgaagggc 480
 aagtcgctgt ttaccaggat gtatacgcgg ttgacggacc gacaagtctc tatcacciaag 540
 ccaataaggg agttagagtc gcctactgga taggctttga caccaccctt tttatgttta 600

5

10

ES 2 702 318 T3

agaacttggc tggagcatat ccatcact ctaccaactg ggccgacgaa accgtgttaa 660
 cggctcgtaa cataggccta tgcagctctg acgttatgga gcggtcacgt agagggatgt 720
 ccattcttag aaagaagtat ttgaaacat ccaacaatgt tctattctct gttggctcga 780
 ccatctacca cgagaagagg gacttactga ggagctggca cctgccgtct gtatttcaact 840
 tacgtggcaa gcaaaattac acatgtcggg gtgagactat agttagttgc gacgggtacg 900
 tcgttaaaag aatagctatc agtccaggcc tgtatgggaa gccttcaggc tatgctgcta 960
 cgatgcaccg cgagggattc ttgtgctgca aagtgcaga cacattgaaac ggggagaggg 1020
 tctcttttcc cgtgtgcacg tatgtgccag ctacattgtg tgaccaaagc actggcatac 1080
 tggcaacaga tgtcagtgcg gacgacgcgc aaaaactgct ggttgggctc aaccagcgtc 1140
 tagtcgtcaa cggtcgcacc cagagaaaca ccaataccat gaaaaattac cttttgcccg 1200
 tagtggccca ggcatttgcct aggtgggcaa aggaatataa ggaagatcaa gaagatgaaa 1260
 ggccactagg actacgagat agacagttag tcatggggtg ttgttgggct tttagaaggc 1320
 acaagataac atctatttat aagcgcocgg atacccaaac catcatcaaa gtgaacagcg 1380
 atttccactc attcgtgctg cccaggatag gcagtaacac attggagatc gggctgagaa 1440
 caagaatcag gaaaatgtta gaggagcaca aggagccgtc acctctcatt accgccgagg 1500
 acgtacaaga agctaagtgc gcagccgatg aggctaagga ggtgcgtgaa gccgaggagt 1560
 tgcgcgcagc tctaccacct ttggcagctg atgttgagga gccactctg gaagccgatg 1620
 tagacttgat gttacaagag gctggggccg gctcagtgga gacacctcgt ggcttgataa 1680
 aggttaccag ctacgatggc gaggacaaga tcggtctta cgctgtgctt tctccgagg 1740
 ctgtactcaa gagtgaaaaa ttatcttgca tccacctct cgctgaacaa gtcatagtga 1800
 taacacactc tggccgaaaa gggcgttatg ccgtggaacc ataccatggt aaagtagtgg 1860
 tgccagaggg acatgcaata cccgtccagg actttcaagc tctgagtgaa agtgccacca 1920
 ttgtgtacaa cgaacgtgag ttcgtaaaca ggtacctgca ccatattgcc acacatggag 1980
 gagcgtgaa cactgatgaa gaatattaca aaactgtcaa gccagcgag cacgacggcg 2040
 aatacctgta cgacatcgac aggaaacagt gcgtcaagaa agaactagtc actgggctag 2100
 ggctcacagg cgagctgggt gatcctccct tccatgaatt cgcctacgag agtctgagaa 2160
 cacgaccagc cgctccttac caagtaccaa ccataggggt gtatggcgtg ccaggatcag 2220
 gcaagtctgg catcattaaa agcgcagtca ccaaaaaaga tctagtgggt agcgccaaga 2280
 aagaaaactg tgcagaaatt ataagggacg tcaagaaaat gaaagggtg gacgtcaatg 2340
 ccagaactgt ggactcagtg ctcttgaatg gatgcaaaca ccccgtagag accctgtata 2400
 ttgacgaagc ttttgcttgt catgcaggta ctctcagagc gctcatagcc attataagac 2460
 ctaaaaaggc agtgctctgc ggggatccca aacagtgcgg ttttttaac atgatgtgcc 2520
 tgaaagtgca ttttaaccac gagatttgca cacaagtctt ccacaaaagc atctctcgcc 2580

ES 2 702 318 T3

gttgcaactaa atctgtgact tcggctcgtct caaccttggt ttacgacaaa aaaatgagaa 2640
 cgacgaatcc gaaagagact aagattgtga ttgacactac cggcagtacc aaacctaagc 2700
 aggacgatct cattctcact tgtttcagag ggtgggtgaa gcagttgcaa atagattaca 2760
 aaggcaacga aataatgacg gcagctgcct ctcaagggct gaccctgaaa ggtgtgtatg 2820
 ccgttcggta caaggtgaat gaaaatcctc tgtacgcacc cacctcagaa catgtgaacg 2880
 tcctactgac ccgcacggag gaccgcatcg tgtggaaaac actagccggc gaccatgga 2940
 taaaaacact gactgccaaag taccctggga atttcaactgc cacgatagag gagtggcaag 3000
 cagagcatga tgccatcatg aggcacatct tggagagacc ggaccctacc gacgtcttcc 3060
 agaataaggc aaacgtgtgt tgggccaagc ctttagtgcc ggtgctgaag accgctggca 3120
 tagacatgac cactgaacaa tggaacactg tggattattt tgaaacggac aaagctcact 3180
 cagcagagat agtattgaac caactatgcg tgaggttctt tggactcgat ctggactccg 3240
 gtctattttc tgcaccctact gttccgttat ccattaggaa taatcactgg gataactccc 3300
 cgtcgcctaa catgtacggg ctgaataaag aagtggctccg tcagctctct cgcaggtacc 3360
 cacaactgcc tcgggcagtt gccactggaa gagtctatga catgaacact ggtacactgc 3420
 gcaattatga tccgcgcata aacctagtac ctgtaaacag aagactgcct catgctttag 3480
 tcctccacca taatgaacac ccacagagtg acttttcttc attcgtcagc aaattgaagg 3540
 gcagaactgt cctggtggtc ggggaaaagt tgtccgtccc aggcaaatg gttgactggc 3600
 tgtcagaccg gcctgaggct accttcagag ctccgctgga tttaggcatc ccaggtgatg 3660
 tgcccaaata tgacataata tttgttaatg tgaggacccc atataaatac catcactatc 3720
 agcagtgtga agaccatgcc attaagctta gcatgttgac caagaaagct tgtctgcac 3780
 tgaatcccgg cggaacctgt gtcagcatag gttatgggta cgctgacagg gccagcggaa 3840
 gcatcattgg tgctatagcg cggcagttca agttttcccg ggtatgcaaa ccgaaatcct 3900
 cacttgaaga gacggaagtt ctgtttgtat tcattgggta cgatcgcaag gcccgtaacg 3960
 acaatcctta caagctttca tcaacctga ccaacattta tacaggttcc agactccacg 4020
 aagccggatg tgcacctca tatcatgtgg tgcgagggga tattgccacg gccaccgaag 4080
 gagtgattat aatgctgct aacagcaaag gacaacctgg cggaggggtg tgcggagcgc 4140
 tgtataagaa attccggaa agcttcgatt tacagccgat cgaagtagga aaagcgcgac 4200
 tggcaaaagg tgcagctaaa catatcattc atgccgtagg accaaacttc acaaaagttt 4260
 cggaggttga aggtgacaaa cagttggcag aggcattatga gtccatcgct aagattgtca 4320
 acgataacaa ttacaagtca gtagcgattc cactgttgtc caccggcatc ttttccggga 4380
 acaaagatcg actaaccctca tcattgaacc atttgctgac agctttagac accactgatg 4440
 cagatgtagc catatactgc agggacaaga aatgggaaat gactctcaag gaagcagtg 4500

ES 2 702 318 T3

ctaggagaga agcagtggag gagatatgca tatccgacga ctcttcagtg acagaacctg 4560
atgcagagct ggtgaggggtg catccgaaga gttctttggc tggaaggaag ggctacagca 4620
caagcgatgg caaaactttc tcatatttgg aagggaccaa gtttcaccag gcggccaagg 4680
atatagcaga aattaatgcc atgtggcccc ttgcaacgga ggccaatgag caggtatgca 4740
tgtatatacct cggagaaaagc atgagcagta ttaggtcgaa atgccccgtc gaagagtcgg 4800
aagcctccac accacctagc acgctgcctt gcttgtgcat ccattgccatg actccagaaa 4860
gagtacagcg cctaaaagcc tcacgtccag aacaaattac tgtgtgctca tcctttccat 4920
tgccgaagta tagaatcact ggtgtgcaga agatccaatg ctcccagcct atattgttct 4980
cacggaaagt gcctgcgtat attcatccaa ggaagtatct cgtggaaaca ccaccgtag 5040
acgagactcc ggagccatcg gcagagaacc aatccacaga ggggacacct gaacaaccac 5100
cacttataac cgaggatgag accaggacta gaacgcctga gccgatcctc atcgaagagg 5160
aagaagagga tagcataagt ttgctgtcag atggccccgac ccaccagggtg ctgcaagtcg 5220
aggcagacat tcacggggccg ccctctgtat ctagctcctc ctgggccatt cctcatgcat 5280
ccgactttga tgtggacagt ttatccatac ttgacaccct ggagggagct agcgtgacca 5340
gcggggcaac gtcagccgag actaactctt acttcgcaaa gagtatggag tttctggcgc 5400
gaccggtgcc tgcgcctcga acagtattca ggaaccctcc acatcccgtc ccgcgcacaa 5460
gaacaccgtc acttgacccc agcagggcct gctcgagaac cagcctagtt tccaccccgc 5520
caggcgtgaa taggggtgac actagagagg agctcgaggc gcttaccocg tcacgcactc 5580
ctagcaggtc ggtctcgaga accagcctgg tctccaacct gccaggcgta aatagggtga 5640
ttacaagaga ggagtttgag gcgttcgtag cacaacaaca atgacggttt gatgcgggtg 5700
catacatctt ttctccgac accggtcaag ggcatttaca acaaaaatca gtaaggcaaa 5760
cgggtgctatc cgaagtgggtg ttggagagga ccgaattgga gatttcgtat gccccgcgcc 5820
tcgaccaaga aaaagaagaa ttactacgca agaaattaca gttaaatccc acacctgcta 5880
acagaagcag ataccagtcc aggaaggtgg agaacatgaa agccataaca gctagacgta 5940
ttctgcaagg cctagggcat tatttgaagg cagaaggaaa agtggagtgc taccgaacct 6000
tgcatacctgt tcctttgtat tcatctagtg tgaaccgtgc cttttcaagc cccaaggctg 6060
cagtggaagc ctgtaacgcc atgttgaaag agaactttcc gactgtggct tcttactgta 6120
ttattccaga gtacgatgcc tatttggaca tggttgacgg agcttcatgc tgcttagaca 6180
ctgccagttt ttgccctgca aagctgcgca gctttccaaa gaaacactcc tatttggaac 6240
ccacaatacg atcggcagtg ccttcagcga tccagaacac gctccagaac gtcctggcag 6300
ctgccacaaa aagaaattgc aatgtcacgc aaatgagaga attgcccgtg ttggattcgg 6360
cggcctttaa tgtggaatgc ttcaagaaat atgcgtgtaa taatgaatat tgggaaacgt 6420
ttaaagaaaa ccccatcagg cttactgaag aaaacgtggt aaattacatt accaaattaa 6480

ES 2 702 318 T3

aaggacccaaa agctgctgct ctttttgcca agacacataa tttgaatatg ttgcaggaca 6540
taccaatgga caggtttgta atggacttaa agagagacgt gaaagtgact ccaggaacaa 6600
aacatactga agaacggccc aaggtacagg tgatccagge tgccgatccg ctagcaacag 6660
cgtatctgtg cggaatccac cgagagctgg ttaggagatt aatgcggtc ctgcttccga 6720
acattcatac actgtttgat atgtcggctg aagactttga cgctattata gccgagcact 6780
tccagcctgg ggattgtggt ctggaaactg acatcgcgtc gtttgataaa agtgaggacg 6840
acgccatggc tctgaccgag ttaatgattc tggaagactt aggtgtggac gcagagctgt 6900
tgacgctgat tgaggcggct ttccggcga tttcatcaat acatttggcc actaaaacta 6960
aatttaaatt cggagccatg atgaaactg gaatgttctt cacactgttt gtgaacacag 7020
tcattaacat tgtaatcgca agcagagtgt tgagagaacg gctaaccgga tcaccatgtg 7080
cagcattcat tggagatgac aatatcgtga aaggagtcaa atcggacaaa ttaatggcag 7140
acaggtgcgc cacctgggtg aatatggaag tcaagattat agatgctgtg gtgggcgaga 7200
aagcgcctta tttctgtgga gggtttattt tgtgtgactc cgtgaccggc acagcgtgcc 7260
gtgtggcaga ccccctaaaa aggctgttta agcttggcaa acctctggca gcagacgatg 7320
aacatgatga tgacaggaga agggcattgc atgaagagtc aacacgctgg aaccgagtgg 7380
gtattctttc agagctgtgc aaggcagtag aatcaaggta tgaaaccgta ggaacttcca 7440
tcatagttat ggccatgact actctagcta gcagtgttaa atcattcagc tacctgagag 7500
gggcccctat aactctctac ggctaacctg aatggactac gacatagtct agtccgccaa 7560
gatgaggcct ggccctgccct cctacctgat catcctggcc gtgtgcctgt tcagccacct 7620
gctgtccagc agatacggcg ccgaggccgt gagcagagccc ctggacaagg ctttccacct 7680
gctgtgaac acctacggca gacctaccg gtttctgcgg gagaacacca cccagtgcac 7740
ctacaacagc agcctgcgga acagcacctg cgtgagagag aacgccatca gcttcaactt 7800
tttccagagc tacaaccagt actacgtgtt ccacatgccc agatgcctgt ttgccggccc 7860
tctggccgag cagttcctga accaggtgga cctgaccgag aactggaaa gataccagca 7920
goggtgaat acctacgccc tgggtgccaa ggacctggcc agctaccggt cctttagcca 7980
gcagctcaag gctcaggata gcctcggcga gcagcctacc accgtgcccc ctcccatcga 8040
cctgagcatc ccccacgtgt ggatgcctcc ccagaccacc cctcacggct ggaccgagag 8100
ccacaccacc tccggcctgc acagacccca cttcaaccag acctgcatcc tgttcgacgg 8160
ccacgacctg ctgttttagca ccgtgacccc ctgcctgcac cagggtctct acctgatcga 8220
cgagctgaga tacgtgaaga tcacctgac cgaggatttc ttcgtggtea ccgtgtccat 8280
cgacgacgac acccccatgc tgctgatctt oggcccactg cccagagtgc tgttcaagge 8340
cccctaccag cgggacaact tcatcctgag gcagaccgag aagcacgagc tgctggtgct 8400

ES 2 702 318 T3

ggtcaagaag gaccagctga accggcactc ctacctgaag gaccccgact tcctggacgc 8460
 cgccctggac ttcaactacc tggacctgag cgccctgctg agaaacagct tccacagata 8520
 cgccgtggac gtgctgaagt ccggacggtg ccagatgctc gatcggcgga ccgtggagat 8580
 ggccctcgcc tatgccctcg ccctgttcgc cgctgccaga caggaagagg ctggcgccca 8640
 ggtgtcagtg cccagagccc tggatagaca ggccgcccctg ctgcagatcc aggaattcat 8700
 gatcacctgc ctgagccaga cccccctag aaccaccctg ctgctgtacc ccacagccgt 8760
 ggatctggcc aagagggccc tgtggacccc caaccagatc accgacatca caagcctcgt 8820
 gcggtcctg tgatcctga gcaagcagaa ccagcagcac ctgatcccc agtgggccct 8880
 gagacagatc gccgacttcg ccctgaagct gcacaagacc catctggcca gctttctgag 8940
 cgccctcgcc aggcaggaac tgtacctgat gggcagcctg gtccacagca tgctggtgca 9000
 taccaccgag cggcgggaga tcttcatcgt ggagacaggc ctgtgtagcc tggccgagct 9060
 gtcccacttt acccagctgc tggcccaccc tcaccacgag tacctgagcg acctgtacac 9120
 cccctgcagc agcagcggca gacgggacca cagcctggaa cggctgacca gactgttccc 9180
 cgatgccacc gtgcctgcta cagtgcctgc cgccctgtcc atcctgtcca ccatgcagcc 9240
 cagcaccctg gaaaccttcc ccgacctgtt ctgcctgccc ctggggcgaga gcttttagcgc 9300
 cctgaccgtg tccgagcaag tgtcctacat cgtgaccaat cagtacctga tcaagggcat 9360
 cagctacccc gtgtccacca cagtctggg ccagagcctg atcatcacc agaccgacag 9420
 ccagaccaag tgcgagctga cccggaacat gcacaccaca cacagcatca ccgtggccct 9480
 gaacatcagc ctggaaaact gcgctttctg tcagtctgcc ctgctggaat acgacgatac 9540
 ccagggcgtg atcaacatca tgtacatgca cgacagcgac gacgtgctgt tggccctgga 9600
 cccctacaac gaggtggtgg tgtccagccc ccggaccac tacctgatgc tgctgaagaa 9660
 cggcaccgtg ctggaagtga ccgacgtggt ggtggacgcc accgacagca gactgctgat 9720
 gatgagcgtg tacgccctga gcgccatcat cggcatctac ctgctgtacc ggatgctgaa 9780
 aacctgctga taatctagag gccctataa ctctctacgg ctaacctgaa tggactacga 9840
 catagtctag tccgccaaga tgtgcagaag gcccgactgc ggcttcagct tcagccctgg 9900
 acccgtgatc ctgctgtggt gctgcctgct gctgcctatc gtgtcctctg ccgccgtgc 9960
 tgtggcccct acagccgccg agaaggtgcc agccgagtgc cccgagctga ccagaagatg 10020
 cctgctgggc gaggtgttcg agggcgacaa gtacgagagc tggtgogggc cctggtcaa 10080
 cgtgaccggc agagatggcc ccctgagcca gctgatccgg tacagaccgg tgacccccga 10140
 ggccgccaat agcgtgctgc tggacgagc cttcctggat accctggccc tgctgtacaa 10200
 caaccccagc cagctgagag ccctgctgac cctgctgtcc agcgacaccg ccccagatg 10260
 gatgaccgtg atgcggggct acagcgagtg tggagatggc agccctgccg tgtacacctg 10320
 cgtggacgac ctgtgcagag gctacgacct gaccagactg agctacggcc ggtccatctt 10380

ES 2 702 318 T3

cacagagcac gtgctgggct tegagctggt gccccccagc ctggtcaacg tgggtggtgge 10440
catccggaac gaggccacca gaaccaacag agccgtgogg ctgcctgtgt ctacagccgc 10500
tgcacctgag ggcatacac tggtctacgg cctgtacaac gccgtgaaag agttctgcct 10560
ccggcaccag ctggatcccc ccctgctgag acacctggac aagtactacg ccggcctgcc 10620
cccagagctg aagcagacca gagtgaacct gcccgcccac agcagatatg gccctcaggc 10680
cgtggacgcc agatgataac gccggcggcc cctataactc tctacggcta acctgaatgg 10740
actacgacat agtctagtcc gccaaagtga gcccgaagga cctgaccccc ttctgacaa 10800
ccctgtggct gctcctgggc catagcagag tgcttagagt gggggccgag gaatgctgog 10860
agttcatcaa cgtgaaccac cccccgagc ggtgctacga cttcaagatg tgcaaccggt 10920
tcaccgtggc cctgagatgc cccgacggcg aagtgtgcta cagccccgag aaaaccgccg 10980
agatccgggg catcgtgacc accatgacct acagcctgac ccggcaggtg gtgcacaaca 11040
agctgaccag ctgcaactac aaccacctgt acctggaagc cgacggccgg atcagatgog 11100
gcaaagtgaa cgacaaggcc cagtacctgc tgggagccgc cggaagcgtg ccctaccggt 11160
ggatcaacct ggaatacgac aagatcacc gccatcgtgg cctggaccag tacctggaaa 11220
gcgtgaagaa gcacaagcgg ctggacgtgt gcagagocaa gatgggctac atgctgcagc 11280
tggtgaattt tgaccttctt aagcttgogg gagacgtoga gtccaacccc gggcccatgc 11340
tgcggtgct gctgagacac cacttccact gcctgctgct gtgtgcccgt tgggccaccc 11400
cttgtctggc cagcccttgg agcaccctga ccgccaacca gaaccctagc cccccttgg 11460
ccaagctgac ctacagcaag ccccacgag ccgccacctt ctactgcccc tttctgtacc 11520
ccagccctcc cagaagcccc ctgcagttca ggggcttcca gagagtgtcc accggccctg 11580
agtgccgga cgagacactg tacctgctgt acaaccggga gggccagaca ctggtggagc 11640
ggagcagcac ctgggtgaaa aaagtgatct ggtatctgag cggccggaac cagaccatcc 11700
tgcagcggat gcccagaacc gccagcaagc ccagcgaagg caacgtgcag atcagcgtgg 11760
aggacgcaa aatcttcggc gccacatgg tgcccaagca gaccaagctg ctgagattcg 11820
tggtaacga cggcaccaga tatcagatgt gcgtgatgaa gctggaaagc tgggccacg 11880
tggtccggga ctactccgtg agcttccagg tccggctgac cttaccggag gccacaacc 11940
agacctacac cttctgcacc caccacaacc tgatcgtgct gctgaacttc gacctgctga 12000
agctggccgg cgacgtggag agcaacccc gccccatat ggggctgtgc agagtgtggc 12060
tgtccgtgtg cctgtgtgcc gtggtgctgg gccagtgcca gagagagaca gccgagaaga 12120
acgactacta cggggtgcc cactactgg atgcctgcag cagagccctg cccgaccaga 12180
cccgtacaa atacgtggag cagctcgtgg acctgacct gaactaccac tacgacgcca 12240
gccacggcct ggacaacttc gacgtgctga agcggatcaa cgtgaccgag gtgtccctgc 12300

ES 2 702 318 T3

tgatcagcga cttccggcgg cagaacagaa gaggcggcac caacaagcgg accaccttca 12360
 acgccgctgg ctctctggcc cctcacgcca gatccctgga attcagcgtg cggctgttcg 12420
 ccaactgata acgttgcatc ctgcaggata cagcagcaat tggcaagctg cttacataga 12480
 actcgcggcg attggcatgc cgccttaaaa tttttatfff atttttcttt tcttttccga 12540
 atcggatfff gtttttaata tttcaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaaaaag 12600
 ggtcggcatg gcatctccac ctctcgcgg tccgacctgg gcatccgaag gaggacgcac 12660
 gtccactcgg atggctaagg gagagccacg tttaaacgct agagcaagac gtttcccgtt 12720
 gaatatggct cataacaccc cttgtattac tgtttatgta agcagacagt tttattgttc 12780
 atgatgatat atttttatct tgtgcaatgt aacatcagag attttgagac acaacgtggc 12840
 tttgttgaat aaatcgaact tttgctgagt tgaaggatca gatcacgcat cttcccgaca 12900
 acgcagaccg ttccgtggca aagcaaaagt tcaaaatcac caactggtcc acctacaaca 12960
 aagctctcat caaccgtggc tcctcactt tctggctgga tgatggggcg attcaggcct 13020
 ggtatgagtc agcaacacct tcttcacgag gcagacctca gcgctagcgg agtgtatact 13080
 ggcttactat gttggcactg atgaggggtgt cagtgaagtg cttcatgtgg caggagaaaa 13140
 aaggctgcac cgggtgcgtca gcagaatatg tgatacagga tatattccgc ttcctcgtc 13200
 actgactcgc tacgctcggc cgttcgactg cggcgagcgg aatggctta cgaacggggc 13260
 ggagatttcc tggagatgc caggaagata cttaacaggg aagtgagagg gccgcggcaa 13320
 agccgttttt ccataggtc cgtccccctg acaagcatca cgaaatctga cgctcaaabc 13380
 agtggtgggc aaaccgcaca ggactataaa gataccaggc gtttcccctg gcggctccct 13440
 cgtgcgctct cctgttctc ctttcgggtt taccgggtgc attccgctgt tatggccgcg 13500
 tttgtctcat tccacgctg acaactcagtt ccgggtaggc agttcgtctc aagctggaet 13560
 gtatgcacga acccccctt cagtcagacc gctgcgcctt atccggtaac tatcgtcttg 13620
 agtccaaccc ggaagacat gcaaaagcac cactggcagc agccactggt aattgattta 13680
 gaggagttag tcttgaagtc atgcgccggt taaggctaaa ctgaaaggac aagttttggt 13740
 gactgcgctc ctccaagcca gttacctcgg ttcaaagagt tggtagctca gagaaccttc 13800
 gaaaaaccgc cctgcaaggc ggttttttcg ttttcagagc aagagattac gcgcagacca 13860
 aaacgatctc aagaagatca tcttattaag gggctgacg ctcagtggaa cgaaaactca 13920
 cgttaaggga ttttggctcat gagattatca aaaaggatct tcacctagat ccttttaaat 13980
 taaaaatgaa gttttaaatc aatctaaagt atatatgagt aaacttggtc tgacagttat 14040
 tagaaaaatt catccagcag acgataaaac gcaatacgtc ggctatccgg tgccgcaatg 14100
 ccatacagca ccagaaaacg atccgcccct tcgcccacca gttcttccgc aatatcacgg 14160
 gtggccagcg caatatcctg ataacgatcc gccacgcccc gacggccgca atcaataaag 14220
 ccgctaaaac ggccattttc caccataatg ttcggcaggg acgcatcacc atgggtcacc 14280

ES 2 702 318 T3

accagatctt cgccatccgg catgctcgcg ttcagacgcg caaacagctc tgcoggtgcc 14340
 aggccctgat gttcttcate cagatcatcc tgatccacca ggcccgcttc catacgggta 14400
 cgcgcacggt caatacgatg tttcgccctga tgatcaaacg gacaggtcgc cgggtccagg 14460
 gtatgcagac gacgcgatggc atccgccata atgctcactt tttctgccgg cgccagatgg 14520
 ctagacagca gatcctgacc cggcacttgc cccagcagca gccaatcacg gccogcttcg 14580
 gtcaccacat ccagcacccg cgcacacgga acaccggtgg tggccagcca gctcagaagc 14640
 gccgcttcat cctgcagctc gttcagcgca ccgctcagat cggttttcac aaacagcacc 14700
 ggagcaccct gcgcgctcag acgaaacacc gccgcacag agcagccaat ggtctgctgc 14760
 gcccaatcat agccaaacag acgttccacc cacgctgccg ggctaccgcg atgcaggcca 14820
 tctgttcaa tcatactctt cctttttcaa tattattgaa gcatttatca gggttattgt 14880
 ctcatgagcg gatacatatt tgaatgtatt tagaaaaata aacaaatagg ggttcogcgc 14940
 acatttccc gaaaagtgcc acctaaattg taagcgtaa tattttgtta aaattcoggt 15000
 taaatTTTTg ttaaatcagc tcatttttta accaataggc cgaaatcggc aaaatccctt 15060
 ataaatcaaa agaatagacc gagatagggt tgagtggccg ctacagggcg ctcccattcg 15120
 ccattcaggc tgcgcaactg ttgggaaggg cgtttcgggtg cgggcctctt cgctattacg 15180
 ccagctggcg aaagggggat gtgctgcaag gcgattaagt tgggtaacgc cagggttttc 15240
 ccagtcacac gogtaatacg actcactata g 15271

<210> 5
 <211> 16405
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> Fuente
 <223> /Nota="Descripción de Secuencia artificial: Polipéptido sintético"
 <400> 5

ataggcggcg catgagagaa gccagacca attacctacc caaaatggag aaagttcacg 60
 ttgacatcga ggaagacagc ccattcctca gagctttgca gcggagcttc ccgcagtttg 120
 aggtagaagc caagcaggtc actgataatg accatgctaa tgccagagcg ttttcgcatc 180
 tggcttcaaa actgatcgaa acggaggttg acccatccga cacgatcctt gacattggaa 240
 gtgcgcccgc ccgcagaatg tattctaagc acaagtatca ttgtatctgt ccgatgagat 300
 gtgcggaaga tccggacaga ttgtataagt atgcaactaa gctgaagaaa aactgtaagg 360
 aaataactga taaggaattg gacaagaaaa tgaaggagct cgccgccgctc atgagcgacc 420
 ctgacctgga aactgagact atgtgcctcc acgacgacga gtcgtgtcgc tacgaagggc 480
 aagtcgctgt ttaccaggat gtatacgcgg ttgacggacc gacaagtctc tatcaccaag 540

10

ES 2 702 318 T3

ccaataaggg agttagagtc gcctactgga taggctttga caccacccct tttatgttta 600
 agaacttggc tggagcatat ccatcatact ctaccaactg ggccgacgaa accgtgttaa 660
 cggctcgtaa cataggccta tgcagctctg acgttatgga gcggtcacgt agagggatgt 720
 ccattcttag aaagaagtat ttgaaacat ccaacaatgt tctattctct gttggctcga 780
 ccatctacca cgagaagagg gacttactga ggagctggca cctgccgtct gtatttcaact 840
 tacgtggcaa gcaaaattac acatgtcggg gtgagactat agttagttgc gacgggtacg 900
 tcgttaaaag aatagctatc agtccaggcc tgtatgggaa gccttcaggc tatgctgcta 960
 cgatgcaccg cgagggattc ttgtgctgca aagtgacaga cacattgaac ggggagaggg 1020
 tctcttttcc cgtgtgcacg tatgtgccag ctacattgtg tgaccaaag actggcatac 1080
 tggcaacaga tgtcagtgcg gacgacgcgc aaaaactgct ggttgggctc aaccagcgtc 1140
 tagtctcaa cggctgcacc cagagaaaca ccaataccat gaaaaattac cttttgcccg 1200
 tagtggccca ggcatttgct aggtgggcaa aggaatataa ggaagatcaa gaagatgaaa 1260
 ggccactagg actacgagat agacagttag tcatgggggtg ttgttgggct tttagaaggc 1320
 acaagataac atctatttat aagcgcccgg atacccaaac catcatcaa gtgaacagcg 1380
 atttccactc attcgtgctg cccaggatag gcagtaaacac attggagatc gggctgagaa 1440
 caagaatcag gaaaatgtta gaggagcaca aggagccgct acctctcatt accgccgagg 1500
 acgtacaaga agctaagtgc gcagccgatg aggctaagga ggtgogtgaa gccgaggagt 1560
 tgccgcgagc tctaccacct ttggcagctg atgttgagga gccactctg gaagccgatg 1620
 tagacttgat gttacaagag gctggggccg gctcagtgga gacacctcgt ggcttgataa 1680
 aggttaccag ctacgatggc gaggacaaga tcggtcttta cgctgtgctt tctccgagc 1740
 ctgtactcaa gagtgaaaaa ttatcttgca tccacctctc cgctgaacaa gtcatagtga 1800
 taacacactc tggccgaaaa gggcgttatg ccgtggaacc ataccatggt aaagtagtgg 1860
 tgccagaggg acatgcaata cccgtccagg actttcaagc tctgagtgaa agtgccacca 1920
 ttgtgtacaa cgaacgtgag ttcgtaaaca ggtacctgca ccatattgcc acacatggag 1980
 gagcgtgaa cactgatgaa gaatattaca aaactgtcaa gccagcgag cacgacggcg 2040
 aatacctgta cgacatcgac aggaaacagt gcgtcaagaa agaactagtc actgggctag 2100
 ggctcacagg cgagctgggt gatcctccct tccatgaatt cgctacgag agtctgagaa 2160
 cacgaccagc cgctccttac caagtacaa ccataggggt gtatggcgtg ccaggatcag 2220
 gcaagtctgg catcattaaa agcgcagtca ccaaaaaaga tctagtgggt agcgccaaga 2280
 aagaaaactg tgcagaaatt ataagggagc tcaagaaaat gaaagggctg gacgtcaatg 2340
 ccagaactgt ggactcagtg ctcttgaatg gatgcaaaca ccccgtagag accctgtata 2400
 ttgacgaagc ttttgcttgt catgcaggta ctctcagagc gctcatagcc attataagac 2460
 ctaaaaaggc agtgcctctgc ggggatccca aacagtgcgg ttttttaac atgatgtgcc 2520

ES 2 702 318 T3

tgaaagtgca ttttaaccac gagatttgca cacaagtott ccacaaaagc atctctcgcc 2580
 gttgcactaa atctgtgact tcggtcgtct caaccttggt ttacgacaaa aaaatgagaa 2640
 cgacgaatcc gaaagagact aagattgtga ttgacactac cggcagtacc aaacctaaagc 2700
 aggacgatct cattctcact tgtttcagag ggtgggtgaa gcagttgcaa atagattaca 2760
 aaggcaacga aataatgacg gcagctgcct ctcaagggct gacctgtaa ggtgtgtatg 2820
 ccgttcggta caaggtgaat gaaaatcctc tgtacgcacc cacctcagaa catgtgaacg 2880
 tcctactgac ccgcacggag gaccgcatcg tgtggaaaac actagccggc gacctatgga 2940
 taaaaacact gactgccaaag taccctggga atttcactgc cacgatagag gagtggcaag 3000
 cagagcatga tgccatcatg aggcacatct tggagagacc ggacctacc gacgtcttcc 3060
 agaataaggc aaacgtgtgt tgggccaagg ctttagtgcc ggtgctgaag accgctggca 3120
 tagacatgac cactgaacaa tggaaactg tggattattt tgaaacggac aaagctcact 3180
 cagcagagat agtattgaac caactatgog tgaggttctt tggactcgat ctggactccg 3240
 gtctattttc tgcacctact gttccgttat ccattaggaa taatcactgg gataactccc 3300
 cgtcgcctaa catgtacggg ctgaataaag aagtggctccg tcagctctct cgcaggtacc 3360
 cacaactgcc tcgggcagtt gccactggaa gagtctatga catgaacact ggtacactgc 3420
 gcaattatga tcgcgcata aacctagtac ctgtaaacag aagactgcct catgctttag 3480
 tcctccacca taatgaacac ccacagagtg acttttcttc attcgtcagc aaattgaagg 3540
 gcagaactgt cctgggtggc ggggaaaagt tgtccgtccc aggcaaaatg gttgactggc 3600
 tgtcagaccg gcctgaggct accttcagag ctccgctgga tttaggcatc ccaggtgatg 3660
 tgcccaaata tgacataata tttgttaatg tgaggacccc atataaatac catcactatc 3720
 agcagtgatga agaccatgcc attaagctta gcatggtgac caagaaagct tgtctgcatc 3780
 tgaatcccgg cggaacctgt gtcagcatag gttatggta cgtgacagg gccagcgaaa 3840
 gcatcattgg tgctatagcg cggcagttca agttttcccg ggtatgcaa ccgaaatcct 3900
 cacttgaaga gacggaagtt ctgtttgat tcattgggta cgatcgcaag gcccgtaacg 3960
 acaatcctta caagctttca tcaacctga ccaacattta tacaggttcc agactccaag 4020
 aagccgatg tgcacctca tatcatgtgg tgcgagggga tattgccag gccaccgaag 4080
 gagtattat aaatgctgct aacagcaaag gacaacctgg cggaggggtg tgcggagcgc 4140
 tgtataagaa attcccggaa agcttcgatt tacagccgat cgaagtagga aaagcgcgac 4200
 tggcacaagg tgcagctaaa catatcattc atgccgtagg accaaacttc aacaaagttt 4260
 cggaggttga aggtgacaaa cagttggcag aggcttatga gtccatcgct aagattgtca 4320
 acgataacaa ttacaagtca gtagcgatc cactgttgtc caccggcatc ttttccggga 4380
 acaaagatcg actaaccocaa tcattgaacc atttgctgac agctttagac accactgatg 4440

ES 2 702 318 T3

cagatgtagc catatactgc agggacaaga aatgggaaat gactctcaag gaagcagtgg 4500
 ctaggagaga agcagtggag gagatatgca tatccgacga ctcttcagtg acagaacctg 4560
 atgcagagct ggtgagggtg catccgaaga gttctttggc tggaaaggaag ggctacagca 4620
 caagcgatgg caaaactttc tcatatttgg aagggaccaa gtttcaccag gcggccaagg 4680
 atatagcaga aattaatgcc atgtggcccg ttgcaacgga ggccaatgag caggtatgca 4740
 tgtatatcct cggagaaaagc atgagcagta ttaggtcgaa atgccccgtc gaagagtccg 4800
 aagcctccac accacctagc acgctgcctt gcttgtgcat ccatgccatg actccagaaa 4860
 gagtacagcg cctaaaagcc tcacgtccag aacaaattac tgtgtgctca tctttccat 4920
 tgccgaagta tagaatcact ggtgtgcaga agatccaatg ctcccagcct atattgttct 4980
 caccgaaagt gcctgcgtat attcatcaa ggaagtatct cgtggaaaca ccaccgtag 5040
 acgagactcc ggagccatcg gcagagaacc aatccacaga ggggacacct gaacaaccac 5100
 cacttataac cgaggatgag accaggacta gaacgcctga gccgatcctc atogaagagg 5160
 aagaagagga tagcataagt ttgctgtcag atggcccgcac ccaccaggtg ctgcaagtcc 5220
 aggcagacat tcacgggccc cctctgtat ctagctcctc ctgggtccatt cctcatgcat 5280
 ccgactttga tgtggacagt ttatccatac ttgacaccct ggagggagct agcgtgacca 5340
 gcggggcaac gtcagccgag actaactctt acttcgcaaa gagtatggag tttctggcgc 5400
 gaccggtgcc tgcgcctcga acagtattca ggaaccctcc acatcccgtc ccgcgcacaa 5460
 gaacaccgtc acttgcaccc agcagggcct gctcgagaac cagcctagtt tccaccccgc 5520
 caggcgtgaa tagggtgatc actagagagg agctcgaggc gcttaccocg tcacgcactc 5580
 ctacgaggtc ggtctcgaga accagcctgg tctccaaccc gccagggcga aatagggtga 5640
 ttacaagaga ggagtttgag gcgttcgtag cacaacaaca atgacgggtt gatgcgggtg 5700
 catacatctt ttcctccgac accggtcaag ggcatttaca acaaaaatca gtaaggcaaa 5760
 cgggtctatc cgaagtggtg ttggagagga ccgaattgga gatttcgtat gccccgcgcc 5820
 tcgaccaaga aaaagaagaa ttactacgca agaaattaca gttaaatccc acacctgcta 5880
 acagaagcag ataccagtcc aggaaggtgg agaacatgaa agccataaca gctagacgta 5940
 ttctgcaagg cctagggcat tatttgaagg cagaaggaaa agtggagtgc taccgaacct 6000
 tgcatectgt tctttgtat tcatctagtg tgaaccgtgc cttttcaagc cccaaggctg 6060
 cagtggaagc ctgtaacgcc atgttgaaag agaactttcc gactgtggct tcttactgta 6120
 ttattccaga gtacgatgcc tatttggaca tggttgacgg agcttcatgc tgcttagaca 6180
 ctgccagttt ttgccctgca aagctgcgca gctttccaaa gaaacactcc tatttggaac 6240
 ccacaatacg atcggcagtg ccttcagcga tccagaacac gctccagaac gtcctggcag 6300
 ctgccacaaa aagaaattgc aatgtcacgc aaatgagaga attgcccgtg ttggattccg 6360
 cggcctttaa tgtggaatgc ttcaagaaat atgcgtgtaa taatgaatat tgggaaacct 6420

ES 2 702 318 T3

ttaaagaaaa	ccccatcagg	cttactgaag	aaaacgtggt	aaattacatt	accaaattaa	6480
aaggaccaa	agctgctgct	ctttttgcga	agacacataa	tttgaatatg	ttgcaggaca	6540
taccaatgga	caggtttgta	atggacttaa	agagagacgt	gaaagtgact	ccaggaacaa	6600
aacatactga	agaacggccc	aaggtacag	tgatccaggc	tgccgatccg	ctagcaacag	6660
cgtatctgtg	cggaatccac	cgagagctgg	ttaggagatt	aatgcggtc	ctgcttccga	6720
acattcatac	actgtttgat	atgtcggtg	aagactttga	cgctattata	gccgagcact	6780
tccagcctgg	ggattgtggt	ctggaaactg	acatcgcgtc	gtttgataaa	agtgaggacg	6840
acgccatggc	tctgaccgcg	ttaatgatc	tggaagactt	aggtgtggac	gcagagctgt	6900
tgacgctgat	tgaggcggct	ttcggcgaaa	tttcatcaat	acatttgccc	actaaaacta	6960
aatttaaatt	cggagccatg	atgaaatctg	gaatgttcc	cacactgttt	gtgaacacag	7020
tcattaacat	tgtaatcgca	agcagagtgt	tgagagaacg	gctaaccgga	tcaccatgtg	7080
cagcattcat	tggagatgac	aatatcgtga	aaggagtcaa	atcggacaaa	ttaatggcag	7140
acaggtgctg	cacctgggtg	aatatggaag	tcaagattat	agatgctgtg	gtgggcgaga	7200
aagcgctta	tttctgtgga	gggtttat	tgtgtgactc	cgtgaccggc	acagcgtgcc	7260
gtgtggcaga	ccccataaaa	aggctgttta	agcttggcaa	acctctggca	gcagacgatg	7320
aacatgatga	tgacaggaga	agggcattgc	atgaagagtc	aacacgctgg	aaccgagtgg	7380
gtattctttc	agagctgtgc	aaggcagtag	aatcaaggta	tgaaaccgta	ggaacttcca	7440
tcatagttat	ggccatgact	actctagcta	gcagtgttaa	atcattcagc	tacctgagag	7500
gggcccctat	aactctctac	ggctaacctg	aatggactac	gacatagtct	agtccgcca	7560
gatgaggcct	ggcctgccct	cctacctgat	catcctggcc	gtgtgcctgt	tcagccacct	7620
gctgtccagc	agatacggcg	ccgaggccgt	gagcagagccc	ctggacaagg	ctttccacct	7680
gctgtgaac	acctacggca	gacctaccg	gtttctgagg	gagaacacca	cccagtgcac	7740
ctacaacagc	agcctgcgga	acagcacctg	cgtgagagag	aacgccatca	gcttcaactt	7800
tttccagagc	tacaaccagt	actacgtgtt	ccacatgccc	agatgcctgt	ttgccggccc	7860
tctggccgag	cagttcctga	accaggtgga	cctgaccgag	acactggaaa	gataccagca	7920
gcggtgaat	acctacgccc	tggtgtccaa	ggacctggcc	agctaccggt	cctttagcca	7980
gcagctcaag	gctcaggata	gcctcggcga	gcagcctacc	accgtgcccc	ctcccatcga	8040
cctgagcacc	ccccacgtgt	ggatgcctcc	ccagaccacc	cctcacggtt	ggaccgagag	8100
ccacaccacc	tccggcctgc	acagacccca	cttcaaccag	acctgcatcc	tgttcgacgg	8160
ccacgacctg	ctgttttagca	ccgtgacccc	ctgcctgcac	cagggcttct	acctgatcga	8220
cgagctgaga	tacgtgaaga	tcaccctgac	cgaggatttc	ttcgtggtea	ccgtgtccat	8280
cgacgacgac	acccccatgc	tgctgatctt	cggccacctg	cccagagtgc	tgttcaaggc	8340

ES 2 702 318 T3

ccctaccag cgggacaact tcctcctgcg gcagaccgag aagcacgagc tgctggtgct 8400
 ggtcaagaag gaccagctga accggcactc ctacctgaag gaccccgact tcctggacgc 8460
 cgccttggaac ttcaactacc tggacctgag cgccttgctg agaaacagct tccacagata 8520
 cgccttggaac gtgctgaagt ccggacggtg ccagatgctc gatcggcgga ccgtggagat 8580
 ggcttcgccc tatgcctcgc ccctgttcgc cgctgccaga caggaagagg ctggcgccca 8640
 ggtgtcagtg ccagagccc tggatagaca ggccgccctg ctgcagatcc aggaattcat 8700
 gatcacctgc ctgagccaga cccccctag aaccaccctg ctgctgtacc ccacagccgt 8760
 ggatctggcc aagagggccc tgtggacccc caaccagatc accgacatca caagcctcgt 8820
 gggctcgtg tacatcctga gcaagcagaa ccagcagcac ctgatcccc agtgggccc 8880
 gagacagatc gccgacttcg ccctgaagct gcacaagacc catctggcca gctttctgag 8940
 cgccttcgccc aggcaggaac tgtacctgat gggcagcctg gtccacagca tgctggtgca 9000
 taccaccgag cggcgggaga tcttcctcgt ggagacaggc ctgtgtagcc tggccgagct 9060
 gtcccacttt acccagctgc tggcccaccc tcaccacgag tacctgagcg acctgtacac 9120
 ccctgcagc agcagcggca gacgggacca cagcctggaa cggtgacca gactgttccc 9180
 cgatgccacc gtgcctgcta cagtgcctgc cgcctgtcc atcctgtcca ccatgcagcc 9240
 cagcaccctg gaaaccttcc ccgacctgtt ctgcctgccc ctggcgagga gctttagcgc 9300
 cctgaccgtg tccgagcacg tgtcctacat cgtgaccaat cagtacctga tcaagggcat 9360
 cagctacccc gtgtccacca cagtctggg ccagagcctg atcatcacc agaccgacag 9420
 ccagaccaag tgcgagctga cccggaacat gcacaccaca cacagcatca ccgtggccct 9480
 gaacatcagc ctggaaaact ggcctttctg tcagtctgcc ctgctggaat acgacgatac 9540
 ccagggcgtg atcaacatca tgtacatgca cgacagcgac gacgtgctgt tcgccctgga 9600
 ccctacaac gagtggtggtg tgtccagccc ccggacccac tacctgatgc tgctgaagaa 9660
 cggcaccgtg ctggaagtga ccgacgtggt ggtggacgcc accgacagca gactgctgat 9720
 gatgagcgtg tacgcctga gcgccatcat cggcatctac ctgctgtacc ggatgctgaa 9780
 aacctgctga taatctagag gccctataa ctctctacgg ctaacctgaa tggactacga 9840
 catagtctag tccgccaaga tgtgcagaag gcccgactgc ggcttcagct tcagccctgg 9900
 acccgtgatc ctgctgtggt gctgcctgct gctgcctatc gtgtcctctg ccgccgtgtc 9960
 tgtggccct acagccgccg agaaggtgcc agccgagtgcc ccgagctga ccagaagatg 10020
 cctgctgggc gagtggttcg agggcgaaa gtacgagagc tggctgcggc ccctggtcaa 10080
 cgtgaccggc agagatggcc ccctgagcca gctgatccgg tacagaccgg tgacccccga 10140
 ggccgccaat agcgtgctgc tggacgaggc ctctctggat accctggccc tgctgtacaa 10200
 caaccccgac cagctgagag ccctgctgac cctgctgtcc agcgacaccg cccccagatg 10260
 gatgaccgtg atgcggggct acagcgagtg tggagatggc agccctgccg tgtacacctg 10320

ES 2 702 318 T3

cgtggacgac ctgtgcagag gctacgacct gaccagactg agctacggcc ggtccatctt 10380
 cacagagcac gtgctgggct tcgagctggt gccccccagc ctgttcaacg tgggtggtggc 10440
 catccggaac gaggccacca gaaccaacag agccgtgogg ctgcctgtgt ctacagccgc 10500
 tgcacctgag ggcatacacac tgttctacg cctgtacaac gccgtgaaag agttctgcct 10560
 ccggcaccag ctggatcccc ccctgctgag acacctggac aagtactacg ccggcctgcc 10620
 cccagagctg aagcagacca gagtgaacct gcccgcccac agcagatatg gccctcaggc 10680
 cgtggacgcc agatgataac gccggcggcc cctataactc tctacggcta acctgaatgg 10740
 actacgacat agtctagtcc gcccaagatga gcccgaagga cctgaccccc ttcttgacaa 10800
 ccctgtggct gctcctgggc catagcagag tgccctagagt gggggccgag gaatgctgcg 10860
 agttcatcaa cgtgaaccac cccccgagc ggtgctacga cttcaagatg tgcaaccggt 10920
 tcaccgtggc cctgagatgc cccgacggcg aagtgtgcta cagccccgag aaaaccgccg 10980
 agatccgggg catcgtgacc acctgaccc acagcctgac ccggcaggtg gtgcacaaca 11040
 agctgaccag ctgcaactac aacccccctgt acctggaagc cgacggccgg atcagatgcg 11100
 gcaaagtgaa cgacaaggcc cagtacctgc tgggagccgc cgggaagcgtg ccctaccggt 11160
 ggatcaacct ggaatacgcac aagatcacco ggatcgtggg cctggaccag tacctggaaa 11220
 gcgtgaagaa gcacaagcgg ctggacgtgt gcagagccaa gatgggctac atgctgcagt 11280
 gataaggcgc gccaacgtta ctggccgaag ccgcttggaa taaggccggt gtgcgtttgt 11340
 ctatatgtta ttttccacca tattgccctc ttttggcaat gtgagggccc ggaaacctgg 11400
 ccctgtcttc ttgacgagca ttctagggg tctttcccct ctgcctaaag gaatgcaagg 11460
 tctgttgaat gtcgtgaagg aagcagttcc tctggaagct tcttgaagac aaacaacgtc 11520
 tgtagcgacc ctttgcaggc agcggaaacc cccacctggc gacaggtgcc tctgcggcca 11580
 aaagccacgt gtataagata cacctgcaaa ggcggcacia ccccagtgcc acgttgtgag 11640
 ttggatagtt gtggaaagag tcaaatggct ctctcaagc gtattcaaca aggggctgaa 11700
 ggatgccag aaggtacccc attgtatggg atctgatctg gggcctcggg gcacatgctt 11760
 tacatgtgtt tagtcgaggt taaaaaaacg tctagcccc ccgaaccacg gggacgtggt 11820
 tttcctttga aaaacacgat aatatgctgc ggtgctgct gagacaccac ttccactgcc 11880
 tgctgctgtg tgccgtgtgg gccaccctt gtctggccag cccttggagc acctgaccg 11940
 ccaaccagaa ccctagcccc ccttggcca agctgacct cagcaagccc cacgacgccg 12000
 ccacctteta ctgcccctt ctgtacccca gccctcccag aagccccctg cagttcagcg 12060
 gcttccagag agtgtccacc ggcctgagt gccggaacga gacactgtac ctgctgtaca 12120
 accgggaggg ccagacactg gtggagcggg gcagcacctg ggtgaaaaaa gtgatctggt 12180
 atctgagcgg ccggaaccag acctcctgc agcggatgcc cagaaccgcc agcaagccca 12240

ES 2 702 318 T3

gcgacggcaa cgtgcagatc agcgtggagg acgccaaaat ctccggagcc cacatggtgc 12300
 ccaagcagac caagctgctg agattcgtgg tcaacgacgg caccagatat cagatgtgcg 12360
 tgatgaagct ggaaagctgg gccacgtgt tccgggacta ctccgtgagc ttccaggctcc 12420
 ggctgacctt caccgaggcc aacaaccaga cctacacctt ctgcacccac cccaacctga 12480
 tcgtgtgata agtacctttg tacgcctgtt ttataceccc tccctgattt gcaacttaga 12540
 agcaacgcaa accagatcaa tagtaggtgt gacataccag tcgcatcttg atcaagcact 12600
 tctgtatccc cggaccgagt atcaatagac tgtgcacacg gttgaaggag aaaacgtccg 12660
 ttaccoggct aactacttgc agaagcctag taacgccatt gaagttgcag agtgtttcgc 12720
 tcagcactcc ccccggtgag atcaggtcga tgagtcaccg cattccccac gggcgaccgt 12780
 ggcggtggct gcgttgccgg cctgcctatg gggtaaccca taggacgctc taatacggac 12840
 atggcgtgaa gagtctattg agctagttag tagtcctccg gccctgaat gcggctaate 12900
 ctaactgccc agcacatacc cttaatccaa agggcagttg gtcgtaacgg gcaactctgc 12960
 agcggaaaccg actactttgg gtgtccgtgt ttctttttat tcttgtattg gctgcttatg 13020
 gtgacaatta aagaattggt accatatagc tattggattg gccatccagt gtcaaacaga 13080
 gctattgtat atctctttgt tggattcaca cctctcactc ttgaaacggt acacaccctc 13140
 aattacatta tactgctgaa cacgaagcgc atatgcccgt gtgcagagtg tggctgtccg 13200
 tgtgcctgtg tgccgtggtg ctgggccagt gccagagaga gacagcccag aagaacgact 13260
 actaccgggt gccccactac tgggatgcct gcagcagagc cctgcccagc cagaccgggt 13320
 acaaatacgt ggagcagctc gtggacctga ccctgaacta ccactacgac gccagccacg 13380
 gcctggacaa ctccgacgtg ctgaagcggg tcaacgtgac cgaggtgtcc ctgctgatca 13440
 gcgacttccg gcggcagaac agaagaggcg gcaccaacaa gcggaccacc ttcaacgcgg 13500
 ctggctctct gcccccctac gccagatccc tgggaattcag cgtgcggctg ttccccaact 13560
 gataacgctg catcctgcag gatacagcag caattggcaa gctgcttaca tagaactcgc 13620
 ggcgattggc atgccgcctt aaaattttta ttttattttt cttttctttt ccgaatcgga 13680
 ttttgttttt aatatttcaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaagggtcgg 13740
 catggcatct ccacctctc gcggtcggac ctgggcatcc gaaggaggac gcacgtccac 13800
 tcggatggct aaggagagc cacgtttaa cgctagagca agacgtttcc cgttgaatat 13860
 ggctcataac accccttcta ttactgttta tgtaagcaga cagttttatt gttcatgatg 13920
 atatattttt atcttgtgca atgtaacatc agagattttg agacacaacg tggttttgtt 13980
 gaataaatcg aacttttgcg gaggttgaagg atcagatcac gcatcttccc gacaacgcag 14040
 accgttccgt ggcaaagcaa aagttcaaaa tcaccaactg gtccacctac aacaaagctc 14100
 tcatcaaccg tggctccctc actttctggc tggatgatgg ggcgattcag gcctggtatg 14160
 agtcagcaac accttcttca cgaggcagac ctcagcgtca gcggagtgtg tactggctta 14220

ES 2 702 318 T3

ctatgttggc actgatgagg gtgtcagtga agtgcttcat gtggcaggag aaaaaaggct 14280
gcaccgggtgc gtcagcagaa tatgtgatac aggatatatt ccgcttcctc gctcactgac 14340
tcgctacgct cggtcgctcg actgcggcga gcggaaatgg cttacgaacg ggggggagat 14400
ttcctggaag atgccaggaa gatacttaac agggaaagtga gagggcccgcg gcaaagccgt 14460
ttttccatag gctccgcccc cctgacaagc atcacgaaat ctgacgctca aatcagtggt 14520
ggcgaaaccc gacaggacta taaagatacc aggcgtttcc cctggcggct ccctcgtgcg 14580
ctctcctggt cctgcctttc ggtttaccgg tgtcattccg ctggtatggc cgcgtttgtc 14640
tcattccacg cctgacactc agttccgggt aggcagttcg ctccaagctg gactgtatgc 14700
acgaaccccc cgttcagtcc gaccgctgcg ccttatccgg taactatcgt cttgagtcca 14760
acccggaag acatgcaaaa gcaccactgg cagcagccac tggttaattga tttagaggag 14820
ttagtcttga agtcatgocg cggttaaggc taaactgaaa ggacaagttt tggtgactgc 14880
gctcctccaa gccagttacc tcggttcaaa gagttggtag ctacagaaac cttcgaaaaa 14940
ccgccctgca aggcggtttt ttcgttttca gagcaagaga ttacgcgcag accaaaacga 15000
tctcaagaag atcatcttat taaggggtct gacgctcagt ggaacgaaaa ctcacgttaa 15060
gggattttgg tcatgagatt atcaaaaagg atcttcacct agatcctttt aaattaaana 15120
tgaagtttta aatcaatcta aagtatatat gagtaactt ggtctgacag ttattagaaa 15180
aattcatcca gcagacgata aaacgcaata cgctggctat ccggtgccgc aatgccatac 15240
agcaccagaa aacgatccgc ccattcgccg cccagttctt ccgcaatata acgggtggcc 15300
agcgcaatat cctgataacg atccgccag cccagacggc cgcaatcaat aaagccgcta 15360
aaaoggccat tttccaccat aatgttcggc aggcacgcat caccatgggt caccaccaga 15420
tcttcgccat ccggcatgct cgctttcaga cgcgcaaaca gctctgccgg tgccaggccc 15480
tgatgttctt catccagatc atcctgatcc accaggcccg cttccatacgg ggtacgcgca 15540
cgttcaatac gatgtttcgc ctgatgatca aacggacagg tcgccgggtc cagggtatgc 15600
agacgacgca tggcatccgc cataatgctc actttttctg ccggcgccag atggctagac 15660
agcagatcct gaccggcac ttcgcccagc agcagccaat cacggcccgc ttcggtcacc 15720
acatccagca ccgccgcaca cggaacaccg gtggtggcca gccagctcag acgcgccgct 15780
tcatcctgca gctcgttcag cgcaccgctc agatcggttt tcacaaaacag caccggacga 15840
ccctgocgoc tcagacgaaa caccgcocga tcagagcagc caatggtctg ctgcgcccaa 15900
tcatagccaa acagacgttc caccacgct gccgggttac ccgcatgcag gccatcctgt 15960
tcaatcatac tcttcctttt tcaatattat tgaagcattt atcagggtta ttgtctcatg 16020
agcggataca tatttgaatg tatttagaaa aataaanaaa taggggttcc gcgcacattt 16080
ccccgaaaag tgccacctaa attgtaagcg ttaatatttt gttaaaattc gcgttaaatt 16140

ES 2 702 318 T3

tttgttaaat cagctcattt ttttaaccaat aggcocgaaat cggcaaaaatc cottataaat 16200
 caaaagaata gaccgagata gggttgagtg gccgctacag ggcgctccca ttccgcatc 16260
 aggctgcgca actgttggga agggcgtttc ggtgcggggc tcttcgctat tacgccagct 16320
 ggcgaaaggg ggatgtgctg caagggcatt aagttgggta acgccagggt tttcccagtc 16380
 acacgcgtaa tacgactcac tatag 16405

<210> 6
 <211> 13102
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> Fuente
 <223> /Nota="Descripción de Secuencia artificial: Polipéptido sintético"
 <400> 6

ataggcggcg catgagagaa gccagacca attacctacc caaaatggag aaagttcacg 60
 ttgacatcga ggaagacagc ccattcctca gagctttgca gccgagcttc ccgcagtttg 120
 aggtagaagc caagcaggtc actgataatg accatgctaa tgccagagcg ttttcgcatc 180
 tggcttcaaa actgatcgaa acggagggtg acccatccga cacgatcctt gacattggaa 240
 gtgcgccccg ccgcagaatg tattctaagc acaagtatca ttgtatctgt ccgatgagat 300
 gtgcggaaga tccggacaga ttgtataagt atgcaactaa gctgaagaaa aactgtaagg 360
 aaataactga taaggaattg gacaagaaaa tgaaggagct cgcgcgcgtc atgagcagcc 420
 ctgacctgga aactgagact atgtgcctcc acgacgacga gtcgtgtcgc tacgaagggc 480
 aagtcgctgt ttaccaggat gtatacgcgg ttgacggacc gacaagtctc taccaccaag 540
 ccaataaggg agttagagtc gcctactgga taggctttga caccaccctt tttatgttta 600
 agaacttggc tggagcatat ccatcact ctaccaactg ggccgacgaa accgtgttaa 660
 cggctcgtaa cataggccta tgcagctctg acgttatgga gccgtcacgt agagggatgt 720
 ccattcctag aaagaagtat ttgaaacct ccaacaatgt tctattctct gttggctcga 780
 ccatctacca cgagaagagg gacttactga ggagctggca cctgccgtct gtatttact 840
 tacgtggcaa gcaaaattac acatgtcggg gtgagactat agttagttgc gacgggtacg 900
 tcgttaaaag aatagctatc agtccaggcc tgtatgggaa gccttcaggc tatgctgcta 960
 cgatgcaccg cgagggattc ttgtgctgca aagtgcagca cacattgaac ggggagaggg 1020
 tctcttttcc cgtgtgcaag tatgtgccag ctacattgtg tgaccaaatg actggcatac 1080
 tggcaacaga tgtcagtgcc gacgacgcgc aaaaactgct ggttgggctc aaccagcgta 1140
 tagtctgcaa cggtcgcacc cagagaaaca ccaataccat gaaaaattac cttttgcccg 1200
 tagtggccca ggcatttctg aggtgggcaa aggaatataa ggaagatcaa gaagatgaaa 1260
 ggccactagg actacgagat agacagttag tcatgggggtg ttgttgggct tttagaaggc 1320

5

10

ES 2 702 318 T3

acaagataac atctatztat aagcgcccgg atacccaaac catcatcaaa gtgaacagcg 1380
 atttccactc attcgtgctg cccaggatag gcagtaaacac attggagatc gggctgagaa 1440
 caagaatcag gaaaatgtta gaggagcaca aggagccgtc acctctcatt accgccgagg 1500
 acgtacaaga agctaagtgc gcagccgatg aggctaagga ggtgcgtgaa gccgaggagt 1560
 tgcgcgcagc tctaccacct ttggcagctg atgttgagga gccactctg gaagccgatg 1620
 tcgacttgat gttacaagag gctggggccg gctcagtgggacacacctcg ggcttgataa 1680
 aggttaccag ctacgatggc gaggacaaga tcggctctta cgctgtgctt tctccgcagg 1740
 ctgtactcaa gagtgaaaaa ttatcttgca tccaccctct cgctgaacaa gtcatagtga 1800
 taacacactc tggccgaaaa gggcgttatg ccgtggaacc ataccatggt aaagtagtgg 1860
 tgccagaggg acatgcaata cccgtccagg actttcaagc totgagtga agtgccacca 1920
 ttgtgtacaa cgaacgtgag ttcgtaacaa ggtacctgca ccatattgcc acacatggag 1980
 gagcgtgaa cactgatgaa gaatattaca aaactgtcaa gccagcgag cacgacggcg 2040
 aatacctgta cgacatcgac aggaacagt gcgtcaagaa agaactagtc actgggctag 2100
 ggctcacagg cgagctggtg gatcctccct tccatgaatt cgcctacgag agtctgagaa 2160
 cacgaccagc cgctecttac caagtaccaa ccataggggt gtatggcgtg ccaggatcag 2220
 gcaagtctgg catcattaaa agcgcagtca ccaaaaaaga tctagtgggtg agcgccaaga 2280
 aagaaaactg tgcagaaatt ataaggagc tcaagaaat gaaagggtg gacgtcaatg 2340
 ccagaactgt ggactcagtg ctcttgaatg gatgcaacaa ccccgtagag acctgtata 2400
 ttgacgaagc ttttgcttgt catgcaggtg ctctcagagc gctcatagcc attataagac 2460
 ctaaaaaggc agtgetctgc ggggatccca aacagtgcgg tttttttaac atgatgtgcc 2520
 tgaaagtgca ttttaaccac gagatttgca cacaagtctt ccacaaaagc atctctcgcc 2580
 gttgcactaa atctgtgact tcggctcgtc caaccttggt ttacgacaaa aaaatgagaa 2640
 cgacgaatcc gaaagagact aagattgtga ttgacactac cggcagtacc aaacctaagc 2700
 aggacgatct cattotcact tgtttcagag ggtgggtgaa gcagttgcaa atagattaca 2760
 aaggcaacga aataatgacg gcagctgcct ctcaagggtg gaccctgaaa ggtgtgtatg 2820
 ccgttcggta caaggtgaat gaaaatcctc tgtacgcacc cacctcagaa catgtgaacg 2880
 tcctactgac ccgcacggag gaccgcatcg tgtggaaaac actagccggc gaccatgga 2940
 taaaaacact gactgccaaag taccctggga atttcactgc cacgatagag gagtggcaag 3000
 cagagcatga tgccatcatg aggacatct tggagagacc ggaccctacc gacgtcttcc 3060
 agaataaggc aaacgtgtgt tgggccaagc ctttagtgcc ggtgctgaag accgctggca 3120
 tagacatgac cactgaacaa tggaaactg tggattatct tgaaacggac aaagctcact 3180
 cagcagagat agtattgaac caactatgcg tgaggttctt tggactcgat ctggactccg 3240

ES 2 702 318 T3

gtctattttc tgcaccact gttccgttat ccattaggaa taatcactgg gataactccc 3300
 cgtcgcctaa catgtacggg ctgaataaag aagtggtecg tcagctctct cgcaggtacc 3360
 cacaactgcc tcgggcagtt gccactggaa gagtctatga catgaacact ggtacactgc 3420
 gcaattatga tccgcgcata aacctagtag ctgtaaacag aagactgcct catgctttag 3480
 tcctccacca taatgaacac ccacagagtg acttttcttc attcgtcagc aaattgaagg 3540
 gcagaactgt cctggtggtc ggggaaaagt tgtccgtccc aggcaaatg gttgactggt 3600
 tgtcagaccg gcctgaggct accttcagag ctcggtgga tttaggcatc ccaggtgatg 3660
 tgcccaaata tgacataata tttgttaatg tgaggacccc atataaatac catcactatc 3720
 agcagtgtga agaccatgcc attaagctta gcatgttgac caagaaagct tgtctgcac 3780
 tgaatcccgg cggaaacctgt gtcagcatag gttatggtta cgtgacagg gccagcga 3840
 gcatcattgg tgctatagcg cggcagttca agttttccc ggtatgcaaa ccgaaatcct 3900
 cacttgaaga gacggaagtt ctgtttgtat tcattgggta cgtcgcgaag gcccgtagc 3960
 acaatcctta caagctttca tcaacctga ccaacattta tacaggttcc agactccacg 4020
 aagccggatg tgcaccctca tatcatgtgg tgccgagggga tattgccacg gccaccgaag 4080
 gagtgattat aatgctgct aacagcaaa gacaacctgg cggaggggtg tgcggagcgc 4140
 tgtataagaa attcccggaa agcttcgatt tacagccgat cgaagtagga aaagcgcgac 4200
 tggtaaaagg tgcagctaaa catatcattc atgocgtagg accaaaacttc acaaaagttt 4260
 cggaggttga aggtgacaaa cagttggcag aggcttatga gtccatogct aagattgtca 4320
 acgataacaa ttacaagtca gtagcgattc cactgttgte caccggcatc tttccggga 4380
 acaaagatog actaacccaa tcattgaacc atttgctgac agctttagac accactgatg 4440
 cagatgtagc catatactgc agggacaaga aatgggaaat gactctcaag gaagcagtgg 4500
 ctaggagaga agcagtggag gagatagca tatccgacga ctcttcagtg acagaacctg 4560
 atgcagagct ggtgaggggtg catccgaaga gttctttggc tggaaaggaag ggctacagca 4620
 caagcgatgg caaaactttc tcatatttg aagggaccaa gtttcaccag gcggccaagg 4680
 atatagcaga aattaatgcc atgtggccc ttgcaacgga ggccaatgag caggtatgca 4740
 tgtatatcct cggagaaagc atgagcagta ttaggtcgaa atgccccgtc gaagagtccg 4800
 aagcctccac accacctagc acgctgcctt gcttgtgcat ccatgccatg actccagaaa 4860
 gagtacagcg cctaaaagcc tcacgtccag aacaaattac tgtgtgctca tcctttccat 4920
 tgccgaagta tagaatcact ggtgtgcaga agatccaatg ctcccagcct atattgttct 4980
 caccgaaagt gcctgcgtat attcatccaa ggaagtatct cgtggaaaca ccaccgtag 5040
 acgagactcc ggagccatcg gcagagaacc aatccacaga ggggacacct gaacaaccac 5100
 cacttataac cgaggatgag accaggacta gaacgcctga gccgatcacc atcgaagagg 5160
 aagaagagga tagcataagt ttgctgtcag atggcccgc ccaccaggtg ctgcaagtgc 5220

ES 2 702 318 T3

aggcagacat tcacgggccg ccctctgtat ctagctcatt ctggccatt cctcatgcat 5280
 ccgactttga tgtggacagt ttatccatac ttgacaacct ggagggagct agcgtgacca 5340
 gcggggcaac gtcagccgag actaactctt acttcgcaaa gagtatggag tttctggcgc 5400
 gaccgggtgcc tgcgcctcga acagtattca ggaacctcc acatcccgt cgcgcacaaa 5460
 gaacaccgtc acttgcaccc agcagggcct gctcgagaac cagcctagtt tccaccccgc 5520
 caggcgtgaa taggggtgat actagagagg agctcgaggc gcttaccgct tcacgcactc 5580
 ctagcaggtc ggtctcgaga accagcctgg tctccaacct gccaggcgta aatagggtga 5640
 ttacaagaga ggagtttgag gcgttcgtag cacaacaaca atgacggttt gatgcgggtg 5700
 catacatctt ttctccgac accggtcaag ggcatttaca acaaaaatca gtaaggcaaa 5760
 cggtgctatc cgaagtgggtg ttggagagga ccgaattgga gatttcgtat gccccgcgc 5820
 tcgaccaaga aaaagaagaa ttactacgca agaaattaca gttaaatccc acacctgcta 5880
 acagaagcag ataccagtcc aggaaggtgg agaacatgaa agccataaca gctagaagta 5940
 ttctgcaagg cctagggcat tatttgaagg cagaaggaaa agtggagtgc taccgaacct 6000
 tgcacctgt tcctttgtat tcatctagtg tgaacctgct cttttcaagc cccaaggtcg 6060
 cagtggaagc ctgtaacgcc atggtgaaag agaactttcc gactgtggct tcttactgta 6120
 ttattccaga gtacgatgcc tatttgaca tggttgacgg agcttcatgc tgcttagaca 6180
 ctgccagttt ttgccctgca aagctgcgca gctttccaaa gaaacactcc tatttggaac 6240
 ccacaatacg atcggcagtg ccttcagcga tccagaacac gctccagaac gtcctggcag 6300
 ctgccacaaa aagaaattgc aatgtcacgc aaatgagaga attgcccgtt ttggattcgg 6360
 cggcctttaa tgtggaatgc ttcaagaaat atgcgtgtaa taatgaatat tgggaaacgt 6420
 ttaaagaaaa ccccatcagg cttactgaag aaaacgtggt aaattacatt accaaattaa 6480
 aaggacaaa agctgctgct ctttttgca agacacataa tttgaatatg ttgcaggaca 6540
 taccaatgga caggtttgta atggacttaa agagagacgt gaaagtgact ccaggaacaa 6600
 aacatactga agaacggccc aaggtacagg tgatccaggc tgccgatccg ctagcaacag 6660
 cgtatctgtg cggaatccac cgagagctgg ttaggagatt aatgcggtc ctgcttccga 6720
 acattcatac actgtttgat atgtcgctg aagactttga cgctattata gccgagcact 6780
 tccagcctgg ggattgtgtt ctggaaactg acatcgctgc gtttgataaa agtgaggacg 6840
 acgccatggc tctgaccgct ttaatgattc tggaaactt aggtgtggac gcagagctgt 6900
 tgacgctgat tgaggcggct ttccgcgaaa tttcatcaat acatttccc actaaaacta 6960
 aatttaaatt cggagccatg atgaaatctg gaatgttctt cacactgttt gtgaacacag 7020
 tcattaacat tgtaatcgca agcagagtgt tgagagaacg gctaaccgga tcaccatgtg 7080
 cagcattcat tggagatgac aatatcgtga aaggagtcaa atcggacaaa ttaatggcag 7140

ES 2 702 318 T3

acaggtgcgc cacctggttg aatatggaag tcaagattat agatgctgtg gtgggcgaga 7200
 aagcgcccta tttctgtgga gggtttattt tgtgtgactc cgtgaccggc acagcgtgcc 7260
 gtgtggcaga cccctaaaa aggctgttta agcttggcaa acctctggca gcagacgatg 7320
 aacatgatga tgacaggaga agggcattgc atgaagagtc aacacgctgg aaccgagtgg 7380
 gtattccttc agagctgtgc aaggcagtag aatcaaggta tgaaaccgta ggaacttcca 7440
 tcatagttat ggccatgact actctagcta gcagtgttaa atcattcagc tacctgagag 7500
 gggcccdtat aactctctac ggctaacctg aatggactac gacatagtct agtccgcca 7560
 gatgaggcct ggccctgccct cctacctgat catcctggcc gtgtgcctgt tcagccacct 7620
 gctgtccagc agatacggcg ccgaggccgt gaggcagccc ctggacaagg ctttccacct 7680
 gctgctgaac acctacggca gaccatccg gtttctgagg gagaacacca cccagtgcac 7740
 ctacaacagc agcctgcgga acagcaccgt cgtgagagag aacgccatca gcttcaactt 7800
 tttccagagc tacaaccagt actacgtgtt ccacatgccc agatgcctgt ttgccggccc 7860
 tctggccgag cagttcctga accaggtgga cctgaccgag aactggaaa gataccagca 7920
 gcggctgaat acctacgccc tgggtgtccaa ggacctggcc agctaccggt cctttagcca 7980
 gcagctcaag gctcaggata gcctcggcga gcagcctacc accgtgcccc ctcccatcga 8040
 cctgagcadc cccacagtgt ggatgcctcc ccagaccacc cctcacggct ggaccgagag 8100
 ccacaccacc tccggcctgc acagacccca cttcaaccag acctgcctcc tgttcgacgg 8160
 ccacgacctg ctgtttagca ccgtgacccc ctgcctgcac cagggtctct acctgatcga 8220
 cgagctgaga tacgtgaaga tcaccctgac cgaggatttc ttcgtggtca ccgtgtccat 8280
 cgacgacgac acccccatgc tgctgatctt cggccacctg cccagagtgc tgttcaaggc 8340
 cccctaccag cgggacaact tcctcctgcg gcagaccgag aagcacgagc tgctggtgct 8400
 ggtcaagaag gaccagctga accggcactc ctacctgaag gaccccgact tcctggacgc 8460
 cggcctggac ttcaactacc tggacctgag cggcctgctg agaaacagct tccacagata 8520
 cggcctggac gtgctgaagt ccggacgggt ccagatgctc gatcggcggga ccgtggagat 8580
 ggccttcgcc tatgccctcg cctgttcgca cgctgccaga caggaagagg ctggcgccca 8640
 ggtgtcagtg cccagagccc tggatagaca ggccgcccctg ctgcagatcc aggaattcat 8700
 gatcacctgc ctgagccaga cccccctag aaccacctg ctgctgtacc ccacagccgt 8760
 ggatctggcc aagagggccc tgtggacccc caaccagatc accgacatca caagcctcgt 8820
 gcggctcgtg tacatcctga gcaagcagaa ccagcagcac ctgatcccc agtgggcctt 8880
 gagacagatc gccgacttcg cctgaagct gcacaagacc catctggcca gctttctgag 8940
 cgccttcgcc aggcaggaac tgtacctgat gggcagcctg gtccacagca tgctggtgca 9000
 taccaccgag cggcgggaga tcttcatcgt ggagacaggc ctgtgtagcc tggccgagct 9060
 gtcccacttt acccagctgc tggcccacc tcaccaagag tacctgagcg acctgtacac 9120

ES 2 702 318 T3

cccctgcagc agcagcggca gacgggacca cagcctggaa cggetgacca gactgttccc 9180
 cgatgccacc gtgcctgcta cagtgcctgc cgcctgtcc atcctgtcca ccatgcagcc 9240
 cagcaccctg gaaaccttcc ccgacctgtt ctgcctgccc ctgggcgaga gctttagcgc 9300
 cctgaccgtg tccgagcaag tgtcctacat cgtgaccaat cagtacctga tcaagggcat 9360
 cagctacccc gtgtccacca cagtctgtgg ccagagcctg atcatcacc agaccgacag 9420
 ccagaccaag tgcgagctga cccggaacat gcacaccaca cacagcatca ccgtggccct 9480
 gaacatcagc ctggaaaact gcgctttctg tcagtctgcc ctgctggaat acgacgatac 9540
 ccagggcgtg atcaacatca tgtacatgca cgacagcgac gacgtgctgt tgcacctgga 9600
 cccctacaac gaggtggtgg tgtccagccc ccggaccac tacctgatgc tgctgaagaa 9660
 cggcaccgtg ctggaagtga ccgacgtggt ggtggacgcc accgactgat aatctagagg 9720
 cccctataac tctctacggc taacctgaat ggactacgac atagtctagt ccgccaagat 9780
 gtgcagaagg cccgactgcg gcttcagctt cagccctgga cccgtgatcc tgctgtggtg 9840
 ctgcctgctg ctgcctatcg tgtcctctgc cgcctgtct gtggccccta cagccgccga 9900
 gaaggtgcca gccgagtgcc ccgagctgac cagaagatgc ctgctgggcg aggtgttcga 9960
 gggcgacaag tacgagagct ggctgcggcc cctggtcaac gtgaccggca gagatggccc 10020
 cctgagccag ctgatccggt acagaccctg gacccccgag gccgccaata gcgtgctgct 10080
 ggacgaggcc ttcttgata ccctggccct gctgtacaac aacccccgacc agctgagagc 10140
 cctgctgacc ctgctgtcca gcgacaccgc cccagatgg atgaccgtga tgcggggcta 10200
 cagegagtgt ggagatggca gccctgccgt gtacacctgc gtggacgacc tgtgcagagg 10260
 ctacgacctg accagactga gctacggccg gtccatcttc acagagcacg tgctgggctt 10320
 cgagctggtg cccccagcc tgttcaacgt ggtggtggcc atccggaacg aggccaccag 10380
 aaccaacaga gccgtgcggc tgctgtgtc tacagccgct gcacctgagg gcatcacact 10440
 gttctacggc ctgtacaacg ccgtgaaaga gttctgcctc cggcaccagc tggatcccc 10500
 cctgctgaga cacctggaca agtactacgc cggcctgccc ccagagctga agcagaccag 10560
 agtgaacctg cccgccaca gcagatatgg ccctcaggcc gtggacgcca gatgataagc 10620
 ggccgcatac agcagcaatt ggcaagctgc ttacatagaa ctgcggcga ttggcatgcc 10680
 gccttaaat ttttatttta ttttctttt ctttccgaa tcggattttg ttttaatat 10740
 ttcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaagg gtccgcatgg catctccacc 10800
 tcctcgcggt ccgacctggg catccgaagg aggacgcacg tccactcgga tggctaaggg 10860
 agagccacgt ttaaacacgt gatctctggc ctcatgggcc ttctttcac tgcccgttt 10920
 ccagtcggga aacctgtcgt gccagctgca ttaacatggt catagctgtt tccttgogta 10980
 ttgggcgctc tccgcttct cgtcactga ctgcctgccc tcggtcgttc gggtaaagcc 11040

ES 2 702 318 T3

tggggtgcct aatgagcaaa aggccagcaa aaggccagga accgtaaaaa ggccgcgctg 11100
 ctggcgtttt tccatagget ccgccccctt gacgagcatc acaaaaatcg acgctcaagt 11160
 cagaggtggc gaaaccocgac aggactataa agataccagg cgtttcccc tggaaactcc 11220
 ctogtgcgct ctctgttcc gaccctgccg cttaccggat acctgtccgc cttctccct 11280
 tcgggaagcg tggcgctttc tcatagctca cgctgtaggt atctcagttc ggtgtaggtc 11340
 gttcgctcca agctgggctg tgtgcacgaa cccccgctc agcccgaccg ctgcgcctta 11400
 tccggttaact atcgtcttga gtccaaccog gtaagacacg acttatcgcc actggcagca 11460
 gccactggta acaggattag cagagcagag tatgtaggag gtgctacaga gttcttgaag 11520
 tgggtggccta actacggcta cactagaaga acagtatttg gtatctgcgc tctgtggaag 11580
 ccagttaoct tcggaaaaag agttggtagc tottgatccg gcaaaaaaac caccgctggt 11640
 agcgggtggt tttttgtttg caagcagcag attacgcgca gaaaaaaagg atctcaagaa 11700
 gatcctttga tcttttctac ggggtctgac gctcagtgga acgaaaactc acgtaaggg 11760
 attttggtca tgagattatc aaaaaggatc ttcacctaga tccttttaaa ttaaaaatga 11820
 agttttaaat caatctaaag tatatatgag taaacttggc ctgacagtta ttagaaaaat 11880
 tcatccagca gacgataaaa cgcaatacgc tggctatccg gtgccgcaat gccatacagc 11940
 accagaaaac gatccgcca ttccgccc agttcttccg caatatcacg ggtggccagc 12000
 gcaatatcct gataacgatc cgccacgccc agacggccgc aatcaataaa gccgctaaaa 12060
 cggccatttt ccaccataat gttcggcagc cacgcatcac catgggtcac caccagatct 12120
 tcgccatccg gcatgctcgc tttcagacgc gcaaacagct ctgccggtgc caggccctga 12180
 tgttcttcat ccagatcatc ctgatccacc aggcccgctt ccatacgggt acgcgcacgt 12240
 tcaatacgat gtttcgcctg atgatcaaac ggacaggtcg ccgggtccag ggtatgcaga 12300
 cgacgatgg catccgcca atgctcact tttctgcgc gcgccagatg gctagacagc 12360
 agatcctgac ccggcacttc gcccagcagc agccaatcac ggcccgcttc ggtcaccaca 12420
 tcagcaccg ccgcacacgg aacaccggtg gtggccagcc agctcagacg cgcgcgttca 12480
 tcctgcagct cgttcagcgc accgctcaga tcggttttca caaacagcac cggacgaccc 12540
 tgcgcgctca gacgaaacac cgccgcatca gagcagccaa tggctgctg cgcaccaatca 12600
 tagccaaaca gacgttccac ccacgctgcc gggctaccg catgcaggcc atcctgttca 12660
 atcatactct tcctttttca atattattga agcatttate agggttattg tctcatgagc 12720
 ggatacatat ttgaatgtat ttagaaaaat aaacaaatag gggttccgcg cacatttccc 12780
 cgaaaagtgc cacctaaatt gtaagcgtta atattttggt aaaattccg ttaaattttt 12840
 gttaaatcag ctcatTTTTT aaccaatagg ccgaaatcgg caaaatccct tataaatcaa 12900
 aagaatagac cgagataggg ttgagtggcc gctacagggc gctccattc gccattcagg 12960
 ctgcgcaact gttgggaagg gcgtttcggt gcgggcctct tcgctattac gccagctggc 13020

ES 2 702 318 T3

gaaaggggga tgtgctgcaa ggcgattaag ttgggtaacg ccagggtttt cccagtcaca 13080
 cgcgtaatac gactcactat ag 13102

<210> 7
 <211> 13087
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> Fuente
 <223> /Nota="Descripción de Secuencia artificial: Polipéptido sintético"
 <400> 7

ataggcggcg catgagagaa gcccagacca attacctacc caaaatggag aaagttcacg 60
 ttgacatcga ggaagacagc ccattcctca gagctttgca gcgagcttc cgcagtttg 120
 aggtagaagc caagcaggtc actgataatg accatgctaa tgccagagcg ttttcgcatc 180
 tggcttcaaa actgatcgaa acggaggtgg acccatccga cacgatcctt gacattggaa 240
 gtgcgcccgc cgcgagaatg tattctaagc acaagtatca ttgtatctgt ccgatgagat 300
 gtgcggaaga tccggacaga ttgtataagt atgcaactaa gctgaagaaa aactgtaagg 360
 aaataactga taaggaattg gacaagaaaa tgaaggagct cgcgcgcgtc atgagcgcacc 420
 ctgacctgga aactgagact atgtgcctcc acgacgcagc gtcgtgtcgc tacgaagggc 480
 aagtcgctgt ttaccaggat gtatacgcgg ttgacggacc gacaagtctc tatcaccaag 540
 ccaataaggg agttagagtc gcctactgga taggctttga caccaccctt tttatgttta 600
 agaacttggc tggagcatat ccatcact ctaccaactg ggccgacgaa accgtgttaa 660
 cggctcgtaa cataggccta tgcagctctg acgttatgga gcggtcacgt agagggatgt 720
 ccattcttag aaagaagtat ttgaaacat ccaacaatgt tctattctct gttggctcga 780
 ccatctacca cgagaagagg gacttactga ggagctggca cctgccgtct gtatttctact 840
 tacgtggcaa gcaaaattac acatgtcggg gtgagactat agttagttgc gacgggtacg 900
 tcgttaaaag aatagctatc agtccaggcc tgtatgggaa gccttcagge tatgctgcta 960
 cgatgcaccg cgagggattc ttgtgctgca aagtgcagca cacattgaac ggggagaggg 1020
 tctcttttcc cgtgtgcacg tatgtgccag ctacattgtg tgaccaaagc actggcatac 1080
 tggcaacaga tgtcagtgcg gacgacgcgc aaaaactgct ggttgggctc aaccagcgta 1140
 tagtcgtcaa cggcgcacc cagagaaaca ccaataccat gaaaaattac cttttgcccg 1200
 tagtggccca ggcatttget aggtgggcaa aggaatataa ggaagatcaa gaagatgaaa 1260
 ggccactagg actacgagat agacagttag tcatgggggtg ttggtgggct tttagaaggc 1320
 acaagataac atctatttat aagcgcgccg atacccaaac catcatcaaa gtgaacagcg 1380
 atttcactc attcgtgctg cccaggatag gcagtaaacac attggagatc gggctgagaa 1440

10

ES 2 702 318 T3

caagaatcag gaaaatgtta gaggagcaca aggagccgtc acctctcatt accgccgagg 1500
 acgtacaaga agctaagtgc gcagccgatg aggctaagga ggtgCGtgaa gccgaggagt 1560
 tgcgcgcagc tctaccacct ttggcagctg atgttgagga gccactctg gaagccgatg 1620
 tCGacttgat gttacaagag gctggggccg gctcagtgga gacacctcgt ggcttgataa 1680
 aggttaccag ctacgatggc gaggacaaga tCGgtcttta cGctgtgctt tctccgCagg 1740
 ctgtactcaa gagtgaaaaa ttatcttgca tccacctctc cGctgaacaa gtcatagtga 1800
 taacacactc tggccgaaaa gggcgttatg cCgtggaacc ataccatggt aaagtagtgg 1860
 tgccagaggg acatgcaata cCgtccagg actttcaagc tctgagtgaa agtgccacca 1920
 ttgtgtacaa cgaacgtgag ttCGtaaaca ggtacctgca ccatattgcc acacatggag 1980
 gagcGctgaa cactgatgaa gaatattaca aaactgtcaa gccCagcGag cacgacggcg 2040
 aatacctgta cGacatcGac aggaaacagt cGgtcaagaa agaactagtc actgggctag 2100
 ggctcacagg cGagctggtg gatcctcctt tccatgaatt cGcctacgag agtctgagaa 2160
 cagcaccagc cGctccttac caagtaccaa ccataggggt gtatggcgtg ccaggatcag 2220
 gcaagtctgg catcattaaa agcGcagtca ccaaaaaaga tctagtggtg agcGccaaga 2280
 aagaaaactg tgcagaaatt ataagggacg tcaagaaat gaaagggctg gacgtcaatg 2340
 ccagaactgt ggactcagtg ctcttgaatg gatgcaaaaa ccccgtagag accctgtata 2400
 ttgacgaagc ttttgcttgt catgcaggta ctctcagagc gctcatagcc attataagac 2460
 ctaaaaaggc agtGctctgc ggggatccca aacagtGcgg tttttttaac atgatgtgcc 2520
 tgaaagtGca ttttaaccac gagatttgca cacaagtctt ccacaaaagc atctctcGcc 2580
 gttGcactaa atctgtgact tCGgtcgtct caacctgtt ttacgacaaa aaaatgagaa 2640
 cGacgaatcc gaaagagact aagattgtga ttgacactac cggcagtacc aaacctaagc 2700
 aggacgatct cattctcact tGtttcagag ggtgggtgaa gCagttgcaa atagattaca 2760
 aagGcaacga aataatgacg gCagctGcct ctcaagggct gaccCGtaaa ggtgtgtatg 2820
 cCgttcGgta caaggtgaat gaaaatcctc tGtacgcacc cacctcagaa catgtgaacg 2880
 tcctactgac cGcGcGgag gaccGcatcG tGtgGaaaac actagccGgc gaccCcatgga 2940
 taaaaacact gactGccaag taccctggga atttCactgc cagcatagag gagtggcaag 3000
 cagagcatga tGccatcatg aggcacatct tGgagagacc ggaccctacc gacgtcttcc 3060
 agaataaggc aaacgtgtgt tgggccaagg ctttagtGcc ggtGctgaag accGctggca 3120
 tagacatgac cactgaacaa tGgaacactg tGgattattt tGaaacGgac aaagctcact 3180
 cagcagagat agtattgaac caactatGcg tGaggttctt tGgactcGat ctggactccg 3240
 gtctattttc tGcaccCact gttcCGttat ccattagGaa taatcactgg gataactccc 3300
 cGtcGcctaa catgtacggg ctgaataaag aagtggTccg tCagctctct cGcaggtacc 3360
 cacaactGcc tCGggcagtt gccactgGaa gagtctatga catgaacact ggtacactGc 3420

ES 2 702 318 T3

gcaattatga tccgcgcata aacctagtac ctgtaaacag aagactgcct catgctttag 3480
tcctccacca taatgaacac ccacagagtg actttttcttc attcgtcagc aaattgaagg 3540
gcagaactgt cctggtggtc ggggaaaagt tgtccgtccc aggcaaatg gttgactggt 3600
tgtcagaccg gcctgaggct accttcagag ctcggtgga tttaggcatc ccaggtgatg 3660
tgcccaaata tgacataata tttgttaatg tgaggacccc atataaatac catcactatc 3720
agcagtgatg agaccatgcc attaagctta gcattgtgac caagaaagct tgtctgcac 3780
tgaatcccg cggaaacctgt gtcagcatag gttatggta cgtgacagg gccagcga 3840
gcatcattgg tgctatagcg cggcagttca agttttcccg ggtatgcaa cggaaatcct 3900
cacttgaaga gacggaagtt ctgtttgtat tcattgggta cgatcgcaag gccctacgc 3960
acaatcctta caagctttca tcaacctga ccaacattta tacaggttcc agactccacg 4020
aagccgatg tgcaccctca tatcatgtgg tgcgagggga tattgccacg gccaccgaag 4080
gagtgattat aaatgctgct aacagcaaag gacaacctgg cggaggggtg tgcggagcgc 4140
tgtataagaa attcccggaa agcttcgatt tacagccgat cgaagtagga aaagcgcgac 4200
tggtaaagg tgcagctaaa catatcattc atgccgtagg accaaacttc aacaaagttt 4260
cggaggttga aggtgacaaa cagttggcag aggcttatga gtccatcgt aagattgtca 4320
acgataacaa ttacaagtca gtagcgattc cactgttgtc caccggcatc ttttccggga 4380
acaaagatcg actaaccctaa tcattgaacc atttgctgac agctttagac accactgatg 4440
cagatgtagc catatactgc agggacaaga aatgggaaat gactctcaag gaagcagtg 4500
ctaggagaga agcagtgagg gagatatgca tatccgacga ctcttcagt acagaacctg 4560
atgcagagct ggtgaggggtg catccgaaga gttctttggc tggaaggaag ggctacagca 4620
caagcagatg caaaactttc tcatatttg aagggaccaa gtttcaccag gcggccaagg 4680
atatagcaga aattaatgcc atgtggccc ttgcaacgga ggccaatgag caggtatgca 4740
tgtatatcct cggagaaagc atgagcagta ttaggtcgaa atgccccgtc gaagagtcgg 4800
aagcctcac accacctagc acgctgcctt gcttgtgcat ccatgccatg actccagaaa 4860
gagtacagcg cctaaaagcc tcacgtccag aacaaattac tgtgtgetca tcctttccat 4920
tgccgaagta tagaatcact ggtgtgcaga agatccaatg ctcccagcct atattgttct 4980
caccgaaagt gcctgcgtat attcatcaa ggaagtatct cgtggaaca ccaccgtag 5040
acgagactcc ggagccatcg gcagagaacc aatccacaga ggggacacct gaacaaccac 5100
cactataaac cgaggatgag accaggacta gaacgcctga gccgatcatc atcgaagagg 5160
aagaagagga tagcataagt ttgctgtcag atggcccagc ccaccaggtg ctgcaagtgc 5220
aggcagacat tcacgggccc ccctctgtat ctagctcatc ctggtccatt cctcatgcat 5280
ccgactttga tgtggacagt ttatccatac ttgacacct ggaggagct agcgtgacca 5340

ES 2 702 318 T3

gcggggcaac gtcagccgag actaactctt acttcgcaaa gagtatggag tttctggcgc 5400
 gaccggtgcc tgcgcctcga acagtattca ggaaccctcc acatcccgtc ccgcgcaaaa 5460
 gaacaccgtc acttgcaccc agcagggcct gctcgagaac cagcctagtt tccaccccgc 5520
 caggcgtgaa tagggtgatc actagagagg agctcgagggc gcttaccocg tcacgcactc 5580
 ctagcaggtc ggtctcga accagcctgg tctccaaccc gccaggcgta aatagggtga 5640
 ttacaagaga ggagtttgag gcgttcgtag cacaacaaca atgacggttt gatgcgggtg 5700
 catacatctt ttcctccgac accgggtcaag ggcatttaca acaaaaatca gtaaggcaaa 5760
 cggtgctatc cgaagtgggtg ttggagagga ccgaattgga gatttcgtat gccccgcgcc 5820
 tcgaccaaga aaaagaagaa ttactacgca agaaattaca gttaaatccc acacctgcta 5880
 acagaagcag ataccagtcc aggaaggtgg agaacatgaa agccataaca gctagacgta 5940
 ttctgcaagg cctagggcat tatttgaagg cagaaggaaa agtggagtgc taccgaaccc 6000
 tgcacctctg tcttttgtat tcatctagtg tgaaccgtgc cttttcaagc cccaaggtcg 6060
 cagtggaagc ctgtaacgcc atggtgaaag agaactttcc gactgtggct tcttactgta 6120
 ttattccaga gtacgatgcc tatttggaca tggttgacgg agcttcatgc tgcttagaca 6180
 ctgccagttt ttgccctgca aagctgcgca gctttccaaa gaaacactcc tatttggaac 6240
 ccacaatagc atcggcagtg ccttcagcga tccagaacac gctccagaac gtocctggcag 6300
 ctgccacaaa aagaaattgc aatgtcacgc aaatgagaga attgcccgta ttggattcgg 6360
 cggcctttaa tgtggaatgc ttcaagaaat atgcgtgtaa taatgaatat tgggaaacgt 6420
 ttaaagaaaa ccccatcagg cttactgaag aaaacgtggt aaattacatt accaaattaa 6480
 aaggacaaa agctgctgct ctttttgcga agacacataa tttgaatatg ttgcaggaca 6540
 taccaatgga caggtttgtg atggacttaa agagagacgt gaaagtgact ccaggaacaa 6600
 aacatactga agaacggccc aaggtacagg tgatccaggc tgccgatccg ctagcaacag 6660
 cgtatctgtg cggaatccac cgagagctgg ttaggagatt aatgcggtc ctgcttccga 6720
 acattcatac actgtttgat atgtcggctg aagactttga cgctattata gccgagcact 6780
 tccagcctgg ggattgtgtt ctggaaactg acatcgcgtc gtttgataaa agtgaggacg 6840
 acgccatggc tctgaccgcy ttaatgatc tgaagactt aggtgtggac gcagagctgt 6900
 tgacgctgat tgaggcggct ttcggcgaaa tttcatcaat acatttgccc actaaaacta 6960
 aatttaaatt cggagccatg atgaaatctg gaatgttcc cactctgtt gtgaacacag 7020
 tcattaacat tgtaatcgca agcagagtgt tgagagaacg gctaaccgga tcaccatgtg 7080
 cagcattcat tggagatgac aatatcgtga aaggagtcaa atcggacaaa ttaatggcag 7140
 acaggtgcgc cacctggttg aatatggaag tcaagattat agatgctgtg gtgggcgaga 7200
 aagcgcctta tttctgtgga gggtttattt tgtgtgactc cgtgaccggc acagcgtgcc 7260
 gtgtggcaga cccctaaaa aggtgttta agcttggcaa acctctggca gcagacgatg 7320

ES 2 702 318 T3

aacatgatga tgacaggaga agggcattgc atgaagagtc aacacgctgg aaccgagtgg 7380
 gtattctttc agagctgtgc aaggcagtag aatcaaggta tgaaaccgta ggaacttcca 7440
 tcatagttat ggccatgact actctagcta gcagtgtaa atcattcagc tacctgagag 7500
 gggcccctat aactctctac ggctaacctg aatggactac gacatagtct agtccgccc 7560
 gatgaggcct ggcctgccct cctacctgat catcctggcc gtgtgcctgt tcagccacct 7620
 gctgtccagc agatacggcg ccgaggccgt gagcgagccc ctggacaagg ctttccacct 7680
 gctgctgaac acctacggca gacctaccg gtttctgcg gagaacacca cccagtgcac 7740
 ctacaacagc agcctgcgga acagcaccgt cgtgagagag aacgccatca gcttcaactt 7800
 tttccagagc tacaaccagt actacgtgtt ccacatgccc agatgcctgt ttgcccggccc 7860
 tctggccgag cagttcctga accagtgga cctgaccgag aactggaaa gataccagca 7920
 gcggctgaat acctacgccc tgggtgctcaa ggacctggcc agctaccggt cctttagcca 7980
 gcagctcaag gctcaggata gcctcggcga gcagcctacc accgtgcccc ctcccatcga 8040
 cctgagcacc cccacgtgt ggatgcctcc ccagaccacc cctcacggct ggaccgagag 8100
 ccacaccacc tccggcctgc acagacccca cttcaaccag acctgcatcc tgttcgacgg 8160
 ccacgacctg ctgttttagca ccgtgacccc ctgcctgcac cagggtctct acctgatcga 8220
 cgagctgaga tacgtgaaga tcaccctgac cgaggatttc ttctgtgtca ccgtgtccat 8280
 cgacgacgac acccccatgc tgctgatctt cggccacctg cccagagtgc tgttcaaggc 8340
 cccctaccag cgggacaact tcctcctgcg gcagaccgag aagcacgagc tgctggtgct 8400
 ggtcaagaag gaccagctga accggcactc ctacctgaag gaccccgact tcctggacgc 8460
 cgccctggac ttcaactacc tggacctgag cgccctgctg agaaacagct tccacagata 8520
 cgccctggac gtgctgaagt ccggacggtg ccagatgctc gatcggcggg ccgtggagat 8580
 ggccttcgcc tatgccctcg cctgttcgc cgctgccaga caggaagagg ctggcgccc 8640
 ggtgtcagtg cccagagccc tggatagaca ggccgcccctg ctgcagatcc aggaattcat 8700
 gatcacctgc ctgagccaga cccccctag aaccacctg ctgctgtacc ccacagcct 8760
 ggatctggcc aagagggccc tgtggacccc caaccagatc accgacatca caagcctcgt 8820
 gcggctcgtg tacatcctga gcaagcagaa ccagcagcac ctgatcccc agtgggcoct 8880
 gagacagatc gccgacttcg ccctgaagct gcacaagacc catctggcca gctttctgag 8940
 cgccttcgcc aggcaggaac tgtacctgat gggcagcctg gtccacagca tgctggtgca 9000
 taccaccgag cggcgggaga tcttcatcgt ggagacagge ctgtgtagcc tggccgagct 9060
 gtcccacttt acccagctgc tggcccaccc tcaccacgag tacctgagcg acctgtacac 9120
 cccctgcagc agcagcggca gacgggacca cagcctggaa cggctgacca gactgttccc 9180
 cgatgccacc gtgcctgcta cagtgcctgc cgccctgtcc atcctgtcca ccacgcagcc 9240

ES 2 702 318 T3

cagcaccctg gaaaccttcc ccgacctgtt ctgcctgccc ctgggcgaga gcttttagcgc 9300
 cctgaccgtg tccgagcacg tgtcctacat cgtgaccaat cagtacctga tcaagggcat 9360
 cagctacccc gtgtccacca cagtcgtggg ccagagcctg atcatcacco agaccgacag 9420
 ccagaccaag tgcgagctga cccggaacat gcacaccaca cacagcatca ccgtggccct 9480
 gaacatcagc ctggaaaact gcgctttctg tcagttctgcc ctgctggaat acgacgatac 9540
 ccagggcgtg atcaacatca tgtacatgca cgacagcgac gacgtgctgt tcgccctgga 9600
 ccctacaac gaggtggtgg tgtccagccc ccggaccac tacctgatgc tgctgaagaa 9660
 cggcaccgtg ctggaagtga ccgacgtggt ggtggacgcc accgacctgt tgaattttga 9720
 ccttcttaag cttgcgggag acgtcgagtc caaccccggg cccatgtgca gaaggcccga 9780
 ctgcggcttc agcttcagcc ctggaccctg gatcctgctg tgggtgctgcc tgctgctgcc 9840
 tatcgtgtcc tctgccgccg tgtctgtggc ccctacagcc gccgagaagg tgccagccga 9900
 gtgccccgag ctgaccagaa gatgcctgct gggcgaggtg ttcgagggcg acaagtacga 9960
 gagctggctg cggccccctg tcaacgtgac cggcagagat ggccccctga gccagctgat 10020
 ccggtacaga cccgtgacct ccgaggccgc caatagcgtg ctgctggacg aggccttcct 10080
 ggataccctg gccctgctgt acaacaaccc cgaccagctg agagccctgc tgaccctgct 10140
 gtccagcgac accgccccca gatggatgac cgtgatgcgg ggctacagcg agtgtggaga 10200
 tggcagccct gccgtgtaca cctgcgtgga cgacctgtgc agaggctacg acctgaccag 10260
 actgagctac ggccggtcca tottcacaga gcaoctgctg ggcttcgagc tgggtccccc 10320
 cagcctgttc aacgtggtgg tggccatccg gaacgaggcc accagaacca acagagccgt 10380
 gcgctgcct gtgtctacag ccgctgcacc tgagggcatc aactgttct acggcctgta 10440
 caacccgtg aaagagttct gcctccggca ccagctggat cccccctgc tgagacacct 10500
 ggacaagtac tacgcccgcc tgcgccaga gctgaagcag accagagtga acctgcccgc 10560
 ccacagcaga tatggccctc aggcctgga cgccagatga taagcggccg catacagcag 10620
 caattggcaa gctgcttaca tagaactcgc ggcgattggc atgccgcctt aaaattttta 10680
 ttttattttt cttttctttt ccgaatcgga ttttgttttt aatatttcaa aaaaaaaaaa 10740
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaagggctcg catggcatct ccacctctc gcggtccgac 10800
 ctgggcatcc gaaggaggac gcacgtccac tcggatggct aaggagagc cacgtttaa 10860
 cacgtgatat ctggcctcat gggccttcct ttcactgccc gctttccagt cgggaaacct 10920
 gtcgtgccag ctgcattaac atggctcatag ctgtttcctt gcgtattggg cgctctccgc 10980
 ttctcgcctc actgactcgc tgcgctcggc cgttcgggta aagcctgggg tgccaatga 11040
 gcaaaaggcc agcaaaaggc caggaaccgt aaaaaggccg cgttgctggc gtttttccat 11100
 aggtcccgcc cccctgacga gcatacaaaa aatcgacgct caagtacagag gtggcgaaac 11160
 ccgacaggac tataaagata ccaggcgttt cccoctggaa gctccctcgt gcgctctcct 11220

ES 2 702 318 T3

gttccgaccc tgcgcgttac cggatacctg tccgccttcc tcccttcggg aagcgtggcg 11280
 ctttctcata gctcacgctg taggtatctc agttcgggtg aggtcgttcg ctccaagctg 11340
 ggctgtgtgc acgaaccccc cgttcagccc gaccgctgcg ccttatccgg taactatcgt 11400
 cttgagtcca acccggttaag acacgactta tgcgccactgg cagcagccac tggtaacagg 11460
 attagcagag cgaggtatgt aggcgggtgct acagagttct tgaagtggtg gcctaactac 11520
 ggctacacta gaagaacagt atttgggtatc tgcgctctgc tgaagccagt taccttcgga 11580
 aaaagagttg gtagctcttg atccggcaaa caaaccaccg ctggttagcgg tggttttttt 11640
 gtttgcaagc agcagattac gcgcagaaaa aaaggatctc aagaagatcc tttgatcttt 11700
 tctacggggt ctgacgctca gtggaacgaa aactcacggt aagggatttt ggtcatgaga 11760
 ttatcaaaaa ggatcttcac ctagatcctt ttaaattaaa aatgaagttt taaatcaatc 11820
 taaagtatat atgagtaaac ttggtctgac agttattaga aaaattcatc cagcagacga 11880
 taaaacgcaa tacgctggct atccggtgcc gcaatgccat acagcaccag aaaacgatcc 11940
 gccattcgc cgcctcagtc ttccgcaata tcacgggtgg ccagcgcgat atcctgataa 12000
 cgatccgcca cgcctcagac gccgcaatca ataaagccgc taaaacggcc attttccacc 12060
 ataatggtcg gcaggcacgc atcaccatgg gtcaccacca gatcttcgcc atccggcatg 12120
 ctgcctttca gacgcgcaaa cagctctgcc ggtgccaggc cctgatgttc ttcattcaga 12180
 tcatcctgat ccaccaggcc cgcttcata cgggtacgcg cacgttcaat acgatgtttc 12240
 gcctgatgat caaacggaca ggtcgcgggg tccagggtat gcagacgacg catggcatcc 12300
 gccataatgc tcactttttc tgccggcgcc agatggctag acagcagatc ctgacccggc 12360
 acttcgccc a gcagcagcca atcacggccc gcttcgggtca ccacatccag caccgcccga 12420
 cacggaacac cgggtgtggc cagccagctc agacgcgccc cttcatcctg cagctcgttc 12480
 agcgcaccgc tcagatcggg tttcacaaac agcaccggac gaccctcgc gctcagacga 12540
 aacaccgccc catcagagca gccaatggtc tgctgcgccc aatcatagcc aaacagacgt 12600
 tccaccacg ctgcggggt acccgcatgc aggcctcct gttcaatcat actcttctt 12660
 tttcaatatt attgaagcat ttatcagggt tattgtctca tgagcggata catatttgaa 12720
 tgtatttaga aaaataaaca aataggggtt ccgcgcacat ttccccgaaa agtgccacct 12780
 aaattgtaag cgtaaatatt ttgttaaaat tcgcgttaaa tttttgttaa atcagctcat 12840
 tttttaacca atagccgaa atcggcaaaa tcccttataa atcaaaagaa tagaccgaga 12900
 tagggttgag tggccgctac agggcgctcc cattcggcat tcaggctcgc caactgttgg 12960
 gaagggcgtt tcggtgcggg cctcttcgct attacgccag ctggcgaaaag ggggatgtgc 13020
 tgcaaggcga ttaagttggg taacgccagg gtttcccgag tcacacgct aatacgactc 13080
 actatag 13087

ES 2 702 318 T3

<210> 8
 <211> 13788
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> Fuente
 <223> /Nota="Descripción de Secuencia artificial: Polipéptido sintético"
 <400> 8

```

ataggcggcg catgagagaa gccagacca attacctacc caaaatggag aaagtccacg      60
ttgacatcga ggaagacagc ccattcctca gagctttgca ggggagcttc cgcagtttg      120
aggtagaagc caagcaggtc actgataatg accatgctaa tgccagagcg ttttcgcatc      180
tggcttcaaa actgatcgaa acggaggtgg acccatccga cacgatcctt gacattggaa      240
gtgcgcccgc ccgcagaatg tattctaagc acaagtatca ttgtatctgt ccgatgagat      300
gtgcggaaga tccggacaga ttgtataagt atgcaactaa gctgaagaaa aactgtaagg      360
aaataactga taaggaattg gacaagaaaa tgaaggagct cggcccgctc atgagcgacc      420
ctgacctgga aactgagact atgtgcctcc acgacgacga gtcgtgtcgc tacgaagggc      480
aagtcgctgt ttaccaggat gtatacggcg ttgacggacc gacaagtctc taccaccaag      540
ccaataaggg agttagagtc gcctactgga taggctttga caccaccctt tttatgttta      600
agaacttggc tggagcatat ccatcatact ctaccaactg ggccgacgaa accgtgttaa      660
cggctcgtaa cataggccta tgcagctctg acgttatgga gcggtcacgt agagggatgt      720
ccattcttag aaagaagtat ttgaaacat ccaacaatgt tctattctct gttggctcga      780
ccatctacca cgagaagagg gacttactga ggagctggca cctgccgtct gtatttact      840
tacgtggcaa gcaaaattac acatgtcggg gtgagactat agttagttgc gacgggtacg      900
tcgttaaaag aatagctatc agtccaggcc tgtatgggaa gccttcaggc tatgctgcta      960
cgatgcaccg cgagggatc tttgtgctgca aagtgacaga cacattgaa ggggagaggg     1020
tctcttttcc cgtgtgcacg tatgtgccag ctacattgtg tgaccaaag actggcatac     1080
tggcaacaga tgtcagtgcg gacgacgcgc aaaaactgct ggttgggctc aaccagcgta     1140
tagtcgtcaa cggtcgcacc cagagaaaca ccaataccat gaaaaattac cttttgcccg     1200
tagtggccca ggcatttgc t aggtgggcaa aggaatataa ggaagatcaa gaagatgaaa     1260
ggccactagg actacgagat agacagttag tcatgggggtg ttggtgggct tttagaaggc     1320
acaagataac atctatttat aagcgcccgg ataccctaac catcatcaaa gtgaacagcg     1380
atttccactc attcgtgctg cccaggatag gcagtaacac attggagatc gggctgagaa     1440
caagaatcag gaaaatgtta gaggagcaca aggagccgct acctctcatt accgccgagg     1500
acgtacaaga agctaagtgc gcagccgatg aggctaagga ggtgcgtgaa gccgaggagt     1560
tgcgcgacgc tctaccacct ttggcagctg atgttgagga gccactctg gaagccgatg     1620
    
```

ES 2 702 318 T3

tcgacttgat gttacaagag gctggggccg gctcagtgga gacacctcgt ggcttgataa 1680
 aggttaccag ctacgatggc gaggacaaga tcggctctta cgctgtgctt tctccgcagg 1740
 ctgtactcaa gaggtaaaaa ttatcttgca tccaccctct cgctgaacaa gtcatagtga 1800
 taacacactc tggccgaaaa gggcgttatg ccgtggaacc ataccatggg aaagtagtgg 1860
 tgccagaggg acatgcaata cccgtccagg actttcaagc tctgagtga agtgccacca 1920
 ttgtgtacaa cgaacgtgag ttcgtaaaca ggtacctgca ccatattgcc acacatggag 1980
 gagcgtgaa cactgatgaa gaatattaca aaactgtcaa gcccagcgag cacgacggcg 2040
 aatacctgta cgacatcgac aggaacagc gcgtcaagaa agaactagtc actgggctag 2100
 ggctcacagg cgagctggg gatcctccct tccatgaatt cgcctacgag agtctgagaa 2160
 cacgaccagc cgctccttac caagtaccaa ccataggggt gtatggcgtg ccaggatcag 2220
 gcaagtctgg catcattaaa agcgcagtca ccaaaaaaga tctagtggg agcgcacaaga 2280
 aagaaaactg tgcagaaatt ataaggagc tcaagaaat gaaagggctg gacgtcaatg 2340
 ccagaactgt ggactcagtg ctcttgaatg gatgcaaaaa ccccgtagag acctgtata 2400
 ttgacgaagc ttttgcttgt catgcaggta ctctcagagc gctcatagcc attataagac 2460
 ctaaaaaggc agtgctctgc ggggatccca aacagtgcgg ttttttaac atgatgtgcc 2520
 tgaaagtgca ttttaaccac gagatttga cacaagtctt ccacaaaagc atctctgcc 2580
 gttgcaacta atctgtgact tcggctcgtc caaccttgtt ttacgacaaa aaaatgagaa 2640
 cgacgaatcc gaaagagact aagatttga ttgacactac cggcagtacc aaacctaagc 2700
 aggacgatct cattctcact tgtttcagag ggtgggtgaa gcagttgcaa atagattaca 2760
 aaggcaacga aataatgacg gcagctgcct ctcaagggct gacccgtaa ggtgtgtatg 2820
 ccgttcggta caaggtgaat gaaaatcctc tgtacgcacc cacctcagaa catgtgaacg 2880
 tcctactgac ccgcacggag gaccgcatcg tgtggaaaac actagccggc gacccatgga 2940
 taaaaacact gactgccaag taccctggga atttcaactgc cacgatagag gagtggcaag 3000
 cagagcatga tgccatcatg aggcacatct tggagagacc ggaccctacc gacgtcttcc 3060
 agaataaggc aaacgtgtgt tgggccaagg cttagtgcc ggtgctgaag accgctggca 3120
 tagacatgac cactgaacaa tggaaactg tggattatth tgaaacggac aaagctcact 3180
 cagcagagat agtattgaac caactatgag tgaggttctt tggactcgat ctggactccg 3240
 gtctatthtc tgcaccact gttccgttat ccattaggaa taatcactgg gataactccc 3300
 cgtcgctaa catgtacggg ctgaataaag aagtggccg tcagctctct cgcaggtacc 3360
 cacaactgcc tcgggcagtt gccactggaa gactctatga catgaacact ggtacactgc 3420
 gcaattatga tccgcgcata aacctagtac ctgtaaacag aagactgcct catgctttag 3480
 tcctccacca taatgaacac ccacagagtg acttttcttc attcgtcagc aaattgaagg 3540

ES 2 702 318 T3

gcagaactgt cctggtggtc ggggaaaagt tgtccgtccc aggcaaatg gttgactggt 3600
 tgtcagaccg gcctgaggct accttcagag ctccggctgga tttaggcatc ccaggatgat 3660
 tgcccaaata tgacataata tttgttaatg tgaggacccc atataaatac catcactatc 3720
 agcagtgtga agaccatgcc attaagctta gcatggtgac caagaaagct tgtctgcatc 3780
 tgaatcccgg cggaacctgt gtcagcatag gttatgggta cgctgacagg gccagcgaaa 3840
 gcatcattgg tgctatagcg cggcagttca agttttcccg ggtatgcaa ccgaaatcct 3900
 cacttgaaga gacggaagtt ctgtttgtat tcattgggta cgatcgcaag gcccgtagc 3960
 acaatcctta caagctttca tcaacctga ccaacattta tacaggttcc agactccacg 4020
 aagccggatg tgcacctca tatcatgtgg tgcgagggga tattgccacg gccaccgaag 4080
 gagtgattat aaatgctgct aacagcaaag gacaacctgg cggaggggtg tgcggagcgc 4140
 tgtataagaa attcccggaa agcttcgatt tacagccgat cgaagtagga aaagcgcgac 4200
 tgggtcaaagg tgcagctaaa catatcattc atgccgtagg accaaaacttc aacaaagttt 4260
 cggaggttga aggtgacaaa cagttggcag aggcttatga gtccatcgct aagattgtca 4320
 acgataacaa ttacaagtca gtagcgattc cactgttgtc caccggcatc ttttccggga 4380
 acaaagatcg actaaccocaa tcattgaacc atttgctgac agcttttagac accactgatg 4440
 cagatgtagc catatactgc agggacaaga aatgggaaat gactctcaag gaagcagtgg 4500
 ctaggagaga agcagtggag gagatatgca tatccgacga ctottcagtg acagaacctg 4560
 atgcagagct ggtgaggggtg catccgaaga gttctttggc tggaaggaag ggctacagca 4620
 caagcgatgg caaaaactttc tcatatttgg aagggaccaa gtttcaccag gcggccaagg 4680
 atatagcaga aattaatgcc atgtggcccg ttgcaacgga ggccaatgag caggtatgca 4740
 tgtatatcct cgagaaaagc atgagcagta ttaggtcgaa atgccccgtc gaagagtccg 4800
 aagcctccac accacctagc acgctgcctt gcttgtgcat ccatgccatg actccagaaa 4860
 gagtacagcg cctaaaagcc tcacgtccag aacaaattac tgtgtgctca tcctttccat 4920
 tgccgaagta tagaatcact ggtgtgcaga agatccaatg ctcccagcct atattgttct 4980
 caccgaaagt gcctgcgtat attcatccaa ggaagtatct cgtggaaaca ccaccggtag 5040
 acgagactcc ggagccatcg gcagagaacc aatccacaga ggggacacct gaacaaccac 5100
 cacttataac cgaggatgag accaggacta gaacgcctga gccgatcatc atcgaagagg 5160
 aagaagagga tagcataagt ttgctgtcag atggcccgcac ccaccaggtg ctgcaagtgc 5220
 aggcagacat tcacgggccc cctctgtat ctagctcatc ctgggtccatt cctcatgcat 5280
 ccgactttga tgtggacagt ttatccatac ttgacacct ggagggagct agcgtgacca 5340
 gcggggcaac gtcagccgag actaactcct acttcgcaaa gagtatggag tttctggcgc 5400
 gaccgggtgc tgcgcctcga acagtattca ggaacctcc acatcccgtc ccgcgcacaa 5460
 gaacaccgtc acttgcaccc agcagggcct gctcgagaac cagcctagtt tccaccccgc 5520

ES 2 702 318 T3

caggcgtgaa tagggtgatc actagagagg agctcgagge gcttaccocg tcacgcactc 5580
 ctacgaggtc ggtctcgaga accagcctgg tctccaaccc gccaggcgta aatagggtga 5640
 ttacaagaga ggagtttgag gcgttcgtag cacaacaaca atgacggttt gatgcgggtg 5700
 catacatott ttctccgac accgggtcaag ggcatttaca acaaaaatca gtaaggcaaa 5760
 cggtgctatc cgaagtgggtg ttggagagga ccgaattgga gatttcgtat gccccgcgcc 5820
 tcgaccaaga aaaagaagaa ttactacgca agaaattaca gttaaattccc acacctgcta 5880
 acagaagcag ataccagtcc aggaaggtgg agaacatgaa agccataaca gctagacgta 5940
 ttctgcaagg cctagggcat tatttgaagg cagaaggaaa agtggagtgc taccgaaccc 6000
 tgcatacctgt tcctttgtat tcatctagtg tgaaccgtgc cttttcaagc cccaaggctg 6060
 cagtgggaagc ctgtaacgcc atgttgaaag agaactttcc gactgtggct tcttactgta 6120
 ttattccaga gtacgatgcc tatttggaca tggttgacgg agcttcatgc tgcttagaca 6180
 ctgccagttt ttgccctgca aagctgcgca gctttccaaa gaaacactcc tatttggaac 6240
 ccacaatacg atcggcagtg ccttcagcga tccagaacac gctccagaac gtccctggcag 6300
 ctgccacaaa aagaaattgc aatgtcacgc aaatgagaga attgcccgtg ttggattcgg 6360
 cggcctttaa tgtggaatgc ttcaagaaat atgcgtgtaa taatgaatat tgggaaacgt 6420
 ttaaagaaaa ccccatcagg cttactgaag aaaacgtggg aaattacatt accaaattaa 6480
 aaggacaaa agctgctgct ctttttgca agacacataa ttgaaatg ttgcaggaca 6540
 taccaatgga caggtttgta atggacttaa agagagacgt gaaagtgact ccaggaacaa 6600
 aacatactga agaacggccc aaggtacagg tgatccagge tgccgatccg ctagcaacag 6660
 cgtatctgtg cggaatccac cgagagctgg ttaggagatt aatgcggtc ctgcttccga 6720
 acattcatac actgtttgat atgtcggctg aagactttga cgctattata gccgagcact 6780
 tccagcctgg ggattgtggt ctggaaactg acatcgcgctc gtttgataaa agtgaggacg 6840
 acgccatggc tctgaccgag ttaatgattc tgggaagactt aggtgtggac gcagagctgt 6900
 tgacgctgat tgaggcggct ttccgcaaaa tttcatcaat acatttgccc actaaaacta 6960
 aatttaaatt cggagccatg atgaaatctg gaatgttccct cacactgttt gtgaacacag 7020
 tcattaacat tgtaatcgca agcagagtgt tgagagaacg gctaaccgga tcaccatgtg 7080
 cagcattcat tggagatgac aatatcgtga aaggagtcaa atcggacaaa ttaatggcag 7140
 acaggtgogc cacctgggtg aatatggaag tcaagattat agatgctgtg gtgggcgaga 7200
 aagcgcctta tttctgtgga gggtttattt tgtgtgactc cgtgaccggc acagcgtgcc 7260
 gtgtggcaga ccccctaaaa aggtgtttaa agcttggcaa acctctggca gcagacgatg 7320
 aacatgatga tgacaggaga agggcattgc atgaagagtc aacacgctgg aaccgagtgg 7380
 gtattctttc agagctgtgc aaggcagtag aatcaaggta tgaaaccgta ggaacttcca 7440

ES 2 702 318 T3

tcatagttat	ggccatgact	actctagcta	gcagtgtaa	atcattcagc	tacctgagag	7500
gggcccctat	aactctctac	ggctaacctg	aatggactac	gacatagtct	agtccgcaa	7560
gatgaggcct	ggcctgcctt	cctacctgat	catcctggcc	gtgtgcctgt	tcagccacct	7620
gctgtccagc	agatacggcg	ccgaggccgt	gagcgagccc	ctggacaagg	ctttccacct	7680
gctgctgaac	acctacggca	gaccatccg	gtttctgcgg	gagaacacca	cccagtgca	7740
ctacaacagc	agcctgcgga	acagcaccgt	cgtgagagag	aacgccatca	gcttcaactt	7800
tttccagagc	tacaaccagt	actacgtgtt	ccacatgccc	agatgcctgt	ttgccggccc	7860
tctggccgag	cagttcctga	accaggtgga	cctgaccgag	aaactggaaa	gataccagca	7920
gcggtgaat	acctacgccc	tggtgtccaa	ggacctggcc	agctaccggt	cctttagcca	7980
gcagctcaag	gctcaggata	gcctcggcga	gcagcctacc	accgtgcccc	ctcccatcga	8040
cctgagcacc	ccccacgtgt	ggatgcctcc	ccagaccacc	cctcacggct	ggaccgagag	8100
ccacaccacc	tccggcctgc	acagacccca	cttcaaccag	acctgcctcc	tgttcgacgg	8160
ccacgacctg	ctgtttagca	ccgtgacccc	ctgcctgcac	cagggtttct	acctgatcga	8220
cgagctgaga	tacgtgaaga	tcaccctgac	cgaggatttc	ttcgtggtca	ccgtgtccat	8280
cgacgacgac	acccccatgc	tgctgatctt	cgccacctg	cccagagtgc	tgttcaaggc	8340
cccctaccag	cgggacaact	tcctcctgcg	gcagaccgag	aagcacgagc	tgctggtgct	8400
ggtcaagaag	gaccagctga	accggcactc	ctacctgaag	gaccccgact	tcctggacgc	8460
cgccctggac	ttcaactacc	tggaacctgag	cgccctgctg	agaaacagct	tccacagata	8520
cgccctggac	gtgctgaagt	ccggacgggt	ccagatgctc	gatcggcgga	ccgtggagat	8580
ggccttcgcc	tatgccctcg	ccctgttcgc	cgctgccaga	caggaagagg	ctggcgccca	8640
ggtgtcagtg	cccagagccc	tgatagaca	ggccgcccctg	ctgcagatcc	aggaattcat	8700
gatcacctgc	ctgagccaga	ccccccctag	aaccaccctg	ctgctgtacc	ccacagccgt	8760
ggatctggcc	aagagggccc	tgtggacccc	caaccagatc	accgacatca	caagcctcgt	8820
gcggtcgtg	tacatcctga	gcaagcagaa	ccagcagcac	ctgatcccc	agtgggccc	8880
gagacagatc	gccgacttcg	ccctgaagct	gcacaagacc	catctggcca	gctttctgag	8940
cgccttcgcc	aggcaggaac	tgtacctgat	gggcagcctg	gtccacagca	tgctggtgca	9000
taccaccgag	cggcgggaga	tcttcatcgt	ggagacaggc	ctgtgtagcc	tggccgagct	9060
gtcccacttt	accagctgc	tgcccacccc	tcaccacgag	tacctgagcg	acctgtacac	9120
cccctgcagc	agcagcggca	gacgggacca	cagcctggaa	cggtgacca	gactgttccc	9180
cgatgccacc	gtgcctgcta	cagtgcctgc	cgccctgtcc	atcctgtcca	ccatgcagcc	9240
cagcaccctg	gaaaccttcc	ccgacctgtt	ctgcctgccc	ctggcgagga	gcttttagcgc	9300
cctgaccctg	tccgagcacg	tgtcctacat	cgtgaccaat	cagtacctga	tcaagggcat	9360
cagctacccc	gtgtccacca	cagtcgtggg	ccagagcctg	atcatcacc	agaccgacag	9420

ES 2 702 318 T3

ccagaccaag tgcgagctga cccggaacat gcacaccaca cacagcatca ccgtggccct 9480
 gaacatcagc ctggaaaact gcgctttctg tcagtctgcc ctgctggaat acgacgatac 9540
 ccaggcgtg atcaacatca tgtacatgca cgacagcgac gacgtgctgt tcgccctgga 9600
 cccctacaac gaggtggtgg tgtccagccc ccggaccac tacctgatgc tgctgaagaa 9660
 cggcaccgtg ctggaagtga ccgacgtggt ggtggacgcc accgactgat aatctagatt 9720
 aaaacagctg tgggttggtc ccaccacag ggcactgg gcgctagcac tctgatttta 9780
 cgaaatcctt gtgcgcctgt tttatatccc ttccctaatt cgaaacgtag aagcaatgog 9840
 caccactgat caatagtagg cgtaacgcgc cagttacgtc atgatcaagc atatctgttc 9900
 ccccgactg agtatcaata gactgcttac gcggttgaag gagaaaacgt tcggttatccg 9960
 gctaactact tcgagaagcc cagtaacacc atggaagctg cagggtggtt cgctcagcac 10020
 ttccccctg tagatcaggt cgatgagcca ctgcaatccc cacaggtgac tgtggcagtg 10080
 gctgcgttgg cggcctgcct atggggagac ccataggacg ctctaagtg gacatggtgc 10140
 gaagagccta ttgagctagt tagtagtctc ccggccccctg aatgcggcta atcctaactg 10200
 cggagcacat gccttcaacc cagaggtag tgtgtcgtaa tgggcaactc tgcagcggaa 10260
 ccgactactt tgggtgtccg tgtttctttt tattcttata ttggctgctt atggtgacaa 10320
 ttacagaatt gttaccatat agctattgga ttggccatcc ggtgtgtaat agagctgtta 10380
 tatacctatt tgttggcttt gtaccactaa ctttaaaatc tataactacc ctcaacttta 10440
 tattaaccct caatacagtt gaacatgtgc agaaggcccc actgcggctt cagcttcagc 10500
 cctggaccog tgatcctgct gtggtgctgc ctgctgctgc ctatcgtgtc ctctgccgcc 10560
 gtgtctgtgg cccctacagc cgccgagaag gtgccagccg agtgccccga gctgaccaga 10620
 agatgcctgc tgggcgaggt gttcgagggc gacaagtacg agagctggct gcggccccctg 10680
 gtcaacgtga ccggcagaga tggccccctg agccagctga tccggtacag acccgtgacc 10740
 cccgaggccg ccaatagcgt gctgctggac gaggccttc tggataccct ggcctgctg 10800
 tacaacaacc ccgaccagct gagagccctg ctgaccctgc tgtccagcga caccgcccc 10860
 agatggatga ccgtgatgog gggctacagc gagtgtggag atggcagccc tgccgtgtac 10920
 acctgcgtgg acgacctgtg cagaggctac gacctgacca gactgagcta cggccggctc 10980
 atcttcacag agcacgtgct gggcttcgag ctggtgcccc ccagcctgtt caacgtggtg 11040
 gtggccatcc ggaacgaggc caccagaacc aacagagccg tgcggctgcc tgtgtctaca 11100
 gccgtgcac ctgagggcat cacactgttc tacggcctgt acaacgccgt gaaagagttc 11160
 tgcctccggc accagctgga tccccctg ctgagacacc tggacaagta ctacgccggc 11220
 ctgccccag agctgaagca gaccagagtg aacctgccc cccacagcag atatggccct 11280
 caggccgtgg accccagatg ataagcggcc gcatacagca gcaattggca agctgcttac 11340

ES 2 702 318 T3

atagaactcg cggcgattgg catgccgect taaaatTTTT atTTtatttt tcttttcttt 11400
 tccgaatcgg atTTtgTTTT taatatttca aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 11460
 aaaagggtcg gcatggcatc tccacctcct cgcggtccga cctgggcatc cgaaggagga 11520
 cgcacgtcca ctcggatggc taaggagagag ccacgtttaa acacgtgata tctggcctca 11580
 tgggccttcc ttctactgcc cgttttccag tcgggaaacc tgtcgtgcca gctgcattaa 11640
 catggtcata gctgTTTTct tgcgtattgg gcgctctcog ctctctcgt cactgactcg 11700
 ctgcgctcgg tcgttcgggt aaagcctggg gtgcctaatag agcaaaaggc cagcaaaagg 11760
 ccaggaaccg taaaaaggcc gcgttgctgg cgtttttcca taggctcogc cccoctgacg 11820
 agcatcacia aaatcgacgc tcaagtcaga ggtggcgaaa cccgacagga ctataaagat 11880
 accaggcgtt tccccctgga agctccctcg tgcgctctcc tgttccgacc ctgccgctta 11940
 ccggatacct gtcgccttt ctcccttcgg gaagcgtggc gctttctcat agctcacgct 12000
 gtaggtatct cagttcgggt taggtcgttc gctccaagct gggctgtgtg cacgaacccc 12060
 ccgttcagcc cgaccgctgc gccttatccg gtaactatcg tcttgagtcc aaccocgtaa 12120
 gacacgactt atcgccactg gcagcagcca ctggtaacag gattagcaga gcgaggtatg 12180
 taggcggtgc tacagagttc ttgaagtggg ggcttaacta cggctacact agaagaacag 12240
 tatttggtat ctgcgctctg ctgaagccag ttaccttcgg aaaaagagtt ggtagctctt 12300
 gatccggcaa acaaaccacc gctggtagcg gtggtTTTT tgtttgcaag cagcagatta 12360
 cgcgcagaaa aaaaggatct caagaagatc cttgatctt ttctacgggg tctgacgctc 12420
 agtggaacga aaactcacgt taagggattt tggcatgag attatcaaaa aggatcttca 12480
 cctagatcct tttaaattaa aaatgaagtt ttaaataaat cttaaagtata tatgagtaaa 12540
 cttggtctga cagttattag aaaaattcat ccagcagacg ataaaacgca atacgctggc 12600
 tatccggtgc cgcaatgcca tacagcacca gaaaacgatc cgccttcog cgcctcagtt 12660
 cttccgcaat atcacgggtg gccagcgcaa tatcctgata acgatccgcc acgcccagac 12720
 ggccgcaatc aataaagccg ctaaaacggc cattttccac cataatgttc ggcaggcacg 12780
 catcaccatg ggtcaccacc agatcttcgc catccggcat gctcgtttc agacgcgcaa 12840
 acagctctgc cggtgccagg ccctgatggt cttcatccag atcatcctga tccaccaggc 12900
 ccgcttccat acgggtacgc gcacgttcaa tacgatgttt cgcctgatga tcaaacggac 12960
 aggtcgcggg gtccagggtg tgcagacgac gcatggcatc cgcataatg ctcactTTTT 13020
 ctgccggcgc cagatggcta gacagcagat cctgacccgg cacttcgcc acgagcagcc 13080
 aatcacggcc cgcttcggtc accacatcca gcaccgccgc acacggaaca ccggtggtgg 13140
 ccagccagct cagacgcgcc gcttcactct gcagctcgtt cagcgcaccg ctcatagcgg 13200
 ttttcacaaa cagcaccgga cgaccctgcg cgtctagacg aaacaccgcc gcatcagagc 13260
 agccaatggt ctgctgcgcc caatcatagc caaacagacg ttccaccac gctgccgggc 13320

tacccgcatg caggccatcc tgttcaatca tactcttct ttttcaatat tattgaagca 13380
 tttatcaggg ttattgtctc atgagcggat acatatttga atgtatttag aaaaataaac 13440
 aataggggt tccgcgcaca tttccccgaa aagtgccacc taaattgtaa gcgttaatat 13500
 tttgttaaaa ttcgcgtaa atttttgtta aatcagctca ttttttaacc aataggccga 13560
 aatcggcaaa atcccttata aatcaaaaaga atagaccgag atagggttga gtggccgcta 13620
 cagggcgctc ccattcgcca ttcaggctgc gcaactgttg ggaagggcgt ttcgggtcgg 13680
 gcctcttcgc tattacgcca gctggcgaaa gggggatgtg ctgcaaggcg attaagttgg 13740
 gtaacgccag ggttttccca gtcacacgcg taatacgact cactatag 13788

<210> 9
 <211> 13788
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> Fuente
 <223> /Nota="Descripción de Secuencia artificial: Polipéptido sintético"
 <400> 9

atagggcggc catgagagaa gccagacca attacctacc caaaatggag aaagttcacg 60
 ttgacatcga ggaagacagc ccattcctca gagctttgca gcgagcttc ccgcagtttg 120
 aggtagaagc caagcaggtc actgataatg accatgctaa tgccagagcg ttttcgcatc 180
 tggcttcaaa actgatcgaa acggaggtgg acccatccga cacgatcctt gacattggaa 240
 gtgcgcccgc ccgcagaatg tattctaagc acaagtatca ttgtatctgt ccgatgagat 300
 gtgcggaaga tccggacaga ttgtataagt atgcaactaa gctgaagaaa aactgtaagg 360
 aaataactga taaggaattg gacaagaaaa tgaaggagct cgccgcgctc atgagcgacc 420
 ctgacctgga aactgagact atgtgcctcc acgacgacga gtctgtctgc tacgaagggc 480
 aagtcgctgt ttaccaggat gtatacggcg ttgaoggacc gacaagtctc tatcaccaag 540
 ccaataaggg agttagagtc gcctactgga taggctttga caccaccct tttatgttta 600
 agaacttggc tggagcatat ccatcact ctaccaactg ggccgacgaa accgtgttaa 660
 cggctcgtaa cataggccta tgcagctctg acgttatgga gcggtcacgt agagggatgt 720
 ccattcttag aaagaagtat ttgaaacct ccaacaatgt tctattctct gttggctcga 780
 ccatctacca cgagaagagg gacttactga ggagctggca cctgccgtct gtatttcaact 840
 tacgtggcaa gcaaaattac acatgtcggg gtgagactat agttagttgc gacgggtacg 900
 tcgttaaaag aatagctatc agtccaggcc tgtatgggaa gccttcaggc tatgctgcta 960
 cgatgcaccg cgagggattc ttgtgctgca aagtgacaga cacattgaac ggggagaggg 1020
 tctcttttcc cgtgtgcacg tatgtgccag ctacattgtg tgaccaaatg actggcatac 1080

10

ES 2 702 318 T3

tggcaacaga tgtcagtgcg gacgacgcgc aaaaactgct ggttgggctc aaccagcgta 1140
 tagtcgtcaa cggtcgcacc cagagaaaca ccaataccat gaaaaattac cttttgcccg 1200
 tagtggccca ggcatttgct aggtgggcaa aggaatataa ggaagatcaa gaagatgaaa 1260
 ggccactagg actacgagat agacagttag tcatgggggtg ttgttgggct tttagaaggc 1320
 acaagataac atctatztat aagcgcccgg ataccctaac catcatcaaa gtgaacagcg 1380
 atttccactc attcgtgctg cccaggatag gcagtaacac attggagatc gggctgagaa 1440
 caagaatcag gaaaatgta gaggagcaca aggagccgct acctctcatt accgcccagg 1500
 acgtacaaga agctaagtgc gcagccgatg aggctaagga ggtgcgtgaa gccgaggagt 1560
 tgcgcgcagc tctaccacct ttggcagctg atgttgagga gccactctg gaagccgatg 1620
 tgcacttgat gttacaagag gctggggccg gctcagtgga gacacctcgt ggcttgataa 1680
 aggttaccag ctacgatggc gaggacaaga tcggtctta cgctgtgctt tctccgcagg 1740
 ctgtactcaa gagtgaaaa ttatcttgca tccacctct cgctgaacaa gtcatagtga 1800
 taacacactc tggccgaaaa gggcgttatg ccgtggaacc ataccatggt aaagtagtgg 1860
 tgccagaggg acatgcaata cccgtccagg actttcaagc tctgagtgaa agtgccacca 1920
 ttgtgtacaa cgaacgtgag ttcgtaaaca ggtacctgca ccatattgoc acacatggag 1980
 gagcgtgaa cactgatgaa gaatattaca aaactgtcaa gccagcgag cacgacggcg 2040
 aatacctgta cgacatcgac aggaaacagt gcgtcaagaa agaactagtc actgggctag 2100
 ggctcacagg cgagctgggt gatcctccct tccatgaatt cgctacgag agtctgagaa 2160
 cacgaccagc cgctccttac caagtaccaa ccataggggt gatggcgtg ccaggatcag 2220
 gcaagtctgg catcattaaa agcgcagtca ccaaaaaaga tctagtgggt agcgccaaga 2280
 aagaaaactg tgcagaaatt ataagggacg tcaagaaat gaaagggctg gacgtcaatg 2340
 ccagaactgt ggactcagtg ctcttgaatg gatgcaaaca ccccgtagag accctgtata 2400
 ttgacgaagc ttttgettgt catgcaggta ctctcagagc gctcatagcc attataagac 2460
 ctaaaaaggc agtgctctgc ggggatccca aacagtgcgg ttttttaac atgatgtgcc 2520
 tgaaagtgca ttttaaccac gagatttgca cacaagtctt ccacaaaagc atctctcgcc 2580
 gttgcactaa atctgtgact tcggctcgtc caacctgtt ttacgacaaa aaaatgagaa 2640
 cgacgaatcc gaaagagact aagattgtga ttgacactac cggcagtacc aaacctaagc 2700
 aggacgatct cattctcact tgtttcagag ggtgggtgaa gcagttgcaa atagattaca 2760
 aaggcaocga aataatgacg gcagctgcct ctcaagggct gacccgtaaa ggtgtgtatg 2820
 ccgttcggta caaggtgaat gaaaatcctc tgtacgcacc cacctcagaa catgtgaacg 2880
 tcctactgac ccgcacggag gaccgcatcg tgtggaaaac actagccggc gaccatgga 2940
 taaaaact gactgccaag taccctggga atttcactgc cacgatagag gagtggcaag 3000
 cagagcatga tgccatcatg aggcacatct tggagagacc ggaccctacc gacgtcttcc 3060

ES 2 702 318 T3

agaataaggc aaacgtgtgt tgggccaagg ctttagtgcc ggtgctgaag accgctggca 3120
 tagacatgac cactgaacaa tggaaactg tggattatatt tgaacggac aaagctcact 3180
 cagcagagat agtattgaac caactatgcg tgaggttctt tggactcgat ctggactccg 3240
 gtctattttc tgcaccact gttccgttat ccattaggaa taatcactgg gataactccc 3300
 cgtcgcctaa catgtacggg ctgaataaag aagtggctccg tcagctctct cgcaggtacc 3360
 cacaactgcc tggggcagtt gccactggaa gagtctatga catgaacact ggtacactgc 3420
 gcaattatga tccgcgcata aacctagtac ctgtaaacag aagactgcct catgctttag 3480
 tcctccacca taatgaacac ccacagagtg acttttcttc attcgtcagc aaattgaagg 3540
 gcagaactgt cctgggtggtc ggggaaaagt tgtccgtccc aggcaaatg gttgactggt 3600
 tgtcagaccg gcctgaggct accttcagag ctccgctgga tttaggcatc ccaggtgatg 3660
 tgcccaaata tgacataata tttgttaatg tgaggacccc atataaacat catcactatc 3720
 agcagtgtga agaccatgcc attaagctta gcatggtgac caagaaagct tgtctgcac 3780
 tgaatcccgg cggaacctgt gtcagcatag gttatggtta cgctgacagg gccagcgaaa 3840
 gcatcattgg tgctatagcg cggcagttca agttttcccg ggtatgcaaa ccgaaatcct 3900
 cacttgaaga gacggaagtt ctgtttgtat tcattgggta cgatcgcaag gcccgtaacg 3960
 acaatcctta caagctttca tcaacctga ccaacattta tacaggttcc agactccacg 4020
 aagccggatg tgcaccctca tatcatgtgg tgcgagggga tattgccacg gccaccgaag 4080
 gagtgattat aatgctgct aacagcaaa gacaacctgg cggaggggtg tgcggagcgc 4140
 tgtataagaa attcccggaa agcttcgatt tacagccgat cgaagtagga aaagcgcgac 4200
 tggtaaaagg tgcagctaaa catatcattc atgccgtagg accaaacttc aacaaagttt 4260
 cggaggttga aggtgacaaa cagttggcag aggcttatga gtccatcgtc aagattgtca 4320
 acgataacaa ttacaagtca gtagcattc cactgttgtc caccggcatc ttttccggga 4380
 acaaagatcg actaaccctca tcattgaacc atttgctgac agctttagac accactgatg 4440
 cagatgtagc catatactgc agggacaaga aatgggaaat gactctcaag gaagcagtgg 4500
 ctaggagaga agcagtggag gagatatgca tatccgacga ctcttcagtg acagaacctg 4560
 atgcagagct ggtgaggggtg catccgaaga gttctttggc tggaaaggaag ggctacagca 4620
 caagcgatgg caaaaactttc tcatatttgg aagggaccaa gtttcaccag gcggccaagg 4680
 atatagcaga aattaatgcc atgtggcccg ttgcaacgga ggccaatgag caggtatgca 4740
 tgtatatacct cggagaaaagc atgagcagta ttaggtcgaa atgccccgtc gaagagtogg 4800
 aagcctccac accacctagc acgctgcctt gcttgtgcat ccatgccatg actccagaaa 4860
 gagtacagcg cctaaaagcc tcacgtccag aacaaattac tgtgtgctca tcctttccat 4920
 tgccgaagta tagaatcact ggtgtgcaga agatccaatg ctcccagcct atattgttct 4980

ES 2 702 318 T3

caccgaaagt gcctgcgtat attcatccaa ggaagtatct cgtggaaca ccaccggtag 5040
 acgagactcc ggagccatcg gcagagaacc aatccacaga ggggacacct gaacaaccac 5100
 cacttataac cgaggatgag accaggacta gaacgcctga gccgatcatc atcgaagagg 5160
 aagaagagga tagcataagt ttgctgtcag atggcccagc ccaccagggtg ctgcaagtgc 5220
 aggcagacat tcacggggccg ccctctgtat cttagctcatc ctggtccatt cctcatgcat 5280
 ccgactttga tgtggacagt ttatccatac ttgacaccct ggaggagct agcgtgacca 5340
 gcggggcaac gtcagccgag actaactctt acttcgcaa gagtatggag tttctggcgc 5400
 gaccggtgcc tgcgcctcga acagtattca ggaacctcc acatcccgtc ccgcgcacaa 5460
 gaacaccgtc acttgacccc agcagggcct gctcgagaac cagcctagtt tccaccccgc 5520
 caggcgtgaa tagggtgatc actagagagg agctcgaggg cttaccocg tcacgcactc 5580
 cttagcaggtc ggtctcgaga accagcctgg tctccaacc gccagcgta aatagggtga 5640
 ttacaagaga ggagtttgag gcgttcgtag cacaacaaca atgacggttt gatgagggtg 5700
 catacatctt ttectccgac accggtcaag ggcatttaca acaaaaatca gtaaggcaaa 5760
 cggtgctatc cgaagtgggtg ttggagagga ccgaattgga gatttcgtat gccccgcgcc 5820
 tcgaccaaga aaaagaagaa ttactacgca agaaattaca gttaaattccc acacctgcta 5880
 acagaagcag ataccagtcc aggaagggtg agaacatgaa agccataaca gctagacgta 5940
 ttctgcaagg cctagggcat tatttgaagg cagaaggaaa agtggagtgc taccgaacc 6000
 tgcacctgt tctttgtat tcatctagt tgaaccgtgc cttttcaagc cccaaggtcg 6060
 cagtggaagc ctgtaacgcc atggtgaaag agaactttcc gactgtggct tcttactgta 6120
 ttattccaga gtacgatgcc tatttggaca tggttgacgg agcttcatgc tgcttagaca 6180
 ctgccagttt ttgccctgca aagctgcgca gttttccaaa gaaacactcc tatttggaac 6240
 ccacaatacg atcggcagtg ccttcagcga tccagaacac gctccagaac gtctggcag 6300
 ctgccacaaa aagaaattgc aatgtcacgc aaatgagaga attgcccgtg ttggattcgg 6360
 cggcctttaa tgtggaatgc ttcaagaaat atgcgtgtaa taatgaatat tgggaaacgt 6420
 ttaaagaaaa ccccatcagg cttactgaag aaaacgtggt aaattacatt accaaattaa 6480
 aaggacaaa agctgctgct ctttttgcga agacacataa tttgaatatg ttgcaggaca 6540
 taccaatgga caggtttcta atggacttaa agagagacgt gaaagtgact ccaggaacaa 6600
 aacatactga agaacggccc aaggtacagg tgatccaggg tgccgatccg cttagcaacag 6660
 cgtatctgtg cggaatccac cgagagctgg ttaggagatt aatgcggtc ctgcttccga 6720
 acattcatac actgtttgat atgtcggctg aagactttga cgctattata gccgagcact 6780
 tccagcctgg ggattgtgtt ctggaaactg acatcgcgtc gtttgataaa agtgaggacg 6840
 acgccatggc tctgaccgcg ttaatgattc tggaagactt aggtgtggac gcagagctgt 6900
 tgacgctgat tgaggcggct ttccggcga tttcatcaat acatttgccc actaaaacta 6960

ES 2 702 318 T3

aatttaaatt cggagccatg atgaaatctg gaatgttctt cacactgttt gtgaacacag 7020
tcattaacat tgtaatcgca agcagagtgt tgagagaacg gctaaccgga tcaccatgtg 7080
cagcattcat tggagatgac aatatcgtga aaggagtcaa atcggacaaa ttaatggcag 7140
acaggtgctc caoctggttg aatatggaag tcaagattat agatgctgtg gtgggcgaga 7200
aagcgcctta tttctgtgga gggtttattt tgtgtgactc cgtgaccggc acagcgtgcc 7260
gtgtggcaga ccccctaaaa aggctgttta agcttggcaa acctctggca gcagacgatg 7320
aacatgatga tgacaggaga agggcattgc atgaagagtc aacacgctgg aaccgagtgg 7380
gtattctttc agagctgtgc aaggcagtag aatcaaggta tgaaacgta ggaactcca 7440
tcatagttat ggccatgact actctagcta gcagtgttaa atcattcagc tacctgagag 7500
gggcccctat aactctctac ggctaacctg aatggactac gacatagtct agtccgcaa 7560
gatgtgcaga aggcccgact gcggcttcag ctccagccct ggaccctgta tctctgtgtg 7620
gtgctgcctg ctgctgccta tegtgtctc tgccgctgtg tctgtggccc ctacagccgc 7680
cgagaagggtg ccagccgagt gccccgagct gaccagaaga tgccctgctgg gcgagggtt 7740
cgaggcgac aagtacgaga gctggctgctg gccctggtc aacgtgaccg gcagagatgg 7800
ccccctgagc cagctgatcc ggtacagacc cgtgaccccc gaggcgcca atagcgtgct 7860
gctggacgag gccttctctg atacctgctg cctgctgtac aacaaccccg accagctgag 7920
agccctgctg acctgctgt ccagcgacac cccccaga tggatgaccg tgatgcgggg 7980
ctacagcgag tgtggagatg gcagccctgc cgtgtacacc tgcgtggacg acctgtgcag 8040
aggctacgac ctgaccagac tgagctacgg ccggtccatc ttcacagagc acgtgctggg 8100
cttcgagctg gtgccccca gcctgttcaa cgtgggtgtg gccatccgga acgaggccac 8160
cagaaccaac agagccgtgc ggctgcctgt gtctacagcc gctgcacctg agggcatcac 8220
actgttctac ggctgtaca acgccgtgaa agagttctgc ctccggcacc agctggatcc 8280
ccccctgctg agacacctg acaagtaacta cggcggcctg ccccagagc tgaagcagac 8340
cagagtgaac ctgcccggcc acagcagata tggccctcag gccgtggacg ccagatgata 8400
atctagatta aacagctgt gggttgttcc caccacaggg gccactggg cgctagcact 8460
ctgattttac gaaatccttg tgccctgtt ttatatccct tccctaattc gaaacgtaga 8520
agcaatgctc accactgatc aatagtaggc gtaacgcgcc agttacgtca tgatcaagca 8580
tatctgttcc cccggactga gtatcaatag actgcttacg cggttgaagg agaaaacggt 8640
cgttatccgg ctaactactt cgagaagccc agtaacacca tggagctgc aggggtgttc 8700
gctcagcact tccccctgt agatcagtc gatgagccac tgcaatcccc acaggtgact 8760
gtggcagtgg ctgcgttggc ggctgccta tggggagacc cataggacgc tctaagtgg 8820
acatggtgct aagagcctat tgagctagtt agtagtctc cggcccctga atgcggctaa 8880

ES 2 702 318 T3

tcctaactgc	ggagcacatg	ccttcaaccc	agagggtagt	gtgtcgtaat	gggcaactct	8940
gcagcggaac	cgactacttt	gggtgtccgt	gtttcttttt	attcttatat	tggtctgotta	9000
tggtgacaat	tacagaattg	ttacatata	gctattggat	tggccatccg	gtgtgtaata	9060
gagctgttat	atacctattt	gttggctttg	taccactaac	tttaaaatct	ataactaccc	9120
tcaactttat	attaaccctc	aatacagttg	aacatgaggc	ctggcctgcc	ctcctacctg	9180
atcatcctgg	ccgtgtgcct	gttcagccac	ctgctgtcca	gcagatacgg	cgccgaggcc	9240
gtgagcgagc	ccctggacaa	ggctttccac	ctgctgctga	acacctacgg	cagaccatc	9300
cggtttctgc	gggagaacac	caccagtgcc	acctacaaca	gcagcctgcg	gaacagcacc	9360
gtcgtgagag	agaacgccat	cagcttcaac	tttttccaga	gctacaacca	gtactacctg	9420
ttccacatgc	ccagatgcct	gtttgccggc	cctctggccg	agcagttcct	gaaccaggtg	9480
gacctgaccg	agacactgga	aagataccag	cagcggctga	atacctacgc	cctggtgtcc	9540
aaggacctgg	ccagctaccg	gtcctttagc	cagcagctca	aggctcagga	tagcctcggc	9600
gagcagccta	ccaccgtgcc	ccctcccatc	gacctgagca	tccccacgt	gtggatgcct	9660
cccagacca	cccctcacgg	ctggaccgag	agccacacca	cctccggcct	gcacagacc	9720
cacttcaacc	agacctgcat	cctgttcgac	ggccacgacc	tgetgtttag	caccgtgacc	9780
cctgcctgc	accagggctt	ctacctgac	gacgagctga	gatacgtgaa	gatcacctg	9840
accgaggatt	tcttcgtggt	caccgtgtcc	atcgacgacg	acacccccat	gctgctgac	9900
ttcggccaac	tgcccagagt	gctgttcaag	gccccctacc	agcgggacaa	cttcatcctg	9960
cggcagaccg	agaagcacga	gctgctgggt	ctggctcaaga	aggaccagct	gaaccggcac	10020
tctacctga	aggacccccg	cttctctggac	gccgcctgg	acttcaacta	cctggacctg	10080
agcgcctgc	tgagaaacag	cttccacaga	tacgccgtgg	acgtgctgaa	gtccggacgg	10140
tgccagatgc	tcgatcggcg	gaccgtggag	atggccttcg	cctatgcct	cgccctgttc	10200
gccgctgcca	gacaggaaga	ggctggcgcc	caggtgtcag	tgcccagagc	cctggataga	10260
caggccccc	tgctgcagat	ccaggaattc	atgatcacct	gcctgagcca	gacccccct	10320
agaaccaccc	tgctgctgta	ccccacagcc	gtggatctgg	ccaagagggc	cctgtggacc	10380
cccaaccaga	tcaccgacat	cacaagcctc	gtgocgctcg	tgtacatcct	gagcaagcag	10440
aaccagcagc	acctgatccc	ccagtgggcc	ctgagacaga	tcgccgactt	cgccctgaag	10500
ctgcacaaga	cccatctggc	cagctttctg	agcgccttcg	ccaggcagga	actgtacctg	10560
atgggcagcc	tggtccacag	catgctgggt	cataccaccg	agcggcggga	gatcttcac	10620
gtggagacag	gcctgtgtag	cctggccgag	ctgtcccact	ttaccagct	gctggcccac	10680
cctcaccacg	agtacctgag	cgacctgtac	acccccctga	gcagcagcgg	cagacgggac	10740
cacagcctgg	aacggctgac	cagactgttc	cccgatgcca	ccgtgcctgc	tacagtgcct	10800
gccgcctgt	ccatcctgtc	caccatgcag	cccagcacc	tggaaacott	ccccgacctg	10860

ES 2 702 318 T3

ttctgcctgc ccoctgggcca gagcttttagc gccctgaccg tgtccgagca cgtgtcctac 10920
 atcgtgacca atcagtacct gatcaagggc atcagctacc ccgtgtccac cacagtctgt 10980
 ggccagagcc tgatcatcac ccagaccgac agccagacca agtgcgagct gaccocggaac 11040
 atgcacacca cacacagcat caccgtggcc ctgaacatca gcctggaaaa ctgcgctttc 11100
 tgtcagtctg ccoctgctgga atacgacgat acccagggcg tgatcaacat catgtacatg 11160
 cacgacagcg acgacgtgct gttcgcctctg gaccocctaca acgaggtggt ggtgtccagc 11220
 ccccgacc ccactacctgat gctgctgaag aacggcaccg tgctggaagt gaccgacgtg 11280
 gtggtggacg ccaccgactg ataagcggcc gcatacagca gcaattggca agctgcttac 11340
 atagaactcg cggcgattgg catgcccct taaaattttt attttatttt tcttttcttt 11400
 tccgaatcgg attttgtttt taatatttca aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 11460
 aaaaggtcgc gcatggcatc tccacctcct cgcggtccga cctgggcatc cgaaggagga 11520
 cgcacgtcca ctccgatggc taaggagag ccacgtttaa acacgtgata tctggcctca 11580
 tgggccttcc tttcactgcc cgctttccag tcgggaaacc tgtcgtgcca gctgcattaa 11640
 catggtcata gctgtttcct tgcgtattgg gcgctctccg ctctctcct cactgactcg 11700
 ctgcgctcgg tggttcgggt aaagcctggg gtgcctaagt agcaaaaggc cagcaaaagg 11760
 ccaggaaccg taaaaaggcc gcgttgctgg cgtttttcca taggctccgc cccctgacg 11820
 agcatcacia aaatcgacgc tcaagtcaga ggtggcgaaa cccgacagga ctataaagat 11880
 accagcgtt tccccctgga agctccctcg tgcgctctcc tgttccgacc ctgcccgtta 11940
 ccggatacct gtcgcctttt ctccctcgg gaagcgtggc gctttctcat agctcacgct 12000
 gtaggtatct cagttcgggt taggtcgttc gctccaagct gggctgtgtg cacgaacccc 12060
 ccgttcagcc cgaccgctgc gccttatccg gtaactatcg tcttgagtcc aaccoggtaa 12120
 gacacgactt atcgccactg gcagcagcca ctggtaacag gattagcaga gcgaggtatg 12180
 taggcggtgc tacagagttc ttgaagtggg ggcctaacta cggctacact agaagaacag 12240
 tatttggtat ctgcgctctg ctgaagccag ttacctcgg aaaaagagtt ggtagctctt 12300
 gatccggcaa acaaaccacc gctggtagcg gtggtttttt tgtttgcaag cagcagatta 12360
 cgcgcagaaa aaaaggatct caagaagatc ctttgatctt ttctacgggg tctgacgctc 12420
 agtggaacga aaactcacgt taagggattt tggatcatgag attatcaaaa aggatcttca 12480
 cctagatcct tttaaattaa aatgaagtt ttaaatcaat ctaaagtata tatgagtaaa 12540
 cttggtctga cagttattag aaaaattcat ccagcagacg ataaaacgca atacgctggc 12600
 tatccggtgc cgcaatgcca tacagcacca gaaaaagatc cgccattcg ccgcccagtt 12660
 cttccgcaat atcacgggtg gccagcga taccctgata acgatccgcc acgcccagac 12720
 ggccgcaatc aataaagccg ctaaaacggc cattttccac cataatgttc ggcaggcaag 12780

ES 2 702 318 T3

catcaccatg ggtcaccacc agatcttcgc catccggcat gctcgtttc agacgcgcaa 12840
 acagctctgc cgggtgccagg ccctgatggt cttcatccag atcatcctga tccaccaggc 12900
 ccgcttccat acgggtacgc gcaogttcaa tacgatgttt cgcctgatga tcaaaccggac 12960
 aggtcgcggy gtccagggtg tgcagacgac gcatggcatc cgcataatg ctcaactttt 13020
 ctgccggcgc cagatggcta gacagcagat cctgaccggg cacttcgccc agcagcagcc 13080
 aatcacggcc cgttcggtc accacatcca gcaccggcgc acaacgaaca ccggtggtgg 13140
 ccagccagct cagacgcgcc gcttcactct gcagctcgtt cagcgcaccg ctcaagatcg 13200
 ttttcacaaa cagcaccgga cgcacctgcy cgtcagacy aaacaccgcc gcatcagagc 13260
 agccaatggt ctgctgccc caatcatagc caaacagacy ttccaccac gctgccgggc 13320
 taccgcgatg caggccatcc tgttcaatca tactcttctc ttttcaatat tattgaagca 13380
 tttatcaggg ttattgtctc atgagcggat acatatttga atgtatttag aaaaataaac 13440
 aaataggggt tccgcgcaca tttccccgaa aagtgccacc taaattgtaa gcgttaatat 13500
 tttgttaaaa ttgcggttaa atttttgtta aatcagctca ttttttaacc aatagccgga 13560
 aatcggcaaa atcccttata aatcaaaaaga atagaccgag atagggttga gtggccgcta 13620
 cagggcgctc ccattcgcca ttcaggctgc gcaactgttg ggaagggcgt ttcggtgccc 13680
 gcctcttcgc tattacgcca gctggcgaaa ggggatgtg ctgcaaggcg attaagttgg 13740
 gtaacgccag ggttttccca gtcacacgcy taatacgact cactatag 13788

<210> 10
 <211> 14202
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> Fuente
 <223> /Nota="Descripción de Secuencia artificial: Polipéptido sintético"
 <400> 10

atagggggcg catgagagaa gccagacca attacctacc caaaatggag aaagttcacg 60
 ttgacatcga ggaagacagc ccattcctca gagctttgca gggagcttc ccgcagttg 120
 aggtagaagc caagcaggtc actgataatg accatgctaa tgccagagcg ttttcgcate 180
 tggcttcaaa actgatcga aaggaggtgg acccatccga cacgatcctt gacattggaa 240
 gtgcgcccgc ccgcagaatg tattctaagc acaagtatca ttgtatctgt ccgatgagat 300
 gtgcggaaga tccggacaga ttgtataagt atgcaactaa gctgaagaaa aactgtaagg 360
 aaataactga taaggaattg gacaagaaaa tgaaggagct cgcgcgcgtc atgagcgacc 420
 ctgacctgga aactgagact atgtgcctcc acgacgacga gtcgtgtcgc tacgaagggc 480
 aagtcgctgt ttaccaggat gtatacgcgg ttgacggacc gacaagtctc taccaccaag 540
 ccaataaggg agtttagatc gcctactgga taggctttga caccaccctc tttatgttta 600

10

ES 2 702 318 T3

agaacttggc tggagcatat ccatcatact ctaccaactg ggccgacgaa accgtgttaa 660
 cggctcgtaa cataggccta tgcagctctg acgttatgga gcggtcacgt agagggatgt 720
 ccattcttag aaagaagtat ttgaaacct ccaacaatgt tctattctct gttggctcga 780
 ccatctacca cgagaagagg gacttactga ggagctggca cctgccgtct gtatttcaact 840
 tacgtggcaa gcaaaattac acatgtcggg gtgagactat agttagttgc gacgggtacg 900
 tcgttaaaag aatagctatc agtccaggcc tgtatgggaa gccttcaggc tatgctgcta 960
 cgatgcaccg cgagggattc ttgtgctgca aagtgacaga cacattgaac ggggagaggg 1020
 tctcttttcc cgtgtgcacg tatgtgccag ctacattgtg tgaccaaag actggcatac 1080
 tggcaacaga tgtcagtgcg gacgacgcgc aaaaactgct ggttgggctc aaccagcgta 1140
 tagtctcaa cggctgcacc cagagaaaca ccaataacct gaaaaattac cttttgcccg 1200
 tagtggccca ggcatttgct aggtgggcaa aggaatataa ggaagatcaa gaagatgaaa 1260
 ggccactagg actacgagat agacagttag tcatgggggtg ttgttgggct tttagaaggc 1320
 acaagataac atctatttat aagcgcgccg atacccaaac catcatcaa gtgaacagcg 1380
 atttccactc attcgtgctg cccaggatag gcagtaaac attggagatc gggctgagaa 1440
 caagaatcag gaaaatgta gaggagcaca aggagccgct acctctcatt accgccgagg 1500
 acgtacaaga agctaagtgc gcagccgatg aggctaagga ggtgcgtgaa gccgaggagt 1560
 tgcgcgcagc tctaccacct ttggcagctg atgttgagga gccactctg gaagccgatg 1620
 tcgacttgat gttacaagag gctggggccg gctcagtgga gacacctcgt ggcttgataa 1680
 aggttaccag ctacgatggc gaggacaaga tcggctctta cgctgtgctt tctccgcagg 1740
 ctgtactcaa gagtgaaaaa ttatcttgca tccacctct cgctgaacaa gtcatagtga 1800
 taacacactc tggecgaaaa gggcgttatg ccgtggaacc ataccatggt aaagtagtgg 1860
 tgccagaggg acatgcaata cccgtccagg actttcaagc tctgagtgaa agtgccacca 1920
 ttgtgtacaa cgaacgtgag ttcgtaaaca ggtacctgca ccatattgcc acacatggag 1980
 gagcgtgaa cactgatgaa gaatattaca aaactgtcaa gccagcgag cacgacggcg 2040
 aatacctgta cgacatcgac aggaaacagt gcgtcaagaa agaactagtc actgggctag 2100
 ggctcacagg cgagctgggt gatcctccct tccatgaatt cgcctacgag agtctgagaa 2160
 cacgaccagc cgctccttac caagtacaa ccataggggt gtatggcgtg ccaggatcag 2220
 gcaagtctgg catcattaa agcgcagtca ccaaaaaaga tctagtgggt agcgccaaga 2280
 aagaaaactg tgcagaaatt ataagggacg tcaagaaaat gaaagggctg gacgtcaatg 2340
 ccagaactgt ggactcagtg ctcttgaatg gatgcaaaca ccccgtagag accctgtata 2400
 ttgacgaagc ttttgcttgt catgcaggta ctctcagagc gctcatagcc attataagac 2460
 ctaaaaaggc agtgctctgc ggggatccca aacagtgagg ttttttaac atgatgtgcc 2520

ES 2 702 318 T3

tgaaagtgca ttttaaccac gagatttgca cacaagtctt ccacaaaagc atctctcgcc 2580
 gttgcactaa atctgtgact tcggctcgtct caaccttggt ttacgacaaa aaaatgagaa 2640
 cgacgaatcc gaaagagact aagattgtga ttgacactac cggcagtacc aaacctaaagc 2700
 aggacgatct cattctcact tgtttcagag ggtgggtgaa gcagttgcaa atagattaca 2760
 aaggcaacga aataatgacg gcagctgcct ctcaagggtt gacccgtaaa ggtgtgtatg 2820
 ccgttcggta caaggtgaat gaaaatcctc tgtacgcacc cacctcagaa catgtgaacg 2880
 tcctactgac ccgcacggag gaccgcatcg tgtggaaaac actagccggc gaccatgga 2940
 taaaaacact gactgccaaag taccctggga atttcaactgc cacgatagag gagtggcaag 3000
 cagagcatga tgccatcatg aggcacatct tggagagacc ggacctacc gacgtcttcc 3060
 agaataaggc aaacgtgtgt tgggccaagg ctttagtgcc ggtgctgaag accgctggca 3120
 tagacatgac cactgaacaa tggaacactg tggattatct tgaaacggac aaagctcact 3180
 cagcagagat agtattgaac caactatgag tgagggttctt tggactcgat ctggactcog 3240
 gtctatcttc tgcacccact gttccgttat ccattaggaa taatcactgg gataactccc 3300
 cgtcgcctaa catgtacggg ctgaataaag aagtggctcc tcagctctct cgcaggtacc 3360
 cacaactgcc tcgggcagtt gccactggaa gagtctatga catgaacact ggtacactgc 3420
 gcaattatga tccgcgcata aacctagtac ctgtaaacag aagactgcct catgctttag 3480
 tcctccacca taatgaacac ccacagagtg acttttcttc attcgtcagc aaattgaagg 3540
 gcagaactgt cctgggtggtc ggggaaaagt tgtccgtccc aggcaaaatg gttgactggt 3600
 tgtcagaccg gcctgaggct acctcagag ctccgctgga tttaggcatc ccaggtgatg 3660
 tgcccaaata tgacataata tttgttaatg tgaggacccc atataaatac catcactatc 3720
 agcagtgtga agaccatgcc attaagctta gcatgttgac caagaaagct tgtctgcac 3780
 tgaatcccgg cggaaacctgt gtcagcatag gttatggta cgctgacagg gccagcgaaa 3840
 gcatcattgg tgctatagcg cggcagttca agttttcccg ggtatgcaa cggaaatcct 3900
 cacttgaaga gacggaagtt ctgtttgtat tcattgggta cgatcgcaag gcccgtaocg 3960
 acaatcctta caagctttca tcaacctga ccaacattta tacaggttcc agactccacg 4020
 aagccggatg tgcaccctca tatcatgtgg tgcgagggga tattgccacg gccaccgaag 4080
 gagtgattat aatgctgct aacagcaaag gacaacctgg cggaggggtg tgcggagcgc 4140
 tglataagaa attcccggaa agcttcgatt tacagccgat cgaagtagga aaagcgcgac 4200
 tgggtcaaagg tgcagctaaa catatcattc atgccgtagg accaaacttc aacaaagttt 4260
 cggaggttga aggtgacaaa cagttggcag aggcttatga gtccatcgct aagattgtca 4320
 acgataacaa ttacaagtca gtagcgattc cactgttgtc caccggcacc ttttccggga 4380
 acaaagatcg actaaccocaa tcattgaacc atttgctgac agcttttagac accactgatg 4440
 cagatgtagc catatactgc agggacaaga aatgggaaat gactctcaag gaagcagtg 4500

ES 2 702 318 T3

ctaggagaga agcagtggag gagatatgca tatccgacga ctcttcagtg acagaacctg 4560
 atgcagagct ggtgaggggtg catccgaaga gttctttggc tggaaggaag ggctacagca 4620
 caagcgatgg caaaactttc tcatatttgg aagggaccaa gtttcaccag gggccaagg 4680
 atatagcaga aattaatgcc atgtggcccg ttgcaacgga ggccaatgag caggtatgca 4740
 tgtatatcct cggagaaagc atgagcagta ttaggtcgaa atgccccgtc gaagagtcgg 4800
 aagcctccac accacctagc acgctgcott gcttgtgcat ccatgccatg actccagaaa 4860
 gagtacagcg cctaaaagcc tcacgtccag aacaaattac tgtgtgctca tcctttccat 4920
 tgccgaagta tagaatcact ggtgtgcaga agatccaatg ctcccagcct atattgttct 4980
 cacggaaagt gcctgcgtat attcatccaa ggaagtatct cgtggaaaca ccaccggtag 5040
 acgagactcc ggagccatcg gcagagaacc aatccacaga ggggacacct gaacaaccac 5100
 cacttataac cgaggatgag accaggacta gaacgcctga gccgatcatc atcgaagagg 5160
 aagaagagga tagcataagt ttgctgtcag atggcccgcac ccaccagggtg ctgcaagtcg 5220
 aggcagacat tcacgggccc cctctgtat ctagctcatc ctggtccatt cctcatgcat 5280
 ccgactttga tgtggacagt ttatccatac ttgacaccct ggagggagct agcgtgacca 5340
 gcggggcaac gtcagccgag actaactctt acttcgcaaa gagtatggag tttctggcgc 5400
 gaccgggtgcc tgcgcctcga acagtattca ggaaccctcc acatcccgtc ccgcgcacaa 5460
 gaacaccgtc acttgcaccc agcagggcct gctcgagaac cagcctagtt tccaccccgc 5520
 caggcgtgaa taggggtgatc actagagagg agctcgaggc gtttaccocg tcacgcactc 5580
 ctagcaggtc ggtctcgaga accagcctgg tctccaaccc gccaggcgta aatagggtga 5640
 ttacaagaga ggagtttgag gcgttcgtag cacaacaaca atgacggttt gatgcggggtg 5700
 catacatctt ttcctccgac accggtcaag ggcatttaca acaaaaatca gtaaggcaaa 5760
 cggtgctatc cgaagtgggtg ttggagagga ccgaattgga gatttcgtat gccccgcgcc 5820
 tcgaccaaga aaaagaagaa ttactacgca agaaattaca gtaaatccc acacctgcta 5880
 acagaagcag ataccagtcc aggaagggtgg agaacatgaa agccataaca gctagacgta 5940
 ttctgcaagg cctagggcat tatttgaagg cagaaggaaa agtggagtgc taccgaacct 6000
 tgcacctgt tcctttgtat tcatctagtg tgaaccgtgc cttttcaagc cccaaggctg 6060
 cagtggaagc ctgtaacgcc atggtgaaag agaactttcc gactgtggct tcttactgta 6120
 ttattccaga gtacgatgcc tatttggaca tggttgacgg agcttcatgc tgcttagaca 6180
 ctgccagttt ttgcctgca aagctgcgca gctttccaaa gaaacactcc tatttggaac 6240
 ccacaatacg atcggcagtg ccttcagcga tccagaacac gctccagaac gtccctggcag 6300
 ctgccacaaa aagaaattgc aatgtcacgc aatgagaga attgcccgtg ttggattcgg 6360
 cggcctttaa tgtggaatgc ttcaagaaat atgcgtgtaa taatgaatat tgggaaacgt 6420

ES 2 702 318 T3

ttaaagaaaa ccccatcagg cttactgaag aaaacgtggt aaattacatt accaaattaa 6480
 aaggacaaaa agctgctgct ctttttgcca agacacataa tttgaatatg ttgcaggaca 6540
 taccaatgga caggtttgta atggacttaa agagagacgt gaaagtgact ccaggaacaa 6600
 aacatactga agaacggccc aaggtacagg tgatccaggc tgccgatccg ctagcaacag 6660
 cgtatctgtg cggaatccac cgagagctgg ttaggagatt aaatgctggtc ctgcttccga 6720
 acattcatac actgtttgat atgtcggctg aagactttga cgctattata gccgagcact 6780
 tccagcctgg ggattgtggt ctggaaactg acatcgcgtc gtttgataaa agtgaggacg 6840
 acgccatggc tctgaccgcg ttaatgattc tggaagactt aggtgtggac gcagagctgt 6900
 tgacgctgat tgaggcggct ttcggcgaaa tttcatcaat acatttgccc actaaaacta 6960
 aatttaaat cgagccatg atgaaatctg gaatgttctt cacactgttt gtgaacacag 7020
 tcattaacat tgtaatcgca agcagagtgt tgagagaacg gctaaccgga tcaccatgtg 7080
 cagcattcat tggagatgac aatatcgtga aaggagtcaa atcggacaaa ttaatggcag 7140
 acaggtgctc cacctggttg aatatggaag tcaagattat agatgctgtg gtggcgaga 7200
 aagcgcotta tttctgtgga gggtttattt tgtgtgactc cgtgaccggc acagcgtgcc 7260
 gtgtggcaga cccctaaaa aggtgttta agcttggcaa acctctggca gcagacgatg 7320
 aacatgatga tgacaggaga agggcattgc atgaagagtc aacacgctgg aaccgagtgg 7380
 gtattctttc agagctgtgc aaggcagtag aatcaaggta tgaaaccgta ggaacttcca 7440
 tcatagtatt ggccatgact actctagcta gcagtgttaa atcattcagc tacctgagag 7500
 gggcccctat aactctctac ggctaacctg aatggactac gacatagtct agtccgcaa 7560
 gctattccag aagtagtgag gaggtttttt tggaggccta ggcttttgca aaaagcttgt 7620
 atatccattt tccgatctga tcaagagaca ggatgaggat cgtttcgcac gattgaataa 7680
 gatggattgc acgtaggttc tccggccgct tgggtggaga ggctattcgg ctatgactgg 7740
 gcacaactga caatcggctg ctctgatgcc gccgtgatcc ggttgtcagc gcaggggctc 7800
 ccggttcttt ttgtcaagac cgacctgtcc ggtgccctga atgaactgaa ggacgaggca 7860
 gcgaggctat cgtggctggc cagcaggggc gttccttgcg cagtctagac tggcgcgcca 7920
 aacctgcagg ttaaaacagc tgtgggttgt tcccaccac agggcccact gggcgctagc 7980
 actctgattt tacgaaatcc ttgtgcgctt gttttatctc ccttccctaa ttogaaacgt 8040
 agaagcaatg cgcaacctg atcaatagta ggcgtaacgc gccagttacg tcatgatcaa 8100
 gcatatctgt tccccggac tgagtatcaa tagactgctt acgcggttga aggagaaac 8160
 gttcgttctc cggctaacta ctctgagaag ccagtaaca ccatggaagc tgcaggggtg 8220
 ttcgctcagc acttcccccg tgtagatcag gtcgatgagc cactgcaate cccacaggtg 8280
 actgtggcag tggctgcggt ggcggcctgc ctatggggag acccatagga cgctctaag 8340
 tggacatggt gcgaagagcc tattgagcta gttagtagtc ctccggcccc tgaatgctgc 8400

ES 2 702 318 T3

taatcctaac	tgccggagcac	atgccttcaa	cccagaggggt	agtgtgtcgt	aatgggcaac	8460
tctgcagcgg	aaccgactac	tttgggtgtc	cgtgtttctt	tttattctta	tattggctgc	8520
ttatggtgac	aattacagaa	ttgttaccat	atagctattg	gattggccat	ccggtgtgta	8580
atagagctgt	tatataccta	ttgtttggct	ttgtaccact	aactttaaaa	tctataacta	8640
ccctcaactt	tatattaacc	ctcaatacag	ttgaacatga	ggcctggcct	gcctcctac	8700
ctgatcatcc	tggccgtgtg	cctgttcagc	cacctgctgt	ccagcagata	cggcgcggag	8760
gccgtgagcg	agcccctgga	caaggctttc	cacctgctgc	tgaacaccta	cggcagaccc	8820
atccggtttc	tgccgggagaa	caccaccag	tgcacctaca	acagcagcct	gcggaacagc	8880
accgtcgtga	gagagaacgc	catcagcttc	aactttttcc	agagctacaa	ccagtactac	8940
gtgttccaca	tgcccagatg	cctgtttgcc	ggccctctgg	ccgagcagtt	cctgaaccag	9000
gtggacctga	ccgagacact	ggaaagatac	cagcagcggc	tgaataccta	cgccctgggtg	9060
tccaaggacc	tggccagcta	ccggtccttt	agccagcagc	tcaaggctca	ggatagcctc	9120
ggcagcagc	ctaccaccgt	gccccctccc	atcgacctga	gcacccccca	cgtgtggatg	9180
cctccccaga	ccaccctca	cggctggacc	gagagccaca	ccacctccgg	cctgcacaga	9240
ccccacttca	accagacctg	catcctgttc	gacggccacg	acctgctgtt	tagcaccgtg	9300
accccctgcc	tgcaccaggg	cttctacctg	atcgacgagc	tgagatacgt	gaagatcacc	9360
ctgaccgagg	atttcttcgt	ggtcacctgt	tccatcgacg	acgacacccc	catgctgctg	9420
atcttcggcc	acctgcccag	agtgtctgtc	aaggccccct	accagcggga	caacttcata	9480
ctgcggcaga	ccgagaagca	cgagctgctg	gtgctgggtca	agaaggacca	gctgaaccgg	9540
cactcctacc	tgaaggaccc	cgacttcctg	gacgcggccc	tggacttcaa	ctacctggac	9600
ctgagcgcgc	tgctgagaaa	cagcttcac	agatacgccg	tggacgtgct	gaagtccgga	9660
cgtgtccaga	tgctcgatcg	gcccaccgtg	gagatggcct	tgcctatgc	cctcgccctg	9720
ttcgcgctg	ccagacagga	agaggctggc	gcccagggtg	cagtgccag	agccctggat	9780
agacaggccg	ccctgctgca	gatccaggaa	ttcatgatca	cctgcctgag	ccagaccccc	9840
cctagaacca	ccctgctgct	gtaccccaca	gccgtggatc	tggccaagag	ggccctgtgg	9900
acccccaaac	agatcaccca	catcacaagc	ctcgtgcggc	tcgtgtacat	cctgagcaag	9960
cagaaccagc	agcacctgat	ccccagtg	gccctgagac	agatcgcca	cttcgcccctg	10020
aagctgcaca	agaccatct	ggccagcttt	ctgagcgcct	tcgccaggca	ggaactgtac	10080
ctgatgggca	gcctggtcca	cagcatgctg	gtgcatacca	ccgagcggcg	ggagatcttc	10140
atcgtggaga	caggcctgtg	tagcctggcc	gagctgtccc	actttacca	gctgctggcc	10200
caccctcacc	acgagtacct	gagcgacctg	tacaccccct	gcagcagcag	cggcagacgg	10260
gaccacagcc	tggaacggct	gaccagactg	ttccccgatg	ccacctgcc	tgctacagtg	10320

ES 2 702 318 T3

cctgccgcc tgtccatcct gtccaccatg cagcccagca ccctggaaac cttccccgac 10380
 ctgttctgcc tgcccctggg cgagagcttt agcgcctga ccgtgtccga gcacgtgtcc 10440
 tacatcgtga ccaatcagta cctgatcaag ggcacagct accccgtgtc caccacagtc 10500
 gtgggccaga gcctgatcat caccagacc gacagccaga ccaagtgcga gctgaccgg 10560
 aacatgcaca ccacacacag catcacctgt gccctgaaca tcagcctgga aaactgogct 10620
 ttctgtcagt ctgcocctgct ggaatacagac gatacccagc gcgtgatcaa catcatgtac 10680
 atgcacgaca ggcagcagct gctgttcgcc ctggaccctt acaacgaggt ggtggtgtcc 10740
 agccccgga cccactacct gatgctgtg aagaacgcga ccgtgctgga agtgaccgac 10800
 gtggtggtg acgccaccga cctgttgaat ttgacctt ttaagcttg gggagacgtc 10860
 gagtccaacc ccgggcccct gtgcagaagg cccgactgcg gcttcagctt cagccctgga 10920
 cccgtgatcc tgctgtggtg ctgcctgctg ctgcctatcg tgcctctgc cgcctgtct 10980
 gtggccccta cagccgccga gaaggtgcca gccgagtgcc ccgagctgac cagaagatgc 11040
 ctgctgggag aggtgttcca gggcgacaag tacgagagct ggctgcggcc cctggtcaac 11100
 gtgaccggca gagatggccc cctgagccag ctgatccggt acagaccctg gacccccgag 11160
 gccgccaata gcgtgctgct ggacgaggcc ttccctggata ccctggccct gctgtacaac 11220
 aacccccacc agctgagagc cctgctgacc ctgctgtcca gcgacaccgc ccccagatgg 11280
 atgaccgtga tgcggggcta cagcgagtgt ggagatggca gccctgccgt gtacacctgc 11340
 gtggacgacc tgtgcagagg ctacgaactg accagactga gctacggccg gtccatcttc 11400
 acagagcacg tgctgggctt cgagctggtg cccccagcc tgttcaactg ggtggtggcc 11460
 atccggaacg aggccaccag aaccaacaga gccgtgcggc tgccctgtgtc tacagccgct 11520
 gcacctgagg gcatcacact gttctacggc ctgtacaacg ccgtgaaaga gttctgcctc 11580
 cggcaccagc tggatcccc cctgctgaga cacctggaca agtactacgc cggcctgccc 11640
 ccagagctga agcagaccag agtgaacctg cccgccaca gcagatatgg cctcaggcc 11700
 gtggacgcca gatgataagc ggccgcatag agcagcaatt ggcaagctgc ttacatagaa 11760
 ctgcgggca ttggcatgcc gccttaaaat ttttatttta ttttctttt cttttccgaa 11820
 tcggatcttg tttttaatat ttcaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaaagg 11880
 gtcggcatgg catctccacc tcctcgcggt ccgacctggg catccgaagg aggacgcacg 11940
 tccactcgga tggctaaggg agagccacgt ttaaacacgt gatatctggc ctcatgggcc 12000
 ttctttcac tgcccgtctt ccagtcggga aacctgtcgt gccagctgca ttaacatggt 12060
 catagctgtt tccttgcgta ttgggcgctc tccgcttctt cgctcactga ctcgctgcgc 12120
 tcggtcgttc gggtaaagcc tggggtgctt aatgagcaaa aggccagcaa aaggccagga 12180
 accgtaaaaa ggccgcgctt ctggcgtttt tccataggct ccgccccctt gacgagcatc 12240
 aaaaaatcg acgctcaagt cagaggtggc gaaaccggac aggactataa agataccagg 12300

ES 2 702 318 T3

cgtttcccc tggaaagctcc ctcgtgcgct ctctgtttcc gaccctgccg cttaccggat 12360
 acctgtccgc ctttctccct tcgggaagcg tggcgctttc tcatagctca cgctgtaggt 12420
 atctcagttc ggtgtaggtc gttcgtcca agctgggctg tgtgcacgaa cccccggtc 12480
 agcccgaccg ctgcgcctta tccggtaact atcgtcttga gtccaacccg gtaagacacg 12540
 acttatcgcc actggcagca gccactggta acaggattag cagagcgagg tatgtaggcg 12600
 gtgctacaga gttcttgaag tggtagccta actacggcta cactagaaga acagtatttg 12660
 gtatctgcgc tctgctgaag ccagttacct tcggaaaaag agttggtagc tcttgatccg 12720
 gcaaacaaac caccgctggt agcggtaggt tttttgtttg caagcagcag attacgcgca 12780
 gaaaaaaagg atctcaagaa gatccttga tcttttctac ggggtctgac gtcagtgga 12840
 acgaaaactc acgtaaggg attttggta tgagattatc aaaaaggatc ttcacctaga 12900
 tccttttaa ttaaaaatga agttttaa caatctaaag tatatatgag taaacttgg 12960
 ctgacagtta ttagaaaaat tcatccagca gacgataaaa cgcaatacgc tggctatccg 13020
 gtgcccgaat gccatacagc accagaaaac gatccgccca ttcgccccc agttcttccg 13080
 caatatcacg ggtggccagc gcaatctct gataacgata cgccacgccc agacggccgc 13140
 aatcaataaa gccgctaaaa cggccattt ccaccataat gttcggcagg cacgcatcac 13200
 catgggtcac caccagatct tcgccatccg gcatgctcgc tttcagacgc gcaaacagct 13260
 ctgccggtgc caggccctga tgttcttcat ccagatcctc ctgatccacc aggcccgctt 13320
 ccatacgggt acgcgcacgt tcaatacgat gtttcgctg atgatcaaac ggacaggtcg 13380
 ccgggtccag ggtatgcaga cgacgcatgg catccgccat aatgctcact tttctgccc 13440
 gcgccagatg gctagacagc agatcctgac ccggcacttc gccacgagc agccaatcac 13500
 ggcccgttc ggtcaccaca tccagcaccg ccgcacacgg aacaccggtg gtggccagcc 13560
 agctcagacg cgcgccttca tctgcagct cgttcagcgc accgctcaga tcggttttca 13620
 caaacagcac cggacgaccc tgcgcgctca gacgaaacac cgccgcatca gagcagccaa 13680
 tggctctgctg cgcaccaatca tagccaaaca gacgttccac ccacgctgcc gggctacccg 13740
 catgcaggcc atcctgttca atcatactct tcctttttca atattattga agcatttatc 13800
 agggttattg tctcatgagc ggatacatat ttgaatgtat ttagaaaaat aaacaaatag 13860
 gggttccgcg cacatttccc cgaaaagtgc cacctaaatt gtaagcgta atattttggt 13920
 aaaattcgcg ttaaattttt gttaaatcag ctcatTTTTT aaccaatagg ccgaaatcgg 13980
 caaaatccct tataaatcaa aagaatagac cgagataggg ttgagtggcc gctacagggc 14040
 gctcccattc gccattcagg ctgcgcaact gttgggaagg gcgtttcggt gcgggcctct 14100
 tcgctattac gccagctggc gaaaggggga tgtgctgcaa ggcgattaag ttgggtaacg 14160
 ccagggtttt ccagtcaca cgcgtaatac gactcactat ag 14202

ES 2 702 318 T3

<210> 11
 <211> 14721
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> Fuente
 <223> /Nota="Descripción de Secuencia artificial: Polipéptido sintético"
 <400> 11

```

ataggcggcg catgagagaa gccagacca attacctacc caaaatggag aaagttcacg      60
ttgacatcga ggaagacagc ccattcctca gagctttgca ggggagcttc ccgcagtttg      120
aggtagaagc caagcaggtc actgataatg accatgctaa tgccagagcg ttttcgcatac      180
tggttcaaaa actgatcgaa acggaggtgg acccatccga cacgatcctt gacattggaa      240
gtgcgcccgc ccgcagaatg tattctaagc acaagatca ttgtatctgt ccgatgagat      300
gtgcggaaga tccggacaga ttgtataagt atgcaactaa gctgaagaaa aactgtaagg      360
aaataactga taaggaattg gacaagaaaa tgaaggagct cgccgccgtc atgagcgacc      420
ctgacctgga aactgagact atgtgcctcc acgacgacga gtcgtgtcgc taogaagggc      480
aagtgcgtgt ttaccaggat gtatacgcgg ttgacggacc gacaagtctc tatcaccaag      540
ccaataaggg agttagagtc gcctactgga taggctttga caccaccctt tttatgttta      600
agaacttggc tggagcatat ccatcatact ctaccaactg ggccgacgaa accgtgttaa      660
cggctcgtaa cataggccta tgcagctctg acgttatgga gcggtcacgt agagggatgt      720
ccattcttag aaagaagtat ttgaaacat ccaacaatgt tctattctct gttggctcga      780
ccatctacca cgagaagagg gacttactga ggagctggca cctgccgtct gtatttcact      840
tacgtggcaa gcaaaattac acatgtcggg gtgagactat agttagttgc gacgggtacg      900
tcgttaaaag aatagctatc agtccaggcc tgtatgggaa gccttcaggc tatgctgcta      960
cgatgcaccg cgagggattc ttgtgctgca aagtacaga cacattgaac ggggagaggg      1020
tctcttttcc cgtgtgcacg tatgtgccag ctacattgtg tgaccaaagc actggcatac      1080
tggaacaga tgtcagtgcg gacgacgcgc aaaaactgct ggttgggctc aaccagcgta      1140
tagtcgtcaa cggtcgcacc cagagaaaca ccaataccat gaaaaattac cttttgcccc      1200
tagtggccca ggcatttgct aggtgggcaa aggaatataa ggaagatcaa gaagatgaaa      1260
ggccactagg actacgagat agacagttag tcatgggggtg ttgttgggct tttagaaggc      1320
acaagataac atctatztat aagcgcccggt ataccctaac catcatcaaa gtgaacagcg      1380
attccactc attcgtgctg cccaggatag gcagtaacac attggagatc gggctgagaa      1440
caagaatcag gaaaatgtta gaggagcaca aggagccgtc acctctcatt accgccgagg      1500
acgtacaaga agctaagtgc gcagccgatg aggctaagga ggtgcgtgaa gccgaggagt      1560
tgcgcgcagc tctaccacct ttggcagctg atgttgagga gccactctg gaagccgatg      1620
    
```

ES 2 702 318 T3

tcgacttgat gttacaagag gctggggccg gctcagtgga gacacctcgt ggcttgataa 1680
 aggttaccag ctacgatggc gaggacaaga toggctctta cgctgtgctt tctccgcagg 1740
 ctgtactcaa gagtgaaaaa ttatcttgca tccaccctct cgctgaacaa gtcatagtga 1800
 taacacactc tggccgaaaa gggcgttatg ccgtggaacc ataccatggt aaagtagtgg 1860
 tgccagaggg acatgcaata cccgtccagg actttcaagc totgagtgaa agtgccacca 1920
 ttgtgtacaa cgaacgtgag ttcgtaaaca ggtacctgca ccatattgcc acacatggag 1980
 gagcgtgaa cactgatgaa gaatattaca aaactgtcaa gccagcgag cacgacggcg 2040
 aatacctgta cgacatcgac aggaaacagt gogtcaagaa agaactagtc actgggctag 2100
 ggctcacagg cgagctggtg gatcctccct tccatgaatt cgctacgag agtctgagaa 2160
 cacgaccagc cgctccttac caagtaccaa ccataggggt gtatggcgtg ccaggatcag 2220
 gcaagtctgg catcattaaa agcgcagtca ccaaaaaaga tctagtggtg agcgccaaga 2280
 aagaaaactg tgcagaaatt ataagggacg tcaagaaaat gaaagggtg gacgtcaatg 2340
 ccagaactgt ggactcagtg ctcttgaatg gatgcaaaca ccccgtagag accctgtata 2400
 ttgacgaagc ttttgcttgt catgcaggta ctctcagagc gctcatagcc attataagac 2460
 ctaaaaaggc agtgctctgc ggggatccca aacagtgcgg tttttttaac atgatgtgcc 2520
 tgaaagtgca ttttaaccac gagatttgca cacaagtctt ccacaaaagc atctctcgcc 2580
 gttgcactaa atctgtgact tcggctcgtct caaccttggt ttacgacaaa aaaatgagaa 2640
 cgacgaatcc gaaagagact aagattgtga ttgacactac cggcagtacc aaacctaagc 2700
 aggacgatct cattctcact tgtttcagag ggtgggtgaa gcagttgcaa atagattaca 2760
 aaggcaacga aataatgacg gcagctgcct ctcaagggtc gaccctgaaa ggtgtgtatg 2820
 ccgttcggta caaggtgaat gaaaatcctc tgtacgcacc cacctcagaa catgtgaacg 2880
 tcctactgac ccgcacggag gaccgcatcg tgtggaaaac actagccggc gaccatgga 2940
 taaaaacact gactgccaag taccctggga atttcaactgc cacgatagag gagtggcaag 3000
 cagagcatga tgccatcatg aggcacatct tggagagacc ggaccctacc gacgtcttcc 3060
 agaataaggc aaacgtgtgt tgggccaagg ctttagtgcc ggtgctgaag accgctggca 3120
 tagacatgac cactgaacaa tggaaactg tggattattt tgaaacggac aaagctcact 3180
 cagcagagat agtattgaac caactatgcg tgaggttctt tggactcgat ctggactccg 3240
 gtctattttc tgcacccact gttccgttat ccattaggaa taatcactgg gataactccc 3300
 cgtcgcttaa catgtacggg ctgaataaag aagtggccg tcagctctct cgcaggtacc 3360
 cacaactgcc tcgggcagtt gccactggaa gagtctatga catgaacact ggtacactgc 3420
 gcaattatga tccgcgcata aacctagtac ctgtaaacag aagactgcct catgctttag 3480
 tcctccacca taatgaacac ccacagagtg acttttcttc attcgtcagc aaattgaagg 3540

ES 2 702 318 T3

gcagaactgt cctggtggtc ggggaaaagt tgtccgtccc aggcaaatg gttgactggt 3600
 tgtcagaccg gcctgaggct accttcagag ctccggctgga tttaggcacc ccaggtgatg 3660
 tgcccaaata tgacataata tttgttaatg tgaggacccc atataaatac catcactatc 3720
 agcagtgtga agaccatgcc attaagctta gcatggtgac caagaaagct tgtctgcacc 3780
 tgaatcccgg cggaaacctgt gtcagcatag gttatgggta cgctgacagg gccagcgaaa 3840
 gcatcattgg tgctatagcg cggcagttca agttttcccg ggtatgcaaa ccgaaatcct 3900
 cacttgaaga gacggaagtt ctgtttgtat tcattgggta cgatcgcaag gcccgtagcg 3960
 acaatcctta caagctttca tcaacctga ccaacattta tacaggttcc agactccacg 4020
 aagccggatg tgcaccctca tatcatgtgg tgcgagggga tattgccacg gccaccgaag 4080
 gagtgattat aaatgctgct aacagcaaa gacaacctgg cggaggggtg tgcggagcgc 4140
 tgtataagaa attcccggaa agcttcgatt tacagccgat cgaagtagga aaagcgcgac 4200
 tgggtcaaagg tgcagctaaa catatcattc atgccgtagg accaaaacttc aacaaagttt 4260
 cggaggttga aggtgacaaa cagttggcag aggcttatga gtccatcgct aagattgtca 4320
 acgataacaa ttacaagtca gtagcgattc cactggtgtc caccggcacc ttttccggga 4380
 acaaagatcg actaaccctca tcattgaacc atttgctgac agcttttagac accactgatg 4440
 cagatgtagc catatactgc agggacaaga aatgggaaat gactctcaag gaagcagtgg 4500
 ctaggagaga agcagtggag gagatatgca tatccgacga ctcttoagtg acagaacctg 4560
 atgcagagct ggtgagggtg catccgaaga gttctttggc tggaaaggaag ggctacagca 4620
 caagcgatgg caaaactttc tcatatttgg aagggaccaa gtttcaccag gcggccaagg 4680
 atatagcaga aattaatgcc atgtggcccg ttgcaacgga ggccaatgag caggtatgca 4740
 tgtatatacct cggagaaaagc atgagcagta ttaggtcgaa atgccccgtc gaagagtcgg 4800
 aagcctccac accacctagc acgctgcctt gcttgtgcat ccatgccatg actccagaaa 4860
 gagtacagcg cctaaaagcc tcacgtccag aacaaattac tgtgtgctca tcctttccat 4920
 tgccgaagta tagaatcact ggtgtgcaga agatccaatg ctcccagcct atattgttct 4980
 caccgaaagt gcctgcgtat attcatccaa ggaagtatct cgtggaaaca ccaccggtag 5040
 acgagactcc ggagccatcg gcagagaacc aatccacaga ggggacacct gaacaaccac 5100
 cacttataac cgaggatgag accaggacta gaacgcctga gccgatcacc atcgaagagg 5160
 aagaagagga tagcataagt ttgctgtcag atggcccgcac ccaccaggtg ctgcaagtcg 5220
 aggcagacat tcacgggccc ccctctgtat ctagctcacc ctgggtccatt cctcatgcat 5280
 ccgactttga tgtggacagt ttatccatac ttgacaccct ggagggagct agcgtgacca 5340
 gcggggcaac gtcagccgag actaactctt acttcgcaaa gagtatggag tttctggcgc 5400
 gaccggtgcc tgcgcctcga acagtattca ggaaccctcc acatcccgtc ccgcgcacaa 5460
 gaacaccgtc acttgcaacc agcagggcct gctcgagaac cagcctagtt tccaccccgc 5520

ES 2 702 318 T3

caggcgtgaa taggggtgac actagagagg agctcgagggc gcttaccocg tcacgcactc 5580
 ctagcaggtc ggtctcgaga accagcctgg tctccaaccc gccaggcgta aatagggtga 5640
 ttacaagaga ggagtttgag gcgttcgtag cacaacaaca atgacggttt gatgcgggtg 5700
 catacatctt ttcctccgac accggtcaag ggcatttaca acaaaaatca gtaaggcaaa 5760
 cggtgctatc cgaagtggg ttggagagga ccgaattgga gatttcgtat gccccgcgcc 5820
 tcgaccaaga aaaagaagaa ttactacgca agaaattaca gttaaatccc acacctgcta 5880
 acagaagcag ataccagtc aggaaggtgg agaacatgaa agccataaca gctagacgta 5940
 ttctgcaagg cctagggcat tatttgaagg cagaaggaaa agtggagtgc taccgaaccc 6000
 tgcatcctgt tcctttgtat tcatctagt tgaaccgtgc cttttcaagc cccaaggctg 6060
 cagtggaagc ctgtaacgcc atgttgaaag agaactttcc gactgtggct tcttactgta 6120
 ttattccaga gtaogatgcc tatttggaca tggttgaagg agcttcatgc tgcttagaca 6180
 ctgccagttt ttgccctgca aagctgcgca gctttccaaa gaaacactcc tatttggaac 6240
 ccacaatacg atcggcagtg ccttcagcga tccagaacac gctccagaac gtcctggcag 6300
 ctgccacaaa aagaaattgc aatgtcacgc aaatgagaga attgcccgta ttggattcgg 6360
 cggcctttaa tgtggaatgc ttcaagaaat atgcgtgtaa taatgaatat tgggaaacgt 6420
 ttaaagaaaa ccccatcagg ctactgaag aaaacgtggt aaattacatt accaaattaa 6480
 aaggacccaa agctgctgct ctttttgca agacacataa tttgaatatg ttgcaggaca 6540
 taccaatgga caggtttgta atggacttaa agagagacgt gaaagtgact ccaggaacaa 6600
 aacatactga agaacggccc aaggtacagg tgatccaggc tgccgatccg ctagcaacag 6660
 cgtatctgtg cggaatccac cgagagctgg ttaggagatt aaatgcggtc ctgcttcoga 6720
 acattcatac actgtttgat atgtcggctg aagactttga cgctattata gccgagcact 6780
 tccagcctgg ggattgtgtt ctggaaactg acatcgcgtc gtttgataaa agtgaggacg 6840
 acgccatggc tctgaccgcg ttaatgattc tggagactt aggtgtggac gcagagctgt 6900
 tgacgctgat tgaggcggct ttcggcgaaa tttcatcaat acatttgccc actaaaacta 6960
 aatttaaatt cggagccatg atgaaatctg gaatgttcc cactctgtt gtgaacacag 7020
 tcattaacat tgtaatcgca agcagagtgt tgagagaacg gctaaccgga tcaccatgtg 7080
 cagcattcat tggagatgac aatctcgtga aaggagtcaa atcggacaaa ttaatggcag 7140
 acaggtgcc cacttggttg aatatggaag tcaagattat agatgctgtg gtggcgaga 7200
 aagcgcctta tttctgtgga gggtttatt tgtgtgactc cgtgaccggc acagcgtgcc 7260
 gtgtggcaga cccctaaaa aggctgttta agcttggcaa acctctggca gcagacgatg 7320
 aacatgatga tgacaggaga agggcattgc atgaagagtc aacacgctgg aaccgagtgg 7380
 gtattctttc agagctgtgc aaggcagtag aatcaaggta tgaaaccgta ggaacttcca 7440

ES 2 702 318 T3

tcatagttat ggccatgact actctagcta gcagtgtaa atcattcagc tacctgagag 7500
 gggccctat aactctctac ggctaacctg aatggactac gacatagtct agtccgcca 7560
 gctattccag aagtagtgag gaggcttttt tggaggccta ggcttttgca aaaagcttgt 7620
 atatccattt tcggatctga tcaagagaca ggatgaggat cgtttcgcat gattgaataa 7680
 gatggattgc acgtaggttc tccggccgct tgggtggaga ggctattogg ctatgactgg 7740
 gcacaactga caatcggctg ctctgatgcc gccgtgatcc ggttgtcagc gcaggggccc 7800
 ccggttcttt ttgtcaagac cgacctgtcc ggtgccctga atgaactgaa ggacgaggca 7860
 gcgcggctat cgtggctggc caccgacgggc gttccttgcg cagtctagac tggcgcgcca 7920
 aacctgcagg ttaaaacagc tgtgggttgt tccccccac agggcccact gggcgctagc 7980
 actctgattt tacgaaatcc ttgtgcgcct gttttatata ccttccctaa ttcgaaacgt 8040
 agaagcaatg cgcaccactg atcaatagta ggcgtaacgc gccagttacg tcatgatcaa 8100
 gcataatctgt tcccccgac tgagtatcaa tagactgctt acgcggttga aggagaaaac 8160
 gttcgttata cggctaacta cttcgagaag cccagtaaca ccatggaagc tgcagggtgt 8220
 ttcgctcagc acttcccccg tgtagatcag gtcgatgagc cactgcaatc cccacaggtg 8280
 actgtggcag tggctgcggt ggcggcctgc ctatggggag acccatagga cgctctaatg 8340
 tggacatggt gcgaagagcc tattgagcta gttagtagtc ctccggcccc tgaatgcggc 8400
 taatcctaac tgcggagcac atgccttcaa cccagaggggt agtgtgtcgt aatgggcaac 8460
 tctgcagcgg aaccgactac tttgggtgtc cgtgtttctt tttattctta tattggctgc 8520
 ttatggtgac aattacagaa ttgttaccat atagctattg gattggccat ccggtgtgta 8580
 atagagctgt tatataccta tttgttggct ttgtaccact aactttaaaa tctataacta 8640
 ccotcaactt tatattaacc ctcaatacag ttgaacatga ggocctggcct gccctcctac 8700
 ctgatcatcc tggccgtgtg cctgttcagc cacctgctgt ccagcagata cggcgccgag 8760
 gccgtgagcg agcccctgga caaggcttc cacctgctgc tgaacaccta cggcagacct 8820
 atccggtttc tgcgggagaa caccaccag tgcacctaca acagcagcct gcggaacagc 8880
 accgtcgtga gagagaacgc catcagcttc aactttttcc agagctaaa ccagtaactac 8940
 gtgttccaca tgcccagatg cctgtttgcc ggccctctgg ccgagcagtt cctgaaccag 9000
 gtggacctga ccgagacact ggaaagatac cagcagcggc tgaataccta cggcctgggtg 9060
 tccaaggacc tggccagcta ccggtccttt agccagcagc tcaaggctca ggatagcctc 9120
 ggcgagcagc ctaccaccgt gcccctccc atcgacctga gcatcccca cgtgtggatg 9180
 cctccccaga cccccctca cggctggacc gagagccaca ccacctccg cctgcacaga 9240
 ccccacttca accagacctg catcctgttc gacggccacg acctgctggt tagcaccgtg 9300
 accccctgcc tgcaccaggg ctctacctg atcgacgagc tgagatacgt gaagatcacc 9360
 ctgaccgagg atttctcgt ggtcaccgtg tccatcgacg acgacacccc catgctcctg 9420

ES 2 702 318 T3

atcttcggcc acctgcccag agtgctgttc aagggcccct accagcggga caacttcac 9480
ctgcggcaga ccgagaagca cgagctgtct gtgctgttca agaaggacca gctgaaccgg 9540
cactcctacc tgaaggaccc cgacttcctg gacgcggccc tggacttcaa ctacctggac 9600
ctgagcggcc tgctgagaaa cagcttccac agatacgccg tggacgtgct gaagtccgga 9660
cggtgccaga tgctcgatcg gcggaccgtg gagatggcct tcgcctatgc cctcgccctg 9720
ttcgccgctg ccagacagga agaggctggc gcccaggtgt cagtgccag agccctggat 9780
agacaggccg ccctgctgca gatccaggaa ttcattgatca cctgcctgag ccagaccccc 9840
cctagaacca ccctgctgct gtaccccaca gccgtggatc tggccaagag ggccctgtgg 9900
acccccaacc agatcaccga catcacaagc ctcgtgcggc tcgtgtacat cctgagcaag 9960
cagaaccagc agcacctgat cccccagtgg gccctgagac agatcgccga cttcgccctg 10020
aagctgcaca agaccatct gccagcttt ctgagcgcct tcgccaggca ggaactgtac 10080
ctgatgggca gcctggcca cagcatgctg gtgcatacca ccgagcggcg ggagatcttc 10140
atcgtggaga caggcctgtg tagcctggcc gagctgtccc actttacca gctgctggcc 10200
caccctcacc acgagtacct gagcgacctg tacaccccct gcagcagcag cggcagacgg 10260
gaccacagcc tggaacggct gaccagactg ttccccgatg ccaccgtgcc tgctacagtg 10320
cctgcggccc tgtccatcct gtccaccatg cagcccagca ccctggaaac cttccccgac 10380
ctgtttctgce tgcccctggg cgagagcttt agcgcctga ccgtgtccga gcacgtgtcc 10440
tacatcgtga ccaatcagta cctgatcaag ggcacagct accccgtgtc caccacagtc 10500
gtgggcccaga gcctgatcat caccagacc gacagccaga ccaagtgcga gctgaccggg 10560
aacatgcaca ccacacacag catcaccgtg gccctgaaca tcagcctgga aaactgcgct 10620
ttctgtcagt ctgccctgct ggaatacgac gataccagc gcgtgatcaa catcatgtac 10680
atgcacgaca ggcagcagct gctgttcgcc ctggaccctt acaacgaggt ggtgggtgtcc 10740
agcccccgga cccactacct gatgctgtct aagaacggca ccgtgctgga agtgaccgac 10800
gtgggtgggg acgccaccga ctgataacgc cggcgccccc ccctaacgtt actggccgaa 10860
gccgcttggg ataaggccgg tgtgcgtttg tctatatgtt atttccacc atattgccgt 10920
cttttgcaa tgtgagggcc cggaaacctg gccctgtctt cttgacgagc attcctaggg 10980
gtctttcccc tctcgccaaa ggaatgcaag gtctgttgaa tgcctggaag gaagcagttc 11040
ctctggaagc ttcttgaaga caaacaacgt ctgtagcgac cctttgcagc cagcggaaacc 11100
ccccacctgg cgacaggtgc ctctgcggcc aaaagccacg tgtataagat acacctgcaa 11160
aggcggcaca accccagtgc cacgttgtga gttggatagt tgtggaaaga gtcaaatggc 11220
tctcctcaag cgtattcaac aagggctga aggatgcccga gaaggtacc cttgtatgg 11280
gatctgatct ggggcctcgg tgcacatgct ttacatgtgt ttagtcgagg ttaaaaaaac 11340

ES 2 702 318 T3

gtctaggccc cccgaaccac ggggacgtgg ttttcctttg aaaaacacga taataatatg 11400
 tgcagaaggc ccgactgogg cttcagcttc agccctggac ccgtgatcct gctgtggtgc 11460
 tgccctgctgc tgccatcgtg gtcctctgcc gccgtgtctg tggcccctac agccgccgag 11520
 aaggtgccag ccgagtggcc cgagctgacc agaagatgcc tgctgggcca ggtgttcgag 11580
 ggcgacaagt acgagagctg gctgoggccc ctggtcaacg tgaccggcag agatggcccc 11640
 ctgagccagc tgatccggtg cagaccctg acccccgagg ccgccaatag cgtgctgctg 11700
 gacgaggcct tcctggatac cctggccctg ctgtacaaca accccgacca gctgagagcc 11760
 ctgctgacct tgctgtccag cgacaccgcc ccagatgga tgaccgtgat gcggggctac 11820
 agcgagtgtg gagatggcag ccctgcccgtg tacacctgcg tggacgacct gtgcagaggg 11880
 tacgacctga ccagactgag ctacggccgg tccatcttca cagagcacgt gctgggcttc 11940
 gagctggtgc cccccagcct gttcaacgtg gtggtggcca tccggaacga gccaccaga 12000
 accaacagag ccgtgoggct gcctgtgtct acagccgctg cacctgaggg catcacactg 12060
 ttctacggcc tgtacaacgc cgtgaaagag ttctgcctcc ggcaccagct ggatcccccc 12120
 ctgctgagac acctggacaa gtactacgcc ggcctgcccc cagagctgaa gcagaccaga 12180
 gtgaacctgc ccgcccacag cagatatggc cctcaggccg tggacgccag atgataagcg 12240
 gccgcataca gcagcaattg gcaagctgct tacatagaac tcgcgccgat tggcatgccg 12300
 ccttaaaatt tttattttat tttcttttc ttttcgaaat cggattttgt ttttaatat 12360
 tcaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaggg tcggcatggc atctccacct 12420
 cctcggcgtc cgacctgggc atccgaagga ggacgcacgt ccaactcggat ggctaagggg 12480
 gagccacggt taaacacgtg atatctggcc tcatgggctt tcctttcact gcccgctttc 12540
 cagtccggaa acctgtcgtg ccagctgcat taacatggct atagctgttt ccttgcgtat 12600
 tgggogctct ccgcttctc gctcactgac tcgctgcgct cggctcgttcg ggtaaagcct 12660
 ggggtgccta atgagcaaaa ggccagcaaa aggccaggaa ccgtaaaaag gccgcgttgc 12720
 tggcgttttt ccataggctc cgccccctg acgagcatca caaaaatcga cgctcaagtc 12780
 agaggtggcg aaaccgcaca ggactataaa gataccaggc gtttccccct ggaagctccc 12840
 tcgtgcgctc tcctgttcog accctgcgcg ttaccggata cctgtccgcc tttctccctt 12900
 cgggaagcgt ggcgctttct catagctcac gctgtaggta tctcagttcg gtgtaggctc 12960
 ttcgctccaa gctgggctgt gtgcacgaac ccccgttca gcccgaccgc tgcgccttat 13020
 ccggtaaacta tcgtcttgag tccaaccggg taagacacga cttatcgcca ctggcagcag 13080
 ccaactggtaa caggattagc agagcgaggt atgtaggcgg tgctacagag ttcttgaagt 13140
 ggtggcctaa ctacggctac actagaagaa cagtattttg tatctgcgct ctgctgaagc 13200
 cagttacctt cggaaaaaga gttggtagct cttgatccgg caaacaacc accgctggta 13260
 gcggtggttt ttttgtttgc aagcagcaga ttacgcgcag aaaaaaggga tctcaagaag 13320

ES 2 702 318 T3

atcctttgat cttttctacg gggctctgacg ctcagtgga cgaaaactca cgttaagggg 13380
 ttttggcat gagattatca aaaaggatct tcacctagat ccttttaa ataaaaatgaa 13440
 gttttaaatc aatctaaagt atatatgagt aaacttggtc tgacagttat tagaaaaatt 13500
 catccagcag acgataaaac gcaatacagct ggctatccgg tgccgcaatg ccatacagca 13560
 ccagaaaacg atccgccc atccgccc gttcttccgc aatatcacgg gtggccagcg 13620
 caatatcctg ataacgatcc gccacgccc gacggccgca atcaataaag ccgctaaaac 13680
 ggccattttc caccataatg ttcggcaggc acgcatcacc atgggtcacc accagatctt 13740
 cgccatccgg catgctcgtt ttcagaagcg caaacagctc tgccgggtgc aggccctgat 13800
 gttcttcac cagatcatcc tgatccacca ggcccgttcc catacgggta cgcgcacggt 13860
 caatacagtg ttctgcctga tgatcaaacg gacaggctgc cgggtccagg gtatgcagac 13920
 gacgcatggc atccgccc atgctcactt tttctgccc cgccagatgg ctagacagca 13980
 gatcctgacc cggcacttcc cccagcagca gccaatcacg gcccgcttcc gtcaccacat 14040
 ccagcaccgc cgcacacgga acaccgggtg tggccagcca gctcagacgc gccgcttcat 14100
 cctgcagctc gttcagcgca ccgctcagat cggttttcac aaacagcacc ggacgaccct 14160
 gcgcgctcag acgaaacacc gcgcgcatcag agcagccaat ggtctgctgc gcccaatcat 14220
 agccaaacag acgttccacc caogctgccc ggctaccgcc atgcaggcca tctgttcaa 14280
 tcatactctt cttttttcaa tattattgaa gcatttatca gggttattgt ctcagagcg 14340
 gatacatatt tgaatgtatt tagaaaaata aacaaatagg ggttccgccc acatttcccc 14400
 gaaaagtgcc acctaaattg taagcgttaa tattttgtta aaattcgcgt taaatttttg 14460
 ttaaatacgc tcaattttta accaataggc cgaaatcggc aaaatccctt ataaatcaaa 14520
 agaatacagc gagatagggt tgagtggccg ctacagggcg ctcccattcg ccattcagge 14580
 tgcgcaactg ttgggaaggc cgtttcggtg cgggcctctt cgctattacg ccagctggcg 14640
 aaaggggat gtgctgcaag gcgattaagt tgggtaacgc cagggttttc ccagtcacac 14700
 gcgtaatacgc actcactata g 14721

<210> 12

<211> 14721

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<221> Fuente

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

<400> 12

ataggcggcg catgagagaa gccagacca attacctacc caaaatggag aaagttcacg 60

ttgacatcga ggaagacagc ccattcctca gagctttgca gcggagcttc ccgcagtttg 120

10

ES 2 702 318 T3

aggtagaagc caagcaggtc actgataatg accatgctaa tgccagagcg ttttcgcatc 180
 tggcttcaaa actgatcgaa acggagggtgg acccatccga cacgatcctt gacattggaa 240
 gtgcgcccgc ccgcagaatg tattctaagc acaagtatca ttgtatctgt ccgatgagat 300
 gtgcggaaga tccggacaga ttgtataagt atgcaactaa gctgaagaaa aactgtaagg 360
 aaataactga taaggaattg gacaagaaaa tgaaggagct cgcgcgctc atgagcgacc 420
 ctgacctgga aactgagact atgtgcctcc acgacgacga gtcgtgtcgc tacgaagggc 480
 aagtgcgtgt ttaccaggat gtatacgcg gtgacggacc gacaagtctc taccaccaag 540
 ccaataaggg agttagagtc gcctactgga taggctttga caccaccct tttatgttta 600
 agaacttggc tggagcatat ccatcact ctaccaactg ggcgacgaa accgtgttaa 660
 cggctcgtaa cataggccta tgcagctctg acgttatgga gcggtcacgt agagggatgt 720
 ccattcttag aaagaagtat ttgaaacat ccaacaatgt tctattctct gttggctcga 780
 ccatctacca cgagaagagg gacttactga ggagctggca cctgccgtct gtatttcaact 840
 tacgtggcaa gcaaaattac acatgtcggg gtgagactat agttagttgc gacgggtacg 900
 tcgttaaaag aatagctatc agtccaggcc tgtatgggaa gccttcaggc tatgctgcta 960
 cgatgcaccg cgagggatc ttgtgctgca aagtgcacga cacattgaac ggggagaggg 1020
 tctcttttcc cgtgtgcacg tatgtgccag ctacattgtg tgaccaaag actggcatac 1080
 tggcaacaga tgtcagtgcg gacgacgcg aaaaactgct ggttgggctc aaccagcgt 1140
 tagtctcaa cggctgcacc cagagaaaca ccaataccat gaaaaattac cttttgcccg 1200
 tagtggcca ggcatttgc aggtgggcaa aggaatataa ggaagatcaa gaagatgaa 1260
 ggccactagg actacgagat agacagttag tcatggggtg ttgttgggct tttagaaggc 1320
 acaagataac atctatttat aagcggccgg ataccctaac catcatcaaa gtgaacagcg 1380
 atttccactc attcgtgctg cccaggatag gcagtaacac attggagatc gggctgagaa 1440
 caagaatcag gaaaatgta gaggagcaca aggagccgct acctctcatt accgccgagg 1500
 acgtacaaga agctaagtgc gcagccgatg aggctaagga ggtgcgtgaa gccgaggagt 1560
 tgccgcgagc tctaccacct ttggcagctg atgttgagga gccactctg gaagccgatg 1620
 tcgacttgat gttacaagag gctggggccg gctcagtgga gacacctcgt ggcttgataa 1680
 aggttaccag ctacgatggc gaggacaaga tcggctctta cgctgtgctt tctccgagc 1740
 ctgtactcaa gagtgaaaaa ttatcttgca tccacctctc cgctgaacaa gtcatagtga 1800
 taacacactc tggccgaaaa gggcgttatg ccgtggaacc ataccatggt aaagtagtgg 1860
 tgccagaggg acatgcaata ccgctccagg actttcaagc tctgagtgaa agtgccacca 1920
 ttgtgtacaa cgaacgtgag ttcgtaaaaca ggtacctgca ccatattgcc acacatggag 1980
 gagcgtgaa cactgatgaa gaatattaca aaactgtcaa gccagcgag cacgacggcg 2040
 aatacctgta cgacatcgac aggaaacagt gcgtcaagaa agaactagtc actgggctag 2100

ES 2 702 318 T3

ggctcacagg cgagctggtg gatcctccct tccatgaatt cgcctacgag agtctgagaa 2160
 cacgaccagc cgetccttac caagtaccaa ccataggggt gtatggcgtg ccaggatcag 2220
 gcaagtctgg catcattaaa agcgcagtca ccaaaaaaga tctagtgggtg agcgccaaga 2280
 aagaaaactg tgcagaaatt ataagggacg tcaagaaaat gaaagggctg gacgtcaatg 2340
 ccagaactgt ggactcagtg ctcttgaatg gatgcaaaca ccccgtagag accctgtata 2400
 ttgaogaagc ttttgcttgt catgcaggta ctctcagagc gctcatagcc attataagac 2460
 ctaaaaaggc agtgetctgc ggggatccca aacagtgcgg tttttttaac atgatgtgcc 2520
 tgaaagtgca ttttaaccac gagatttgca cacaagtctt ccacaaaagc atctctcgcc 2580
 gttgcactaa atctgtgact tcggtcgtct caaccttggt ttacgacaaa aaaatgagaa 2640
 cgacgaatcc gaaagagact aagattgtga ttgacactac cggcagtacc aaacctaagc 2700
 aggacgatct cattctcact tgtttcagag ggtgggtgaa gcagttgcaa atagattaca 2760
 aaggcaacga aataatgacg gcagctgcct ctcaagggct gaccctaaa ggtgtgtatg 2820
 ccgttcggta caaggtgaat gaaaatcctc tgtacgcacc cacctcagaa catgtgaacg 2880
 tcctaactgac ccgcacggag gaccgcatcg tgtggaaaac actagccggc gaccatgga 2940
 taaaaacact gactgccaag taccctggga atttcactgc cacgatagag gagtggcaag 3000
 cagagcatga tgccatcatg aggcacatct tggagagacc ggaccctacc gacgtcttcc 3060
 agaataaggc aaacgtgtgt tgggccaagg ctttagtgcc ggtgctgaag accgctggca 3120
 tagacatgac cactgaacaa tggaaactg tggattatit tgaaacggac aaagctcact 3180
 cagcagagat agtattgaac caactatgcg tgaggttctt tggactcgat ctggactccg 3240
 gtctattttc tgcaccact gttccggtat ccattaggaa taatcactgg gataactccc 3300
 cgtcgcctaa catgtacggg ctgaataaag aagtggctcg tcagctctct cgcaggtacc 3360
 cacaactgcc tcgggcagtt gccactggaa gagtctatga catgaacact ggtacactgc 3420
 gcaattatga tccgcgcata aacctagtac ctgtaaacag aagactgcct catgctttag 3480
 tcctccacca taatgaacac ccacagagtg acttttcttc attcgtcagc aaattgaagg 3540
 gcagaactgt cctggtggtc ggggaaaagt tgtccgtccc aggcaaatg gttgactggt 3600
 tgtcagaccg gcctgaggct accttcagag ctcggtgga tttaggcatc ccaggatgatg 3660
 tgcccaaata tgacataata tttgttaatg tgaggacccc atataaatac catcactatc 3720
 agcagtgatga agaccatgcc attaagctta gcatgttgac caagaaagct tgtotgcatc 3780
 tgaatcccgg cggaacctgt gtcagcatag gttatggta cgctgacagg gccagcgaaa 3840
 gcatcattgg tgctatagcg cggcagttca agttttcccg ggtatgcaaa ccgaaatcct 3900
 cacttgaaga gacggaagtt ctgtttgtat tcattgggta cgatcgcaag gcccgtagc 3960
 acaatcotta caagctttca tcaacctga ccaacattta tacaggttcc agaactccag 4020

ES 2 702 318 T3

aagccggatg tgcaccctca tatcatgtgg tgcgagggga tattgccacg gccaccgaag 4080
gagtgattat aaatgctgct aacagcaaag gacaacctgg cggaggggtg tgcggagcgc 4140
tgtataagaa attccccgaa agcttcgatt tacagccgat cgaagtagga aaagcgcgac 4200
tggTcaaagg tgcagctaaa catatcattc atgocgtagg accaaacttc aacaaagttt 4260
cggaggttga aggtgacaaa cagttggcag aggttatga gtccatcgct aagattgtca 4320
acgataacaa ttacaagtca gtagcgattc cactgttgtc caccggcatc tttccggga 4380
acaaagatcg actaacccaa tcattgaacc atttgctgac agctttagac accactgatg 4440
cagatgtagc catatactgc agggacaaga aatgggaaat gactctcaag gaagcagtgg 4500
ctaggagaga agcagtggag gagatatgca tatccgacga ctcttcagtg acagaacctg 4560
atgcagagct ggtgaggggtg catccgaaga gttctttggc tggaaaggaag ggctacagca 4620
caagcgatgg caaaactttc tcatatttgg aagggaccaa gtttcaccag gcggccaagg 4680
atatagcaga aattaatgcc atgtggcccc ttgcaacgga ggccaatgag caggtatgca 4740
tgtatatcct cggagaaagc atgagcagta ttaggtcgaa atgccccgtc gaagagtcgg 4800
aagcctccac accacctagc acgctgcctt gcttgtgcat ccatgccatg actccagaaa 4860
gagtacagcg cctaaaagcc tcacgtccag aacaaattac tgtgtgctca tcctttccat 4920
tgccgaagta tagaatcact ggtgtgcaga agatccaatg ctcccagcct atattgttot 4980
caccgaaagt gcctgcgtat attcatcaa ggaagtatct cgtggaaaca ccaccgtag 5040
acgagactcc ggagccatcg gcagagaacc aatccacaga ggggacacct gaacaaccac 5100
cacttataac cgaggatgag accaggacta gaacgcctga gccgatcatc atcgaagagg 5160
aagaagagga tagcataagt ttgctgtcag atggccccgac ccaccagggtg ctgcaagtcg 5220
aggcagacat tcacgggccg ccctctgtat ctagctcatc ctggtccatt cctcatgcat 5280
ccgactttga tgtggacagt ttatccatac ttgacaccct ggagggagct agcgtgacca 5340
gcggggcaac gtcagccgag actaactctt acttgcgaaa gagtatggag tttctggcgc 5400
gaccggtgcc tgcgcctcga acagtattca ggaaccctcc acatcccgtc ccgcgcacaa 5460
gaacacogtc acttgacccc agcagggcct gctcgagaac cagcctagtt tccacccgcg 5520
caggcgtgaa tagggtgatc actagagagg agctcgaggg ccttaccocg tcacgcactc 5580
ctagcaggtc ggtctcgaga accagcctgg tctccaacct gccaggcgta aatagggtga 5640
ttacaagaga ggagtttgag gcgttcgtag cacaacaaca atgacggttt gatgcgggtg 5700
catacatctt ttccctccgac accggTcaag ggcatttaca acaaaaatca gtaaggcaaa 5760
cggTgctatc cgaagtgggtg ttggagagga ccgaattgga gatttcgtat gccccgcgcc 5820
tcgaccaaga aaaagaagaa ttactacgca agaaattaca gttaaatccc acacctgcta 5880
acagaagcag ataccagtcc aggaaggtgg agaacatgaa agccataaca gctagacgta 5940
ttctgcaagg cctagggcat tatttgaagg cagaaggaaa agtggagtgc taccgaacct 6000

ES 2 702 318 T3

tgcatoctgt tcctttgtat tcatctagtg tgaaccgtgc cttttcaagc cccaaggctcg 6060
 cagtggaagc ctgtaacgcc atgttgaaag agaactttcc gactgtggct tcttactgta 6120
 ttattccaga gtacgatgcc tatttgaca tggttgacgg agcttcatgc tgcttagaca 6180
 ctgccagttt ttgccctgca aagctgcgca gotttccaaa gaaacactcc tatttggaac 6240
 ccacaatacg atcggcagtg ccttcagcga tccagaacac gctccagaac gtccctggcag 6300
 ctgccacaaa aagaaattgc aatgtcacgc aaatgagaga attgcccgta ttggattcgg 6360
 cggcctttaa tgtggaatgc ttcaagaaat atgcgtgtaa taatgaatat tgggaaacgt 6420
 ttaaagaaaa ccccatcagg cttactgaag aaaacgtggg aaattacatt accaaattaa 6480
 aaggacaaaa agctgctgct ctttttgcca agacacataa tttgaatatg ttgcaggaca 6540
 taccaatgga caggtttgta atggacttaa agagagacgt gaaagtgact ccaggaacaa 6600
 aacatactga agaacggccc aaggtacagg tgatccaggc tgccgatccg ctagcaacag 6660
 cgtatctgtg cggaatccac cgagagctgg ttaggagatt aatgocggtc ctgottccga 6720
 acattcatac actgtttgat atgtcggctg aagactttga cgctattata gccgagcact 6780
 tccagcctgg ggattgtgtt ctggaaactg acatcgcgctc gtttgataaa agtgaggacg 6840
 acgccatggc tctgaccgcg ttaatgattc tggaagactt aggtgtggac gcagagctgt 6900
 tgacgctgat tgaggcggct ttcggcgaaa tttcatcaat acatttgccc actaaaacta 6960
 aatttaaatt cggagccatg atgaaatctg gaatgttccct cacactgttt gtgaacacag 7020
 tcattaacat tgtaatcgca agcagagtgt tgagagaacg gctaaccgga tcaccatgtg 7080
 cagcattcat tggagatgac aatatcgtga aaggagtcaa atcggacaaa ttaatggcag 7140
 acaggtgcgc cacctgggtg aatatggaag tcaagattat agatgctgtg gtgggcgaga 7200
 aagcgcctta tttctgtgga gggtttattt tgtgtgactc cgtgaccggc acagcgtgcc 7260
 gtgtggcaga ccccctaaaa aggtctgtta agcttggcaa acctctggca gcagacgatg 7320
 aacatgatga tgacaggaga agggcattgc atgaagagtc aacacgctgg aaccgagtgg 7380
 gtattctttc agagctgtgc aagycagtag aatcaaggta tgaaaccgta ggaacttcca 7440
 tcatagttat ggccatgact actctagcta gcagtgtaa atcattcagc tacctgagag 7500
 gggcccctat aactctctac ggctaacctg aatggactac gacatagtct agtccgcaa 7560
 gctattccag aagtagtgag gaggttttt tggaggccta ggcttttgca aaaagcttgt 7620
 atatccattt tcggatctga tcaagagaca ggatgaggat cgtttcgcac gattgaataa 7680
 gatggattgc acgtaggttc tccggccgct tgggtggaga ggctattcgg ctatgactgg 7740
 gcacaactga caatcggctg ctctgatgcc gccgtgatcc ggttgcagc gcaggggcgc 7800
 ccggttcttt ttgtcaagac cgacctgtcc ggtgccctga atgaactgaa ggacgaggca 7860
 gcgcggctat cgtggctggc cacgacgggc gttccttgcc cagtctagac tggcgcgcca 7920

ES 2 702 318 T3

aacctgcagg ttaaaacagc tgtgggttgt tcccaccac agggcccact gggcgctagc 7980
actctgattt tacgaaatcc ttgtgcgcct gttttatata ccttccctaa ttcgaaacgt 8040
agaagcaatg cgcaccactg atcaatagta ggcgtaacgc gccagttacg tcatgatcaa 8100
gcatatctgt tcccccgac tgagtatcaa tagactgctt acgcggttga aggagaaaac 8160
gttcgttata cggetaacta cttcgagaag cccagtaaca ccatggaagc tgcagggtgt 8220
ttcgcctcagc acttcccccg tgtagatcag gtocgatgagc cactgcaatc cccacaggtg 8280
actgtggcag tggctgcggt ggccggcctgc ctatggggag acccatagga cgctctaattg 8340
tggacatggt gcgaagagcc tattgagcta gttagtagtc ctccggcccc tgaatgcggc 8400
taatcctaac tgcggagcac atgccttcaa cccagagggg agtgtgtcgt aatgggcaac 8460
tctgcagcgg aaccgactac tttgggtgtc cgtgtttctt tttattctta tattggctgc 8520
ttatggtgac aattacagaa ttgttaccat atagctattg gattggccat ccggtgtgta 8580
atagagctgt tatataccta tttgttggct ttgtaaccact aactttaaa tctataacta 8640
ccctcaactt tatattaacc ctcaatacag ttgaacatgt gcagaaggcc cgactgcggc 8700
ttcagcttca gccctggacc cgtgatcctg ctgtggtgct gcctgctgct gcctatcgtg 8760
tcctctgccg ccgtgtctgt ggcccctaca gccgccgaga aggtgccagc cgagtgcgcc 8820
gagctgacca gaagatgcct gctgggagag gtgttcgagg gcgacaagta cgagagctgg 8880
ctgcggcccc tggtaaacgt gaccggcaga gatggcccc tgagccagct gatccggtac 8940
agaccctgta cccccgagc cgccaatagc gtgctgctgg acgagccctt cctggatacc 9000
ctggccctgc tgtacaacaa ccccgaccag ctgagagccc tgctgaccct gctgtccagc 9060
gacaccgccc ccagatggat gaccgtgatg cggggctaca gcgagtgtgg agatggcagc 9120
cctgccgtgt acacctgcgt ggacgacctg tgcagaggct acgacctgac cagactgagc 9180
tacggccggt ccattctcac agagcacgtg ctgggcttcg agctggtgcc ccccagcctg 9240
ttcaacgtgg tggtagccat ccggaacgag gccaccagaa ccaacagagc cgtgcggctg 9300
cctgtgteta cagccgctgc acctgagggc atcacactgt tctacggcct gtacaacgcc 9360
gtgaaagagt tctgcctccg gcaccagctg gatccccccc tgctgagaca cctggacaag 9420
tactacgccg gcctgcccc agagctgaag cagaccagag tgaacctgcc cgcccacagc 9480
agatatggcc ctgagccgt ggacgccaga tgataacgcc ggcgcccc cctaacgta 9540
ctggccgaag ccgcttgaa taaggccggt gtgcgtttgt ctatatgta ttttccacca 9600
tattgccgtc ttttgcaat gtgagggccc ggaaacctgg ccctgtcttc ttgacgagca 9660
ttcctagggg tctttccct ctgcgcaag gaatgcaagg tctgttgaat gtcgtgaagg 9720
aagcagttcc tctggaagct tcttgaagac aaacaacgtc tgtagcgacc ctttgcaggc 9780
agcggaaacc cccacctgac gacaggtgcc tctgcggcca aaagccacgt gtataagata 9840
cacctgcaaa ggcggcacia cccagtgcc acgttgtgag ttggatagtt gtggaaagag 9900

ES 2 702 318 T3

tcaaatggct	ctcctcaagc	gtattcaaca	aggggctgaa	ggatgccag	aaggtacccc	9960
attgtatggg	atctgatctg	gggcctcggg	gcacatgctt	tacatgtgtt	tagtcgaggt	10020
taaaaaacg	tctaggcccc	ccgaaccacg	gggacgtggg	tttcctttga	aaaacacgat	10080
aataatatga	ggcctggcct	gccctcctac	ctgatcatcc	tggccgtgtg	cctgttcagc	10140
cacctgctgt	ccagcagata	cggcgcagag	gccgtgagcg	agcccctgga	caaggctttc	10200
cacctgctgc	tgaacaccta	cggcagaccc	atccggtttc	tgcgggagaa	caccaccag	10260
tgcacctaca	acagcagcct	gcggaacagc	accgtcgtga	gagagaacgc	catcagcttc	10320
aactttttcc	agagctacaa	ccagtactac	gtgttcacac	tgccagatg	cctgtttgcc	10380
ggccctctgg	ccgagcagtt	cctgaaccag	gtggacctga	ccgagacact	ggaaagatac	10440
cagcagcggc	tgaataccta	cgccctggtg	tccaaggacc	tggccagcta	ccggtccttt	10500
agccagcagc	tcaaggctca	ggatagcctc	ggcgagcagc	ctaccaccgt	gccccctccc	10560
atcgacctga	gcacccccca	cgtgtggatg	cctcccagaa	ccaccctca	cggtggacc	10620
gagagccaca	ccacctccgg	cctgcacaga	ccccacttca	accagacctg	catcctgttc	10680
gacggccacg	acctgctggt	tagcaccgtg	accccctgcc	tgcaccaggg	cttctacctg	10740
atcgacgagc	tgagatacgt	gaagatcacc	ctgaccgagg	atttcttctg	ggtcaccgtg	10800
tccatcgacg	acgacacccc	catgctgctg	atcttcggcc	acctgccag	agtgtctgtc	10860
aaggccccct	accagcggga	caacttcac	ctgcccagaa	ccgagaagca	cgagctgctg	10920
gtgctggtca	agaaggacca	gctgaaccgg	caactcctacc	tgaaggaccc	cgacttctctg	10980
gacgccgccc	tggacttcaa	ctacctggac	ctgagcgcgc	tgctgagaaa	cagcttccac	11040
agatacgcgg	tggacgtgct	gaagtccgga	cggtgccaga	tgctcgatcg	gcccaccgtg	11100
gagatggcct	tgcctatgc	cctgcacctg	ttcgcogctg	ccagacagga	agaggctggc	11160
gccaggtgt	cagtgccag	agccctggat	agacaggccg	ccctgctgca	gatccaggaa	11220
ttcatgatca	cctgcctgag	ccagaccccc	cctagaacca	ccctgctgct	gtaccccaca	11280
gccgtggatc	tggccaagag	ggccctgtgg	accccccaacc	agatcacoga	catcacaagc	11340
ctcgtgcggc	togtgtacat	cctgagcaag	cagaaccagc	agcacctgat	ccccagtg	11400
gcctgagac	agatcgccga	cttcgccctg	aaactgcaca	agacctctct	ggccagcttt	11460
ctgagcgcct	tgcaccaggca	ggaactgtac	ctgatgggca	gcctggtcca	cagcatgctg	11520
gtgcatacca	ccgagcggcg	ggagatcttc	atcgtggaga	caggcctgtg	tagcctggcc	11580
gagctgtccc	actttaccca	gctgctggcc	caccctcacc	acgagtacct	gagcgacctg	11640
tacacccct	gcagcagcag	cggcagacgg	gaccacagcc	tggaacggct	gaccagactg	11700
ttccccgatg	ccacctgcc	tgctacagtg	cctgcogccc	tgtccatcct	gtccaccatg	11760
cagcccagca	ccctggaaac	cttccccgac	ctgttctgcc	tgccctggg	cgagagcttt	11820

ES 2 702 318 T3

agcgcctga ccgtgtccga gcacgtgtcc tacatcgtga ccaatcagta cctgatcaag 11880
 ggcacagct acccctgttc caccacagtc gtgggccaga gcctgatcat caccagacc 11940
 gacagccaga ccaagtgcga gctgaccogg aacatgcaca ccacacacag catcacctgt 12000
 gccctgaaca tcagcctgga aaactgcget ttctgtcagt ctgccctgct ggaatacgac 12060
 gataccagc gcgtgatcaa catcatgtac atgcacgaca gcgacgacgt gctgttcgcc 12120
 ctggaccctt acaacgaggt ggtggtgtcc agcccccgga cccactaact gatgctgctg 12180
 aagaacggca ccgtgctgga agtgaccgac gtggtggtgg acgccaccga ctgataagcg 12240
 gccgcataca gcagcaattg gcaagctgct tacatagaac tcgcggcgat tggcatgccg 12300
 ccttaaaatt tttatattat ttttctttc ttttcogaat cggattttgt ttttaatt 12360
 tcaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaagggt tcggcatggc atctccacct 12420
 cctcgcggtc cgacctgggc atccgaagga ggacgcacgt ccaactcggat ggctaaggga 12480
 gagccacgtt taaacacgtg atatctggcc tcatgggcct tcctttcaact gcccgctttc 12540
 cagtcgggaa acctgtcgtg ccagctgcat taacatggtc atagctgttt ccttgcgtat 12600
 tgggcgctct ccgcttcctc gctcactgac tcgctgcgct cggtcgcttcg ggtaaagcct 12660
 ggggtgccta atgagcaaaa ggccagcaaa aggccaggaa ccgtaaaaag gccgcgttgc 12720
 tggcgctttt ccataggctc cgccccctg acgagcatca caaaaatcga cgctcaagtc 12780
 agaggtggcg aaaccgcaca ggactataaa gataccaggc gtttccccct ggaagctccc 12840
 tcgtgcgctc tcctgttcog accctgccgc ttaaccgata cctgtcogcc tttctccctt 12900
 cgggaagcgt ggcgctttct catagctcac gctgtaggtg tctcagttcg gtgtaggtcg 12960
 ttgcctccaa gctgggctgt gtgcacgaac cccccgttca gcccgaccgc tgcgccttat 13020
 ccgtaacta tcgtcttgag tccaaccogg taagacacga cttatcgcca ctggcagcag 13080
 ccaactggtaa caggattagc agagcgaggt atgtaggcgg tgcacagag ttcttgaagt 13140
 ggtggcctaa ctacggctac actagaagaa cagtatttgg tatctgcgct ctgctgaagc 13200
 cagttacctt cggaaaaaga gttggtagct cttgatccgg caaacaacc accgctggta 13260
 gcggtggttt ttttgtttc aagcagcaga ttacgcgcag aaaaaaggga tctcaagaag 13320
 atcctttgat cttttctacg gggctctgacg ctacgtggaa cgaaaactca cgtaaggga 13380
 ttttggtcat gagattatca aaaaggatct tcacctagat ctttttaaat taaaaatgaa 13440
 gttttaaatc aatctaaagt atatatgagt aaacttggtc tgacagttat tagaaaaatt 13500
 catccagcag acgataaac gcaatacgtc ggctatccgg tgcgcgaatg ccatacagca 13560
 ccagaaaaag atccgcccac tcgcccacca gttcttccgc aatatcacgg gtggccagcg 13620
 caatatcctg ataacgatcc gccacgccc aacggccgca atcaataaag ccgctaaaac 13680
 ggccattttc caccataatg ttccggcaggc acgcatcacc atgggtcacc accagatctt 13740
 cgccatccgg catgctcgtt ttcagacgcy caaacagctc tgccggtgcc aggcctgat 13800

ES 2 702 318 T3

gttcttcac cagatcatcc tgatccacca ggcccgcttc catacgggta cgcgcacggt 13860
 caatacgatg tttcgctga tgatcaaacg gacaggctgc cgggtccagg gtatgcagac 13920
 gacgcatggc atccgccata atgctcactt tttctgccgg cgccagatgg ctagacagca 13980
 gatcctgacc cggcacttcg cccagcagca gccaatcacg gcccgcttcg gtcaccacat 14040
 ccagcaccgc cgcacacgga acaccggtgg tggccagcca gctcagacgc gccgcttcac 14100
 cctgcagctc gttcagcgca ccgctcagat cggttttcac aaacagcacc ggacgacct 14160
 gcgcgctcag acgaaacacc gccgcatcag agcagccaat ggtctgctgc gcccaatcat 14220
 agccaaacag acgttccacc cacgctgccg ggctaccggc atgcaggcca tcctgttcaa 14280
 tcatactctt cctttttcaa tattattgaa gcatttatca gggttattgt ctcatgagcg 14340
 gatacatatt tgaatgtatt tagaaaaata aacaaatagg ggttccgcgc acatttccc 14400
 gaaaagtgcc acctaaattg taagcgtaa tattttgta aaattcgcgt taaatttttg 14460
 ttaaatcagc tcatttttta accaataggc cgaaatcggc aaaatccctt ataaatcaaa 14520
 agaatagacc gagatagggg tgagtggccg ctacagggcg ctcccattcg ccattcaggc 14580
 tgcgcaactg ttgggaaggg cgtttcggtg cgggcctctt cgctattacg ccagctggcg 14640
 aaagggggat gtgctgcaag gcgattaagt tgggtaacgc cagggttttc ccagtcacac 14700
 gcgtaatacg actcactata g 14721

<210> 13
 <211> 15300
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> Fuente
 <223> /Nota="Descripción de Secuencia artificial: Polipéptido sintético"
 <400> 13

ataggcggcg catgagagaa gccagacca attacctacc caaaatggag aaagttcacg 60
 ttgacatcga ggaagacagc ccattcctca gagctttgca ggggagcttc ccgcagtttg 120
 aggtagaagc caagcaggtc actgataatg accatgctaa tgccagagcg ttttcgcatc 180
 tggcttcaaa actgatcgaa acggaggtgg acccatccga cacgatcctt gacattggaa 240
 gtgcgcccgc ccgcagaatg tattcctaagc acaagtatca ttgtatctgt ccgatgagat 300
 gtgcggaaga tccggacaga ttgtataagt atgcaactaa gctgaagaaa aactgtaagg 360
 aaataactga taaggaattg gacaagaaaa tgaaggagct cgcgcgctc atgagcgacc 420
 ctgacctgga aactgagact atgtgcctcc acgacgacga gtcgtgtcgc tacgaagggc 480
 aagtcgctgt ttaccaggat gtatacggcg ttgacggacc gacaagtctc tatcaccaag 540
 ccaataaggg agttagagtc gcctactgga taggctttga caccaccctt tttatgttta 600

10

ES 2 702 318 T3

agaacttggc tggagcatat ccatcatact ctaccaactg ggccgacgaa accgtgttaa 660
 cggctogtaa cataggccta tgcagctctg acgttatgga gcggtcacgt agagggatgt 720
 ccattcttag aaagaagtat ttgaaacat ccaacaatgt tctattctct gttggctcga 780
 ccatctacca cgagaagagg gacttactga ggagctggca cctgccgtct gtatttcaact 840
 tacgtggcaa gcaaaattac acatgtcggc gtgagactat agttagttgc gacgggtacg 900
 tcgttaaaag aatagctatc agtccaggcc tgtatgggaa gccttcaggc tatgctgcta 960
 cgatgcaccg cgagggattc ttgtgctgca aagtgcaga cacattgaac ggggagaggg 1020
 tctcttttcc cgtgtgcaag tatgtgccag ctacattgtg tgaccaaagc actggcatac 1080
 tggcaacaga tgtcagtgcg gacgacgcgc aaaaactgct ggttgggctc aaccagcgtc 1140
 tagtcgtcaa cggtcgcacc cagagaaaca ccaataccat gaaaaattac cttttgcccg 1200
 tagtggccca ggcatttgct aggtgggcaa aggaatataa ggaagatcaa gaagatgaaa 1260
 ggccactagg actacgagat agacagttag tcatgggggtg ttgttgggct tttagaaggc 1320
 acaagataac atctatztat aagcgcoccg atacccaaac catcatcaaa gtgaacagcg 1380
 atttccactc attcgtgctg cccaggatag gcagtaacac attggagatc gggctgagaa 1440
 caagaatcag gaaaatgta gaggagcaca aggagccgtc acctctcatt accgcccagg 1500
 acgtacaaga agctaagtgc gcagccgatg aggctaagga ggtgcgtgaa gccgaggagt 1560
 tgcgcgagc tetaccacct ttggcagctg atgttgagga gcccaactctg gaagccgatg 1620
 tagacttgat gttacaagag gctggggccg gctcagtgga gacacctcgt ggcttgataa 1680
 aggttaccag ctacgatggc gaggacaaga tgggctctta cgctgtgctt tctccgcagg 1740
 ctgtactcaa gagtgaaaaa ttatcttgca tccaccctct cgctgaacaa gtcatagtga 1800
 taacacactc tggccgaaaa gggcgttatg ccgtggaacc ataccatggt aaagtagtgg 1860
 tgccagaggg acatgcaata cccgtccagg actttcaagc tctgagtgaa agtgccacca 1920
 ttgtgtacaa cgaacgtgag ttcgtaaaca ggtacctgca ccatattgcc acacatggag 1980
 gagcgtgaa cactgatgaa gaatattaca aaactgtcaa gcccagcgag cacgacggcg 2040
 aatacctgta cgacatcgac aggaaacagt gcgtcaagaa agaactagtc actgggctag 2100
 ggctcacagg cgagctggtg gatcctccct tccatgaatt cgcctacgag agtctgagaa 2160
 cacgaccagc cgctccttac caagtaccaa ccataggggt gtatggcgtg ccaggatcag 2220
 gcaagtctgg catcattaaa agcgcagtca ccaaaaaaga tctagtggtg agcgccaaga 2280
 aagaaaactg tgcagaaatt ataagggagc tcaagaaaat gaaagggctg gacgtcaatg 2340
 ccagaactgt ggactcagtg ctcttgaatg gatgcaaaca ccccgtagag accctgtata 2400
 ttgacgaagc ttttgcttgt catgcaggta ctctcagagc gctcatagcc attataagac 2460
 ctaaaaaggc agtgcctctgc ggggatccca aacagtgcgg ttttttaac atgatgtgcc 2520
 tgaaagtgca ttttaaccac gagatttgca cacaagtctt ccacaaaagc atctctcgcc 2580

ES 2 702 318 T3

gttgcactaa atctgtgact tcggtcgtct caaccttggt ttacgacaaa aaaatgagaa 2640
 cgacgaatcc gaaagagact aagattgtga ttgacaactac cggcagtacc aaacctaaagc 2700
 aggacgatct cattctcact tgtttcagag ggtgggtgaa gcagttgcaa atagattaca 2760
 aaggcaacga aataatgacg gcagctgcct ctcaagggct gacctgtaa ggtgtgtatg 2820
 ccgttcggta caaggtgaat gaaaatcctc tgtacgcacc cacctcagaa catgtgaacg 2880
 tcctactgac ccgcacggag gaccgcatcg tgtggaaaac actagccggc gacctatgga 2940
 taaaaacact gactgccaaag taccctggga atttcaactgc cacgatagag gagtggcaag 3000
 cagagcatga tgccatcatg aggcacatct tggagagacc ggaccctacc gacgtcttcc 3060
 agaataaggc aaacgtgtgt tgggccaagg ctttagtgcc ggtgctgaag accgctggca 3120
 tagacatgac cactgaacaa tggaaactcg tggattatct tgaaacggac aaagctcact 3180
 cagcagagat agtattgaac caactatgcg tgaggttctt tggactcgat ctggactcog 3240
 gtctatcttc tgcacccact gttccgttat ccattaggaa taatcactgg gataactccc 3300
 cgtcgcctaa catgtacggg ctgaataaag aagtggctccg tcagctctct cgcaggtacc 3360
 cacaactgcc tggggcagtt gccactggaa gagtctatga catgaacact ggtacactgc 3420
 gcaattatga tocgcgcata aacctagtac ctgtaaacag aagactgcct catgctttag 3480
 tcctccacca taatgaacac ccacagagtg acttttcttc attcgtcagc aaattgaagg 3540
 gcagaactgt cctgggtggc ggggaaaagt tgtccgtccc aggcaaatg gttgactggt 3600
 tgtcagaccg gcctgaggct accttcagag ctccggtgga tttaggcatc ccaggtgatg 3660
 tgcccaaata tgacataata tttgttaatg tgaggacccc atataaatac catcactatc 3720
 agcagtgtga agaccatgcc attaagctta gcatgttgac caagaaagct tgtctgcac 3780
 tgaatcccgg cggaacctgt gtcagcatag gttatggtta cgctgacagg gccagcgaaa 3840
 gcatcattgg tgctatagcg cggcagttca agttttccc ggtatgcaaa ccgaaatcct 3900
 cacttgaaga gacggaagtt ctgtttgtat tcattgggta cgatcgcaag gcccgctacgc 3960
 acaatcctta caagctttca tcaacctga ccaacattta tacaggttcc agactccaag 4020
 aagccggatg tgcacctca tatcatgtgg tgcgagggga tattgccacg gccaccgaag 4080
 gagtgattat aatgctgct aacagcaaag gacaacctgg cggaggggtg tgcggagcgc 4140
 tgtataagaa attcccggaa agcttcgatt tacagccgat cgaagtagga aaagcgcgac 4200
 tggcacaagg tgcagctaaa catatcattc atgccgtagg accaaacttc aacaaagttt 4260
 cggaggttga aggtgacaaa cagttggcag aggcttatga gtccatcgct aagattgtca 4320
 acgataacaa ttacaagtca gtagcgatc cactgttgtc caccggcatc ttttccggga 4380
 acaaagatcg actaaccocaa tcattgaacc atttgctgac agctttagac accactgatg 4440
 cagatgtagc catatactgc agggacaaga aatgggaaat gactctcaag gaagcagtgg 4500

ES 2 702 318 T3

ctaggagaga agcagtgagg gagatatgca tatccgacga ctcttcagtg acagaacctg 4560
atgcagagct ggtgaggggtg catccgaaga gttctttggc tggaaggaag ggctacagca 4620
caagcgatgg caaaactttc tcatatattgg aagggaccaa gtttcaccag gcggccaagg 4680
atatagcaga aattaatgcc atgtggcccg ttgcaacgga ggccaatgag caggtatgca 4740
tgtatatacct cggagaaaagc atgagcagta ttaggtcgaa atgccccgtc gaagagtccg 4800
aagcctccac accacctagc acgctgcctt gcttgtgcat ccatgccatg actccagaaa 4860
gagtacagcg cctaaaagcc tcacgtccag aacaaattac tgtgtgctca tcctttccat 4920
tgccgaagta tagaatcact ggtgtgcaga agatccaatg ctcccagcct atattgttct 4980
caccgaaagt gcctgcgtat attcatccaa ggaagtatct cgtggaaca ccaccggtag 5040
acgagactcc ggagccatcg gcagagaacc aatccacaga ggggacacct gaacaaccac 5100
cacttataac cgaggatgag accaggacta gaacgcctga gccgatcacc atcgaagagg 5160
aagaagagga tagcataagt ttgctgtcag atggcccgcac ccaccagggtg ctgcaagtcg 5220
aggcagacat tcacgggccg ccctctgtat ctagctcacc ctggtccatt cctcatgcat 5280
ccgactttga tgtggacagt ttatccatac ttgacaccct ggagggagct agcgtgacca 5340
gcggggcaac gtcagccgag actaactctt acttcgcaaa gagtatggag tttctggcgc 5400
gaccggtgcc tgcgcctcga acagtattca ggaaccctcc acatcccgtc ccgcgcacaa 5460
gaacaccgtc acttgacccc agcagggcct gctcgagaac cagcctagtt tccaccccgc 5520
caggcgtgaa taggggtgatc actagagagg agctcgagggc gcttaccocg tcacgcactc 5580
ctagcaggtc ggtctcgaga accagcctgg tctccaaccc gccaggcgta aatagggtga 5640
ttacaagaga ggagtttgag gcgttcgtag cacaacaaca atgacggttt gatgcgggtg 5700
catacatctt ttctccgac accggtcaag ggcatttaca acaaaaatca gtaaggcaaa 5760
cggtgctatc cgaagtgggtg ttggagagga ccgaattgga gatttcgtat gccccgcgcc 5820
tcgaccaaga aaaagaagaa ttactacgca agaaattaca gttaaatacc acacctgcta 5880
acagaagcag ataccagtcc aggaagggtg agaacatgaa agccataaca gctagacgta 5940
ttctgcaagg cctagggcat tatttgaagg cagaaggaaa agtggagtgc taccgaacct 6000
tgcatacctgt tcctttgtat tcatctagtg tgaaccgtgc cttttcaagc cccaaggctg 6060
cagtggaagc ctgtaacgcc atggtgaaag agaactttcc gactgtggct tcttactgta 6120
ttattccaga gtacgatgcc tatttggaca tggttgacgg agcttcatgc tgcttagaca 6180
ctgccagttt ttgccctgca aagctgcgca gctttccaaa gaaacactcc tatttggaac 6240
ccacaatacg atcggcagtg ccttcagcga tccagaacac gctccagaac gtccctggcag 6300
ctgccacaaa aagaaattgc aatgtcacgc aaatgagaga attgcccgtg ttggattcgg 6360
cggcctttaa tgtggaatgc ttcaagaaat atgcgtgtaa taatgaatat tgggaaacgt 6420
ttaaagaaaa ccccatcagg cttactgaag aaaacgtggt aaattacatt accaaattaa 6480

ES 2 702 318 T3

aaggaccaa agctgctgct ctttttgca agacacataa tttgaatatg ttgcaggaca 6540
taccaatgga caggtttgta atggacttaa agagagacgt gaaagtgact ccaggaacaa 6600
aacatactga agaacggccc aaggtacagg tgatccaggc tgccgatccg ctagcaacag 6660
cgtatctgtg cggaatccac cgagagctgg ttaggagatt aatgcggtc ctgcttccga 6720
acattcatac actgtttgat atgtcggctg aagactttga cgctattata gccgagcact 6780
tccagcctgg ggattgtggt ctggaaactg acatcgcgtc gtttgataaa agtgaggacg 6840
acgccatggc tctgaccgcg ttaatgattc tggaaagactt aggtgtggac gcagagctgt 6900
tgacgctgat tgaggcggct ttcggcgaaa tttcatcaat acatttgcc actaaaacta 6960
aatttaaatt cggagccatg atgaaatctg gaatgttctt cacactgttt gtgaacacag 7020
tcattaacat tgtaatcgca agcagagtgt tgagagaacg gctaaccgga tcaccatgtg 7080
cagcattcat tggagatgac aatatcgtga aaggagtcaa atcggacaaa ttaatggcag 7140
acaggtgctc caoctggttg aatatggaag tcaagattat agatgctgtg gtgggcgaga 7200
aagcgcctta tttctgtgga gggtttattt tgtgtgactc cgtgaccggc acagcgtgcc 7260
gtgtggcaga ccccctaaaa aggctgttta agcttggcaa acctctggca gcagacgatg 7320
aacatgatga tgacaggaga agggcattgc atgaagagtc aacacgctgg aaccgagtgg 7380
gtattctttc agagctgtgc aaggcagtag aatcaaggta tgaaccgta ggaacttcca 7440
tcatagttat ggccatgact actctagcta gcagtgttaa atcattcagc tacctgagag 7500
gggcccctat aactctctac ggctaacctg aatggactac gacatagtct agtccgccaa 7560
gatgaggcct ggccctgcct cctacctgat catcctggcc gtgtgcctgt tcagccacct 7620
gctgtccagc agatacggcg ccgaggccgt gagcgagccc ctggacaagg ctttccacct 7680
gctgtgtaac acctacggca gaccatccg gtttctgcgg gagaacacca cccagtgcac 7740
ctacaacagc agcctgcgga acagcaccgt cgtgagagag aacgccatca gcttcaactt 7800
tttccagagc tacaaccagt actacgtgtt ccacatgcc agatgcctgt ttgccggccc 7860
tctggccgag cagttcctga accaggtgga cctgaccgag aactggaaa gataccagca 7920
gcggtgaat acctacgcc tgggtgtcaa ggacctggcc agctaccggt cctttagcca 7980
gcagctcaag gctcaggata gcctcggcga gcagcctacc accgtgcccc ctcccatoga 8040
cctgagcatc ccccacgtgt ggatgcctcc ccagaccacc cctcacggtt ggaccgagag 8100
ccacaccacc tccggcctgc acagaccca cttcaaccag acctgcatcc tgttcgacgg 8160
ccacgacctg ctgtttagca ccgtgacccc ctgcctgcac cagggttct acctgatoga 8220
cgagctgaga tacgtgaaga tcacctgac cgaggatttc ttcgtggtca ccgtgtccat 8280
cgacgacgac acccccatgc tgctgatctt cggccacctg cccagagtgc tgttcaaggc 8340
cccctaccag cgggacaact tcctcctgag gcagaccgag aagcacgagc tgctggtgct 8400

ES 2 702 318 T3

ggtcaagaag gaccagctga accggcactc ctacctgaag gaccccgact tcctggacgc 8460
 cgccttgga cttcaactacc tggacctgag cgccttgctg agaaacagct tccacagata 8520
 cgccttgga gtgctgaagt ccggacggtg ccagatgctc gatcggcggg cctggagat 8580
 ggccttogcc tatgccctcg ccctgttcgc cgtgcccaga caggaagagg ctggcggcca 8640
 ggtgtcagtg cccagagccc tggatagaca ggcggcctg ctgcagatcc aggaattcat 8700
 gatcacctgc ctgagccaga cccccctag aaccaccctg ctgctgtacc ccacagccgt 8760
 ggatctggcc aagaggggcc tgtggacccc caaccagatc accgacatca caagcctcgt 8820
 gcggctcgtg tacatcctga gcaagcagaa ccagcagcac ctgatcccc agtgggccc 8880
 gagacagatc gccgacttcg ccctgaagct gcacaagacc catctggcca gctttctgag 8940
 cgccttogcc aggcaggaac tgtacctgat gggcagcctg gtcccacagca tgctggtgca 9000
 taccaccgag cggcgggaga tcttcctcgt ggagacaggc ctgtgtagcc tggccgagct 9060
 gtcccacttt acccagctgc tggcccaccc tcaccacgag tacctgagcg acctgtacac 9120
 ccctgcagc agcagcggca gacgggacca cagcctggaa cggctgacca gactgttccc 9180
 cgatgccacc gtgcctgcta cagtgcctgc cgcctgtcc atcctgtcca ccatgcagcc 9240
 cagcaccctg gaaaccttcc ccgacctgtt ctgcctgccc ctgggcgaga gcttttagcgc 9300
 cctgaccgtg tccgagcacg tgtcctacat cgtgaccaat cagtacctga tcaagggcat 9360
 cagctacccc gtgtccacca cagtctggg ccagagcctg atcatcacc agaccgacag 9420
 ccagaccaag tgcgagctga cccggaacat gcacaccaca cacagcatca ccgtggccc 9480
 gaacatcagc ctggaaaact gcgctttctg tcagtctgcc ctgctggaat acgacgatac 9540
 ccagggcgtg atcaacatca tgtacatgca cgacagcgac gacgtgctgt tcgccctgga 9600
 ccctacaac gaggtggtg tgtccagccc ccggaccac tacctgatgc tgctgaagaa 9660
 cggcaccgtg ctggaagtga ccgacgtggt ggtggacgcc accgacagca gactgctgat 9720
 gatgagcgtg tacgcctga gcgccatcat cggcatctac ctgctgtacc ggatgctgaa 9780
 aacctgctga taatctagag gccctataa ctctctacgg ctaacctgaa tggactacga 9840
 catagtctag tccgccaaga tgtgcagaag gcccgactgc ggcttcagct tcagccctgg 9900
 acccgtgatc ctgctgtggt gctgcctgct gctgcctatc gtgtcctctg ccgccgtgc 9960
 tgtggcccct acagccgccg agaaggtgcc agccgagtgc cccgagctga ccagaagatg 10020
 cctgctgggc gaggtgttcg agggcgacaa gtacgagagc tggtctgggc ccctggtcaa 10080
 cgtgaccggc agagatggcc ccctgagcca gctgatccgg tacagaccgg tgacccccga 10140
 ggcggccaat agcgtgctgc tggacgaggc ctctctggat accctggccc tgctgtacaa 10200
 caaccccgac cagctgagag ccctgctgac cctgctgtcc agcgacaccg ccccagatg 10260
 gatgaccgtg atgcggggct acagcgagtg tggagatggc agccctgccg tgtacacctg 10320
 cgtggacgac ctgtgcagag gctacgacct gaccagactg agctacggcc ggtccatctt 10380

ES 2 702 318 T3

cacagagcac gtgctgggct tcgagctggt gccccccagc ctggtcaacg tgggtggggc 10440
catccggaac gaggccacca gaaccaacag agccgtgcgg ctgcctgtgt ctacagccgc 10500
tgcacctgag ggcatcacac tgttctacgg cctgtacaac gccgtgaaag agttctgcct 10560
ccggcaccag ctggatcccc ccctgctgag acacctggac aagtactacg ccggcctgcc 10620
cccagagctg aagcagacca gagtgaacct gcccgcccac agcagatatg gccctcaggc 10680
cgtggagccc agatgataac gccggcggcc cctataacte tctacggcta acctgaatgg 10740
actacgacat agtctagtcc gccaaatga gccccaagga cctgaccccc ttcttgacia 10800
ccctgtggct gctcctgggc catagcagag tgcctagagt gcgggccgag gaatgctgcg 10860
agttcatcaa cgtgaaccac cccccgagc ggtgctacga cttcaagatg tgcaaccggt 10920
tcaccgtggc cctgagatgc cccgacggcg aagtgtgcta cagccccgag aaaaccgccc 10980
agatccgggg catcgtgacc accatgacct acagcctgac ccggcaggtg gtgcacaaca 11040
agctgaccag ctgcaactac aacccccctgt acctggaagc cgacggccgg atcagatgcg 11100
gcaaagtgaa cgacaaggcc cagtacctgc tgggagccgc cggaagcgtg ccctaccggt 11160
ggatcaacct ggaatacgac aagatcaccc ggatcgtggg cctggaccag tacctggaaa 11220
gcgtgaagaa gcacaagcgg ctggacgtgt gcagagccaa gatgggctac atgctgcagt 11280
gataaggcgc gccgccccta taactctcta cggctaacct gaatggacta cgacatagtc 11340
tagtccgcca agatgctgcg gctgctgctg agacaccact tccactgcct gctgctgtgt 11400
gccgtgtggg ccacccttg tctggccagc ccttgagca ccctgaccgc caaccagaac 11460
cctagcccc cttggtccaa gctgacctac agcaagcccc acgacgccgc caccttctac 11520
tgcccccttc tgtaccccag ccctcccaga agccccctgc agttcagcgg cttccagaga 11580
gtgtccaccg gccctgagtg ccggaacgag aactgtacc tgctgtacaa ccgggagggc 11640
cagacactgg tggagcggag cagcaacctg gtgaaaaaag tgatctggta tctgagcggc 11700
cggaaccaga ccacctgca gcggatgccc agaaccgcca gcaagcccag cgacggcaac 11760
gtgcagatca gcgtggagga cgccaaaatc ttccgagccc acatggtgcc caagcagacc 11820
aagctgctga gattcgtggt caacgacggc accagatata agatgtgctg gatgaagctg 11880
gaaagctggg ccacgtggt ccgggactac tccgtgagct tccaggtccg gctgaccttc 11940
accgaggcca acaaccagac ctacaccttc tgcaccacc ccaacctgat cgtgtgataa 12000
gcggccgccc ccctataact ctctacggct aacctgaatg gactacgaca tagtctagtc 12060
cgccaagatg cggctgtgca gagtgtggct gtccgtgtgc ctgtgtgccg tgggtgctggg 12120
ccagtgccag agagagacag ccgagaagaa cgactactac cgggtgcccc actactggga 12180
tgccctgcagc agagccctgc ccgaccagac ccggtacaaa tacgtggagc agctcgtgga 12240
cctgaccctg aactaccact acgacgccag ccacggcctg gacaacttcg acgtgctgaa 12300

ES 2 702 318 T3

gcggatcaac gtgaccgagg tgtocctgct gatcagcgac ttccggcggc agaacagaag 12360
 aggcggcacc aacaagcgga ccaccttcaa cgcgctggc tctctggccc ctacgccag 12420
 atccctggaa ttcagcgtgc ggctgttcgc caactgataa cgttgcatcc tgcaggatac 12480
 agcagcaatt ggcaagctgc ttacatagaa ctgcgggga ttggcatgcc gccttaaaat 12540
 tttatttta ttttctttt cttttccgaa tcggattttg ttttaatat ttcaaaaaa 12600
 aaaaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaagg gtcggcatgg catctccacc tcctcgggt 12660
 ccgacctggg catccgaagg aggacgcacg tccactcggga tggctaaggg agagccacgt 12720
 ttaaacgcta gagcaagacg tttcccgttg aatatggctc ataacacccc ttgtattact 12780
 gtttatgtaa gcagacagtt ttattgttca tgatgatata tttttatctt gtgcaatgta 12840
 acatcagaga ttttgagaca caacgtggct ttgttgaata aatcgaactt ttgctgagtt 12900
 gaaggatcag atcacgcac tcccgcaca cgcagaccgt tccgtggcaa agcaaaagt 12960
 caaatcacc aactggcca cctacaaca agctctcacc aaccgtggct ccctcacttt 13020
 ctggctggat gatggggcga ttcaggcctg gtatgagtca gcaacacctt cttcacgagg 13080
 cagacctcag cgctagcggg gtgtatactg gcttactatg ttggcactga tgaggggtgc 13140
 agtgaagtgc ttcattgtgc aggagaaaa aggctgcacc ggtgcgtcag cagaatatgt 13200
 gatacaggat atattccgct tcctcgcctc ctgactcgtc acgctcggtc gttcgcactgc 13260
 ggcgagcggg aatggcttac gaacggggcg gagatttcc t ggaagatgcc aggaagatac 13320
 ttaacagggg agtgagaggg ccgcgcaaaa gccgtttttc cataggctcc gccccctga 13380
 caagcatcac gaaatctgac gctcaaatca gtgggtggcga aaccgcacag gactataaag 13440
 ataccagcgg tttccctcgg cggctccctc gtgcgctctc ctgttccctgc ctttcggttt 13500
 accggtgtca ttcgctgtt atggccgctg ttgtctcatt ccacgcctga cactcagttc 13560
 cgggtaggca gttcgtctca agctggactg tatgcacgaa cccccgttc agtccgaccg 13620
 ctgcgcctta tccgtaact atcgtcttga gtccaaccgc gaaagacatg caaaagcacc 13680
 actggcagca gccactggtg attgatttag aggagttagt cttgaagtca tgcgccgggt 13740
 aaggctaaac tgaaaggaca agttttggtg actgcgctcc tccaagccag ttacctcgggt 13800
 tcaaagagtt ggtagctcag agaaccttcg aaaaaccgcc ctgcaaggcg gttttttcgt 13860
 tttcagagca agagattacg cgcagaccaa aacgatctca agaagatcat cttattaagg 13920
 ggtctgacgc tcagtggaac gaaaactcac gttaagggat tttggtcatg agattatcaa 13980
 aaaggatctt cacctagatc cttttaaatt aaaaatgaag ttttaaatca atctaaagta 14040
 tatatgagta aacttggctc gacagttatt agaaaaattc atccagcaga cgataaaacg 14100
 caatacgtcg gctatccggg gccgcaatgc catacagcac cagaaaacga tccgccatt 14160
 cgcgccccag ttcttccgca atatcacggg tggccagcgc aatatcctga taacgatccg 14220
 ccacgccccag acggccgcaa tcaataaagc cgtataaacg gccattttcc accataatgt 14280

ES 2 702 318 T3

tcggcaggca cgcacacca tgggtcacca ccagatcttc gccatccggc atgctcgcct 14340
 tcagacgggc aaacagctct gccggtgcca ggccctgatg ttcttcatcc agatcatcct 14400
 gatccaccag gcccgcttcc atacgggtac gcgcacgctc aatacgatgt ttgcgctgat 14460
 gatcaaacgg acaggctgcc ggggtccaggg tatgcagacg acgcatggca tccgccataa 14520
 tgctcacttt ttctgcccgc gccagatggc tagacagcag atcctgaccc ggcaactcgc 14580
 ccagcagcag ccaatcacgg cccgcttcgg tcaccacatc cagcaccgcc gcacacggaa 14640
 caccgggtgg ggccagccag ctccagacgg ccgcttcatc ctgcagctcg ttcagcgcac 14700
 cgctcagatc ggttttcaca aacagcaccg gacgaccctg cgcgctcaga cgaaacaccg 14760
 ccgcatcaga gcagccaatg gtctgctgcg cccaatcata gccaaacaga cgttccaccc 14820
 acgctgccgg gctaccggca tgcaggccat cctgttcaat catactcttc ctttttcaat 14880
 attattgaag catttatcag ggttattgtc tcatgagcgg atacatattt gaatgtattt 14940
 agaaaaataa acaaataggg gttccgcgca catttccccg aaaagtgcc cctaaattgt 15000
 aagcgtaaat attttgtaa aattcgcggt aaatttttgt taaatcagct cattttttaa 15060
 ccaataggcc gaaatcggca aaatccctta taaatcaaaa gaatagaccg agatagggtt 15120
 gagtggccgc tacagggcgc tcccattcgc cttcaggct gcgcaactgt tgggaagggc 15180
 gtttcgggtc gggcctcttc gctattacgc cagctggcga aagggggatg tgctgcaagg 15240
 cgattaagtt gggtaacgcc agggttttcc cagtcacacg cgtaatacga ctcaactatg 15300

<210> 14
 <211> 16324
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> Fuente
 <223> /Nota="Descripción de Secuencia artificial: Polipéptido sintético"
 <400> 14

ataggcggcg catgagagaa gccagacca attacctacc caaaatggag aaagttcacg 60
 ttgacatcga ggaagacagc ccattcctca gagctttgca gcggagcttc ccgagtttg 120
 aggtagaagc caagcaggtc actgataatg accatgctaa tgccagagcg ttttcgcac 180
 tggcttcaaa actgatcgaa acggaggtgg acccatccga cacgatcctt gacattggaa 240
 gtgcgcccgc ccgcagaatg tattctaagc acaagtatca ttgtatctgt ccgatgagat 300
 gtgcggaaga tccggacaga ttgtataagt atgcaactaa gctgaagaaa aactgtaagg 360
 aaataactga taaggaattg gacaagaaaa tgaaggagct cgcggccgtc atgagcgacc 420
 ctgacctgga aactgagact atgtgcctcc acgacgacga gtcgtgtcgc tacgaagggc 480
 aagtcgctgt ttaccaggat gtatacgcgg ttgacggacc gacaagtctc tatcaccaag 540

10

ES 2 702 318 T3

ccaataaggg agttagagtc gcctactgga taggctttga caccacccct tttatgttta 600
 agaacttggc tggagcatat ccatcact ctaccaactg gcccgacgaa accgtgttaa 660
 cggctcgtaa cataggccta tgcagctctg acgttatgga gcggtcacgt agagggatgt 720
 ccattccttag aaagaagtat ttgaaacat ccaacaatgt tctattctct gttggctoga 780
 ccatctacca cgagaagagg gacttactga ggagctggca cctgcctct gtatttcaact 840
 tacgtggcaa gcaaaattac acatgtcgtg gtgagactat agttagttgc gacgggtacg 900
 tcgttaaaag aatagctatc agtccaggcc tgtatgggaa gccttcaggc tatgtctgcta 960
 cgatgcaccg cgagggatc ttgtgctgca aagtgcagca cacattgaac ggggagaggg 1020
 tctcttttcc cgtgtgcacg tatgtgccag ctacattgtg tgaccaaatg actggcatac 1080
 tggcaacaga tgtcagtgcg gacgacgcgc aaaaactgct ggttgggctc aaccagcgta 1140
 tagtctgcaa cggctgcacc cagagaaaca ccaataccat gaaaaattac cttttgcccg 1200
 tagtggccca ggcatttgcct aggtgggcaa aggaatataa ggaagatcaa gaagatgaaa 1260
 ggccaactagg actacgagat agacagttag tcatgggggtg ttgttgggct tttagaaggg 1320
 acaagataac atctatztat aagcgcctcg ataccctaac catcatcaaa gtgaacagcg 1380
 atttccactc attcgtgctg cccaggatag gcagtaacac attggagatc gggctgagaa 1440
 caagaatcag gaaaatgtta gaggagcaca aggagccgtc acctctcatt accgccgagg 1500
 acgtacaaga agctaagtgc gcagccgatg aggctaagga ggtgcgtgaa gccgaggagt 1560
 tgcgcgcagc tctaccacct ttggcagctg atgttgagga gcccaactctg gaagccgatg 1620
 tagacttgat gttacaagag gctggggccg gctcagtgga gacacctcgt ggcttgataa 1680
 aggttaccag ctacgatggc gaggacaaga tcggctctta cgtctgctt tctccgcagg 1740
 ctgtactcaa gagtgaaaaa ttatcttgca tccacctct cgtgaacaa gtcatagtga 1800
 taacacactc tggccgaaaa gggcgttatg ccgtggaacc ataccatggt aaagtagtgg 1860
 tgccagaggg acatgcaata cccgtccagg actttcaagc tctgagtgaa agtgccacca 1920
 ttgtgtacaa cgaactgtgag ttcgtaaaca ggtacctgca ccatattgcc acacatggag 1980
 gagcgtgaa cactgatgaa gaatattaca aaactgtcaa gccagcgag cacgacggcg 2040
 aatacctgta cgacatcgac aggaaacagt gcgtcaagaa agaactagtc actgggctag 2100
 ggctcacagg cgagctggtg gatcctccct tccatgaatt cgcctacgag agtctgagaa 2160
 cacgaccagc cgctccttac caagtaccaa ccataggggt gtatggcgtg ccaggatcag 2220
 gcaagtctgg catcattaa agcgcagtca ccaaaaaaga tctagtgggtg agcggcaaga 2280
 aagaaaactg tgcagaaatt ataagggacg tcaagaaaat gaaagggctg gacgtcaatg 2340
 ccagaactgt ggactcagtg ctcttgaatg gatgcaaaca ccccgtagag accctgtata 2400
 ttgacgaagc ttttcttctg catgcaggtg ctctcagagc gctcatagcc attataagac 2460
 ctaaaaaggc agtgcctctg ggggatccca aacagtgcgg ttttttaac atgatgtgcc 2520

ES 2 702 318 T3

tgaaagtgca ttttaaccac gagatttgca cacaagtctt ccacaaaagc atctctcgcc 2580
 gttgcaactaa atctgtgact tcggtcgtct caaccttggt ttacgacaaa aaaatgagaa 2640
 cgacgaatcc gaaagagact aagattgtga ttgacactac cggcagtacc aaacctaagc 2700
 aggacgatct cattctcact tgtttcagag ggtgggtgaa gcagttgcaa atagattaca 2760
 aaggcaacga aataatgacg gcagctgcct ctcaagggct gacccgtaa ggtgtgtatg 2820
 ccgttcggtg caaggtgaat gaaaatcctc tgtacgcacc cacctcagaa catgtgaaag 2880
 tcctactgac ccgcacggag gaccgcatcg tgtggaaaac actagccggc gacccatgga 2940
 taaaaacact gactgccaag taccctggga atttcaactgc cacgatagag gagtggcaag 3000
 cagagcatga tgccatcatg aggcacatct tggagagacc ggaccctacc gacgtcttcc 3060
 agaataaggc aaacgtgtgt tgggccaagg ctttagtgcc ggtgctgaag accgctggca 3120
 tagacatgac cactgaacaa tggaacactg tggattatth tgaaacggac aaagctcact 3180
 cagcagagat agtattgaac caactatgag tgaggttctt tggactcgat ctggactccg 3240
 gtctatthtc tgcaccctact gttccgttat ccattaggaa taatcactgg gataactccc 3300
 cgtcgcttaa catgtaacgg ctgaataaag aagtggctcc tcagctctct cgcaggtacc 3360
 cacaactgcc tcgggcagtt gccactggaa gactctatga catgaacact ggtacactgc 3420
 gcaattatga tcgcgcgata aacctagtag ctgtaaacag aagactgcct catgctttag 3480
 tcctccacca taatgaacac ccacagagtg actthttctc attcgtcagc aaattgaagg 3540
 gcagaactgt cctgggtggc ggggaaaagt tgtccgtccc aggcaaatg gttgactggt 3600
 tgtcagaccg gcctgaggct accttcagag ctccgctgga thtaggcata ccaggtgatg 3660
 tgcccaaata tgacataata thgttaatg tgaggacccc atataaatac catcactatc 3720
 agcagtgtga agaccatgcc attaagctta gcatgttgac caagaaagct tgtctgcatac 3780
 tgaatcccgg cggaaacctg gtcagcatag gttatggtha cgctgacagg gccacgcaaa 3840
 gcatcattgg tgctatagcg cggcagttca agthttccc ggtatgcaaa ccgaaatcct 3900
 cacttgaaga gacggaagtt ctgthtgtat tcattgggta cgatcgcaag gcccgtaacg 3960
 acaatcctta caagctthca tcaacctga ccaacathha tacaggttcc agactccacg 4020
 aagccggatg tgacacctca tatcatgtgg tgcgagggga thttgccacg gccaccgaag 4080
 gactgattat aatgctgct aacagcaag gacaacctgg cggaggggtg tgcggagcgc 4140
 tgtataagaa attcccggaa agcttcgatt tacagccgat cgaagtagga aaagcgcgac 4200
 tggthaaagg tgcagctaaa catatcattc atgcccgtagg accaaacttc acaaaagtht 4260
 cggaggttga aggtgacaaa cagttggcag aggttatgga gtccatcgct aagattgtca 4320
 acgataacaa thacaagtca gtagcgattc cactgttgct caccggcatac thttccggga 4380
 acaaagatcg actaacccha tcattgaacc atthgtgac agctthtagac accactgatg 4440

ES 2 702 318 T3

cagatgtagc catatactgc agggacaaga aatgggaaat gactctcaag gaagcagtgg 4500
 ctaggagaga agcagtggag gagatatgca tatccgacga ctcttcagtg acagaacctg 4560
 atgcagagct ggtgaggggtg catccgaaga gttctttggc tggaaaggaag ggctacagca 4620
 caagcgatgg caaaactttc tcatatttgg aagggaccaa gtttcaccag gcggccaagg 4680
 atatagcaga aattaatgcc atgtggcccg ttgcaacgga ggccaatgag caggtatgca 4740
 tgtatatacct cggagaaaagc atgagcagta ttaggtcgaa atgccccgtc gaagagtccg 4800
 aagcctccac accacctagc acgctgcctt gcttgtgcat ccatgccatg actccagaaa 4860
 gagtacagcg cctaaaagcc tcacgtccag aacaaattac tgtgtgctca tcctttccat 4920
 tgccgaagta tagaatcact ggtgtgcaga agatccaatg ctcccagcct atattgttct 4980
 caccgaaagt gcctgcgtat attcatccaa ggaagtatct cgtggaaaca ccaccgtag 5040
 acgagactcc ggagccatcg gcagagaacc aatccacaga ggggacacct gaacaaccac 5100
 cacttataac cgaggatgag accaggacta gaacgcctga gccgatcatc atcgaagagg 5160
 aagaagagga tagcataagt ttgctgtcag atggcccgcac ccaccaggtg ctgcaagtcc 5220
 aggcagacat tcacgggccg ccctctgtat ctagctcatc ctggtccatt cctcatgcat 5280
 ccgactttga tgtggacagt ttatccatac ttgacacctt ggagggagct agcgtgacca 5340
 ggggggcaac gtcagccgag actaactctt acttcgcaaa gagtatggag tttctggcgc 5400
 gaccggtgcc tgcgcctcga acagtattca ggaacctcc acatcccgtt ccgcgcacaa 5460
 gaacacctgc acttgcaccc agcagggcct gctcgagaac cagcctagtt tccacccccg 5520
 caggcgtgaa tagggtgatc actagagagg agctcgaggc gcttaccocg tcacgcactc 5580
 ctagcaggtc ggtctcgaga accagcctgg tctccaacct gccaggcgta aatagggatg 5640
 ttacaagaga ggagtttgag gcgttcgtag cacaacaaca atgacggttt gatgcggtg 5700
 catacatctt ttcctccgac accggtcaag ggcatttaca acaaaaatca gtaaggcaaa 5760
 cggtgctatc cgaagtgggtg ttggagagga ccgaattgga gatttcgtat gccccgcgcc 5820
 tcgaccaaga aaaagaagaa ttactacgca agaaattaca gttaaatccc acacctgcta 5880
 acagaagcag ataccagtcc aggaaggtgg agaacatgaa agccataaca gctagacgta 5940
 ttctgcaagg cctagggcat tatttgaagg cagaaggaaa agtggagtgc taccgaacct 6000
 tgcatacctgt tcctttgtat tcatctagtg tgaacctgac cttttcaagc cccaaggctc 6060
 cagtggaagc ctgtaacgcc atgttgaaag agaactttcc gactgtggct tcttactgta 6120
 ttattccaga gtacgatgcc tatttggaca tggttgacgg agcttcatgc tgcttagaca 6180
 ctgccagttt ttgccctgca aagctgcgca gctttccaaa gaaacctcc tatttggaac 6240
 ccacaatacg atcggcagtg ccttcagcga tcacagaacac gctccagaac gtccctggcag 6300
 ctgccacaaa aagaaattgc aatgtcacgc aaatgagaga attgcccgtg ttggattcgg 6360
 cggcctttaa tgtggaatgc ttcaagaaat atgcgtgtaa taatgaatat tgggaaacct 6420

ES 2 702 318 T3

ttaaagaaaa	ccccatcagg	cttactgaag	aaaacgtggt	aaattacatt	accaaattaa	6480
aaggacccaaa	agctgctgct	ctttttgcga	agacacataa	tttgaatatg	ttgcaggaca	6540
taccaatgga	caggtttgta	atggacttaa	agagagacgt	gaaagtgact	ccaggaacaa	6600
aacatactga	agaacggccc	aaggtacagg	tgatccagge	tgccgatccg	ctagcaacag	6660
cgtatctgtg	cggaatccac	cgagagctgg	ttaggagatt	aaatgcggtc	ctgcttcoga	6720
acattcatac	actgtttgat	atgtcggctg	aagactttga	cgctattata	gccgagcact	6780
tccagcctgg	ggattgtggt	ctggaaactg	acatcgcgtc	gtttgataaa	agtgaggacg	6840
acgccatggc	tctgaccgcg	ttaatgattc	tggaagactt	aggtgtggac	gcagagctgt	6900
tgacgctgat	tgaggcggct	ttcggcgaaa	tttcatcaat	acatttgccc	actaaaacta	6960
aatttaaatt	cggagccatg	atgaaatctg	gaatgttcct	cacactgttt	gtgaacacag	7020
tcattaacat	tgtaatcgca	agcagagtgt	tgagagaacg	gctaaccgga	tcaccatgtg	7080
cagcattcat	tggagatgac	aatatcgtga	aaggagtcaa	atcggacaaa	ttaatggcag	7140
acaggtgctg	cacctgggtg	aatatggaag	tcaagattat	agatgctgtg	gtgggcgaga	7200
aagcgcctta	tttctgtgga	gggtttat	tgtgtgactc	cgtgaccggc	acagcgtgcc	7260
gtgtggcaga	ccccctaaaa	aggctgttta	agcttggcaa	acctctggca	gcagacgatg	7320
aacatgatga	tgacaggaga	agggcattgc	atgaagagtc	aacacgctgg	aaccgagtgg	7380
gtattctttc	agagctgtgc	aaggcagtag	aatcaaggta	tgaaaccgta	ggaacttcca	7440
tcatagttat	ggccatgact	actctagcta	gcagtgttaa	atcattcagc	tacctgagag	7500
gggcccctat	aactctctac	ggctaacctg	aatggactac	gacatagtct	agtccgccaa	7560
gatgaggcct	ggcctgccct	cctacctgat	catcctggcc	gtgtgcctgt	tcagccacct	7620
gctgtccagc	agatacggcg	ccgaggccgt	gagcgagccc	ctggacaagg	ctttccacct	7680
gctgctgaac	acctacggca	gacctatccg	gtttctgcgg	gagaacacca	cccagtgcac	7740
ctacaacagc	agcctgcgga	acagcaccgt	cgtgagagag	aacgccatca	gcttcaactt	7800
tttccagagc	tacaaccagt	actacgtgtt	ccacatgccc	agatgcctgt	ttgccggccc	7860
tctggccgag	cagttcctga	accaggtgga	cctgaccgag	acactggaaa	gataccagca	7920
gcggctgaat	acctacgccc	tggtgtccaa	ggacctggcc	agctaccggt	cctttagcca	7980
gcagctcaag	gctcaggata	gcctcggcga	gcagcctacc	accgtgcccc	ctcccatcga	8040
cctgagcatc	ccccacgtgt	ggatgcctcc	ccagaccacc	cctcacggct	ggaccgagag	8100
ccacaccacc	tccggcctgc	acagacccca	cttcaaccag	acctgcatcc	tgttcgacgg	8160
ccacgacctg	ctgttttagca	ccgtgacccc	ctgcctgcac	cagggcttct	acctgatcga	8220
cgagctgaga	tacgtgaaga	tcaccctgac	cgaggatttc	ttcgtggtea	ccgtgtccat	8280
cgacgacgac	acccccatgc	tgctgatctt	cggccacctg	cccagagtgc	tgttcaaggc	8340

ES 2 702 318 T3

cccctaccag cgggacaact tcatcctgcg gcagaccgag aagcacgagc tgctgggtgct 8400
 ggtcaagaag gaccagctga accggcactc ctacctgaag gaccccactc tcctggacgc 8460
 cgccctggac ttcaactacc tggaoctgag cgccctgctg agaaacagct tccacagata 8520
 cgccctggac gtgctgaagt ccggacgggtg ccagatgctc gatcggogga cagtggagat 8580
 ggccttcgcc tatgccctcg ccctgttcgc cgctgccaga caggaagagg ctggcgccca 8640
 ggtgtcagtg ccagagccc tggatagaca ggccgcctg ctgcagatcc aggaattcat 8700
 gatcacctgc ctgagccaga cccccctag aaccaccctg ctgctgtacc ccacagccgt 8760
 ggatctggcc aagagggccc tgtggacccc caaccagatc accgacatca caagcctcgt 8820
 gcggctcgtg tacatcctga gcaagcagaa ccagcagcac ctgatcccc agtgggccc 8880
 gagacagatc gccgacttcg ccctgaagct gcacaagacc catctggcca gctttctgag 8940
 cgccttcgcc aggcaggaac tgtacctgat gggcagcctg gtccacagca tgctgggtgca 9000
 taccaccgag cggcgggaga tcttcatcgt ggagacaggc ctgtgtagcc tggccgagct 9060
 gtcccacttt acccagctgc tggcccaccc tcaccacgag tacctgagcg acctgtacac 9120
 cccctgcagc agcagcggca gacgggacca cagcctggaa cggetgacca gactgttccc 9180
 cgatgccacc gtgcctgcta cagtgcctgc cgccctgtcc atcctgtcca ccacagacc 9240
 cagcaccctg gaaaccttcc ccgacctgtt ctgcctgccc ctgggagaga gcttttagcg 9300
 cctgaccctg tccgagcacg tgtcctacat cgtgaccaat cagtacctga tcaagggcat 9360
 cagctacccc gtgtccacca cagtctggg ccagagcctg atcatcacc agaccgacag 9420
 ccagaccaag tgcgagctga cccggaacat gcacaccaca cacagcatca ccgtggccc 9480
 gaacatcagc ctggaaaact gcgctttctg tcagtctgcc ctgctggaat acgacgatac 9540
 ccagggcgtg atcaacatca tgtacatgca cgacagcgac gacgtgctgt tcgccctgga 9600
 cccctacaac gaggtggtgg tgtccagccc ccggaccacc tacctgatgc tgctgaagaa 9660
 cggcaccgtg ctggaagtga ccgacgtggt ggtggaogcc accgactgat aatctagagg 9720
 cccctataac tctctacggc taacctgaat ggactacgac atagtctagt ccgccaagat 9780
 gtgcagaagg cccgactgcg gcttcagctt cagccctgga cccgtgatcc tgctgtggtg 9840
 ctgectgctg ctgectatcg tgtcctctgc cgccgtgtct gtggccccta cagccgccga 9900
 gaaggtgcca gccgagtgcc ccgagctgac cagaagatgc ctgctgggag aggtgttcga 9960
 gggcgacaag tacgagagct ggctgcccgc cctggtcaac gtgaccggca gagatggccc 10020
 cctgagccag ctgatccggt acagaccctg gaccccagag gccgccaata gcgtgctgct 10080
 ggacgaggcc tccttgata ccctggccct gctgtacaac aaccccagcc agctgagagc 10140
 cctgctgacc ctgctgtcca gcgacaccgc cccagatgg atgaccgtga tgcggggcta 10200
 cagcagtggt ggagatggca gccctgccgt gtacacctgc gtggacgacc tgtgcagagg 10260
 ctacgacctg accagactga gctacggccg gtccatcttc acagagcacg tgctgggctt 10320

ES 2 702 318 T3

cgagctggtg cccccagcc tgttcaacgt ggtggtggcc atccggaacg aggccaccag 10380
 aaccaacaga gcogtgcggc tgctgtgtc tacagocgct gcacctgagg gcatcacact 10440
 gttctacggc ctgtacaacg ccgtgaaaga gttctgcctc cggcaccagc tggatcccc 10500
 cctgctgaga cacctggaca agtactacgc cggcctgccc ccagagctga agcagaccag 10560
 agtgaacctg ccogcccaca gcagatatgg ccctcaggcc gtggacgcca gatgataacg 10620
 ccggcggccc ctataactct ctacggctaa cctgaatgga ctacgacata gtctagtccg 10680
 ccaagatgag ccccaaggac ctgacccctc tcctgacaac cctgtggctg ctccctgggcc 10740
 atagcagagt gcctagagtg cgggccgagg aatgctgcga gttcatcaac gtgaaccacc 10800
 cccccgagcg gtgctacgac ttcaagatgt gcaaccgggt caccgtggcc ctgagatgcc 10860
 ccgacggcga agtgtgctac agccccgaga aaaccggcga gatccggggc atcgtgacca 10920
 ccatgaccca cagcctgacc cggcaggtgg tgcacaacaa gctgaccagc tgcaactaca 10980
 accccctgta cctggaagcc gacggccgga tcagatgcgg caaagtgaac gacaaggccc 11040
 agtacctgct gggagccgcc ggaagcgtgc cctaccggtg gatcaacctg gaatacgaca 11100
 agatcacccg gatcgtgggc ctggaccagt acctggaaag cgtgaagaag cacaagcggc 11160
 tggacgtgtg cagagccaag atgggctaca tgctgcagtg ataaggcgcg ccaacgttac 11220
 tggccgaagc cgcttggaaat aaggccggtg tgcgtttgtc tatatgttat tttccaccat 11280
 attgccgtct tttggcaatg tgagggcccc gaaacctggc cctgtcttct tgacgagcat 11340
 tcctaggggt ctttccctc tcgccaaagg aatgcaaggc ctggtgaatg tcgtgaagga 11400
 agcagttcct ctggaagctt cttgaagaca aacaacgtct gtagcgacc cttgcaggca 11460
 gcggaacccc ccacctggcg acaggtgcct ctgcggccaa aagccacgtg tataagatac 11520
 acctgcaaag gcggcacaac cccagtgcc a gttgtgagt tggatagttg tggaaagagt 11580
 caaatggctc tcctcaagcg tattcaacaa ggggctgaag gatgcccaga aggtacccca 11640
 ttgtatggga totgatctgg ggctcgggtg cacatgcttt acatgtgttt agtcgaggtt 11700
 aaaaaaacgt ctaggccccc cgaaccacgg ggacgtgggt ttcccttgaa aaacacgata 11760
 atatgctgcg gctgctgctg agacaccact tccactgcct gctgctgtgt gccgtgtggg 11820
 ccacccttg tctggccagc ccttgagca ccctgaccgc caaccagaac cctagccccc 11880
 cttggtccaa gctgacctac agcaagcccc acgacgcggc caccttctac tgccccttc 11940
 tgtaccccag ccctcccaga agccccctgc agttcagcgg cttccagaga gtgtccaccg 12000
 gcctgagtg ccggaacgag aactgtacc tgctgtacaa ccgggagggc cagacactgg 12060
 tggagcggag cagcacctgg gtgaaaaaag tgatctggta tctgagcggc cggaaaccaga 12120
 ccatcctgca gcggatgcc agaaccgcca gcaagcccag cgacggcaac gtgcagatca 12180
 gcgtggagga cgccaaaatc ttcggagccc acatggtgcc caagcagacc aagctgctga 12240

ES 2 702 318 T3

gattcgtggt caacgacggc accagatatac agatgtgCGT gatgaagctg gaaagctggg 12300
cccacgtggt ccgggactac tccgtgagct tccaggtccg gctgaccttc accgaggcca 12360
acaaccagac ctacaccttc tgcacccacc ccaacctgat cgtgtgataa gtacctttgt 12420
acgcctgttt tataccccct ccctgatttg caacttagaa gcaacgcaaa ccagatcaat 12480
agtaggtgtg acataccagt cgcaccttga tcaagcactt ctgtatcccc ggaccgagta 12540
tcaatagact gtgcacacgg ttgaaggaga aaacgtccgt taccgggcta actacttCGA 12600
gaagcctagt aacgccattg aagttgcaga gtgtttcGct cagcactccc cccgtgtaga 12660
tcaggtoGat gAgTcaccgc attccccacg ggcgaccgtg gcggtggctg cgttggcggc 12720
ctgcctatgg ggtaacccat aggacGctct aatacggaca tggcgtgaag agtctattga 12780
gctagttagt agtccTccgg cccctgaatg cggctaatec taactgCGga gcacataccc 12840
ttaatccaaa gggcagtgtg tcgtaacggg caactctgca gcggaaccga ctactttggg 12900
tgtccgtggt tctttttatt cttgtattgg ctgcttatgg tgacaattaa agaattgtta 12960
ccatatagct attggattgg ccatccagtG tcaaacagag ctattgtata tctctttggt 13020
ggattcacac ctctcactct tgaaacgtta cacaccctca attacattat actgctgaac 13080
acgaagcgca tatgcggctg tgcagagtgt ggctgtccgt gtgcctgtgt gcCGtggtgc 13140
tgggccagtG ccagagagag acagccgaga agaacgacta ctaccgggtg cccactact 13200
gggatgCctg cagcagagcc ctgcccgacc agaccCGgta caaatacgtg gagcagctcg 13260
tggacctgac cctgaactac cactacgacg ccagccacgg cctggacaac ttcgacgtgc 13320
tgaagcggat caacgtgacc gaggtgtccc tgctgatcag cgaactccgg cggcagaaca 13380
gaagaggggg caccaacaag cggaccacct tcaacgcccGc tggctctctg gccctcacg 13440
ccagatccct ggaattcagc gtgcggctgt tcGCCaactg ataacgttgc atcctgcagg 13500
atacagcagc aattggcaag ctgcttacat agaactcGcg gcgattggca tgccgcctta 13560
aaatTTTTat tttatTTTTc tttcttttc cgaatcggat tttgttttta atatttcaaa 13620
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aagggtcggc atggcatctc cacctcctcg 13680
cggTccgacc tgggcatccg aaggaggacg caogtccact cggatggcta agggagagcc 13740
acgtttaaac gctagagcaa gacgtttccc gttgaatatg gtcataaca ccccttGtat 13800
tactgtttat gtaagcagac agttttattg ttcatgatga tatattttta tcttGtGcaa 13860
tgtaacatca gagatTTtga gacacaacgt ggctttgttg aataaatoga acttttGctg 13920
agttgaagga tcagatcacg catcttcccG acaacgcaga ccgttccgtg gcaaaGcaaa 13980
agttcaaaat caccaactgg tccacctaca acaaagctct catcaaccgt ggctccctca 14040
ctttctggct ggatgatggg gcgattcagG cctggtatga gtcagcaaca ccttcttcac 14100
gaggcagacc tcagcGctag cggagtGtat actggcttac tatgttggca ctgatgaggg 14160
tgtcagtgaa gtgcttcatg tggcaggaga aaaaaggctg caccggTgCG tcagcagaat 14220

ES 2 702 318 T3

atgtgataca ggatatattc cgcttcctcg ctcaactgact cgctacgctc ggtcgttcga 14280
ctgcggggag cggaaatggc ttacgaacgg ggcggagatt tcctggaaga tgccaggaag 14340
atacttaaca ggaagtgag agggccgagg caaagccgtt tttccatagg ctccgcccc 14400
ctgacaagca tcacgaaatc tgacgctcaa atcagtggtg gcgaaacccg acaggactat 14460
aaagatacca ggcgtttccc ctggcggtc cctcgtgcgc tctcctgttc ctgcctttcg 14520
gtttaccggg gtcattccgc tgttatggcc gcgtttgtct cattccacgc ctgacactca 14580
gttcgggta ggcagtccgc tccaagctgg actgtatgca cgaaccccc gttcagtcgg 14640
accgctgcgc cttatccggg aactatcgtc ttgagtccaa cccggaaaga catgcaaaag 14700
caccactggc agcagccact ggtaattgat ttagaggagt tagtcttgaa gtcatgcgcc 14760
ggttaaggct aaactgaaag gacaagtttt ggtgactgcg ctctcccaag ccagttacct 14820
cggttcaaag agttggtagc tcagagaacc ttcgaaaaac cgccctgcaa ggcggttttt 14880
tcgttttcag agcaagagat taagcgcaga ccaaacgat ctcaagaaga tcctcttatt 14940
aaggggtctg acgctcagtg gaacgaaaac tcacgttaag ggattttggg catgagatta 15000
tcaaaaagga tcttcaccta gatcctttta aattaaat gaagttttta atcaatctaa 15060
agtatatatg agtaaacttg gtctgacagt tattagaaaa attcatccag cagacgataa 15120
aacgcaatac gctggctatc cggtgccgca atgccataca gcaccagaaa acgatccgcc 15180
cattcgcgc ccagttcttc cgcaatatca cgggtggcca ggcgaatc ctgataacga 15240
tccgccacgc ccagacggcc gcaatcaata aagccgctaa aacggccatt tccaccata 15300
atgttcggca ggcacgcac accatgggtc accaccagat ctccgccatc cggcatgctc 15360
gctttcagac gcgcaaacag ctctgccggg gccagggcct gatgttcttc atccagatca 15420
tcctgatcca ccaggcccgc ttccatacgg gtacgcgcac gttcaatagc atgtttcgcc 15480
tgatgatcaa acggacaggc cggcgggtcc agggatgca gacgacgcat ggcacccgcc 15540
ataatgctca ctttttctgc cggcgccaga tggctagaca gcagatcctg acccggcact 15600
tcgcccagca gcagccaatc acggcccgtc tcggtcacca catccagcac cgcgcacac 15660
ggaacaccgg tggtggccag ccagctcaga cgcgocgctt catcctgcag ctcgttcagc 15720
gcaccgctca gatcggtttt cacaacagc accggaagc cctgocgct cagacgaaac 15780
accgocgcat cagagcagcc aatggtctgc tgcgccaat catagccaaa cagacgttcc 15840
accacgctg ccgggctacc cgcctgcagg ccacctgtt caatcact cttccttttt 15900
caatattatt gaagcattta tcagggttat tgtctcatga gcggatacat atttgaatgt 15960
atthagaaaa ataaacaat aggggttccg cgcacatttc cccgaaaagt gccacctaaa 16020
ttgtaagcgt taatattttg ttaaaattcg cgttaaattt ttgttaaate agctcatttt 16080
ttaaccaata ggccgaaatc ggcaaatcc cttataaatc aaaagaatag accgagatag 16140

ES 2 702 318 T3

ggttgagtgg cgcctacagg gcgctcccat togcattca ggctgcgcaa ctggtgggaa 16200
 gggcgtttcg gtgcgggctt cttcgctatt acgccagctg gcgaaagggg gatgtgctgc 16260
 aaggcgatta agttgggtaa cgccagggtt ttcccagtca cacgcgtaat acgactcact 16320
 atag 16324

<210> 15
 <211> 16360
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> Fuente
 <223> /Nota="Descripción de Secuencia artificial: Polipéptido sintético"
 <400> 15

atagggcgcg catgagagaa gccagacca attacctacc caaaatggag aaagttcacg 60
 ttgacatcga ggaagacagc ccattcctca gagctttgca gggagcttc cgcagtttg 120
 aggtagaagc caagcaggtc actgataatg accatgctaa tgccagagcg ttttcgcatc 180
 tggcttcaaa actgatcgaa acggaggtgg acccatccga cacgatcctt gacattggaa 240
 gtgcgccccg ccgcagaatg tattctaagc acaagtatca ttgtatctgt ccgatgagat 300
 gtgcggaaga tccggacaga ttgtataagt atgcaactaa gctgaagaaa aactgtaagg 360
 aaataactga taaggaattg gacaagaaaa tgaaggagct gcgcgccgtc atgagcgacc 420
 ctgacctgga aactgagact atgtgcctcc acgaogacga gtcgtgtcgc tacgaagggc 480
 aagtcgctgt ttaccaggat gtatacgcgg ttgacggacc gacaagtctc tatcaccaag 540
 ccaataaggg agttagagtc gcctactgga taggctttga caccacccct tttatgttta 600
 agaacttggc tggagcatat ccatcatact ctaccaactg ggccgacgaa accgtgttaa 660
 cggctcgtaa cataggccta tgcagctctg acgttatgga gcggtcacgt agagggatgt 720
 ccattcttag aaagaagtat ttgaaacct ccaacaatgt tctattctct gttggetcga 780
 ccatctacca cgagaagagg gacttactga ggagctggca cctgccgtct gtatttctact 840
 tacgtggcaa gcaaaattac acatgtcggg gtgagactat agttagttgc gacgggtacg 900
 tcgttaaaag aatagctatc agtccaggcc tgtatgggaa gccttcaggc tatgctgcta 960
 cgatgcaccg cgagggattc ttgtgctgca aagtgcagca cacattgaac ggggagaggg 1020
 tctcttttcc cgtgtgcacg tatgtgccag ctacattgtg tgaccaaagc actggcatac 1080
 tggcaacaga tgtcagtgcg gacgacgcgc aaaaactgct ggttgggctc aaccagcgta 1140
 tagtctcaa cggctgcacc cagagaaaca ccaataccat gaaaaattac cttttgcccc 1200
 tagtggccca ggcatttgct aggtgggcaa aggaatataa ggaagatcaa gaagatgaaa 1260
 ggccactagg actacgagat agacagttag tcatgggggtg ttgttgggct tttagaaggc 1320
 acaagataac atctatztat aagcgcgccg ataccctaac catcatcaaa gtgaacagcg 1380

10

ES 2 702 318 T3

atttccactc atttcgtgctg cccaggatag gcagtaacac attggagatc gggctgagaa 1440
 caagaatcag gaaaatgtta gaggagcaca aggagccgtc acctctcatt accgccgagg 1500
 acgtacaaga agctaagtgc gcagccgatg aggctaagga ggtgcgtgaa gccgaggagt 1560
 tgcgcgcagc tctaccacct ttggcagctg atgttgagga gccactctg gaagccgatg 1620
 tagacttgat gttacaagag gctggggccg gctcagtgga gacacctcgt ggcttgataa 1680
 aggttaccag ctacgatggc gaggacaaga tcggctctta cgctgtgctt tctccgcagg 1740
 ctgtactcaa gagtgaaaaa ttatcttgca tccacctctt cgctgaacaa gtcatagtga 1800
 taacacactc tggccgaaaa gggcgttatg ccgtggaacc ataccatggt aaagtagtgg 1860
 tgccagaggg acatgcaata cccgtccagg actttcaagc tctgagtgaa agtgccacca 1920
 ttgtgtacaa cgaacgtgag ttcgtaacaa ggtacctgca ccatattgcc acacatggag 1980
 gagcgtgaa cactgatgaa gaatattaca aaactgtcaa gccagcgag cacgacggcg 2040
 aatacctgta cgacatcgac aggaaacagt gcgtcaagaa agaactagtc actgggctag 2100
 ggctcacagg cgagctggtg gatcctccct tccatgaatt cgctacgag agtctgagaa 2160
 cacgaccage cgctccttac caagtaccaa ccataggggt gtatggcgtg ccaggatcag 2220
 gcaagtctgg catcattaaa agcgcagtca ccaaaaaaga tctagtggtg agcgccaaga 2280
 aagaaaactg tgcagaaatt ataagggacg tcaagaaaat gaaagggctg gacgtcaatg 2340
 ccagaactgt ggactcagtg ctcttgaatg gatgcaaaca ccccgtagag accctgtata 2400
 ttgacgaagc ttttgcttgt catgcaggta ctctcagagc gctcatagcc attataagac 2460
 ctaaaaaggc agtgctctgc ggggatccca aacagtgcgg ttttttaac atgatgtgcc 2520
 tgaaagtgca ttttaaccac gagatttgca cacaagtctt ccacaaaagc atctctcgcc 2580
 gttgcactaa atctgtgact toggtcgtct caaccttgtt ttacgacaaa aaaatgagaa 2640
 cgacgaatcc gaaagagact aagattgtga ttgacactac cggcagtacc aaacctaacg 2700
 aggacgatct cattctcact tgtttcagag ggtgggtgaa gcagttgcaa atagattaca 2760
 aaggcaacga aataatgacg gcagctgcct ctcaagggct gaccctaaa ggtgtgtatg 2820
 ccgttcggta caaggtgaat gaaaatcctc tgtacgcacc cacctcagaa catgtgaacg 2880
 tctactgac cgcacggag gaccgatcg tgtggaaaac actagccggc gaccatgga 2940
 taaaaacact gactgccaag taccctggga atttactgc cacgatagag gagtggcaag 3000
 cagagcatga tgccatcatg aggcacatct tggagagacc ggaccctacc gacgtcttcc 3060
 agaataagge aaacgtgtgt tgggccaagg ctttagtgcc ggtgctgaag accgctggca 3120
 tagacatgac cactgaacaa tggaacactg tggattatth tgaaacggac aaagctcact 3180
 cagcagagat agtattgaac caactatgcg tgaggttctt tggactcgat ctggactccg 3240
 gtctatthtc tgcaccact gttccgttat ccattaggaa taatcactgg gataactccc 3300

ES 2 702 318 T3

cgtcgcctaa catgtacggg ctgaataaag aagtgggccg tcagctctct cgcaggtacc 3360
 cacaactgcc tcgggcagtt gccactggaa gagtctatga catgaacact ggtacactgc 3420
 gcaattatga tccgcgcata aacctagtac ctgtaaacag aagactgcct catgctttag 3480
 tcctccacca taatgaacac ccacagagtg acttttcttc attcgtcagc aaattgaagg 3540
 gcagaactgt cctgggtggtc ggggaaaagt tgtccgtccc aggcaaatg gttgactggt 3600
 tgtcagaccg gcctgaggct accttcagag ctcggtgga tttaggcatc ccaggtgatg 3660
 tgcccaaata tgacataata tttgttaatg tgaggacccc atataaatac catcactatc 3720
 agcagtgtga agaccatgcc attaagctta gcatgttgac caagaaagct tgtctgcatc 3780
 tgaatcccgg cggaacctgt gtcagcatag gttatggtta cgtgacagc gccagcgaaa 3840
 gcatcattgg tgctatagcg cggcagttca agttttcccg ggtatgcaaa ccgaaatcct 3900
 cacttgaaga gacggaagtt ctgtttgtat tcattgggta cgtcgcgaag gcccgtagc 3960
 acaatcctta caagctttca tcaacctga ccaacattta tacaggttcc agactccacg 4020
 aagccggatg tgcaccctca tatcatgtgg tgcgagggga tattgccacg gccaccgaag 4080
 gagtgattat aaatgctgct aacagcaaag gacaacctgg cggaggggtg tgcggagcgc 4140
 tgtataagaa attcccggaa agcttcgatt tacagccgat cgaagtagga aaagcgcgac 4200
 tggtaaaagg tgcagctaaa catatcattc atgccgtagg accaaacttc aacaaagttt 4260
 cggaggttga aggtgacaaa cagttggcag aggcattatga gtccatcgct aagattgtca 4320
 acgataacaa ttacaagtca gtagcgattc cactgttgtc caccggcatc ttttcgggga 4380
 acaaagatcg actaaccaa tcattgaacc atttgctgac agctttagac accactgatg 4440
 cagatgtagc catatactgc agggacaaga aatgggaaat gactctcaag gaagcagtgg 4500
 ctaggagaga agcagtggag gagatatgca tatccgacga ctcttcagtg acagaacctg 4560
 atgcagagct ggtgaggggtg catccgaaga gttctttggc tggaaaggaag ggctacagca 4620
 caagcgatgg caaaacttcc tcatatttgg aagggaccaa gtttcaccag gcgccaag 4680
 atatagcaga aattaatgcc atgtggcccg ttgcaacgga ggccaatgag caggtatgca 4740
 tgtatatcct cggagaaagc atgagcagta ttaggtcgaa atgccccgtc gaagagtcgg 4800
 aagcctccac accacctagc acgctgcctt gcttgtgcat ccatgccatg actccagaaa 4860
 gagtacagcg cctaaaagcc tcacgtccag aacaaattac tgtgtgctca tcctttccat 4920
 tgccgaagta tagaatcact ggtgtgcaga agatccaatg ctcccagcct atattgttct 4980
 caccgaaagt gcctgcgtat attcatccaa ggaagtatct cgtggaaca ccaccggtag 5040
 acgagactcc ggagccatcg gcagagaacc aatccacaga ggggacacct gaacaaccac 5100
 cacttataac cgaggatgag accaggacta gaacgcctga gccgatcatc atcgaagagg 5160
 aagaagagga tagcataagt ttgctgtcag atggcccgcac ccaccaggtg ctgcaagtcg 5220
 aggcagacat tcacgggccg cctctgtat ctagctcatc ctggtccatt cctcatgcat 5280

ES 2 702 318 T3

ccgactttga tgtggacagt ttatccatac ttgacaccct ggagggagct agcgtgacca 5340
 gcggggcaac gtcagccgag actaactctt acttcgcaaa gagtatggag tttctggcgc 5400
 gaccggtgcc tgcgcctcga acagtattca ggaaccctcc acatcccgtc ccgcgcaaaa 5460
 gaacaccgtc acttgacccc agcagggcct gctcgagaac cagcctagtt tccaccccgc 5520
 caggcgtgaa taggggtgat actagagagg agctcgaggc gcttaccocg tcacgcactc 5580
 ctacgaggtc ggtctcgaga accagcctgg tctccaaccc gccaggcgta aatagggtga 5640
 ttacaagaga ggagtttgag gcgttcgtag cacaacaaca atgacggttt gatgcggtg 5700
 catacatctt ttcctccgac accggtcaag ggcatttaca acaaaaatca gtaaggcaaa 5760
 cggtgctatc cgaagtgggtg ttggagagga ccgaattgga gatttctgat gccccgcgcc 5820
 tcgaccaaga aaaagaagaa ttactacgca agaaattaca gttaaatccc acacctgcta 5880
 acagaagcag ataccagtcc aggaagggtg agaacatgaa agccataaca gctagacgta 5940
 ttctgcaagg cctagggcat tatttgaagg cagaaggaaa agtggagtgc taccgaaccc 6000
 tgcacctgtt tcctttgtat tcatctagtg tgaaccgtgc cttttcaagc cccaaggctg 6060
 cagtggaaagc ctgtaacgcc atgttgaaag agaactttcc gactgtggct tcttactgta 6120
 ttattccaga gtacgatgcc tatttggaca tggttgacgg agcttcatgc tgcttagaca 6180
 ctgccagttt ttgccctgca aagctgcgca gctttccaaa gaaacactcc tatttggaac 6240
 ccacaatacg atcggcagtg ccttcagcga tccagaacac gctccagaac gtccctggcag 6300
 ctgccacaaa aagaaattgc aatgtcacgc aaatgagaga attgcccgtg ttggattcgg 6360
 cggcctttaa tgtggaatgc ttcaagaaat atgcgtgtaa taatgaatat tgggaaacgt 6420
 ttaaagaaaa ccccatcagg ctactgaag aaaacgtggg aaattacatt accaaattaa 6480
 aaggacaaaa agctgctgct ctttttgca agacacataa tttgaatatg ttgcaggaca 6540
 taccaatgga caggtttgta atggacttaa agagagacgt gaaagtgact ccaggaacaa 6600
 aacatactga agaacggccc aaggtacagg tgatccaggc tgccgatccg ctagcaacag 6660
 cgtatctgtg cggaatccac cgagagctgg ttaggagatt aatgcggtc ctgcttccga 6720
 acattcatac actgtttgat atgtcggctg aagactttga cgctattata gccgagcact 6780
 tccagcctgg ggattgtggt ctggaaactg acatcgcgtc gtttgataaa agtgaggacg 6840
 acgccatggc tctgaccgcg ttaatgattc tggaagactt aggtgtggac gcagagctgt 6900
 tgacgctgat tgaggcggct ttcggcgaaa tttcatcaat acatttgccc actaaaacta 6960
 aatttaaatt cggagccatg atgaaatctg gaatgttccct cacactgttt gtgaacacag 7020
 tcattaacat tgtaatcgca agcagagtgt tgagagaacg gctaaccgga tcaccatgtg 7080
 cagcattcat tggagatgac aatatcgtga aaggagtcaa atcggacaaa ttaatggcag 7140
 acaggtgcgc cacctgggtg aatatggaag tcaagattat agatgctgtg gtgggcgaga 7200

ES 2 702 318 T3

aagcgcctta tttctgtgga gggtttattt tgtgtgactc cgtgaccggc acagcgtgcc 7260
gtgtggcaga ccccctaaaa aggctgttta agcttggcaa acctctggca gcagacgatg 7320
aacatgatga tgacaggaga agggcattgc atgaagagtc aacacgctgg aaccgagtgg 7380
gtattctttc agagctgtgc aaggcagtag aatcaaggta tgaaaccgta ggaacttcca 7440
tcatagttat ggccatgact actctagcta gcagtgtaa atcattcagc tacctgagag 7500
gggcccctat aactctctac ggctaacctg aatggactac gacatagtct agtccgcaa 7560
gatgaggcct ggccctgccct cctacctgat catcctggcc gtgtgcctgt tcagccacct 7620
gctgtccagc agatacggcg ccgaggccgt gagcgagccc ctggacaagg ctttccacct 7680
gctgctgaac acctacggca gacctatccg gtttctgctg gagaacacca cccagtgcac 7740
ctacaacagc agcctgctga acagcaccgt cgtgagagag aacgccatca gcttcaactt 7800
tttccagagc tacaaccagt actacgtggt ccacatgcc agatgcctgt ttgccggccc 7860
tctggccgag cagttcctga accaggtgga cctgaccgag aactggaaa gataccagca 7920
gcggctgaat acctacgccc tgggtgtcaa ggacctggcc agctaccggt cctttagcca 7980
gcagctcaag gctcaggata gcctcggcga gcagcctacc accgtgcccc ctcccatcga 8040
cctgagcacc cccacgtgt ggatgcctcc ccagaccacc cctcacggct ggaccgagag 8100
ccacaccacc tccggcctgc acagacccca cttcaaccag acctgcatcc tgttcgacgg 8160
ccacgacctg ctgttttagca ccgtgacccc ctgcctgcac cagggttct acctgatcga 8220
cgagctgaga tacgtgaaga tcacctgac cgaggatttc ttctgtgtca ccgtgtccat 8280
cgacgacgac acccccatgc tgetgatctt cggccacctg cccagagtgc tgttcaaggc 8340
cccctaccag cgggacaact tcatcctgct gcagaccgag aagcacgagc tgctggtgct 8400
ggtcaagaag gaccagctga accggcactc ctacctgaag gaccccgact tcctggacgc 8460
cgccctggac ttcaactacc tggacctgag cgccctgctg agaaacagct tccacagata 8520
cgccgtggac gtgctgaagt ccggacggtg ccagatgctc gatcggcggga ccgtggagat 8580
ggccttcgcc tatgccctcg ccctgttcgc cgtgccaga caggaagagg ctggcgccca 8640
ggtgtcagtg cccagagccc tggatagaca ggccgcctg ctgcagatcc aggaattcat 8700
gatcacctgc ctgagccaga cccccctag aaccacctg ctgctgtacc ccacagcct 8760
ggatctggcc aagagggccc tgtggacccc caaccagatc accgacatca caagcctcgt 8820
gcggctcgtg tacatcctga gcaagcagaa ccagcagcac ctgatcccc agtgggccc 8880
gagacagatc gccgacttcg ccctgaagct gcacaagacc catctggcca gctttctgag 8940
cgcccttcgcc aggcaggaac tgtacctgat gggcagcctg gtccacagca tgctggtgca 9000
taccaccgag cggcgggaga tcttcatcgt ggagacaggc ctgtgtagcc tggccgagct 9060
gtcccacttt acccagctgc tggcccaccc tcaccacgag tacctgagcg acctgtacac 9120
ccctgcagc agcagcggca gacgggacca cagcctggaa cggctgacca gactgttccc 9180

ES 2 702 318 T3

cgatgccacc gtgcoctgcta cagtgcctgc cgcocctgtcc atcctgtcca ccatgcagcc 9240
 cagcaccctg gaaaccttcc ccgacctgtt ctgcctgccc ctgggcgaga gctttagcgc 9300
 cctgaccgtg tccgagcacg tgtcctacat cgtgaccaat cagtacctga tcaaggcoat 9360
 cagctacccc gtgtccacca cagtctgtgg ccagagcctg atcatcacc agaccgacag 9420
 ccagaccaag tgcgagctga cccggaacat gcacaccaca cacagcatca ccgtggccct 9480
 gaacatcagc ctggaaaact gcgctttctg tcagtctgcc ctgctggaat acgacgatac 9540
 ccagggcgtg atcaacatca tgtacatgca cgacagcgac gacgtgctgt tcgcccctgga 9600
 cccctacaac gaggtggtgg tgtccagccc ccggacccac tacctgatgc tgetgaagaa 9660
 cggcaccgtg ctggaagtga ccgacgtggt ggtggacgcc accgacggca gcgatctgg 9720
 gtcccaccat caccatcacc attgataatc tagaggcccc tataactctc tacggctaac 9780
 ctgaatggac tacgacatag tctagtccgc caagatgtgc agaaggcccg actgcggctt 9840
 cagcttcagc cctggacccg tgatcctgct gtggtgctgc ctgctgctgc ctatcgtgtc 9900
 ctctgccgcc gtgtctgtgg cccctacagc cgcgcgagaag gtgccagccg agtgccccga 9960
 gctgaccaga agatgcctgc tgggcgaggt gttcgagggc gacaagtacg agagctggct 10020
 gcggcccctg gtcaacgtga ccggcagaga tggccccctg agccagctga tccggtacag 10080
 acccgtgacc cccgagggcc ccaatagcgt gctgctggac gaggccttcc tggataccct 10140
 ggccctgctg tacaacaacc ccgaccagct gagagccctg ctgaccctgc tgtccagcga 10200
 caccgcccc agatggatga ccgtgatgca gggctacagc gagtgtggag atggcagccc 10260
 tgccgtgtac acctgcgtgg acgacctgtg cagaggctac gacctgacca gactgagcta 10320
 cggccggtcc atcttcacag agcacgtgct gggcttcgag ctggtgcccc ccagcctggt 10380
 caacgtggtg gtggccatcc ggaacgaggc caccagaacc aacagagccg tgcggtgcc 10440
 tgtgtctaca gccgctgcac ctgagggcat cacactgttc tacggcctgt acaacgccgt 10500
 gaaagagttc tgccctccggc accagctgga tccccccctg ctgagacacc tggacaagta 10560
 ctacgccggc ctgccccagc agctgaagca gaccagagtg aacctgcccg cccacagcag 10620
 atatggccct caggccgtgg acgccagatg ataacgcogg cggcccctat aactctctac 10680
 ggctaaccctg aatggactac gacatagtct agtccgcaa gatgagcccc aaggacctga 10740
 cccocttctt gacaaccctg tggctgctcc tgggccatag cagagtgcct agagtgcggg 10800
 ccgaggaatg ctgogagttc atcaacgtga accaccccc cgagcgggtgc tacgacttca 10860
 agatgtgcaa ccggttcacc gtggccctga gatgccccga cggcgaagtg tgctacagcc 10920
 ccgagaaaac cgcgagatc cggggcatcg tgaccaccat gaccacagc ctgaccgggc 10980
 aggtggtgca caacaagctg accagctgca actacaaccc cctgtacctg gaagccgacg 11040
 gccgatcag atgcccgaaa gtgaacgaca aggcccagta cctgctggga gccgccgaa 11100

ES 2 702 318 T3

gcgtgcccta ccggtggatc aacctggaat acgacaagat caccocgatc gtgggcctgg 11160
 accagtacct ggaaagcgtg aagaagcaca agcggctgga cgtgtgcaga gccaagatgg 11220
 gctacatgct gcagtgataa ggcgcgcaa cgttactggc cgaagccgct tggaataagg 11280
 ccggtgtgcg tttgtctata tgttattttc caccatattg ccgtcttttg gcaatgtgag 11340
 ggccccgaaa cctggccctg tcttcttgac gagcattcct aggggtcttt ccctctcgc 11400
 caaaggaatg caaggtctgt tgaatgtcgt gaaggaagca gttcctctgg aagcttcttg 11460
 aagacaaaaca acgtctgtag cgacccttg caggcagcgg aacccccac ctggcgacag 11520
 gtgcctctgc ggccaaaagc cacgtgtata agatacacct gcaaaggcgg cacaacccca 11580
 gtgccacgtt gtgagttgga tagttgtgga aagagtcaaa tggctctcct caagcgtatt 11640
 caacaagggg ctgaaggatg cccagaaggt accccattgt atgggatctg atctggggcc 11700
 tcggtgcaca tgctttacat gtgtttagtc gaggttaaaa aacgtctag gcccccgaa 11760
 ccacggggac gtggttttcc tttgaaaaac acgataatat gctgcggctg ctgctgagac 11820
 accacttcca ctgcctgctg ctgtgtgccg tgtgggccac ccctgtctg gccagccctt 11880
 ggagcacctt gaccgccaac cagaacccta gcccccttg gtccaagctg acctacagca 11940
 agccccacga cgccgccacc ttctaactgcc cctttctgta ccccagccct ccagaagcc 12000
 ccctgcagtt cagcggcttc cagagagtgt ccaccggccc tgagtgccgg aacgagacac 12060
 tgtacctgct gtacaaccgg gagggccaga cactggtgga gcggagcagc acctgggtga 12120
 aaaaagtgat ctggtatctg agcggccgga accagaccat cctgcagcgg atgccagaa 12180
 ccgccagcaa gccagcgc acgcaacgtgc agatcagcgt ggaggacgcc aaaatcttcg 12240
 gagccccat ggtgccccag cagaccaagc tctgagatt cgtggtcaac gacggcacca 12300
 gatatacagat gtgcgtgatg aagctggaaa gctgggcccc cgtgttccgg gactactccg 12360
 tgagcttcca ggtccggctg accttcaccg aggccaaaca ccagacctac accttctgca 12420
 cccaccccaa cctgatcgtg tgataagtac ctttctaagc ctgttttata cccctccct 12480
 gatttgcaac ttagaagcaa cgcaaaccag atcaatagta ggtgtgacat accagtcgca 12540
 tcttgatcaa gcaattctgt atccccggac cgagtatcaa tagactgtgc acacggttga 12600
 aggagaaaac gtccgttacc cggctaacta ctctgagaag cctagtaacg ccattgaagt 12660
 tgcagagtgt ttcgctcagc actcccccg ttagatcag gtcgatgagt caccgcattc 12720
 cccacggcgg accgtggcgg tggtgcgtt ggcggcctgc ctatggggtg acctatagga 12780
 cgctctaata cggacatggc gtgaagagtc tattgagcta gttagtagtc ctccggcccc 12840
 tgaatgcggc taatcctaac tgcggagcac atacccttaa tccaaagggc agtgtgtcgt 12900
 aacgggcaac tctgcagcgg aaccgactac tttgggtgtc cgtgtttctt tttattcttg 12960
 tattggctgc ttatgggtgac aattaaagaa ttgttaccat atagctattg gattggccat 13020
 ccagtgtcaa acagagctat tqtatatctc tttgttggat tcacacctct cactcttgaa 13080

ES 2 702 318 T3

acgttacaca ccctcaatta cattatactg ctgaacacga agcgcatatg cggctgtgca 13140
 gagtgtggct gtccgtgtgc ctgtgtgccg tgggtgctggg ccagtgccag agagagacag 13200
 ccgagaagaa cgactactac cgggtgcccc actactggga tgcctgcagc agagccctgc 13260
 ccgaccagac ccggtacaaa tacgtggagc agctcgtgga cctgaccctg aactaccaact 13320
 acgacgccag ccacggcctg gacaacttcg acgtgctgaa gcggatcaac gtgaccgagg 13380
 tgtccctgct gatcagcgac ttccggcggc agaacagaag aggcggcacc aacaagcggg 13440
 ccaccttcaa cgccgctggc tctctggccc ctcaacgccag atccctggaa ttcagcgtgc 13500
 ggctgttcgc caactgataa cgttgcatcc tgcaggatac agcagcaatt ggcaagctgc 13560
 ttacatagaa ctccggcga ttggcatgcc gccttaaaat ttttatttta tttttctttt 13620
 cttttccgaa tcggattttg tttttaatat ttcaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 13680
 aaaaaaagg gtccgcatgg catctccacc tcctcgcggg ccgacctggg catccgaagg 13740
 aggacgcacg tccaactcga tggctaaggg agagccacgt ttaaaccgta gagcaagacg 13800
 tttcccgctg aatatggctc ataacacccc ttgtattact gtttatgtaa gcagacagtt 13860
 ttattgttca tgatgatata tttttatctt gtgcaatgta acatcagaga ttttgagaca 13920
 caacgtggct ttgttgaata aatcgaactt ttgctgagtt gaaggatcag atcacgcac 13980
 ttcccgacaa cgcagaccgt tccgtggcaa agcaaaagtt caaaatcacc aactggtcca 14040
 cctacaacaa agctctcatc aaccgtggct ccctcacttt ctggctggat gatggggcga 14100
 ttcaggcctg gtatgagtca gcaacacctt cttcaacgagg cagacctcag cgctagcggg 14160
 gtgtatactg gcttactatg ttggcactga tgagggtgtc agtgaagtgc ttcattgtggc 14220
 aggagaaaaa aggotgcacc ggtgcgtcag cagaatatgt gatacaggat atattccgct 14280
 tcctcgtca ctgactcgtc acgctcggtc gttcgcactgc ggcgagcggg aatggcttac 14340
 gaacggggcg gagatttcct ggaagatgcc aggaagatac ttaacagggg agtgagaggg 14400
 ccgcggcaaa gcogtttttc cataggctcc gccccctga caagcatcac gaaatctgac 14460
 gctcaaatca gtggtggcga aaccgcacag gactataaag ataccaggcg tttcccctgg 14520
 cggctccctc gtgegetctc ctgttcctgc ctttcggttt accggtgtca ttcogctgtt 14580
 atggcccgct ttgtctcatt ccacgcctga cactcagttc cgggtaggca gttcgtcca 14640
 agctggactg tatgcacgaa cccccgttc agtccgacog ctgcgcctta tccgtaact 14700
 atcgtcttga gtccaacccg gaaagacatg caaaagcacc actggcagca gccactggta 14760
 attgatttag aggagttagt cttgaagtca tgcgccgggt aaggctaaac tgaaaggaca 14820
 agttttggtg actgogctcc tccaagccag ttacctcggg tcaaagagtt ggtagctcag 14880
 agaaccttcg aaaaaccgcc ctgcaaggcg gttttttcgt tttcagagca agagattacg 14940
 cgcagaccaa aacgatctca agaagatcat cttattaagg ggtctgacgc tcagtggaac 15000

ES 2 702 318 T3

gaaaactcac gttaagggat tttggtcacg agattatcaa aaaggatctt cacctagatc 15060
 cttttaaatt aaaaatgaag ttttaaatac atctaaagta tatatgagta aacttgggtct 15120
 gacagttatt agaaaaattc atccagcaga cgataaaacg caatacgcctg gctatccgggt 15180
 gccgcaatgc catacagcac cagaaaacga tccgccattt cgccgccagc ttcttccgca 15240
 atatcacggg tggccagcgc aatatcctga taacgatccg ccacgccagc acggccgcaa 15300
 tcaataaagc cgctaaaacg gccattttcc accataatgt tcggcaggca cgcatcacca 15360
 tgggtcacca ccagatcttc gccatccggc atgctcgtct tcagacgcgc aaacagctct 15420
 gccggtgcca ggccctgatg ttcttcatcc agatcatcct gatccaccag gcccgcttcc 15480
 atacgggtac gcgcacgctc aatacgatgt ttgcctgat gatcaaacgg acaggtcgcc 15540
 ggggccaggg tatgcagacg acgcatggca tccgccataa tgctcacttt ttctgcgggc 15600
 gccagatggc tagacagcag atcctgacct ggcacttcgc ccagcagcag ccaatcacgg 15660
 cccgcttcgg tcaccacatc cagcaccgcc gcacacggaa caccggtggt ggccagccag 15720
 ctgagacgcg ccgcttcacg ctgcagctcg ttcagcgcac cgctcagatc ggttttcaca 15780
 aacagcaccg gagcaccctg cgcgctcaga cgaaaacccg ccgcatcaga gcagccaatg 15840
 gtctgtgctg cccaatcata gccaaacaga cgttccacct acgctgccgg gctaccgcca 15900
 tgcaggccat cctgttcaat catactcttc ctttttcaat attattgaag catttatcag 15960
 ggttattgtc tcatgagcgg atacatattt gaatgtattt agaaaaataa acaaataagg 16020
 gttccgcgca cttttcccg aaaagtgcc cctaaattgt aagcgttaat attttgtaa 16080
 aattcgcggt aaatthttgt taaatcagct cattttttaa ccaataggcc gaaatcggca 16140
 aatccctta taaatcaaaa gaatagaccg agatagggtt gaggggccgc tacagggcgc 16200
 tcccattcgc cattcaggct gcgcaactgt tgggaagggc gtttcggtgc gggcctcttc 16260
 gctattacgc cagctggcga aagggggatg tgctgcaagg cgattaagtt gggtaacgcc 16320
 agggttttcc cagtcacacg cgtaatacga ctcaactatag 16360

<210> 16
 <211> 868
 <212> PRT
 <213> *Virus de la varicela zóster*

5

<400> 16

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

ES 2 702 318 T3

Asp Ala Glu Thr Lys Pro Thr Phe Tyr Val Cys Pro Pro Pro Thr Gly
 50 55 60

Ser Thr Ile Val Arg Leu Glu Pro Pro Arg Thr Cys Pro Asp Tyr His
 65 70 75 80

Leu Gly Lys Asn Phe Thr Glu Gly Ile Ala Val Val Tyr Lys Glu Asn
 85 90 95

Ile Ala Ala Tyr Lys Phe Lys Ala Thr Val Tyr Tyr Lys Asp Val Ile
 100 105 110

Val Ser Thr Ala Trp Ala Gly Ser Ser Tyr Thr Gln Ile Thr Asn Arg
 115 120 125

Tyr Ala Asp Arg Val Pro Ile Pro Val Ser Glu Ile Thr Asp Thr Ile
 130 135 140

Asp Lys Phe Gly Lys Cys Ser Ser Lys Ala Thr Tyr Val Arg Asn Asn
 145 150 155 160

His Lys Val Glu Ala Phe Asn Glu Asp Lys Asn Pro Gln Asp Met Pro
 165 170 175

Leu Ile Ala Ser Lys Tyr Asn Ser Val Gly Ser Lys Ala Trp His Thr
 180 185 190

Thr Asn Asp Thr Tyr Met Val Ala Gly Thr Pro Gly Thr Tyr Arg Thr
 195 200 205

Gly Thr Ser Val Asn Cys Ile Ile Glu Glu Val Glu Ala Arg Ser Ile
 210 215 220

Phe Pro Tyr Asp Ser Phe Gly Leu Ser Thr Gly Asp Ile Ile Tyr Met
 225 230 235 240

Ser Pro Phe Phe Gly Leu Arg Asp Gly Ala Tyr Arg Glu His Ser Asn
 245 250 255

Tyr Ala Met Asp Arg Phe His Gln Phe Glu Gly Tyr Arg Gln Arg Asp
 260 265 270

Leu Asp Thr Arg Ala Leu Leu Glu Pro Ala Ala Arg Asn Phe Leu Val
 275 280 285

Thr Pro His Leu Thr Val Gly Trp Asn Trp Lys Pro Lys Arg Thr Glu
 290 295 300

Val Cys Ser Leu Val Lys Trp Arg Glu Val Glu Asp Val Val Arg Asp

ES 2 702 318 T3

Asp Leu Leu Glu Pro Cys Val Ala Asn His Lys Arg Tyr Phe Leu Phe
 580 585 590
 Gly His His Tyr Val Tyr Tyr Glu Asp Tyr Arg Tyr Val Arg Glu Ile
 595 600 605
 Ala Val His Asp Val Gly Met Ile Ser Thr Tyr Val Asp Leu Asn Leu
 610 615 620
 Thr Leu Leu Lys Asp Arg Glu Phe Met Pro Leu Gln Val Tyr Thr Arg
 625 630 635 640
 Asp Glu Leu Arg Asp Thr Gly Leu Leu Asp Tyr Ser Glu Ile Gln Arg
 645 650 655
 Arg Asn Gln Met His Ser Leu Arg Phe Tyr Asp Ile Asp Lys Val Val
 660 665 670
 Gln Tyr Asp Ser Gly Thr Ala Ile Met Gln Gly Met Ala Gln Phe Phe
 675 680 685
 Gln Gly Leu Gly Thr Ala Gly Gln Ala Val Gly His Val Val Leu Gly
 690 695 700
 Ala Thr Gly Ala Leu Leu Ser Thr Val His Gly Phe Thr Thr Phe Leu
 705 710 715 720
 Ser Asn Pro Phe Gly Ala Leu Ala Val Gly Leu Leu Val Leu Ala Gly
 725 730 735
 Leu Val Ala Ala Phe Phe Ala Tyr Arg Tyr Val Leu Lys Leu Lys Thr
 740 745 750
 Ser Pro Met Lys Ala Leu Tyr Pro Leu Thr Thr Lys Gly Leu Lys Gln
 755 760 765
 Leu Pro Glu Gly Met Asp Pro Phe Ala Glu Lys Pro Asn Ala Thr Asp
 770 775 780
 Thr Pro Ile Glu Glu Ile Gly Asp Ser Gln Asn Thr Glu Pro Ser Val
 785 790 795 800
 Asn Ser Gly Phe Asp Pro Asp Lys Phe Arg Glu Ala Gln Glu Met Ile
 805 810 815
 Lys Tyr Met Thr Leu Val Ser Ala Ala Glu Arg Gln Glu Ser Lys Ala
 820 825 830

ES 2 702 318 T3

Arg Lys Lys Asn Lys Thr Ser Ala Leu Leu Thr Ser Arg Leu Thr Gly
 835 840 845

Leu Ala Leu Arg Asn Arg Arg Gly Tyr Ser Arg Val Arg Thr Glu Asn
 850 855 860

Val Thr Gly Val
 865

<210> 17
 <211> 841
 <212> PR
 <213> Virus de la *varicela zóster*

5

<400> 17

Met Phe Ala Leu Val Leu Ala Val Val Ile Leu Pro Leu Trp Thr Thr
 1 5 10 15

Ala Asn Lys Ser Tyr Val Thr Pro Thr Pro Ala Thr Arg Ser Ile Gly
 20 25 30

His Met Ser Ala Leu Leu Arg Glu Tyr Ser Asp Arg Asn Met Ser Leu
 35 40 45

Lys Leu Glu Ala Phe Tyr Pro Thr Gly Phe Asp Glu Glu Leu Ile Lys
 50 55 60

Ser Leu His Trp Gly Asn Asp Arg Lys His Val Phe Leu Val Ile Val
 65 70 75 80

Lys Val Asn Pro Thr Thr His Glu Gly Asp Val Gly Leu Val Ile Phe
 85 90 95

Pro Lys Tyr Leu Leu Ser Pro Tyr His Phe Lys Ala Glu His Arg Ala
 100 105 110

Pro Phe Pro Ala Gly Arg Phe Gly Phe Leu Ser His Pro Val Thr Pro
 115 120 125

Asp Val Ser Phe Phe Asp Ser Ser Phe Ala Pro Tyr Leu Thr Thr Gln
 130 135 140

His Leu Val Ala Phe Thr Thr Phe Pro Pro Asn Pro Leu Val Trp His
 145 150 155 160

Leu Glu Arg Ala Glu Thr Ala Ala Thr Ala Glu Arg Pro Phe Gly Val
 165 170 175

Ser Leu Leu Pro Ala Arg Pro Thr Val Pro Lys Asn Thr Ile Leu Glu
 180 185 190

ES 2 702 318 T3

His Lys Ala His Phe Ala Thr Trp Asp Ala Leu Ala Arg His Thr Phe
 195 200 205
 Phe Ser Ala Glu Ala Ile Ile Thr Asn Ser Thr Leu Arg Ile His Val
 210 215 220
 Pro Leu Phe Gly Ser Val Trp Pro Ile Arg Tyr Trp Ala Thr Gly Ser
 225 230 235 240
 Val Leu Leu Thr Ser Asp Ser Gly Arg Val Glu Val Asn Ile Gly Val
 245 250 255
 Gly Phe Met Ser Ser Leu Ile Ser Leu Ser Ser Gly Leu Pro Ile Glu
 260 265 270
 Leu Ile Val Val Pro His Thr Val Lys Leu Asn Ala Val Thr Ser Asp
 275 280 285
 Thr Thr Trp Phe Gln Leu Asn Pro Pro Gly Pro Asp Pro Gly Pro Ser
 290 295 300
 Tyr Arg Val Tyr Leu Leu Gly Arg Gly Leu Asp Met Asn Phe Ser Lys
 305 310 315 320
 His Ala Thr Val Asp Ile Cys Ala Tyr Pro Glu Glu Ser Leu Asp Tyr
 325 330 335
 Arg Tyr His Leu Ser Met Ala His Thr Glu Ala Leu Arg Met Thr Thr
 340 345 350
 Lys Ala Asp Gln His Asp Ile Asn Glu Glu Ser Tyr Tyr His Ile Ala
 355 360 365
 Ala Arg Ile Ala Thr Ser Ile Phe Ala Leu Ser Glu Met Gly Arg Thr
 370 375 380
 Thr Glu Tyr Phe Leu Leu Asp Glu Ile Val Asp Val Gln Tyr Gln Leu
 385 390 395 400
 Lys Phe Leu Asn Tyr Ile Leu Met Arg Ile Gly Ala Gly Ala His Pro
 405 410 415
 Asn Thr Ile Ser Gly Thr Ser Asp Leu Ile Phe Ala Asp Pro Ser Gln
 420 425 430
 Leu His Asp Glu Leu Ser Leu Leu Phe Gly Gln Val Lys Pro Ala Asn
 435 440 445

ES 2 702 318 T3

Val Asp Tyr Phe Ile Ser Tyr Asp Glu Ala Arg Asp Gln Leu Lys Thr
450 455 460

Ala Tyr Ala Leu Ser Arg Gly Gln Asp His Val Asn Ala Leu Ser Leu
465 470 475 480

Ala Arg Arg Val Ile Met Ser Ile Tyr Lys Gly Leu Leu Val Lys Gln
485 490 495

Asn Leu Asn Ala Thr Glu Arg Gln Ala Leu Phe Phe Ala Ser Met Ile
500 505 510

Leu Leu Asn Phe Arg Glu Gly Leu Glu Asn Ser Ser Arg Val Leu Asp
515 520 525

Gly Arg Thr Thr Leu Leu Leu Met Thr Ser Met Cys Thr Ala Ala His
530 535 540

Ala Thr Gln Ala Ala Leu Asn Ile Gln Glu Gly Leu Ala Tyr Leu Asn
545 550 555 560

Pro Ser Lys His Met Phe Thr Ile Pro Asn Val Tyr Ser Pro Cys Met
565 570 575

Gly Ser Leu Arg Thr Asp Leu Thr Glu Glu Ile His Val Met Asn Leu
580 585 590

Leu Ser Ala Ile Pro Thr Arg Pro Gly Leu Asn Glu Val Leu His Thr
595 600 605

Gln Leu Asp Glu Ser Glu Ile Phe Asp Ala Ala Phe Lys Thr Met Met
610 615 620

Ile Phe Thr Thr Trp Thr Ala Lys Asp Leu His Ile Leu His Thr His
625 630 635 640

Val Pro Glu Val Phe Thr Cys Gln Asp Ala Ala Ala Arg Asn Gly Glu
645 650 655

Tyr Val Leu Ile Leu Pro Ala Val Gln Gly His Ser Tyr Val Ile Thr
660 665 670

Arg Asn Lys Pro Gln Arg Gly Leu Val Tyr Ser Leu Ala Asp Val Asp
675 680 685

Val Tyr Asn Pro Ile Ser Val Val Tyr Leu Ser Lys Asp Thr Cys Val
690 695 700

ES 2 702 318 T3

Ser Glu His Gly Val Ile Glu Thr Val Ala Leu Pro His Pro Asp Asn
 705 710 715 720

Leu Lys Glu Cys Leu Tyr Cys Gly Ser Val Phe Leu Arg Tyr Leu Thr
 725 730 735

Thr Gly Ala Ile Met Asp Ile Ile Ile Ile Asp Ser Lys Asp Thr Glu
 740 745 750

Arg Gln Leu Ala Ala Met Gly Asn Ser Thr Ile Pro Pro Phe Asn Pro
 755 760 765

Asp Met His Gly Asp Asp Ser Lys Ala Val Leu Leu Phe Pro Asn Gly
 770 775 780

Thr Val Val Thr Leu Leu Gly Phe Glu Arg Arg Gln Ala Ile Arg Met
 785 790 795 800

Ser Gly Gln Tyr Leu Gly Ala Ser Leu Gly Gly Ala Phe Leu Ala Val
 805 810 815

Val Gly Phe Gly Ile Ile Gly Trp Met Leu Cys Gly Asn Ser Arg Leu
 820 825 830

Arg Glu Tyr Asn Lys Ile Pro Leu Thr
 835 840

<210> 18
 <211> 160
 <212> PRT
 <213> *Virus de la varicela zóster*
 <400> 18

5

Met Ala Ser His Lys Trp Leu Leu Gln Met Ile Val Phe Leu Lys Thr
 1 5 10 15

Ile Thr Ile Ala Tyr Cys Leu His Leu Gln Asp Asp Thr Pro Leu Phe
 20 25 30

Phe Gly Ala Lys Pro Leu Ser Asp Val Ser Leu Ile Ile Thr Glu Pro
 35 40 45

Cys Val Ser Ser Val Tyr Glu Ala Trp Asp Tyr Ala Ala Pro Pro Val
 50 55 60

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

Pro Val Pro Glu Val Ile Leu Trp Phe Lys Asp Lys Gln Met Ala Tyr
 85 90 95

Trp Thr Asn Pro Tyr Val Thr Leu Lys Gly Leu Thr Gln Ser Val Gly
 100 105 110

Glu Glu His Lys Ser Gly Asp Ile Arg Asp Ala Leu Leu Asp Ala Leu
 115 120 125

Ser Gly Val Trp Val Asp Ser Thr Pro Ser Ser Thr Asn Ile Pro Glu
 130 135 140

Asn Gly Cys Val Trp Gly Ala Asp Arg Leu Phe Gln Arg Val Cys Gln
 145 150 155 160

ES 2 702 318 T3

<210> 19
 <211> 354
 <212> PRT
 <213> *Virus de la varicela zóster*

5 <400> 19

```

Met Phe Leu Ile Gln Cys Leu Ile Ser Ala Val Ile Phe Tyr Ile Gln
 1                               5                               10                               15

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

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

Thr Glu Ile Lys Gly Gln Leu Val Phe Ile Gly Glu Gln Leu Pro Thr
 50                               55                               60

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

Ala Phe Cys Phe Arg Ser Val Gln Val Ile Arg Tyr Asp Gly Cys Pro
                               85                               90                               95

Arg Ile Arg Thr Ser Ala Phe Ile Ser Cys Arg Tyr Lys His Ser Trp
                               100                              105                              110

His Tyr Gly Asn Ser Thr Asp Arg Ile Ser Thr Glu Pro Asp Ala Gly
                               115                              120                              125

Val Met Leu Lys Ile Thr Lys Pro Gly Ile Asn Asp Ala Gly Val Tyr
 130                              135                              140

Val Leu Leu Val Arg Leu Asp His Ser Arg Ser Thr Asp Gly Phe Ile
 145                              150                              155                              160

Leu Gly Val Asn Val Tyr Thr Ala Gly Ser His His Asn Ile His Gly
                               165                              170                              175
    
```

ES 2 702 318 T3

Val Ile Tyr Thr Ser Pro Ser Leu Gln Asn Gly Tyr Ser Thr Arg Ala
180 185 190

Leu Phe Gln Gln Ala Arg Leu Cys Asp Leu Pro Ala Thr Pro Lys Gly
195 200 205

Ser Gly Thr Ser Leu Phe Gln His Met Leu Asp Leu Arg Ala Gly Lys
210 215 220

Ser Leu Glu Asp Asn Pro Trp Leu His Glu Asp Val Val Thr Thr Glu
225 230 235 240

Thr Lys Ser Val Val Lys Glu Gly Ile Glu Asn His Val Tyr Pro Thr
245 250 255

Asp Met Ser Thr Leu Pro Glu Lys Ser Leu Asn Asp Pro Pro Glu Asn
260 265 270

Leu Leu Ile Ile Ile Pro Ile Val Ala Ser Val Met Ile Leu Thr Ala
275 280 285

Met Val Ile Val Ile Val Ile Ser Val Lys Arg Arg Arg Ile Lys Lys
290 295 300

His Pro Ile Tyr Arg Pro Asn Thr Lys Thr Arg Arg Gly Ile Gln Asn
305 310 315 320

Ala Thr Pro Glu Ser Asp Val Met Leu Glu Ala Ala Ile Ala Gln Leu
325 330 335

Ala Thr Ile Arg Glu Glu Ser Pro Pro His Ser Val Val Asn Pro Phe
340 345 350

Val Lys

<210> 20

<211> 623

<212> PRT

5 <213> *Virus de la varicela zóster*

<400> 20

Met Gly Thr Val Asn Lys Pro Val Val Gly Val Leu Met Gly Phe Gly
1 5 10 15

Ile Ile Thr Gly Thr Leu Arg Ile Thr Asn Pro Val Arg Ala Ser Val
20 25 30

Leu Arg Tyr Asp Asp Phe His Ile Asp Glu Asp Lys Leu Asp Thr Asn

ES 2 702 318 T3

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

ES 2 702 318 T3

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

Gly Asp Glu Lys Thr Arg Asn Pro Thr Pro Ala Val Thr Pro Gln Pro
 325 330 335

Arg Gly Ala Glu Phe His Met Trp Asn Tyr His Ser His Val Phe Ser
 340 345 350

Val Gly Asp Thr Phe Ser Leu Ala Met His Leu Gln Tyr Lys Ile His
 355 360 365

Glu Ala Pro Phe Asp Leu Leu Leu Glu Trp Leu Tyr Val Pro Ile Asp
 370 375 380

Pro Thr Cys Gln Pro Met Arg Leu Tyr Ser Thr Cys Leu Tyr His Pro
 385 390 395 400

Asn Ala Pro Gln Cys Leu Ser His Met Asn Ser Gly Cys Thr Phe Thr
 405 410 415

Ser Pro His Leu Ala Gln Arg Val Ala Ser Thr Val Tyr Gln Asn Cys
 420 425 430

Glu His Ala Asp Asn Tyr Thr Ala Tyr Cys Leu Gly Ile Ser His Met
 435 440 445

Glu Pro Ser Phe Gly Leu Ile Leu His Asp Gly Gly Thr Thr Leu Lys
 450 455 460

Phe Val Asp Thr Pro Glu Ser Leu Ser Gly Leu Tyr Val Phe Val Val
 465 470 475 480

Tyr Phe Asn Gly His Val Glu Ala Val Ala Tyr Thr Val Val Ser Thr
 485 490 495

Val Asp His Phe Val Asn Ala Ile Glu Glu Arg Gly Phe Pro Pro Thr
 500 505 510

Ala Gly Gln Pro Pro Ala Thr Thr Lys Pro Lys Glu Ile Thr Pro Val
 515 520 525

Asn Pro Gly Thr Ser Pro Leu Leu Arg Tyr Ala Ala Trp Thr Gly Gly
 530 535 540

Leu Ala Ala Val Val Leu Leu Cys Leu Val Ile Phe Leu Ile Cys Thr
 545 550 555 560

ES 2 702 318 T3

Ala Lys Arg Met Arg Val Lys Ala Tyr Arg Val Asp Lys Ser Pro Tyr
565 570 575

Asn Gln Ser Met Tyr Tyr Ala Gly Leu Pro Val Asp Asp Phe Glu Asp
580 585 590

Ser Glu Ser Thr Asp Thr Glu Glu Glu Phe Gly Asn Ala Ile Gly Gly
595 600 605

Ser His Gly Gly Ser Ser Tyr Thr Val Tyr Ile Asp Lys Thr Arg
610 615 620

<210> 21

<211> 13339

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Fuente

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

<400> 21

```

atagggcggcg catgagagaa gcccagacca attacctacc caaaatggag aaagttcacg      60
ttgacatcga ggaagacagc ccattcctca gagctttgca gcgagagcttc ccgcagtttg      120
aggtagaagc caagcaggtc actgataatg accatgctaa tgccagagcg ttttcgcatc      180
tggcttcaaa actgatcgaa acggagggtg acccatccga cacgatcctt gacattggaa      240
gtgcgccccg ccgcagaatg tattctaagc acaagtatca ttgtatctgt ccgatgagat      300
gtgcggaaga tccggacaga ttgtataagt atgcaactaa gctgaagaaa aactgtaagg      360
aaataactga taaggaattg gacaagaaaa tgaaggagct cgccgccgtc atgagcgacc      420
ctgacctgga aactgagact atgtgcctcc acgacgacga gtcgtgtcgc tacgaagggc      480
aagtcgctgt ttaccaggat gtatacgcgg ttgacggacc gacaagtctc tatcaccaag      540
ccaataaggg agttagagtc gcctactgga taggctttga caccaccctt tttatgttta      600
agaacttggc tggagcatat ccatcact ctaccaactg ggccgacgaa accgtgttaa      660
cggctcgtaa cataggccta tgcagctctg acgttatgga gcggtcacgt agagggatgt      720
ccattcttag aaagaagtat ttgaaacat ccaacaatgt tctattctct gttggctcga      780
ccatctacca cgagaagagg gacttactga ggagctggca cctgccgtct gtatttctact      840
tacgtggcaa gcaaaattac acatgtcggg gtgagactat agttagttgc gacgggtacg      900
tcgttaaaag aatagctatc agtccaggcc tgtatgggaa gccttcaggc tatgctgcta      960
cgatgcaccg cgagggatcc ttgtgctgca aagtgacaga cacattgaac ggggagaggg     1020
tctcttttcc cgtgtgcacg tatgtgccag ctacattgtg tgaccaaatg actggcatac     1080
tggcaacaga tgtcagtgcg gacgacgcgc aaaaactgct ggttgggctc aaccagcgta     1140

```

10

ES 2 702 318 T3

tagtcgtcaa	cggtcgcacc	cagagaaaca	ccaataccat	gaaaaattac	cttttgcccg	1200
tagtggccca	ggcatttgct	aggtgggcaa	aggaatataa	ggaagatcaa	gaagatgaaa	1260
ggccactagg	actacgagat	agacagttag	tcatgggggtg	ttgttgggct	tttagaaggc	1320
acaagataac	atctatztat	aagcgcccgg	ataccctaac	catcatcaaa	gtgaacagcg	1380
atttccactc	attcgtgctg	cccaggatag	gcagtaaacac	attggagatc	gggctgagaa	1440
caagaatcag	gaaaatgtta	gaggagcaca	aggagccgtc	acctctcatt	accgccgagg	1500
acgtacaaga	agctaagtgc	gcagccgatg	aggctaagga	ggtgcgtgaa	gccgaggagt	1560
tgcgcgcagc	tctaccacct	ttggcagctg	atgttgagga	gccactctg	gaagccgatg	1620
tagacttgat	gttacaagag	gctggggccg	gctcagtggg	gacacctcgt	ggcttgataa	1680
aggttaccag	ctacgatggc	gaggacaaga	tcggtcttta	cgctgtgctt	tctccgcagg	1740
ctgtactcaa	gagtgaaaaa	ttatcttgca	tccaccctct	cgctgaacaa	gtcatagtga	1800
taacacactc	tggccgaaaa	gggcgttatg	cogtggaaac	ataccatggg	aaagtagtgg	1860
tgccagaggg	acatgcaata	cccgtccagg	actttcaagc	tctgagtgaa	agtgccacca	1920
ttgtgtacaa	cgaacgtgag	ttcgtaaaca	ggtacctgca	ccatattgcc	acacatggag	1980
gagcgcgtgaa	caactgatgaa	gaatattaca	aaactgtcaa	gccagcgag	cacgacggcg	2040
aatacctgta	cgacatcgac	aggaaacagt	gcgtcaagaa	agaactagtc	actgggctag	2100
ggctcacagg	cgagctggtg	gatcctccct	tccatgaatt	cgctacgag	agtctgagaa	2160
cacgaccagc	cgctccttac	caagtaccaa	ccataggggt	gtatggcgtg	ccaggatcag	2220
gcaagtctgg	catcattaaa	agcgcagtca	ccaaaaaga	tctagtgggtg	agcgcacaaga	2280
aagaaaactg	tgcagaaatt	ataagggacg	tcaagaaaat	gaaagggctg	gacgtcaatg	2340
ccagaactgt	ggactcagtg	ctcttgaatg	gatgcaaaca	ccccgtagag	accctgtata	2400
ttgacgaagc	ttttgcttgt	catgcaggta	ctctcagagc	gctcatagcc	attataagac	2460
ctaaaagggc	agtgctctgc	ggggatccca	aacagtgcgg	tttttttaac	atgatgtgcc	2520
tgaaagtgca	ttttaaccac	gagatttgca	cacaagtctt	ccacaaaagc	atctctcgcc	2580
gttgcactaa	atctgtgact	tgggtcgtct	caaccttggt	ttacgacaaa	aaaatgagaa	2640
cgacgaatcc	gaaagagact	aagattgtga	ttgacactac	cggcagtacc	aaacctaaagc	2700
aggacgatct	cattctcact	tgtttcagag	ggtgggtgaa	gcagttgcaa	atagattaca	2760
aaggcaacga	aataatgacg	gcagctgcct	ctcaagggct	gacctgtaa	ggtgtgtatg	2820
ccgttcggta	caaggtgaat	gaaaatcctc	tgtacgcacc	cacctcagaa	catgtgaacg	2880
tcctactgac	ccgcacggag	gaccgcatcg	tgtggaaaac	actagccggc	gacctatgga	2940
taaaaacact	gactgccaag	taccctggga	atttcaactgc	cacgatagag	gagtggcaag	3000
cagagcatga	tgccatcatg	aggcacatct	tggagagacc	ggacctacc	gacgtcttcc	3060

ES 2 702 318 T3

agaataaggg aaacgtgtgt tgggccaagg ctttagtgcc ggtgctgaag accgctggca 3120
 tagacatgac cactgaacaa tggaacactg tggattatth tgaaacggac aaagctcact 3180
 cagcagagat agtattgaac caactatgcg tgaggttctt tggactogat ctggactccg 3240
 gtctatthtc tgcaccctact gttccgttat ccattaggaa taatcactgg gataactccc 3300
 cgtcgcctaa catgtacggg ctgaataaag aagtgggtccg tcagctctct cgcaggtacc 3360
 cacaactgcc tcgggcagtt gccactggaa gagtctatga catgaacact ggtacactgc 3420
 gcaattatga tccgcgcata aacctagtac ctgtaaacag aagactgcct catgctthtag 3480
 tcctccacca taatgaacac ccacagagtg actthttctt attcgtcagc aaattgaagg 3540
 gcagaactgt cctggtggtc ggggaaaagt tgtccgtccc aggcaaatg gttgactggt 3600
 tgtcagaccg gcctgaggct accttcagag ctccgctgga thtaggcctc ccagggtatg 3660
 tgcccaaata tgacataata thtgthaatg tgaggacccc atataaatac catcactatc 3720
 agcagtgtga agacctgcc atthaagctta gcatgthgac caagaaagct tgtctgcctc 3780
 tgaatcccgg cggaacctgt gtcagcatag gthtatgthta cgttgacagg gccagcgaaa 3840
 gcatcattgg tgctatagcg cggcagthca agthttcccg ggtatgcaaa ccgaaatcct 3900
 cacttgaaga gacggaagth ctgththgat tcattgthgta cgtatgcaag gccctgacgc 3960
 acaatcctta caagctthca tcaaccttga ccaacathta tacagthtcc agactccacg 4020
 aagccggatg tgcaccctca tathcatgtg tgccgagggga thttgcccag gccaccgaag 4080
 gagtgattat aatgctgct aacagcaaa gacaacctgg cggaggggtg tgccgagcgc 4140
 tgtataagaa atthcccgaag agctthcatt tacagccgat cgaagtagga aaagcgcgac 4200
 tggthcaaag tgcaactaaa catatcathc atgcccaggt acccaactth acaaaagtht 4260
 cggagthtga aggtgacaaa cagthtgccag aggtthtatg thccatcgtc aagathgtca 4320
 acgataacaa thacaagthca gtagcathc cactgthgth caccggcctc thttcccggga 4380
 acaaaagatc actaacccaa thcathgaacc atthgctgac agctthtagc accactgatg 4440
 cagatgtagc catatactgc agggacaaga aatgggaaat gactctcaag gaagcagthg 4500
 ctaggagaga agcagthggag gagathatgca thaccgacga ctctthcagth acagaacctg 4560
 atgcagagct ggtgagggth catcccgaaga gthctththg cggaaaggaag ggctacagca 4620
 caagcagatg caaaactthc thcataththg aagggaccaa gththcaccag gcggccaagg 4680
 atatagcaga aathaatgcc atgtggcccc thgcaacgga ggccaatgag cagthtatgca 4740
 thtatatcct cggagaaagc atgagcagth thagthcgaa atgccccgth gaagagthcg 4800
 aagcctcac accacctagc acgthgcctt gctthgthcat ccatgcccag actccagaaa 4860
 gagtacagcg cthaaaagcc thcagthccag acaaaathc thgtgthgthca thctthccat 4920
 thccgaagth tagaatcact ggtgthgca gaathcaatg ctcccagcct atathththc 4980
 caccgaaagt gcctgctgat atthcatccaa ggaagthctc cgtggaaaca ccaccgthg 5040

ES 2 702 318 T3

acgagactcc ggagccatcg gcagagaacc aatccacaga ggggacacct gaacaaccac 5100
 cacttataac cgaggatgag accaggacta gaacgcctga gccgatcatc atcgaagagg 5160
 aagaagagga tagcataagt ttgctgtcag atggcccgcac ccaccagggtg ctgcaagtctg 5220
 aggcagacat tcacggggccg cctctctgtat ctagctcatc ctgggccatt cctcatgcat 5280
 ccgactttga tgtggacagt ttatccatac ttgacaccct ggagggagct agcgtgacca 5340
 gcggggcaac gtcagccgag actaactctt acttcgcaa gagtatggag tttctggcgc 5400
 gaccgggtgcc tgcgcctcga acagtattca ggaaccctcc acatcccgt cgcgcacaaa 5460
 gaacaccgtc acttgcaccc agcagggcct gctcgagaac cagcctagtt tccaccccgc 5520
 caggcgtgaa taggggtgac actagagagg agctcgaggc gcttaccocg tcacgcactc 5580
 ctagcaggtc ggtctcgaga accagcctgg totccaaccc gccaggcgta aataggggtga 5640
 ttacaagaga ggagtttgag gcgttcgtag cacaacaaca atgacggttt gatgcggggtg 5700
 catacatctt ttctccgac accgggtcaag ggcatttaca acaaaaatca gtaaggcaaa 5760
 cggtgctatc cgaagtgggtg ttggagagga ccgaattgga gatttcgtat gccccgcgcc 5820
 tcgaccaaga aaaagaagaa ttactacgca agaaattaca gttaaatccc acacctgcta 5880
 acagaagcag ataccagtcc aggaagggtgg agaacatgaa agccataaca gctagacgta 5940
 ttctgcaagg cctagggcat tatttgaagg cagaaggaaa agtggagtgc taccgaaccc 6000
 tgcacactgt tcctttgtat tcatctagtg tgaaccgtgc cttttcaagc cccaaggctg 6060
 cagtgggaagc ctgtaacgcc atgttgaaag agaactttcc gactgtggct tcttactgta 6120
 ttattccaga gtacgatgcc tatttggaca tggttgacgg agcttcatgc tgcttagaca 6180
 ctgccagttt ttgccctgca aagctgcgca gctttccaaa gaaacactcc tatttggaac 6240
 ccacaatacg atcggcagtg ccttcagcga tccagaacac gctccagaac gtccctggcag 6300
 ctgccacaaa aagaaattgc aatgtcacgc aaatgagaga attgcccgtg ttggattcgg 6360
 cggcctttaa tgtggaatgc ttcaagaaat atgcgtgtaa taatgaatat tgggaaacgt 6420
 ttaaagaaaa ccccatcagg ctactgaag aaaacgtggg aaattacatt accaaattaa 6480
 aaggacccaaa agctgctgct ctttttgcca agacacataa tttgaatatg ttgcaggaca 6540
 taccaatgga caggtttgta atggacttaa agagagacgt gaaagtgact ccaggaacaa 6600
 aacatactga agaacggccc aaggtacagg tgatccaggc tgccgatccg ctagcaacag 6660
 cgtatctgtg cggaatccac cgagagctgg ttaggagatt aatgcggtc ctgcttccga 6720
 acattcatac actgtttgat atgtcggctg aagactttga cgctattata gccgagcact 6780
 tccagcctgg ggattgtggt ctggaaactg acatcgcgtc gtttgataaa agtgaggacg 6840
 acgccatggc tctgaccgag ttaatgattc tggaagactt aggtgtggac gcagagctgt 6900
 tgacgctgat tgaggcggct ttcggcgaaa tttcatcaat acatttgccc actaaaacta 6960

ES 2 702 318 T3

aatttaaatt cggagccatg atgaaatctg gaatgttccct cacactgttt gtgaacacag 7020
tcattaacat tgtaatcgca agcagagtgt tgagagaacg gctaaccgga tcacccatgtg 7080
cagcattcat tggagatgac aatatcgtga aaggagtcaa atcggacaaa ttaatggcag 7140
acaggtgccc cacctggttg aatatggaag tcaagattat agatgctgtg gtgggagaga 7200
aagcgcctta tttctgtgga gggtttattt tgtgtgactc cgtgaccggc acagcgtgcc 7260
gtgtggcaga ccccctaaaa aggctgttta agcttggtcaa acctctggca gcagacgatg 7320
aacatgatga tgacaggaga agggcattgc atgaagagtc aacacgctgg aaccgagtgg 7380
gtattctttc agagctgtgc aaggcagtag aatcaaggta tgaaccgta ggaacttcca 7440
tcatagttat ggccatgact actctagcta gcagtgttaa atcattcagc tacctgagag 7500
gggcccctat aactctctac ggctaacctg aatggactac gacatagtct agtcgagtct 7560
agtcgacgcc accatgttcg tgaccgccgt ggtgtccgtg tccccagca gcttttacga 7620
gagcctgcag gtcgagccca cccagagcga ggacatcaca agatctgccc acctgggcca 7680
cggcgacgag atcagagagg ccatccacaa gagccaggac gccgagacaa agcccacctt 7740
ctacgtgtgc cccccaccta ccggctctac aattgtgcgg ctggaacccc ccagaacctg 7800
ccctgattac cacctgggca agaacttcac cgaggggaatt gccgtggtgt acaaagagaa 7860
tatacgccgc tacaagttca aggccaccgt gtactacaag gacgtgatcg tgtccaccgc 7920
ctgggcccggc agcagctaca cccagatcac caacagatac gccgaccggg tgcccatccc 7980
cgtgtctgag atcaccgaca ccatcgacaa gttcggcaag tgcagcagca aggccacctt 8040
cgtgcggaac aaccacaagg tggaagcctt caacgaggac aagaaccccc aggacatgcc 8100
cctgatcgcc agcaagtaca acagcgtggg ctccaaggcc tggcacacca ccaacgacac 8160
ctacatggtg gccggcaccc ccggcacata cagaacaggc accagcgtga actgcatcat 8220
cgaggaagtg gaagcccgtt ccatcttccc atacgacagc ttcggcctga gcaccggcga 8280
cattatctac atgagccctt tcttcggcct gcgggacggc gcctacagag agcacagcaa 8340
ctacgccatg gaccggttcc accagttcga gggctacaga cagcgggacc tggacacaag 8400
agccctgctg gaacctgccg ccagaaactt cctggtcacc cctcacctga ccgtgggctg 8460
gaactggaag cccaagcggc ccgaagtgtg cagcctggtc aagtggcggc aggtggaaga 8520
tgtcgtgccc gatgagtacg cccacaactt ccggttcacc atgaagacc tgagcaccac 8580
cttcatcagc gagacaaaag agttcaacct gaaccagatc cacctgagcc agtgcgtgaa 8640
agaggaagcc agagccatca tcaaccggat ctacaccacc cgttacaaca gcagccacct 8700
gcccaccggc gatatccaga cctatctggc tagaggcggc ttcgtggtgg tgtttcagcc 8760
cctgctgagc aacagcctgg ctagactgta cctgcaggaa ctcgtcagag agaacaccaa 8820
ccacagcccc cagaagcacc ccacccggaa taccagatcc agacgcagcg tgcccgtgga 8880
actgagagcc aaccggacca tcaccaccac cagcagcgtg gaattcgcca tgctgcagtt 8940

ES 2 702 318 T3

cacctacgac cacatccagg aacacgtgaa cgagatgctg gcccgatca gcagcagttg 9000
gtgccagctg cagaatcggg aaagggocct gtggtcgggc ctgttcccca tcaatccaag 9060
cgccctggcc agcaccatcc tggaccagag agtgaaggcc agaatcctgg gggacgtgat 9120
cagcgtgtcc aactgtcctg agctgggcag cgacacccgg atcatcctgc agaacagcat 9180
gcgggtgtcc ggcagcacca ccagatgcta cagcagaccc ctgatcagca tcgtgtccct 9240
gaacggcagc ggcacagtgg aaggccagct gggcacccgat aacgagctga tcatgagccg 9300
ggacctgctc gaaccctgcg tggccaatca caagcggtag tttctgttcg gccaccacta 9360
cgtgtactat gaggactaca gatacgtgcg cgagatcgcc gtgcacgacg tgggcatgat 9420
cagcacctac gtggacctga acctgacct gctgaaggac cgcgagttca tgccactgca 9480
ggtctacacc cgggacgagc tgagagatac cggcctgctg gactacagcg agatccagcg 9540
gcggaaccag atgcaactcc tgcggttcta cgacatcgac aaggtggtgc agtacgacag 9600
cggcacccgc atcatgcagg gcatggccca gttctttcag ggcctgggaa cagccggaca 9660
ggccgtggga catgtggtgc tgggagctac aggcgcocctg ctgtctaccg tgcacggctt 9720
caccaccttt ctgagcaacc ccttcggagc cctggctgtg ggactgctgg tcctggctgg 9780
actggtggcc gccttctttg cctaccgcta cgtgctgaag ctgaaaacca gccccatgaa 9840
ggccctgtac ccctgacca ccaagggcct gaagcagctg cctgagggca tggaccctt 9900
cgccgagaag cccaatgcca ccgacacccc catcgaggaa atcggcgaca gccagaacac 9960
cgagccctcc gtgaacagcg gcttogaccc cgacaagttt cgcgaggccc aggaaatgat 10020
caagtacatg accctggtgt ctgctgccga gcggcaggaa agcaaggccc ggaagaagaa 10080
caagacctcc gcctgctga ccagcagact gacaggactg gccctgcgga acagacgggg 10140
ctatagcaga gtgcggaccg agaatgtgac cggcgtgtaa tctagacgcg gccgcataca 10200
gcagcaattg gcaagctgct tacatagaac tcgcggcgat tggcatgccg ccttaaatt 10260
tttattttat ttttctttc ttttccgaat cggattttgt ttttaattt tcaaaaaaaaa 10320
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaggg tcggcatggc atctccacct cctcggggtc 10380
cgacctgggc atccgaagga ggacgcacgt ccaactcgat ggctaaggga gagccacgtt 10440
taaaccagct ccaattcgcc ctatagtgag tcgtattacg cgcgctcact ggccgtcgtt 10500
ttacaacgtc gtgactggga aaaccctggc gttacccaac ttaatcgcc tgcagcacat 10560
ccccctttcg ccagctggcg taatagcgaa gaggcccgca ccgatcgccc ttcccaacag 10620
ttgcgcagcc tgaatggcga atgggacgcg ccctgtagcg gcgcattaag cgcggcgggt 10680
gtggtggtta cgcgcagcgt gaccgctaca cttgccagcg ccctagcgcc cgctcctttc 10740
gctttcttcc cttcctttct cgccacgctc gccggctttc cccgtcaagc tctaaatcgg 10800
gggctccctt tagggttccg atttagtgct ttacggcacc tcgaccccaa aaaacttgat 10860

ES 2 702 318 T3

taggggtgatg gttcacgtag tgggccatcg ccctgataga cggtttttcg ccctttgacg 10920
ttggagtcca cgttctttaa tagtggactc ttgttccaaa ctggaacaac actcaaccct 10980
atctcggctct attcttttga tttataaggg attttgccga tttcggccta ttggttaaaa 11040
aatgagctga ttttaacaaaa atttaacgcg aattttaaca aaatattaac gcttacaatt 11100
taggtggcac ttttcgggga aatgtgcbcg gaaccocctat ttgtttattt ttctaatac 11160
attcaaatat gtatccgctc atgagacaat aaccctgata aatgcttcaa taatattgaa 11220
aaaggaagag tatgagtatt caacatttcc gtgtcgcocct tattcccttt tttgcggcat 11280
tttgcccttc tgtttttgct caccagaaa cgctggtgaa agtaaaagat gctgaagatc 11340
agttgggtgc acgagtgggt tacatcgaac tggatctcaa cagcggtaag atccttgaga 11400
gttttcgccc cgaagaacgt tttccaatga tgagcacttt taaagttctg ctatgtggcg 11460
cgttattatc ccgtattgac gccgggcaag agcaactcgg tcgccgcata cactattctc 11520
agaatgactt ggttgagtac tcaccagtca cagaaaagca tcttacggat ggcatgacag 11580
taagagaatt atgcagtgct gccataacca tgagtataa cactgcggcc aacttacttc 11640
tgacaacgat cggaggaccg aaggagctaa ccgctttttt gcacaacatg ggggatcatg 11700
taactcgcct tgatcgttgg gaaccggagc tgaatgaagc cataccaaac gacgagcgtg 11760
acaccacgat gcctgtagca atggcaacaa cgttgcgcaa actattaact ggcgaactac 11820
ttactctagc ttcccggcaa caattaatag actggatgga ggcggataaa gttgcaggac 11880
cacttctgcg ctcgccctt ccggctggct ggtttattgc tgataaatct ggagccggtg 11940
agcgtgggtc tcgcggtatc attgcagcac tggggccaga tggtaagccc tcccgtatcg 12000
tagttatcta cacgacgggg agtcaggcaa ctatggatga acgaaataga cagatcgtg 12060
agataggtgc ctactgatt aagcattggt aactgtcaga ccaagtttac tcatatatac 12120
ttagattga tttaaaaact catttttaat ttaaaaggat ctaggtgaag atcctttttg 12180
ataatctcat gaccaaactc ccttaacgtg agttttcgtt cactgagcg tcagaccccg 12240
tagaaaagat caaaggatct tcttgagatc ctttttttct gcgcgtaatc tgctgcttgc 12300
aaacaaaaaa accaccgcta ccagcgggtg tttgtttgcc ggatcaagag ctaccaactc 12360
ttttccgaa ggtaactggc ttcagcagag cgcagatacc aaatactggt cttctagtgt 12420
agccgtagtt aggccaccac ttcaagaact ctgtagcacc gcctacatac ctgctctg 12480
taatcctggt accagtggct gctgccagtg gcgataagtc gtgtcttacc gggttggact 12540
caagacgata gttaccggat aagggcagc ggtcgggctg aacggggggt tcgtgcacac 12600
agcccagctt ggagcgaacg acctacaccg aactgagata cctacagcgt gagctatgag 12660
aaagcggcac gcttcccga gggagaaagg cggacaggta tccgtaagc ggcagggtcg 12720
gaacaggaga gcgcacgagg gagcttccag ggggaaacgc ctggtatctt tatagtcctg 12780
tcgggtttcg ccacctctga cttgagcgtc gatthttgtg atgctcgtca ggggggcgga 12840

ES 2 702 318 T3

gcctatggaa aaacgccagc aacgcggcct ttttacggtt cctggccttt tgctggcctt 12900
 ttgctcacat gttctttcct gcggtatccc ctgattctgt ggataaccgt attaccgct 12960
 ttgagtgagc tgataccgct cgcgcagcgc gaacgaccga gcgcagcgag tcagtgagcg 13020
 aggaagcggg agagcgccca atacgcaaac cgctctccc cgcgcggttg ccgattcatt 13080
 aatgcagctg gcacgacagg tttcccgact ggaaagcggg cagtgagcgc aacgcaatta 13140
 atgtgagtta gctcactcat taggcacccc aggcctttaca ctttatgctc ccggctcgta 13200
 tgttgtgtgg aattgtgagc ggataacaat ttcacacagg aacagctat gaccatgatt 13260
 acgccaagcg cgcaattaac cctcactaaa gggaacaaaa gctgggtacc gggcccacgc 13320
 gtaatacgac tcactatag 13339

<210> 22
 <211> 13258
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> Fuente
 <223> /Nota="Descripción de Secuencia artificial: Polipéptido sintético"
 <400> 22

ataggcggcg catgagagaa gccagacca attacctacc caaaatggag aaagttcacg 60
 ttgacatcga ggaagacagc ccattcctca gagctttgca ggggagcttc ccgcagtttg 120
 aggtagaagc caagcaggtc actgataatg accatgctaa tgccagagcg ttttcgcatc 180
 tggcttcaaa actgatcgaa acggaggtgg acccatccga cacgatcctt gacattggaa 240
 gtgcgcccgc ccgcagaatg tattctaagc acaagtatca ttgtatctgt ccgatgagat 300
 gtgcggaaga tccggacaga ttgtataagt atgcaactaa gctgaagaaa aactgtaagg 360
 aaataactga taaggaattg gacaagaaaa tgaaggagct cgcgcgctc atgagcgacc 420
 ctgacctgga aactgagact atgtgcctcc acgacgacga gtcgtgtcgc tacgaagggc 480
 aagtcgctgt ttaccaggat gtatacggcg ttgacggacc gacaagtctc tatcaccaag 540
 ccaataaggg agttagagtc gcctactgga taggctttga caccaccctt tttatgttta 600
 agaacttggc tggagcatat ccatcact ctaccaactg ggccgacgaa accgtgttaa 660
 cggctcgtaa cataggccta tgcagctctg acgttatgga gcggtcacgt agagggatgt 720
 ccattcttag aaagaagtat ttgaaacat ccaacaatgt tctattctct gttggctcga 780
 ccatctacca cgagaagagg gacttactga ggagctggca cctgccgtct gtatttcaact 840
 tacgtggcaa gcaaattac acatgtcggg gtgagactat agttagttgc gacgggtacg 900
 tcgttaaaag aatagctatc agtccaggcc tgtatgggaa gccttcaggc tatgctgcta 960
 cgatgcaccg cgagggattc ttgtgctgca aagtgcagca cacattgaac ggggagaggg 1020

10

ES 2 702 318 T3

tctcttttcc cgtgtgcacg tatgtgccag ctacattgtg tgaccaaatg actggcatac 1080
 tgccaacaga tgtcagtgog gacgacgcgc aaaaactgct ggttgggctc aaccagcgtg 1140
 tagtctgcaa cggtcgcacc cagagaaaaca ccaataccat gaaaaattac cttttgcccg 1200
 tagtggccca ggcatttgct aggtgggcaa aggaatataa ggaagatcaa gaagatgaaa 1260
 ggccactagg actacgagat agacagttag tcatgggggtg ttgttgggct tttagaaggc 1320
 acaagataac atctatttat aagcgcgccg atacccaaac catcatcaaa gtgaacagcg 1380
 atttccactc attcgtgctg cccaggatag gcagtaacac attggagatc gggctgagaa 1440
 caagaatcag gaaaatgtta gaggagcaca aggagccgtc acctctcatt accgcccagg 1500
 acgtacaaga agctaagtgc gcagccgatg aggctaagga ggtgcgtgaa gccgaggagt 1560
 tgcgcgcagc tctaccacct ttggcagctg atggtgagga gccactctg gaagccgatg 1620
 tagacttgat gttacaagag gctggggccg gctcagtgga gacacctcgt ggcttgataa 1680
 aggttaccag ctacgatggc gaggacaaga tcggctctta cgctgtgctt tctccgcagg 1740
 ctgtactcaa gagtgaaaaa ttatcttgca tccaccctct cgctgaacaa gtcatagtga 1800
 taacacactc tggccgaaaa gggcgttatg ccgtggaacc ataccatggt aaagttagtg 1860
 tgccagaggg acatgcaata cccgtccagg actttcaagc tctgagtgaa agtgccacca 1920
 ttgtgtacaa cgaacgtgag ttcgtaaaca ggtacctgca ccatattgcc acacatggag 1980
 gagcgtgaa cactgatgaa gaatattaca aaactgtcaa gccacagcag cacgacggcg 2040
 aatacctgta cgacatcgac aggaaacagt gcgtcaagaa agaactagtc actgggctag 2100
 ggctcacagg cgagctggtg gatcctccct tccatgaatt cgctacgag agtctgagaa 2160
 cagcaccagc cgctccttac caagtaccaa ccataggggt gtatggcgtg ccaggatcag 2220
 gcaagtctgg catcattaaa agcgcagtca ccaaaaaaga tctagtgggtg agcgcacaaga 2280
 aagaaaactg tgcagaaatt ataaggagc tcaagaaaat gaaagggctg gacgtcaatg 2340
 ccagaactgt ggaactcagtg ctcttgaatg gatgcaaaca ccccgtagag accctgtata 2400
 ttgaogaagc ttttcttgt catgcaggta ctctcagagc gctcatagcc attataagac 2460
 ctaaaaaggc agtgctctgc ggggatccca aacagtgcgg tttttttaac atgatgtgcc 2520
 tgaaagtgca ttttaaccac gagatttgca cacaagtctt ccacaaaagc atctctcgcc 2580
 gttgcactaa atctgtgact tcggctgct caaccttggt ttacgacaaa aaaatgagaa 2640
 cgacgaatcc gaaagagact aagattgtga ttgacactac cggcagtacc aaacctaaagc 2700
 aggaocgatct cattctcact tgtttcagag ggtgggtgaa gcagttgcaa atagattaca 2760
 aaggcaacga aataatgacg gcagctgcct ctcaagggtc gaccogtaaa ggtgtgtatg 2820
 ccgttcggta caaggtgaat gaaaatcctc tgtacgcacc cacctcagaa catgtgaacg 2880
 tctactgac ccgcacggag gaccgatcg tgtggaaaac actagccggc gaccatgga 2940
 taaaaacact gactgccaag taccctggga atttccactgc cacgatagag gagtggcaag 3000

ES 2 702 318 T3

cagagcatga tgccatcatg aggcacatct tggagagacc ggaccctacc gacgtcttcc 3060
 agaataaggc aaacgtgtgt tgggccaagg ctttagtgcc ggtgctgaag accgctggca 3120
 tagacatgac cactgaacaa tggaaactg tggattattt tgaaacggac aaagctcact 3180
 cagcagagat agtattgaac caactatgcg tgaggttctt tggactcgat ctggactccg 3240
 gtctattttc tgcacccact gttccgttat ccattaggaa taatcactgg gataactccc 3300
 cgtcgcctaa catgtacggg ctgaataaag aagtggctcg tcagctctct cgcaggtacc 3360
 cacaactgcc tggggcagtt gccactggaa gagtctatga catgaacact ggtacactgc 3420
 gcaattatga tccgcgcata aacctagtac ctgtaaacag aagactgcct catgctttag 3480
 tcctccacca taatgaacac ccacagagtg acttttcttc attcgtcagc aaattgaagg 3540
 gcagaactgt cctgggtggc ggggaaaagt tgtccgtccc aggcaaatg gttgactggt 3600
 tgtcagaccg gcctgaggct accttcagag ctcggtgga tttaggcatc ccaggtgatg 3660
 tgcccaaata tgacataata tttgttaatg tgaggacccc atataaacatc catcactatc 3720
 agcagtgtga agaccatgcc attaagetta gcattgtgac caagaaagct tgtctgcatc 3780
 tgaatccggc cggaacctgt gtcagcatag gttatggta cgctgacagg gccagcgaag 3840
 gcatcattgg tgctatagcg cggcagttca agttttcccg ggtatgcaaa ccgaaatcct 3900
 cacttgaaga gacggaagtt ctgtttgtat tcattgggta cgatcgcaag gcccgctacgc 3960
 acaatcctta caagctttca tcaaccttga ccaacattta tacaggttcc agactccacg 4020
 aagccggatg tgcaccctca tatcatgtgg tgcgagggga tattgccacg gccaccgaag 4080
 gagtgattat aaatgctgct aacagcaaa gacaacctgg cggaggggtg tgcggagcgc 4140
 tgtataagaa attcccggaa agcttcgatt tacagccgat cgaagtagga aaagcgcgac 4200
 tgggtcaaagg tgcagctaaa catatcattc atgccgtagg accaaacttc acaaaagttt 4260
 cggaggttga aggtgacaaa cagttggcag aggcttatga gtccatcgct aagattgtca 4320
 acgataacaa ttacaagtca gtagegattc cactgttgtc caccggcatc ttttccggga 4380
 acaaagatcg actaaccocaa tcattgaacc atttgctgac agcttttagac accactgatg 4440
 cagatgtagc catatactgc agggacaaga aatgggaaat gactctcaag gaagcagtgg 4500
 ctaggagaga agcagtggag gagatatgca tatccgacga ctcttcagtg acagaacctg 4560
 atgcagagct ggtgaggggtg catccgaaga gttctttggc tggaaaggaag ggctacagca 4620
 caagcgatgg caaaactttc tcatatttgg aagggaccaa gtttcaccag gcggccaagg 4680
 atatagcaga aattaatgcc atgtggcccc ttgcaacgga ggccaatgag caggtatgca 4740
 tgtatatcct cggagaaagc atgagcagta ttaggtcgaa atgccccgtc gaagagtcgg 4800
 aagcctccac accacctagc acgctgcctt gcttgtgcat ccattgcatg actccagaaa 4860
 gagtacagcg cctaaaagcc tcacgtccag aacaaattac tgtgtgctca tcctttccat 4920

ES 2 702 318 T3

tgccgaagta tagaatcact ggtgtgcaga agatccaatg ctcccagcct atattgttct 4980
 caccgaaagt gcctgcgtat attcatccaa ggaagtatct cgtggaaaca ccaccggtag 5040
 acgagactcc ggagccatcg gcagagaacc aatccacaga ggggacacct gaacaaccac 5100
 cacttataac cgaggatgag accaggacta gaacgcctga gccgatcatc atcgaagagg 5160
 aagaagagga tagcataagt ttgctgtcag atggcccagc ccaccagggtg ctgcaagtgc 5220
 aggcagacat tcacgggccc ccctctgtat ctagctcatc ctggtccatt cctcatgcat 5280
 ccgactttga tgtggacagt ttatccatac ttgacaccct ggagggagct agcgtgacca 5340
 gcggggcaac gtcagccgag actaactctt acttcgcaaa gagtatggag tttctggcgc 5400
 gaccggtgcc tgcgcctcga acagtattca ggaaccctcc acatcccgtc ccgcgcaaaa 5460
 gaacaccgtc acttgcaccc agcagggcct gctcgagaac cagcctagtt tccaccccgc 5520
 caggcgtgaa tagggtgatc actagagagg agctcgaggc gcttaccocg tcacgcactc 5580
 ctacgaggtc ggtctcgaga accagcctgg tctccaaccc gccaggcgta aatagggtga 5640
 ttacaagaga ggagtttgag gcgttcgtag cacaacaaca atgacggttt gatgcgggtg 5700
 catacatctt ttctccgac accggtcaag ggcatttaca acaaaaatca gtaaggcaaa 5760
 cgggtgctatc cgaagtgggtg ttggagagga ccgaattgga gatttcgtat gccccgcgcc 5820
 tcgaccaaga aaaagaagaa ttactacgca agaaattaca gttaaattccc acacctgcta 5880
 acagaagcag ataccagtc accgaaggtgg agaactgaa agccataaca gctagacgta 5940
 ttctgcaagg cctagggcat tatttgaagg cagaaggaaa agtggagtgc taccgaaccc 6000
 tgcatcctgt tcctttgtat tcatctagtg tgaaccgtgc cttttcaagc cccaaggtcg 6060
 cagtggaagc ctgtaacgcc atggtgaaag agaactttcc gactgtggct tcttactgta 6120
 ttattccaga gtacgatgcc tatttggaca tggttgacgg agcttcatgc tgcttagaca 6180
 ctgccagttt ttgccctgca aagctgcgca gctttccaaa gaaacactcc tatttggaac 6240
 ccacaatacg atcggcagtg ccttcagcga tccagaacac gctccagAAC gtccctggcag 6300
 ctgccacaaa aagaaattgc aatgtcacgc aaatgagaga attgcccgtA ttggattcgg 6360
 cggcctttaa tgtggaatgc ttcaagaaat atgcgtgtaa taatgaatat tgggaaacgt 6420
 ttaaagaaaa ccccatcagg cttactgaag aaaacgtgggt aaattacatt accaaattaa 6480
 aaggaccaaa agctgctgct ctttttgca agacacataa tttgaatatg ttgcaggaca 6540
 taccaatgga caggtttgta atggacttaa agagagacgt gaaagtgact ccaggaacaa 6600
 aacatactga agaacggccc aaggtacagg tgatccaggc tgccgatccg ctagcaacag 6660
 cgtatctgtg cggaatccac cgagagctgg ttaggagatt aatgcccgtc ctgcttccga 6720
 acattcatac actgtttgat atgtcggctg aagactttga cgctattata gccgagcact 6780
 tccagcctgg ggattgtgtt ctggaaactg acatcgcgtc gtttgataaa agtgaggacg 6840
 acgccatggc tctgaccgag ttaatgatc tggaagactt aggtgtggac gcagagctgt 6900

ES 2 702 318 T3

tgacgctgat	tgaggcggct	ttcggcgaaa	tttcatcaat	acatttgccc	actaaaacta	6960
aatttaaatt	cggagccatg	atgaaatctg	gaatgttcoct	cacactgttt	gtgaacacag	7020
tcattaacat	tgtaatcgca	agcagagtgt	tgagagaacg	gctaaccgga	tcaccatgtg	7080
cagcattcat	tggagatgac	aatatcgtga	aaggagtcaa	atcggacaaa	ttaatggcag	7140
acaggtgcg	cacctggtg	aatatggaag	tcaagattat	agatgctgtg	gtgggcgaga	7200
aagcgcctta	tttctgtgga	gggtttat	tgtgtgactc	cgtgaccggc	acagcgtgcc	7260
gtgtggcaga	ccccctaaaa	aggctgttta	agcttggcaa	acctctggca	gcagacgatg	7320
aacatgatga	tgacaggaga	agggcattgc	atgaagagtc	aacacgctgg	aaccgagtgg	7380
gtattctttc	agagctgtgc	aaggcagtag	aatcaaggta	tgaaaccgta	ggaactcca	7440
tcatagttaa	ggccatgact	actctagcta	gcagtgttaa	atcattcagc	tacctgagag	7500
gggcccctat	aactctctac	ggctaacctg	aatggactac	gacatagtct	agtcgagtct	7560
agtcgacgcc	accatgttcg	ccctggtgct	ggccgtggtc	atcctgcctc	tgtggaccac	7620
cgccaacaag	agctacgtga	ccccacacc	cgccaccaga	tccatcggac	acatgagcgc	7680
cctgctgaga	gagtacagcg	accggaacat	gagcctgaag	ctggaagcct	tctaccccac	7740
cggttcgac	gaggaaactga	tcaagagcct	gcactggggc	aacgaccgga	agcacgtgtt	7800
cctcgtgatc	gtgaaagtga	accccaccac	ccacgagggc	gacgtcggcc	tggtcatctt	7860
ccccaaagtac	ctgctgagcc	cctaccactt	caaggccgag	cacagagccc	ccttccctgc	7920
tggcgccttt	ggtttctga	gccaccctgt	gacccccgac	gtgtcattct	tcgacagcag	7980
cttcgcccc	tacctgacca	cacagcacct	ggtggccttc	accaccttc	ccccaatcc	8040
tctcgtgtgg	cacctggaaa	gagccgagac	agccgccacc	gccgaaagac	cttttggcgt	8100
gtccctgctg	cccgccagac	ctaccgtgcc	caagaacacc	atcctggaac	acaaggccca	8160
cttcgccacc	tgggatgccc	tggccagaca	caccttcttt	agcgcgagg	ccatcatcac	8220
caacagcacc	ctgagaatcc	acgtgccct	gttcggcagc	gtgtggccca	tcagatactg	8280
ggccacaggc	agcgtgctgc	tgaccagcga	tagcggcaga	gtggaagtga	acatcggcgt	8340
gggcttcatg	agcagcctga	tcagcctgag	cagcggcctg	cccatcgagc	tgattgtggt	8400
gccccacacc	gtgaagctga	acgccgtgac	cagcgacacc	acctggttcc	agctgaacct	8460
ccctggccct	gatcctggcc	ctagttacag	agtgtacctg	ctgggcagag	gcctggacat	8520
gaacttcagc	aagcacgcca	ccgtggacat	ctgcgcctac	cctgaggaaa	gcctggacta	8580
cagataccac	ctgagcatgg	cccacaccga	ggccctgaga	atgaccacca	aggccgacca	8640
gcacgacatc	aacgaggaaa	gctactacca	cattgccgcc	agaatcgcca	ccagcatctt	8700
cgccctgagc	gagatgggcc	ggaccaccga	gtactttctg	ctggacgaga	tcgtggacgt	8760
gcagtaccag	ctgaagttcc	tgaactacat	cctgatgcgg	atcggcgtg	gcgcccacc	8820

ES 2 702 318 T3

taataccatc agcggcacca gcgacctgat ctctgccgat cctagccagc tgcacgacga 8880
 gctgagcctg ctgttcggcc aggtcaaacc cgccaacgtg gactacttca tcagctacga 8940
 cgaggccccg gaccagctga aaacagccta cgccctgtcc agaggccagg atcatgtgaa 9000
 cgccctgtcc ctggccagge gcgtgatcat gagcatctac aagggcctgc tgggtcaagca 9060
 gaacctgaac gccaccgagc ggcaggccct gttcttcgcc agcatgatcc tgctgaactt 9120
 cagagagggc ctggaaaaca gcagccgggt gctggatggc agaaccaccc tgctgctgat 9180
 gaccagcatg tgcacagccg cccatgccac acaggccgcc ctgaatatcc aggaaggcct 9240
 ggcttacctg aaccccagca agcacatggt caccatcccc aacgtgtaca gccctgcat 9300
 gggcagcctg agaaccgacc tgaccgaaga gatccacgtg atgaacctgc tgtccgccat 9360
 ccccaccaga cccggactga atgaggtgct gcacaccag ctggaogagt ccgagatctt 9420
 cgacgccgcc ttcaagacca tgatgatctt taccacctgg accgccaagg acctgcacat 9480
 cctgcacaca cagtgcccg aggtgttcac atgccaatg gccgccgctc ggaacggcga 9540
 gtatgtgctg attctgcctg ccgtgcaggg ccacagctac gtgatcacc ggaacaagcc 9600
 ccagcggggc ctggtgtata gcctggctga cgtggacgtg tacaacccca tcagcgtggt 9660
 gtacctgagc aaggatacct gcgtgtccga gcacggcgtg atcgaaacag tggccctgcc 9720
 ccaccccgac aacctgaaag agtgcctgta ctgcggctcc gtgttcctgc ggtatctgac 9780
 caccggcgcc atcatggaca tcatcatcat cgacagcaag gacaccgaga gacagctgga 9840
 cgccatgggc aacagcacca tccccccct caaccccgac atgcacggcg acgatagcaa 9900
 ggccgtgctg ctgttcccca acggcacctg ggtcacactg ctgggcttcg agcggagaca 9960
 ggccatcaga atgagcggcc agtacctggg cgcctctctg ggtggtgctt ttctggcctg 10020
 cgtgggcttt ggcatactcg gctggatgct gtgcggcaac agcagactgc gcgagtacaa 10080
 caagatcccc ctgacctaat ctgacgcgg ccgcatacag cagcaattgg caagctgctt 10140
 acatagaact cgcggcgatt ggcatacgc cttaaaattt ttattttatt tttctttct 10200
 tttccgaatc ggattttgtt tttaatattt caaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 10260
 aaaaaagggt cggcatggca tctccacctc ctgcgggtcc gacctgggca tccgaaggag 10320
 gacgcacgtc cactcggatg gctaaggag agccacgttt aaaccagctc caattcggcc 10380
 tatagtgagt cgtattacgc gcgctcactg gcogtcgttt tacaacgtcg tgactgggaa 10440
 aacctggcg ttacccaact taatgcctt gcagcacatc cccctttcgc cagctggcgt 10500
 aatagcgaag aggcccgcac cgatcgcct tcccaacagt tgcgcagcct gaatggcgaa 10560
 tgggacgcgc cctgtagcgg cgcattaagc gcggcgggtg tgggtggttac gcgcagcgtg 10620
 accgctacac ttgccagcgc cctagcggcc gctcctttcg ctttcttccc ttcctttctc 10680
 gccacgttcg ccgctttcc ccgtcaagct ctaaactcggg ggtcccttt aggttccga 10740
 tttagtctt tacggcacct cgaccccaaa aaacttgatt aggtgatgg ttcacgtagt 10800

ES 2 702 318 T3

gggccatcgc cctgatagac ggtttttcgc cctttgacgt tggagtccac gttctttaat 10860
 agtggactct tgttccaaac tggaacaaca ctcaacccta tctcgggtcta ttcttttgat 10920
 ttataaggga ttttgccgat ttcggcctat tggttaaaaa atgagctgat ttaacaaaaa 10980
 tttaacgcga attttaacaa aatattaacg cttacaatth aggtggcact tttcggggaa 11040
 atgtgcgcgg aacccttatt tgtttattht tctaaatata ttcaaataatg tatccgctca 11100
 tgagacaata accctgataa atgcttcaat aatattgaaa aaggaagagt atgagtattc 11160
 aacatttccg tgtcgccttt attccttttt ttgcggcatt ttgccttctt gtttttgctc 11220
 acccagaaac gctggtgaaa gtaaaagatg ctgaagatca gttgggtgca cgagtgggtt 11280
 acatcgaact ggatctcaac agcggtaaga tcttgagag ttttcgcccc gaagaacggt 11340
 ttccaatgat gagcacttht aaagttctgc tatgtggcgc ggtattatcc cgtattgacg 11400
 ccgggcaaga gcaactcggg cgcgcatac actattctca gaatgacttg gttgagtact 11460
 caccagtcac agaaaagcat cttacggatg gcatgacagt aagagaatta tgcagtgctg 11520
 ccataaccat gagtgataac actcgggcca acttacttct gacaacgatc ggaggaccga 11580
 aggagctaac cgctthtttg cacaacatgg gggatcatgt aactcgcctt gatcgttggg 11640
 aaccggagct gaatgaagcc ataccaaacg acgagcgtga caccacgatg cctgtagcaa 11700
 tggcaacaac gttgcgcaaa ctattaactg gcgaactact tactctagct tcccggcaac 11760
 aattaataga ctggatggag gcggataaag ttgcaggacc acttctgcgc tcggcccttc 11820
 cggtggctg gtttattgct gataaatctg gagccgggtga gcgtgggtct cgcggtatca 11880
 ttgcagcact ggggcccagat ggtaagcctt cccgtatcgt agttatctac acgacgggga 11940
 gtcaggcaac tatggatgaa cgaaatagac agatcgcctga gataggtgcc tcaactgatta 12000
 agcattggta actgtcagac caagtttact catatatact ttagattgat ttaaaaacttc 12060
 atthttaatt taaaaggatc taggtgaaga tctthtttga taatctcatg accaaaatcc 12120
 cttaacgtga gthttcgttc cactgagcgt cagaccccgt agaaaagatc aaaggatctt 12180
 cttgagatcc thttthttctg cgcgtaatct gctgcttgea aacaaaaaaa ccaccgctac 12240
 cagcgggtgg tgttttgccg gatcaagagc taccaactct thttccgaag gtaactggct 12300
 tcagcagagc gcagatacca aatactgttc ttctagtgtg gccgtagtta ggccaccact 12360
 tcaagaactc tgtagcaccg cctacatacc tcgctctgct aatcctgtta ccagtggctg 12420
 ctgccagtgg cgataagtcg tgtcttaccg ggttgactc aagacgatag ttaccggata 12480
 aggcgcagcg gtcgggctga acgggggggt cgtgcacaca gccagcttg gagcgaacga 12540
 cctacaccga actgagatac ctacagcgtg agctatgaga aagcgcacg cttcccgaag 12600
 ggagaaaagg gcacaggtat ccggtaagcg gcagggctcg aacaggagag cgcacgaggg 12660
 agcttccagg gggaaacgcc tggatcttht atagtcctgt cgggtthtcg cacctctgac 12720

ES 2 702 318 T3

ttgagcgtcg atttttgtga tgctogtcag gggggcggag cctatggaaa aacgccagca 12780
 acgcggcctt tttacggttc ctggcctttt gctggccttt tgctcacatg ttctttcctg 12840
 cgttatcccc tgattctgtg gataaccgta ttaccgcctt tgagtgagct gataccgctc 12900
 gccgcagccg aacgaccgag cgcagcaggt cagtgagcga ggaagcggaa gagcgcccaa 12960
 tacgcaaacc gcctctcccc ggcggttggc cgattcatta atgcagctgg cacgacaggt 13020
 ttcccgactg gaaagcgggc agtgagcgcg acgcaattaa tgtgagttag ctactcatt 13080
 aggcacccca ggctttacac tttatgctcc cggctcgtat gttgtgtgga attgtgagcg 13140
 gataacaatt tcacacagga aacagctatg accatgatta cgccaagcgc gcaattaacc 13200
 ctactaaag ggaacaaaag ctgggtaccg ggcccacgcg taatacgact cactatag 13258

<210> 23

<211> 11215

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> Fuente

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

<400> 23

atagggggcg catgagagaa gcccagacca attacctacc caaaatggag aaagttcacg 60
 ttgacatcga ggaagacagc ccattcctca gagctttgca gcgagcctc ccgcagtttg 120
 aggtagaagc caagcaggtc actgataatg accatgctaa tgccagagcg ttttcgcatc 180
 tggcttcaaa actgatcgaa acggaggtgg acccatccga cacgatecct gacattggaa 240
 gtgcgcccgc cgcgagaatg tattctaagc acaagtatca ttgtatctgt ccgatgagat 300
 gtgcggaaga tccggacaga ttgtataagt atgcaactaa gctgaagaaa aactgtaagg 360
 aaataactga taaggaattg gacaagaaaa tgaaggagct cgccgccgtc atgagcgacc 420
 ctgacctgga aactgagact atgtgcctcc acgacgacga gtcgtgtcgc tacgaagggc 480
 aagtogetgt ttaccaggat gtatacgcgg ttgacggacc gacaagtctc tatcaccaag 540
 ccaataaggg agttagagtc gcctactgga taggctttga caccaccctt tttatgttta 600
 agaacttggc tggagcatat ccatcatact ctaccaactg ggccgacgaa accgtgttaa 660
 cggctcgtaa cataggccta tgcagctctg acgttatgga gcggtcacgt agagggatgt 720
 ccattccttag aaagaagtat ttgaaacat ccaacaatgt tctattctct gttggctcga 780
 ccatctacca cgagaagagc gacttactga ggagctggca cctgccgtct gtatttcact 840
 tacgtggcaa gcaaaattac acatgtcggg gtgagactat agttagttgc gacgggtacg 900
 tcgttaaaag aatagctatc agtccaggcc tgtatgggaa gccttcaggc tatgctgcta 960
 cgatgcaccg cgagggatc ttgtgctgca aagtgacaga cacattgaac ggggagaggg 1020
 tctcttttcc cgtgtgcacg tatgtgccag ctacattgtg tgaccaaag actggcatac 1080

5

10

ES 2 702 318 T3

tggcaacaga tgtcagtgcg gacgacgcgc aaaaactgct ggttgggctc aaccagcgtg 1140
 tagtcgtcaa cggtcgcacc cagagaaaca ccaataccat gaaaaattac cttttgcccc 1200
 tagtggccca ggcatttgct aggtgggcaa aggaatataa ggaagatcaa gaagatgaaa 1260
 ggccactagg actacgagat agacagttag tcatgggggtg ttgttgggct tttagaaggc 1320
 acaagataac atctatttat aagcgcccgg ataccctaac catcatcaaa gtgaacagcg 1380
 atttccactc attcgtgctg cccaggatag gcagtaaacac attggagatc gggctgagaa 1440
 caagaatcag gaaaatgtta gaggagcaca aggagccgct acctctcatt accgccgagg 1500
 acgtacaaga agctaagtgc gcagccgatg aggctaagga ggtgcgtgaa gccgaggagt 1560
 tgcgogcagc tctaccacct ttggcagctg atgttgagga gccactctg gaagccgatg 1620
 tagacttgat gttacaagag gctggggccg gctcagtgga gacacctcgt ggcttgataa 1680
 aggttaccag ctacgatggc gaggacaaga tcggctctta cgctgtgctt tctccgagg 1740
 ctgtactcaa gagtgaaaaa ttatcttgca tccacctctc cgctgaacaa gtcatagtga 1800
 taacacactc tggccgaaaa gggcgttatg ccgtggaacc ataccatggt aaagtagtgg 1860
 tgccagaggg acatgcaata cccgtccagg actttcaage tctgagtgaa agtgccacca 1920
 ttgtgtacaa cgaacgtgag ttcgtaaaca ggtacctgca ccatattgcc acacatggag 1980
 gagcgtgaa cactgatgaa gaatattaca aaactgtcaa gccagcggag cagcagggcg 2040
 aatacctgta cgacatcgac aggaaacagt gcgtcaagaa agaactagtc actgggctag 2100
 ggctcacagg cgagctggtg gatcctccct tccatgaatt cgctacgag agtctgagaa 2160
 cagcaccagc cgctccttac caagtacaa ccataggggt gtatggcgtg ccaggatcag 2220
 gcaagtctgg catcattaaa agcgcagtca ccaaaaaaga tctagtggtg agcgccaaga 2280
 aagaaaactg tgcagaaatt ataaggagc tcaagaaat gaaagggctg gacgtcaatg 2340
 ccagaactgt ggactcagtg ctcttgaatg gatgcaaaca ccccgtagag accctgtata 2400
 ttgacgaagc ttttgcttgt catgcaggta ctctcagagc gctcatagcc attataagac 2460
 ctaaaaaggc agtgctctgc ggggatccca aacagtgcgg tttttttaac atgatgtgcc 2520
 tgaaagtgca ttttaaccac gagatttga cacaagtctt ccacaaaagc atctctcgcc 2580
 gttgcaactaa atctgtgact tcggctgctc caaccttgtt ttacgacaaa aaaatgagaa 2640
 cgacgaatcc gaaagagact aagattgtga ttgacactac cggcagtacc aaacctaagc 2700
 aggacgatct cattctcact tgtttcagag ggtgggtgaa gcagttgcaa atagattaca 2760
 aaggcaacga aataatgacg gcagctgcct ctcaagggct gaccctgaaa ggtgtgtatg 2820
 ccgttcggta caaggtgaat gaaaatcctc tgtacgcacc cacctcagaa catgtgaacg 2880
 tcctactgac ccgcacggag gaccgcatcg tgtggaaaac actagccggc gaccatgga 2940
 taaaaacact gactgccaag taccctggga atttcaactgc cacgatagag gagtggcaag 3000

ES 2 702 318 T3

cagagcatga tgccatcatg aggcacatct tggagagacc ggaccctacc gacgtcttcc 3060
 agaataaggc aaacgtgtgt tgggccaagg ctttagtgcc ggtgctgaag accgctggca 3120
 tagacatgac cactgaacaa tggaaactct tggattatct tgaacggac aaagctcact 3180
 cagcagagat agtattgaac caactatgct tgaggttctt tggactcgat ctggactcgg 3240
 gtctatcttc tgcacccact gttccgttat ccattaggaa taatcactgg gataactccc 3300
 cgtcgcctaa catgtacggg ctgaataaag aagtggctcc tcagctctct cgcaggtacc 3360
 cacaactgcc tcgggcagtt gccactggaa gagtctatga catgaacact ggtacactgc 3420
 gcaattatga tccgcgcata aacctagtag ctgtaaacag aagactgcct catgctttag 3480
 tcctccacca taatgaacac ccacagagtg acttttcttc attcgtcagc aaattgaagg 3540
 gcagaactgt cctggtggtc ggggaaaagt tgtccgtccc aggcaaatg gttgactggt 3600
 tgtcagaccg gcctgaggct accttcagag ctgggctgga tttaggcata ccaggtgatg 3660
 tgcccaata tgacataata ttgttaatg tgaggacccc atataaatac catcactatc 3720
 agcagtgtga agaccatgcc attaagctta gcatggtgac caagaaagct tgtctgcatac 3780
 tgaatccggc cggaacctgt gtcagcatag gttatgggta cgctgacagg gccagcgaaa 3840
 gcatcattgg tgctatagcg cggcagttca agttttccc ggtatgcaaa ccgaaatcct 3900
 cacttgaaga gacggaagtt ctgtttgtat tcattgggta cgatcgcaag gcccgtagc 3960
 acaatcctta caagcttca tcaacctga ccaacattta tacaggttcc agactccaag 4020
 aagccggatg tgcaccctca tatcatgtgg tgcgagggga tattgccacg gccaccgaag 4080
 gagtgattat aatgctgct aacagcaag gacaacctgg cggaggggtg tgcggagcgc 4140
 tgtataagaa attcccgaa agcttcgatt tacagccgat cgaagtagga aaagcgcgac 4200
 tggcacaagg tgcagctaaa catatcattc atgccgtagg accaaaacttc aacaaagtct 4260
 cggaggttga aggtgacaaa cagttggcag aggcttatga gtccatcgct aagattgtca 4320
 acgataacaa ttacaagtca gtagcgattc cactggtgct caccggcctc tttccggga 4380
 acaagatcg actaaccaa tcattgaacc atttgctgac agcttttagac accactgatg 4440
 cagatgtagc catatactgc agggacaaga aatgggaaat gactctcaag gaagcagtgg 4500
 ctaggagaga agcagtggag gagatatgca tatccgacga ctcttcagtg acagaacctg 4560
 atgcagagct ggtgaggggt catccgaaga gttctttggc tggaaaggaag ggctacagca 4620
 caagcgatgg caaaacttc tcatatttg aagggaccaa gtttcaccag cgggccaagg 4680
 atatagcaga aattaatgcc atgtggccc ttgcaacgga ggccaatgag caggtatgca 4740
 tgtatatcct cggagaaaagc atgagcagta ttaggtcgaa atgcccctc gaagagtccg 4800
 aagcctccac accacctagc acgctgcctt gcttgtgcat ccattgccatg actccagaaa 4860
 gagtacagcg cctaaaagcc tcacgtccag aacaaattac tgtgtgctca tccttccat 4920
 tgccgaagta tagaatcact ggtgtgcaga agatccaatg ctcccagcct atattgtct 4980

ES 2 702 318 T3

caccgaaagt gcctgcgtat attcatccaa ggaagtatct cgtggaaaca ccaccggtag 5040
 acgagactcc ggagccatcg gcagagaacc aatccacaga ggggacacct gaacaaccac 5100
 cacttataac cgaggatgag accaggacta gaacgcctga gccgatcatc atcgaagagg 5160
 aagaagagga tagcataagt ttgctgtcag atggcccgcac ccaccaggtg ctgcaagtgc 5220
 aggcagacat tcacggggccg ccctctgtat ctagctcatc ctgggccatt cctcatgcat 5280
 ccgactttga tgtggacagt ttatccatac ttgacacctt ggagggagct agcgtgacca 5340
 gcggggcaac gtcagccgag actaactctt acttcgcaaa gagtatggag tttctggcgc 5400
 gaccggtgcc tgocgcctcga acagtattca ggaacctcc acatcccgtc ccgcgcacaa 5460
 gaacaccgtc acttgcaccc agcagggcct gctcgagaac cagcctagtt tccaccccgc 5520
 caggcgtgaa tagggtgatc actagagagg agctcgaggc gcttaccocg tcacgcactc 5580
 ctacgaggtc ggtctcgaga accagcctgg tctccaaccc gccaggcgta aatagggtga 5640
 ttacaagaga ggagtttgag gcgttcgtag cacaacaaca atgacggttt gatgcgggtg 5700
 catacatctt ttctccgac accggtcaag ggcatttaca acaaaaatca gtaaggcaaa 5760
 cgggtctatc cgaagtgggtg ttggagagga ccgaattgga gatttcgtat gccccgcgcc 5820
 tcgaccaaga aaaagaagaa ttactacgca agaaattaca gttaaatccc acacctgcta 5880
 acagaagcag ataccagtcc aggaaggtgg agaacatgaa agccataaca gctagacgta 5940
 ttctgcaagg cctagggcat tatttgaagg cagaaggaaa agtggagtgc taccgaacct 6000
 tgcatcctgt tcctttgtat tcctctagtg tgaacctgct cttttcaagc cccaaggtcg 6060
 cagtggaagc ctgtaacgcc atggtgaaag agaactttcc gactgtggct tcttactgta 6120
 ttattccaga gtacgatgcc tatttggaca tggttgacgg agcttcatgc tgcttagaca 6180
 ctgccagttt ttgccctgca aagctgcgca gctttccaaa gaaacactcc tatttggaac 6240
 ccacaatacg atcggcagtg ccttcagcga tccagaacac gctccagaac gtcctggcag 6300
 ctgccacaaa aagaaattgc aatgtcacgc aaatgagaga attgcccgtc ttggattcgg 6360
 cggcctttaa tgtggaatgc ttcaagaaat atgcgtgtaa taatgaatat tgggaaacgt 6420
 ttaaagaaaa ccccatcagg cttactgaag aaaacgtggt aaattacatt accaaattaa 6480
 aaggacaaa agctgctgct cttttgcga agacacataa tttgaatatg ttgcaggaca 6540
 taccaatgga caggtttgta atggacttaa agagagacgt gaaagtgact ccaggaacaa 6600
 aacatactga agaacggccc aaggtacagc tgatccaggc tgccgatccg ctacgaacag 6660
 cgtatctgtg cggaatccac cgagagctgg ttaggagatt aatgcggtc ctgcttccga 6720
 acattcatac actgtttgat atgtcggctg aagactttga cgctattata gccgagcact 6780
 tccagcctgg ggattgtggt ctggaaactg acatcgcgct gtttgataaa agtgaggacg 6840
 acgccatggc tctgaccgcg ttaatgattc tggaaactt aggtgtggac gcagagctgt 6900

ES 2 702 318 T3

tgacgctgat tgaggcgget ttccggcgaaa tttcatcaat acatttgccc actaaaacta 6960
 aatttaaatt cggagccatg atgaaatctg gaatgttccct cacactgttt gtgaacacag 7020
 tcattaacat tghtaatcgca agcagagtgt tgagagaacg gctaaccgga tcaccatgtg 7080
 cagcattcat tggagatgac aatatcgtga aaggagtcaa atcggacaaa ttaatggcag 7140
 acaggtgcgc cacctggttg aatatggaag tcaagattat agatgctgtg gtgggagaga 7200
 aagcgcetta tttctgtgga gggtttattt tgtgtgactc cgtgaccggc acagcgtgcc 7260
 gtgtggcaga cccctaaaa aggctgttta agcttggcaa acctctggca gcagacgatg 7320
 aacatgatga tgacaggaga agggcattgc atgaagagtc aacacgctgg aaccgagtgg 7380
 gtattctttc agagctgtgc aaggcagtag aatcaaggta tgaaaccgta ggaacttoca 7440
 tcatagttaa gccatgact actctagcta gcagtgttaa atcattcagc tacctgagag 7500
 gggcccctat aactctctac ggctaacctg aatggactac gacatagtct agtcgagtct 7560
 agtcgacgcc accatggcca gccacaagtg gctgctgcag atgacgctgt tcctgaaaac 7620
 catcacaatc gcctactgcc tgcactctga ggacgacacc cctctgttct tcggcgccaa 7680
 gcctctgagc gacgtgtccc tgatcatcac cgagccttgc gtgtccagcg tgtacgaggc 7740
 ctgggattat gccgcccctc ccgtgtccaa tctgagcga gccctgagcg gcacgctggt 7800
 caagaccaag tgccccgtgc ccgaagtgat cctgtggttc aaggacaagc agatggccta 7860
 ctggaccaac ccttacgtga ccctgaaggg cctgaccagc agcgtgggag aggaacacaa 7920
 gagcggcgac atcagagatg ccctgctgga tgccctgtcc ggtgtctggg tggacagcac 7980
 accctccagc accaacatcc ccgagaacgg ctgtgtgtgg ggagccgacc ggtgttcca 8040
 gagagtgtgt cagtaatcta gacgcggccg catacagcag caattggcaa gctgcttaca 8100
 tagaactcgc ggcgattggc atgccgcctt aaaattttta ttttattttt cttttctttt 8160
 ccgaatcgga ttttgttttt aatatttcaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 8220
 aaagggcggc catggcatct ccacctctc ggggtccgac ctgggcatcc gaaggaggac 8280
 gcacgtccac tcggatggct aaggagagc cacgtttaa ccagctcca ttgcacctat 8340
 agtgagtcgt attacgcgag ctcaactggc gtcgttttac aacgtcgtga ctgggaaaac 8400
 cctggcgtaa cccaacttaa tcgccttga gcacatcccc ctttcgcccag ctggcgtaat 8460
 agcgaagagg ccgcaccga tcgcccctcc caacagttgc gcagcctgaa tggcgaatgg 8520
 gacgcgccct gtagcggcgc attaagcgcg gcgggtgtgg tggttacgcg cagcgtgacc 8580
 gctacaactg ccagcgcctc agcgcctcct cctttcgtt tcttccctc ctttctgcc 8640
 acgttcgccc gctttccccg tcaagctcta aatcgggggc tccctttagg gttccgattt 8700
 agtgctttac ggcacctoga ccccaaaaaa cttgattagg gtgatggttc acgtagtggg 8760
 ccatgccctt gatagacggt ttttcgccct ttgacgttgg agtccacggt ctttaatagt 8820
 ggactcttgt tccaaactgg aacaacactc aaccctatct cggctctattc ttttgattta 8880

ES 2 702 318 T3

taagggattt tgccgatttc ggcctattgg ttaaaaaatg agctgattta acaaaaattt 8940
 aacgcgaatt ttaacaaaat attaacgctt acaatttagg tggcactttt cggggaaatg 9000
 tgcgcggaac ccctatttgt ttatttttct aaatacattc aaatatgtat ccgctcatga 9060
 gacaataacc ctgataaatg cttcaataat attgaaaaag gaagagtatg agtattcaac 9120
 atttccgtgt cggccttatt cccttttttg cggcattttg ccttcctggt tttgctcacc 9180
 cagaaacgct ggtgaaagta aaagatgctg aagatcagtt ggggtgcacga gtgggttaca 9240
 tcgaactgga tctcaacagc ggtaagatcc ttgagagttt tcgccccgaa gaacgttttc 9300
 caatgatgag cactttttaa gttctgctat gtggcgcggt attatcccgt attgacgccg 9360
 ggcaagagca actcggtcgc cgcatacact attctcagaa tgacttggtt gactactcac 9420
 cagtcacaga aaagcatctt acggatggca tgacagtaag agaattatgc agtgctgcca 9480
 taaccatgag tgataaacact gcggccaact tacttctgac aacgatcggg ggaccgaagg 9540
 agctaaccgc ttttttgac aacatggggg atcatgtaac tcgccttgat cgttgggaaac 9600
 cggagctgaa tgaagccata ccaaacgacg agcgtgacac cacgatgcct gtagcaatgg 9660
 caacaacgtt gcgcaaaacta ttaactggcg aactacttac tctagcttcc cggcaacaat 9720
 taatagactg gatggaggcg gataaagttg caggaccact tctgcgctcg gcccttccgg 9780
 ctggctggtt tattgctgat aaatctggag ccggtgagcg tgggtctcgc ggtatcattg 9840
 cagcactggg gccagatggt aagccctccc gtatcgtagt tatctacacg acggggagtc 9900
 aggcaactat ggatgaacga aatagacaga tcgctgagat aggtgcctca ctgattaagc 9960
 attggttaact gtcagaccaa gtttactcat atatacttta gattgattta aaacttcatt 10020
 ttaatttaa aaggatctag gtgaagatcc tttttgataa tctcatgacc aaaatccctt 10080
 aacgtgagtt ttcgttccac tgagcgtcag accccgtaga aaagatcaaa ggatcttctt 10140
 gagatccctt ttttctgcgc gtaatctgct gcttgcaaac aaaaaacca ccgctaccag 10200
 cggtggtttg tttgccggat caagagctac caactctttt tccgaaggta actggcttca 10260
 gcagagcgca gataccaaat actgttcttc tagtgtagcc gtagttaggc caccacttca 10320
 agaactctgt agcaccgcct acatacctcg ctctgctaata cctgttacca gtggctgctg 10380
 ccagtggcga taagtogtgt cttaccgggt tggactcaag acgatagtta ccgataaagg 10440
 cgcagcggtc gggctgaacg gggggttcgt gcacacagcc cagcttgag cgaacgacct 10500
 acaccgaact gagataccta cagcgtgagc tatgagaaag cggcagcctt cccgaaggga 10560
 gaaaggcggg caggtatccg gtaagcggca gggtcggaac aggagagcgc acgagggagc 10620
 ttccaggggg aaacgcctgg tatctttata gtccctgtgg gtttcgccac ctctgacttg 10680
 agcgtcgatt tttgtgatgc tcgtcagggg ggcggagcct atggaaaaac gccagcaacg 10740
 cggccttttt acggttcctg gccttttget ggccttttgc tcacatgttc tttcctgogt 10800

tatcccctga ttctgtggat aaccgtatta ccgcctttga gtgagctgat accgctcgcc 10860
 gcagccgaac gaccgagcgc agcgagtcag tgagcggagga agcgggaagag cgcccaatac 10920
 gcaaaccgcc tctccccgcg cgttggccga ttcattaatg cagctggcac gacaggtttc 10980
 ccgactggaa agcgggcagt gagcgcaacg caattaatgt gagttagctc actcattagg 11040
 caccaccaggc tttacacttt atgctcccgg ctcgatggtt gtgtggaatt gtgagcggat 11100
 aacaatttca cacaggaaac agctatgacc atgattacgc caagcgcgca attaacctc 11160
 actaaaggga acaaaagctg ggtaccgggc ccacgcgtaa tacgactcac tatag 11215

<210> 24
 <211> 13827
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> Fuente
 <223> /Nota="Descripción de Secuencia artificial: Polipéptido sintético"
 <400> 24

ataggcggcg catgagagaa gccagacca attacctacc caaaatggag aaagtccacg 60
 ttgacatcga ggaagacagc ccattcctca gagctttgca gcgagcttc ccgcagtttg 120
 aggtagaagc caagcaggtc actgataatg accatgctaa tgccagagcg ttttcgcatc 180
 tggcttcaaa actgatcgaa acggagggtg acccatccga cacgatcctt gacattggaa 240
 gtgcgcccgc ccgcagaatg tattctaagc acaagtatca ttgtatctgt ccgatgagat 300
 gtgcggaaga tccggacaga ttgtataagt atgcaactaa gctgaagaaa aactgtaagg 360
 aaataactga taaggaattg gacaagaaaa tgaaggagct cgcgcgcgtc atgagcgacc 420
 ctgacctgga aactgagact atgtgcctcc acgacgacga gtcgtgtcgc tacgaagggc 480
 aagtgcctgt ttaccaggat gtatacgcgg ttgacggacc gacaagtctc taccaccaag 540
 ccaataaggg agttagagtc gcctactgga taggctttga caccaccct tttatgttta 600
 agaacttggc tggagcatat ccatcatact ctaccaactg ggccgacgaa accgtgttaa 660
 cggctcgtaa cataggccta tgcagctctg acgttatgga gcggtcacgt agagggatgt 720
 ccattcttag aaagaagtat ttgaaacct ccaacaatgt tctattctct gttggctcga 780
 ccatctacca cgagaagagg gacttactga ggagctggca cctgccgtct gtatttctact 840
 tacgtggcaa gcaaaattac acatgtcggg gtgagactat agttagttgc gacgggtacg 900
 tcgttaaaag aatagctatc agtccaggcc tgtatgggaa gccttcaggc tatgctgcta 960
 cgatgcaccg cgagggatcc ttgtgctgca aagtgacaga cacattgaac ggggagaggg 1020
 tctcttttcc cgtgtgcaag tatgtgccag ctacattgtg tgaccaaatg actggcatac 1080
 tggcaacaga tgtcagtgcg gacgacgcgc aaaaactgct ggttgggctc aaccagcgta 1140
 tagtcgtcaa cggtcgcacc cagagaaaca ccaataccat gaaaaattac cttttgcccg 1200

10

ES 2 702 318 T3

tagtggecca ggcatttgct aggtgggcaa aggaatataa ggaagatcaa gaagatgaaa 1260
ggccactagg actacgagat agacagttag tcatgggggtg ttgttgggct tttagaaggg 1320
acaagataac atctatttat aagcgcccgg ataccctaac catcatcaaa gtgaacagcg 1380
atttccactc attcgtgctg cccaggatag gcagtaacac attggagatc gggctgagaa 1440
caagaatcag gaaaatgta gaggagcaca aggagccgtc acctctcatt accgcccagg 1500
acgtacaaga agctaagtgc gcagccgatg aggctaagga ggtgcgtgaa gccgaggagt 1560
tgcgcgcagc tctaccacct ttggcagctg atgttgagga gccactctg gaagccgatg 1620
tagacttgat gttacaagag gctggggccg gctcagtgga gacacctcgt ggcttgataa 1680
aggttaccag ctacgatggc gaggacaaga tcggctctta cgtctgctt tctccgcagg 1740
ctgtactcaa gagtgaaaaa ttatcttga tccaccctct cgtgtaaaa gtcatagtga 1800
taacacactc tggccgaaaa gggcgttatg ccgtggaacc ataccatggt aaagtagtgg 1860
tgccagaggg acatgcaata cccgtccagg actttcaagc tctgagtga agtgccacca 1920
ttgtgtacaa cgaacgtgag ttcgtaaaaca ggtacctgca ccatattgcc acacatggag 1980
gagcgtgaa cactgatgaa gaatattaca aaactgtcaa gccagcgag caogacggcg 2040
aatacctgta cgacatcgac aggaaacagt gcgtcaagaa agaactagtc actgggctag 2100
ggctcacagg cgagctggtg gatcctccct tccatgaatt cgcctacgag agtctgagaa 2160
cacgaccagc cgctccttac caagtaccaa ccataggggt gtatggcgtg ccaggatcag 2220
gcaagtctgg catcattaaa agcgcagtca ccaaaaaaga tctagtgggt agcgccaaga 2280
aagaaaactg tgcagaaatt ataagggacg tcaagaaaat gaaagggctg gacgtcaatg 2340
ccagaactgt ggactcagtg ctcttgaatg gatgcaaaca ccccgtagag accctgtata 2400
ttgacgaagc ttttgcttgt catgcaggta ctctcagagc gctcatagcc attataagac 2460
ctaaaaaggc agtgcctctgc ggggatccca aacagtgcgg ttttttaac atgatgtgcc 2520
tgaaagtgca ttttaaccac gagatttgca cacaagtctt ccacaaaagc atctctcgcc 2580
gttgcaactaa atctgtgact tcggtcgtct caaccttgtt ttacgacaaa aaaatgagaa 2640
cgacgaatcc gaaagagact aagattgtga ttgacactac cggcagtacc aaacctaagc 2700
aggacgatct cattctcact tgtttcagag ggtgggtgaa gcagttgcaa atagattaca 2760
aaggcaacga aataatgacg gcagctgcct ctcaagggct gaccctaaa ggtgtgtatg 2820
ccgttcggta caaggtgaat gaaaatcctc tgtacgcacc cacctcagaa catgtgaacg 2880
tctactgac ccgcacggag gaccgcatcg tgtggaaaac actagccggc gaccatgga 2940
taaaaacact gactgccaag taccctggga atttcactgc cacgatagag gagtggcaag 3000
cagagcatga tgccatcatg aggcacatct tggagagacc ggaccctacc gacgtcttcc 3060
agaataaggc aaacgtgtgt tgggccaagg ctttagtgcc ggtgctgaag accgctggca 3120

ES 2 702 318 T3

tagacatgac cactgaacaa tggaaactg tggattatth tgaaacggac aaagctcact 3180
cagcagagat agtattgaac caactatgog tgaagttctt tggactcgat ctggactcog 3240
gtctatthtc tgcaccact gttccgttat ccattaggaa taatcactgg gataactccc 3300
cgtcgcctaa catgtacogg ctgaataaag aagtggctcg tcagctctct cgcaggtacc 3360
cacaactgcc tcgggcagtt gccactggaa gagtctatga catgaacact ggtacactgc 3420
gcaattatga tccgcgcata aacctagtac ctgtaaacag aagactgcct catgctttag 3480
tcctccacca taatgaacac ccacagagtg actthttcttc attcgtcagc aaattgaagg 3540
gcagaactgt cctggtggtc ggggaaaagt tgtccgtccc aggcaaatg gttgactggt 3600
tgtcagaccg gcctgaggct accttcagag ctoggctgga tttaggcatc ccaggtgatg 3660
tgcccaaata tgacataata thtghtaatg tgaggacccc atataaatac catcactatc 3720
agcagtgtga agacctgcc attaagctta gcatgttgac caagaaagt tgtctgcatc 3780
tgaatcccgg cggaaactgt gtcagcatag gttatggtha cgtgacagg gccagcgaaa 3840
gcatcattgg tgctatagcg cggcagttca agthttcccg ggtatgcaaa ccgaaatcct 3900
cacttgaaga gacggaagtt ctgthttgat tcattgggta cgatcgcaag gcccgtagc 3960
acaatcctta caagctthca tcaacctga ccaacattta tacaggttc agactccaog 4020
aagccggatg tgcacctca tatcatgtgg tgcgagggga tattgccacg gccaccgaag 4080
gagtgattat aaatgctgct aacagcaag gacaacctgg cggaggggtg tgcggagcgc 4140
tgtataagaa attcccggaa agcttcgatt tacagccgat cgaagtagga aaagcgcgac 4200
tggtcaaagg tgcagctaaa catatcattc atgccgtagg accaaaacttc aacaaagtht 4260
cggaggttga aggtgacaaa cagttggcag aggcttatga gtccatcgct aagattgtca 4320
acgataacaa ttacaagtca gtagcgattc cactgthtgc caccggcatc thttccggga 4380
acaaagatcg actaaccaa tcattgaacc atthgtgac agctthtagac accactgatg 4440
cagatgtagc catatactgc agggacaaga aatgggaaat gactctcaag gaagcagtgg 4500
ctaggagaga agcagtggag gagatatgca tatccgacga ctcttcagtg acagaacctg 4560
atgcagagct ggtgaggggt catccgaaga gthctthggc tggaaaggaag ggctacagca 4620
caagcgatgg caaaactthc tcatathttg aagggaccaa gthtcaccag gcggccaagg 4680
atatagcaga aattaatgcc atgtggcccg ttgcaacgga ggccaatgag caggtatgca 4740
tgtatathct cggagaaagc atgagcagta ttaggtcgaa atgccccgtc gaagagtcgg 4800
aagcctccac accacctagc acgctgcctt gctthgtgcat ccatgccatg actccagaaa 4860
gagtacagcg cctaaaagcc tcacgtccag aacaaattac tgtgtgctca tcctthccat 4920
tgccgaagta tagaatcact ggtgtgcaga agatccaatg ctcccagcct atathgtct 4980
caccgaaagt gcctgcgtat atthcatcaa ggaagtatct cgtggaaaca ccaccggtag 5040
acgagactcc ggagccatcg gcagagaacc aatccacaga ggggacacct gaacaaccac 5100

ES 2 702 318 T3

cacttataac cgaggatgag accaggacta gaacgcctga gccgatcatc atcgaagagg 5160
 aagaagagga tagcataagt ttgctgtcag atggcccagac ccaccagggtg ctgcaagtccg 5220
 aggcagacat tcacggggccg ccctctgtat ctagctcatc ctgggtccatt cctcatgcat 5280
 ccgactttga tgtggacagt ttatccatac ttgacaccct ggagggagct agcgtgacca 5340
 gcggggcaac gtcagccgag actaactctt acttcgcaaa gagtatggag tttctggcgc 5400
 gaccgggtgcc tgcgcctcga acagtattca ggaaccctcc acatcccgtc ccgcgcaaaa 5460
 gaacaccgtc acttgcaccc agcagggcct gctcgagaac cagcctagtt tccaccccgc 5520
 caggcgtgaa taggggtgatc actagagagg agctcgaggc gcttaccocg tcacgcactc 5580
 ctagcaggtc ggtctcgaga accagcctgg tctccaaccc gccaggcgta aatagggtga 5640
 ttacaagaga ggagtttgag gcgttcgtag cacaacaaca atgacggttt gatgcgggtg 5700
 catacatctt ttcctccgac accggtcaag ggcatttaca acaaaaatca gtaaggcaaa 5760
 cgggtcctatc cgaagtgggtg ttggagagga ccgaattgga gatttcgtat gccccgcgcc 5820
 tcgaccaaga aaaagaagaa ttactacgca agaaattaca gttaaatccc acacctgcta 5880
 acagaagcag ataccagtc ccaggaaggtg agaacatgaa agccataaca gctagacgta 5940
 ttctgcaagg cctagggcat tatttgaagg cagaaggaaa agtggagtgc taccgaaccc 6000
 tgcacccctgt tcctttgtat tcatctagt tgaaccgtgc cttttcaagc cccaaggtcg 6060
 cagtggaagc ctgtaacgcc atggtgaaag agaactttcc gactgtggct tcttactgta 6120
 ttattccaga gtacgatgcc tatttgaca tggttgacgg agcttcatgc tgetttagaca 6180
 ctgccagttt ttgccctgca aagctcgcga gctttccaaa gaaacactcc tatttggaaac 6240
 ccacaatacg atcggcagtg ccttcagcga tccagaacac gctccagaac gtccctggcag 6300
 ctgccacaaa aagaaattgc aatgtcacgc aaatgagaga attgcccgta ttggattcgg 6360
 cggcctttaa tgtggaatgc ttcaagaaat atgcgtgtaa taatgaatat tgggaaacgt 6420
 ttaaagaaaa ccccatcagg ctactgaag aaaacgtggt aaattacatt accaaattaa 6480
 aaggacaaa agctgctgct ctttttgca agacacataa tttgaatatg ttgcaggaca 6540
 taccaatgga caggtttgta atggacttaa agagagacgt gaaagtgact ccaggaacaa 6600
 aacatactga agaacggccc aaggtacagg tgatccaggc tgccgatccg ctagcaacag 6660
 cgtatctgtg cggaatccac cgagagctgg ttaggagatt aaatgcggtc ctgcttccga 6720
 acattcatac actgtttgat atgtcggctg aagactttga cgctattata gccagcact 6780
 tccagcctgg ggattgtggt ctggaaactg acatcgcgtc gtttgataaa agtgaggacg 6840
 acgccatggc tctgaccgag ttaatgattc tggaagactt aggtgtggac gcagagctgt 6900
 tgacgctgat tgaggcggct ttcggcgaaa tttcatcaat acatttgccc actaaaacta 6960
 aatttaaatt cggagccatg atgaaatctg gaatgttcct cacactgttt gtgaacacag 7020

ES 2 702 318 T3

tcattaacat	tgtaatcgca	agcagagtgt	tgagagaacg	gctaaccgga	tcaccatgtg	7080
cagcattcat	tgagatgac	aatatcgtga	aaggagtcaa	atcggacaaa	ttaatggcag	7140
acaggtgcgc	cacctggttg	aatatggaag	tcaagattat	agatgctgtg	gtgggcgaga	7200
aagcgcctta	tttctgtgga	gggtttat	tgtgtgactc	cgtgaccggc	acagcgtgcc	7260
gtgtggcaga	ccccctaaaa	aggctgttta	agcttgccaa	acctctggca	gcagacgatg	7320
aacatgatga	tgacaggaga	agggcattgc	atgaagagtc	aacacgctgg	aaccgagtgg	7380
gtattctttc	agagctgtgc	aaggcagtag	aatcaaggta	tgaaaccgta	ggaacttcca	7440
tcatagtatt	ggccatgact	actctagcta	gcagtgttaa	atcattcagc	tacctgagag	7500
gggcccctat	aactctctac	ggctaacctg	aatggactac	gacatagtct	agtcgagtct	7560
agtcgacgcc	accatgttcg	ccctggtgct	ggccgtggtc	atcctgcctc	tgtggaccac	7620
cgccaacaag	agctacgtga	ccccacacc	cgccaccaga	tccatcggac	acatgagcgc	7680
cctgctgaga	gagtacagcg	accggaacat	gagcctgaag	ctggaagcct	tctaccccac	7740
cggcttcgac	gaggaactga	tcaagagcct	gcaactggggc	aacgaccgga	agcacgtggt	7800
cctcgtgatc	gtgaaagtga	accccaccac	ccacgagggc	gacgtcggcc	tggtcatctt	7860
ccccaaagtac	ctgctgagcc	cctaccactt	caaggccgag	cacagagccc	ccttccctgc	7920
tggccgcttt	ggctttctga	gccaccctgt	gaccccogac	gtgtcattct	tcgacagcag	7980
cttcgcccc	tacctgacca	cacagcacct	ggtggccttc	accaccttcc	ccccaatcc	8040
tctcgtgtgg	cacctggaaa	gagccgagac	agccgccacc	gccgaaagac	cttttggcgt	8100
gtccctgctg	cccgccagac	ctaccgtgcc	caagaacacc	atcctggaac	acaaggcca	8160
cttcgccacc	tgggatgccc	tggccagaca	caccttcttt	agcggcgagg	ccatcatcac	8220
caacagcacc	ctgagaatcc	acgtgccccc	gttcggcagc	gtgtggccca	tcagatactg	8280
ggccacaggc	agcgtgctgc	tgaccagcga	tagcggcaga	gtggaagtga	acatcggcgt	8340
gggcttcatg	agcagcctga	tcagcctgag	cagcggcctg	cccatcgagc	tgattgtggt	8400
gccccacacc	gtgaagctga	acgcccgtgac	cagcgcacacc	acctggttcc	agctgaacct	8460
ccctggccct	gatcctggcc	ctagttacag	agtgtacctg	ctgggcagag	gcctggacat	8520
gaacttcagc	aagcacgcca	ccgtggacat	ctgcgcctac	cctgaggaaa	gcctggacta	8580
cagataccac	ctgagcatgg	cccacaccga	ggccctgaga	atgaccacca	aggccgacca	8640
gcacgacatc	aacgaggaaa	gctactacca	cattgccgcc	agaatcgcca	ccagcatctt	8700
cgccctgagc	gagatgggcc	ggaccaccga	gtactttctg	ctggacgaga	tcgtggacgt	8760
gcagtaccag	ctgaagttcc	tgaactacat	cctgatgcgg	atcggcgctg	gcgccacct	8820
taataccatc	agcggcacca	gcgacctgat	cttcgccgat	cctagccagc	tgcacgacga	8880
gctgagcctg	ctgttcggcc	aggtcaaacc	cgccaacgtg	gactacttca	tcagctacga	8940
cgaggccccg	gaccagctga	aaacagccta	cgccctgtcc	agaggccagg	atcatgtgaa	9000

ES 2 702 318 T3

cgccctgtcc ctggccaggg gcgtgatcat gagcatctac aagggcctgc tggtaagca 9060
 gaacctgaac gccaccgagc ggcaggccct gttcttcgcc agcatgatcc tgctgaactt 9120
 cagagagggc ctggaaaaca gcagccgggt gctggatggc agaaccaccc tgctgctgat 9180
 gaccagcatg tgcacagccg cccatgccac acaggccgcc ctgaatatcc aggaaggcct 9240
 ggcttacctg aaccccagca agcacatggt caccatcccc aacgtgtaca gccctgcat 9300
 gggcagcctg agaaccgacc tgaccgaaga gatccacgtg atgaacctgc tgtccgccat 9360
 ccccaccaga ccggactga atgaggtgct gcacaccag ctggacgagt ccgagatctt 9420
 cgacgcggcc ttcaagacca tgatgatctt taccacctgg accgccaagg acctgcacat 9480
 cctgcacaca cacgtgcccg aggtgttcac atgccaagat gccgccgctc ggaacggcga 9540
 gtatgtgctg attctgcctg ccgtgcaggg ccacagctac gtgatcacc ccgacaagcc 9600
 ccagcggggc ctggtgtata gcctggctga cgtggacgtg tacaaccca tcagcgtggt 9660
 gtacctgagc aaggatacct gcgtgtccga gcacggcgtg atcgaaacag tggccctgcc 9720
 ccaccccgac aacctgaaag agtgccctgta ctgcggctcc gtgttcctgc ggtatctgac 9780
 caccggcgcc atcatggaca tcatcatcat cgacagcaag gacaccgaga gacagctggc 9840
 cgccatggc aacagcacca tccccctt caaccccgac atgcacggcg acgatagcaa 9900
 ggccgtgctg ctgttcccca acggcacctg ggtcacactg ctgggcttcg agcggagaca 9960
 ggccatcaga atgagcggcc agtacctggg cgcctctctg ggtggtgcct ttctggccgt 10020
 cgtgggcttt ggcatcatcg gctggatgct gtgcggcaac agcagactgc gcgagtacaa 10080
 caagatcccc ctgacctaat ctgacgtcg cgaccaccca ggatccgcct ataactctct 10140
 acggctaacc tgaatggact acgacatagt ctagtgcagc ccaccatggc cagccacaag 10200
 tggctgctgc agatgatcgt gttcctgaaa accatcacia tgcctactg cctgcatctg 10260
 caggacgaca cccctctggt cttcggcgcc aagcctctga gcgacgtgtc cctgatcatc 10320
 accgagcctt gcgtgtccag cgtgtacgag gcctgggatt atgccgcccc tccctgtcc 10380
 aatctgagcg aagccctgag cggcatcgtg gtcaagacca agtgccccgt gcccgaaagt 10440
 atcctgtggt tcaaggacaa gcagatggcc tactggacca acccttacgt gacctgaag 10500
 ggctgaccc agagcgtggg cgaggaacac aagagcggcg acatcagaga tgccctgctg 10560
 gatgccctgt ccggtgtctg ggtggacagc acaccctcca gcaccaacat ccccgagaac 10620
 ggctgtgtgt ggggagccga ccggctgttc cagagagtgt gtcagtaatc tagacgcggc 10680
 cgcatacagc agcaattggc aagctgctta catagaactc gcggcgattg gcatgccgcc 10740
 ttaaaatatt tattttattt ttcttttctt ttccgaatcg gattttggtt ttaatattc 10800
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaagggtc ggcatggcat ctccacctcc 10860
 tcgcggtccg acctgggcat ccgaaggagg acgcacgtcc actcggatgg ctaagggaga 10920

ES 2 702 318 T3

gccacgttta aaccagctcc aattcgccct atagtgagtc gtattacgcg cgctcactgg 10980
ccgtcgtttt acaacgtcgt gactgggaaa accctggcgt taccacaactt aatcgccttg 11040
cagcacatcc ccctttcgcc agctggcgta atagcgaaga ggcccgcacc gatcgccttt 11100
cccaacagtt gcgcagcctg aatggcgaat gggacgcgcc ctgtagcggc gcattaagcg 11160
cggcgggtgt ggtggttacg cgcagcgtga ccgctacact tgccagcgcc ctagcgcocg 11220
ctcctttogc tttcttcctt tcctttctcg ccaogttcgc cggctttccc cgtcaagctc 11280
taaactcgggg gctcccttta gggttccgat ttagtgcttt acggcacctc gacccccaaa 11340
aacttgatta ggtgatggt tcacgtagtg ggcacatgcc ctgatagaag gtttttcgcc 11400
ctttgacggt ggagtcacag ttctttaata gtggactcct gttccaaact ggaacaacac 11460
tcaaccctat ctcggtctat tcttttgatt tataagggat tttgocgatt tcggcctatt 11520
ggttaaaaaa tgagctgatt taacaaaaat ttaocgcgaa ttttaacaaa atattaacgc 11580
ttacaattta ggtggcactt ttccgggaaa tgtgcgcgga acccctattt gtttattttt 11640
ctaaatacat tcaaatatgt atccgctcat gagacaataa ccctgataaa tgcttcaata 11700
atattgaaaa aggaagagta tgagtattca acatttcctg tgcgccctta ttcccttttt 11760
tgccgcattt tgccctcctg tttttgctca cccagaaaac ctggtgaaag taaaagatgc 11820
tgaagatcag ttgggtgcac gagtgggtta catcgaactg gatctcaaca gcggtaagat 11880
ccttgagagt tttcgccccg aagaacgttt tccaatgatg agcactttta aagttctget 11940
atgtggcgcg gtattatccc gtattgacgc cgggcaagag caactcggtc gccgcataca 12000
ctattctcag aatgacttggt ttgagtactc accagtcaca gaaaagcadc ttacggatgg 12060
catgacagta agagaattat gcagtgctgc cataaccatg agtgataaca ctgcggccaa 12120
cttacttctg acaacgatcg gaggaccgaa ggagctaacc gcttttttgc acaacatggg 12180
ggatcatgta actcgccttg atcgttggga accggagctg aatgaagcca taccaaacga 12240
cgagcgtgac accacgatgc ctgtagcaat ggcaacaacg ttgcgcaaac tattaactgg 12300
cgaactactt actctagctt cccggcaaca attaatagac tggatggagg cggataaaagt 12360
tgcaggacca cttctgcgct cggcccttcc ggctggctgg tttattgctg ataaatctgg 12420
agccggtgag cgtgggtctc gcggtatcat tgcagcactg gggccagatg gtaagccctc 12480
ccgtatogta gttatctaca cgacggggag tcaggcaact atggatgaac gaaatagaca 12540
gatcgtgag ataggtgcct cactgattaa gcattggtaa ctgtcagacc aagtttactc 12600
atatatactt tagattgatt taaaacttca tttttaattt aaaaggatct aggtgaagat 12660
cctttttgat aatctcatga ccaaaatccc ttaacgtgag ttttcgcttc actgagcgtc 12720
agaccccgta gaaaagatca aaggatcttc ttgagatcct ttttttctgc gcgtaatctg 12780
ctgcttgcaa acaaaaaaac caccgctacc agcggtggtt tgtttgccgg atcaagagct 12840
accaactctt tttccgaagg taactggctt cagcagagcg cagataccaa atactgttct 12900

ES 2 702 318 T3

tctagtgtag ccgtagttag gccaccactt caagaactct gtagcaccgc ctacatacct 12960
 cgctctgcta atcctgttac cagtggctgc tgccagtggc gataagtcgt gtcttacogg 13020
 gttggactca agacgatagt taccggataa ggcgcagcgg tcgggctgaa cgggggggttc 13080
 gtgcacacag ccagccttgg agcgaacgac ctacaccgaa ctgagatacc tacagcgtga 13140
 gctatgagaa agcgcacacgc ttcccgaagg gagaaaggcg gacaggtatc cggtaagcgg 13200
 cagggctcga acaggagagc gcacgagggg gcttccaggg ggaaacgcct ggtatcttta 13260
 tagtcctgtc gggtttcgcc acctctgact tgagcgtcga tttttgtgat gctcgtcagg 13320
 ggggcggagc ctatggaaaa acgccagcaa cgcggccttt ttacggttcc tggccttttg 13380
 ctggcctttt gctcacatgt tctttcctgc gttatcccct gattctgtgg ataaccgtat 13440
 taccgccttt gagtgagctg ataccgctcg ccgcagccga acgaccgagc gcagcagctc 13500
 agtgagcagc gaagcgggag agcgcaccaat acgcaaaccg cctctccccg cgcgttgccc 13560
 gattcattaa tgcagctggc acgacaggtt tcccgaactg aaagcgggca gtgagcgcga 13620
 cgcaattaat gtgagttagc tcaactcatta ggcaccccag gctttacact ttatgctccc 13680
 ggctcgtatg ttgtgtggaa ttgtgagcgg ataacaattt cacacaggaa acagctatga 13740
 ccatgattac gccaaagcgc caattaacct tcaactaaag gaacaaaagc tgggtaccgg 13800
 gccacgcgt aatacgactc actatag 13827

<210> 25

<211> 12604

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Fuente

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

<400> 25

ataggcggcg catgagagaa gccagacca attacctacc caaaatggag aaagttcacg 60
 ttgacatcga ggaagacagc ccattcctca gagctttgca gcggagcttc ccgcagtttg 120
 aggtagaagc caagcaggtc actgataatg accatgctaa tgccagagcg ttttcgcatac 180
 tggettcaaa actgatcgaa acggaggtgg acccatccga cacgatcctt gacattggaa 240
 gtgcgcccgc ccgcagaatg tattctaagc acaagtatca ttgtatctgt ccgatgagat 300
 gtgcggaaga tccggacaga ttgtataagt atgcaactaa gctgaagaaa aactgtaagg 360
 aaataactga taaggaattg gacaagaaaa tgaaggagct cgcgcgcgtc atgagcagcc 420
 ctgacctgga aactgagact atgtgcctcc acgacgacga gtcgtgtcgc tacgaagggc 480
 aagtcgctgt ttaccaggat gtatacgcgg ttgacggacc gacaagtctc tatcaccaag 540
 ccaataaggg agtttagatc gcctactgga taggctttga caccaccctt tttatgttta 600

10

ES 2 702 318 T3

agaacttggc tggagcatat ccatcatact ctaccaactg ggccgacgaa accgtgttaa 660
 cggctcgtaa cataggccta tgcagctctg acgttatgga gcggtcacgt agagggatgt 720
 ccattcttag aaagaagtat ttgaaacat ccaacaatgt tctattctct gttggctcga 780
 ccatctacca cgagaagagg gacttactga ggagctggca cctgccgtct gtatttcaact 840
 tacgtggcaa gcaaaattac acatgtcggg gtgagactat agttagttgc gacgggtacg 900
 tcgttaaaag aatagctatc agtccaggcc tgtatgggaa gccttcaggc tatgctgcta 960
 cgatgcaccg cgagggattc ttgtgctgca aagtacaga cacattgaac ggggagaggg 1020
 tctcttttcc cgtgtgcacg tatgtgccag ctacattgtg tgaccaaagc actggcatac 1080
 tggcaacaga tgtcagtgcg gacgacgcgc aaaaactgct ggttgggctc aaccagcgta 1140
 tagtcgtcaa cggtcgcacc cagagaaaca ccaataccat gaaaaattac cttttgcccg 1200
 tagtggccca ggcatttgct aggtgggcaa aggaatataa ggaagatcaa gaagatgaaa 1260
 ggccactagg actacgagat agacagttag tcatgggggtg ttggtgggct tttagaaggc 1320
 acaagataac atctatztat aagcgcccg atacccaaac catcatcaaa gtgaacagcg 1380
 atttccactc attcgtgctg cccaggatag gcagtaacac attggagatc gggctgagaa 1440
 caagaatcag gaaaatgtta gaggagcaca aggagccgct acctctcatt accgccgagg 1500
 acgtacaaga agctaagtgc gcagccgatg aggctaagga ggtgcgtgaa gccgaggagt 1560
 tgcgcgcagc tetaccacct ttggcagctg atgttgagga gcccaactctg gaagccgatg 1620
 tagacttgat gttacaagag gctggggccg gctcagtgga gacacctcgt ggcttgataa 1680
 aggttaccag ctacgatggc gaggacaaga tcggctctta cgctgtgctt tctccgagg 1740
 ctgtactcaa gagtgaaaaa ttatcttgca tccaccctct cgctgaacaa gtcatagtga 1800
 taacacactc tggccgaaaa gggcgttatg ccgtggaacc ataccatggt aaagtagtgg 1860
 tgccagaggg acatgcaata cccgtccagg actttcaagc tctgagtgaa agtgccacca 1920
 ttgtgtacaa cgaacgtgag ttcgtaaaca ggtacctgca ccatattgcc acacatggag 1980
 gagcgtgaa cactgatgaa gaatattaca aaactgtcaa gccagcgag cacgacggcg 2040
 aatacctgta cgacatcgac aggaaacagt gcgtcaagaa agaactagtc actgggctag 2100
 ggctcacagg cgagctgggt gatcctccct tccatgaatt cgcctacgag agtctgagaa 2160
 cagcaccagc cgctccttac caagtaccaa ccataggggt gtatggcgtg ccaggatcag 2220
 gcaagtctgg catcattaa agcgcagtca ccaaaaaaga tctagtgggt agcgccaaga 2280
 aagaaaactg tgcagaaatt ataagggacg tcaagaaat gaaagggctg gacgtcaatg 2340
 ccagaactgt ggactcagtg ctcttgaatg gatgcaaaca ccccgtagag accctgtata 2400
 ttgacgaagc ttttgcttgt catgcaggta ctctcagagc gctcatagcc attataagac 2460
 ctaaaaaggc agtgctctgc ggggatccca aacagtgcgg ttttttaac atgatgtgcc 2520
 tgaaagtgca ttttaaccac gagatttgca cacaagtott ccacaaaagc atctctcgcc 2580

ES 2 702 318 T3

gttgcactaa atctgtgact tcggtcgtct caaccttggt ttacgacaaa aaaatgagaa 2640
 cgacgaatcc gaaagagact aagattgtga ttgacactac cggcagtacc aaacctaagc 2700
 aggacgatct cattctcact tgtttcagag ggtgggtgaa gcagttgcaa atagattaca 2760
 aaggcaacga aataatgacg gcagctgcct ctcaagggct gacccgtaaa ggtgtgtatg 2820
 ccgttcggta caaggtgaat gaaaatcctc tgtacgcacc cacctcagaa catgtgaacg 2880
 tcctactgac ccgcacggag gaccgcatcg tgtggaaaac actagccggc gaccatgga 2940
 taaaaacact gactgccaaag taccctggga atttctactgc cacgatagag gagtggcaag 3000
 cagagcatga tgccatcatg aggcacatct tggagagacc ggaccctacc gacgtcttec 3060
 agaataaggc aaacgtgtgt tgggccaagg ctttagtgcc ggtgctgaag accgctggca 3120
 tagacatgac cactgaacaa tggaaactg tggattattt tgaacggac aaagctcact 3180
 cagcagagat agtattgaac caactatgcg tgaggttctt tggactcgat ctggactccg 3240
 gtctattttc tgcacccact gttccgttat ccattaggaa taactactgg gataactccc 3300
 cgtcgcctaa catgtacggg ctgaataaag aagtggctcc tcagctctct cgcaggtacc 3360
 cacaactgcc tcgggcagtt gccactggaa gagtctatga catgaacact ggtacactgc 3420
 gcaattatga tccgcgcata aacctagtac ctgtaaacag aagactgcct catgctttag 3480
 tcctccacca taatgaacac ccacagagtg acttttcttc attcgtcagc aaattgaagg 3540
 gcagaactgt cctgggtggtc ggggaaaagt tgtccgtccc aggcaaatg gttgactggt 3600
 tgtcagaccg gcctgaggct acctcagag ctgggctgga tttaggcatc ccaggtgatg 3660
 tgcccaaata tgacataata tttgttaatg tgaggacccc atataaatac catcactatc 3720
 agcagtgatga agaccatgcc attaagctta gcatgttgac caagaaagct tgtctgcac 3780
 tgaatcccgg cggaacctgt gtcagcatag gttatggtta cgctgacagg gccagcgaaa 3840
 gcatcattgg tgctatagcg cggcagttca agttttcccg ggtatgcaaa ccgaaatcct 3900
 cacttgaaga gacggaagtt ctgtttgtat tcattgggta cgatcgcaag gcccgctacgc 3960
 acaatcctta caagctttca tcaacctga ccaacattta tacaggttcc agactccaag 4020
 aagccggatg tgcaccctca tatcatgtgg tgcgagggga tattgccacg gccaccgaag 4080
 gagtgattat aatgctgct aacagcaaag gacaacctgg cggaggggtg tgcggagcgc 4140
 tgtataagaa attcccggaa agcttcgatt tacagccgat cgaagtagga aaagcgcgac 4200
 tggtaaaagg tgcagctaaa catatcattc atgcccgtagg accaaacttc aacaaagttt 4260
 cggaggttga aggtgacaaa cagttggcag aggcttatga gtccatcgct aagattgtca 4320
 acgataacaa ttacaagtca gtagcgatc cactgttgtc caccggcatc ttttccggga 4380
 acaaagatcg actaacccaa tcattgaacc atttgctgac agctttagac accactgatg 4440
 cagatgtagc catatactgc agggacaaga aatgggaaat gactctcaag gaagcagtg 4500

ES 2 702 318 T3

ctaggagaga agcagtggag gagatatgca tatccgacga ctcttcagtg acagaacctg 4560
atgcagagct ggtgagggg catccgaaga gttctttggc tggaaggaag ggctacagca 4620
caagcgatgg caaaactttc tcatatttgg aagggaccaa gtttcaccag gcggccaagg 4680
atatagcaga aattaatgcc atgtggcccg ttgcaacgga ggccaatgag caggtatgca 4740
tgtatatcct cggagaaagc atgagcagta ttaggtcgaa atgccccgtc gaagagtggg 4800
aagcctccac accacctagc acgctgcctt gcttgtgcat ccatgccatg actccagaaa 4860
gagtacagcg cctaaaagcc tcacgtccag aacaaattac tgtgtgctca tcctttccat 4920
tgccgaagta tagaatcact ggtgtgcaga agatccaatg ctcccagcct atattgttct 4980
caccgaaagt gcctgcgtat attcatccaa ggaagtatct cgtggaaaca ccaccggtag 5040
acgagactcc ggagccatcg gcagagaacc aatccacaga ggggacacct gaacaaccac 5100
cacttataac cgaggatgag accaggacta gaacgcctga gccgatcctc atcgaagagg 5160
aagaagagga tagcataagt ttgctgtcag atggcccgcac ccaccaggtg ctgcaagtgc 5220
aggcagacat tcacgggccc ccctctgtat ctagctcctc ctggtccatt cctcatgcat 5280
ccgactttga tgtggacagt ttatccatac ttgacacctt ggagggagct agcgtgacca 5340
gcggggcaac gtcagccgag actaactctt acttcgcaaa gagtatggag tttctggcgc 5400
gaccggtgcc tgcgcctcga acagtattca ggaaccctcc acatcccgct ccgcgcacaa 5460
gaacacogtc acttgacccc agcagggcct gctcgagaac cagcctagtt tccaccccgc 5520
cagggcgtgaa tagggtgatc actagagagv agctcgagvc gcttaccvcg tcavcgactc 5580
ctagcaggtc ggtctcgaga accagcctgg tctccaacct gccagvcgta aatagvcgtg 5640
ttacaagaga ggagtttgag gcgttcgtag cacaacaaca atgacvcgttt gatgcvcggtg 5700
catacatctt ttctccgac accvcgtcaag gvcatttaca acaaaaatca gtaagvccaa 5760
vcggtvcctac cgaagvcgtg ttggagagga ccgaattgga gatttcgta t gccccvcgvc 5820
tcgaccaaga aaaagaagaa ttactacgca agaaattaca gttaaatccc acacctgcta 5880
acagaagcag ataccagtc aggaagvcgtg agaacatgaa agccataaca gctagacgta 5940
ttctgcaagg cctagvcgat tatttgaagvc cagaagvcgaa agtvcgagvc taccgaaacct 6000
tgcctcctgt tcctttgtat tcatctagtv tgaacctvc cttttcaagvc cccaagvcctg 6060
cagvcggaagvc ctgtaacvc atgvtgaaag agaactttcc gactvcgvc tcttactgta 6120
ttattccaga gtacgatgcc tatttggaca tgvttgacvc agcttcatvc tvccttagaca 6180
ctgccagttt ttgcctgca aagctvcgca gctttccaaa gaaacactcc tatttggaac 6240
ccacaatacv atcvcgagvc cttcagvc tccagaaac gctccagaa gtcctgvcag 6300
ctgccacaaa aagaaatvc aatgvcacvc aaatgagaga attgccccgta tvcgattvcg 6360
vcgcctttaa tvtggaaatvc ttcaagaaat atvcgvtgtaa taatgaaat tvcgaaacgt 6420
ttaagaaaa ccccatcagvc cttactgaa aaaacvcgvt aaattacatt accaaattaa 6480

ES 2 702 318 T3

aaggaccaa agctgctgct ctttttgcca agacacataa tttgaatatg ttgcaggaca 6540
taccaatgga caggtttgta atggacttaa agagagacgt gaaagtgact ccaggaacaa 6600
aacatactga agaacggccc aaggtacagg tgatccagge tgccgatccg ctagcaacag 6660
cgtatctgtg cggaatccac cgagagctgg ttaggagatt aaatgcggtc ctgcttccga 6720
acattcatac actgtttgat atgtcggctg aagactttga cgctattata gccgagcact 6780
tccagcctgg ggatttgtgt ctggaaactg acatcgcgtc gtttgataaa agtgaggacg 6840
acgccatggc totgaccggg ttaatgattc tggaagactt aggtgtggac gcagagctgt 6900
tgacgctgat tgaggcggct ttcggcgaaa tttcatcaat acatttgccc actaaaacta 6960
aatttaaatt cggagccatg atgaaatctg gaatgttcc t cactgttt gtgaacacag 7020
tcattaacat tgtaatcgca agcagagtgt tgagagaacg gctaaccgga tcaccatgtg 7080
cagcattcat tggagatgac aatatcgtga aaggagtcaa atcggacaaa ttaatggcag 7140
acaggtgoc cacttggttg aatatggaag tcaagattat agatgctgtg gtgggcgaga 7200
aagcgcctta tttctgtgga gggtttatt tgtgtgactc cgtgaccggc acagcgtgcc 7260
gtgtggcaga cccoctaaaa aggctgttta agcttgcaaa acctctggca gcagacgatg 7320
aacatgatga tgacaggaga agggcattgc atgaagagtc aacacgctgg aaccgagtgg 7380
gtattctttc agagctgtgc aaggcagtag aatcaaggta tgaaaccgta ggaactcca 7440
tcatagttat ggccatgact actctagcta gcagtgttaa atcattcagc tacctgagag 7500
gggcccctat aactctctac ggctaaccctg aatggactac gacatagtct agtcgagtct 7560
agtcgacgcc accatgggca ccgtgaacaa gcctgtcgtg ggcgtgctga tgggcttcgg 7620
catcatcacc ggcaccctga gaatcaccaa ccctgtgcgg gccagcgtgc tgagatacga 7680
cgacttccac atcgacgagg acaagctgga caccaacagc gtgtacgagc cctactacca 7740
cagcgaccac gccgagagca gctgggtcaa cagaggcgag agcagccgga aggcctacga 7800
ccacaacagc ccctacatct ggccccgaa cgactacgac ggcttctctg aaaacgccc 7860
cgagcaccac ggcgtgtaca atcagggcag aggcacgac agcggcgaga gactgatgca 7920
gcccacacag atgagcggcc aggaagatct gggcgacgac acaggcattc acgtgatecc 7980
caccctgaac ggcgacgacc ggcacaagat cgtgaacgtg gaccagcggc agtacggcga 8040
cgtgttcaag ggcgacctga accctaagcc ccagggccag agactgatcg aggtgtccgt 8100
ggaagagaac cacccttca ccctgagagc cccatccag agaatctacg gcgtgcggt 8160
taccgagact tggagcttcc tgcccagcct gacctgtaca ggcgacgccg ctctgcat 8220
ccagcacatc tgctgaagc acaccacctg tttccaggac gtggtggtgg acgtggactg 8280
cgccgagaac accaaagagg accagctggc cgagatcagc taccggttcc agggcaagaa 8340
agaggccgac cagccctgga tcgtggtcaa taccagcacc ctgttcgacg agctggaact 8400

ES 2 702 318 T3

ggaccccccc gagattgaac ccggcgtgct gaaggtgctg cggaccgaga agcagtacct 8460
 gggcgtgtac atctggaaca tgcggggctc cgacggcacc tctacctacg ccacctctct 8520
 ggtcacatgg aagggcgacg agaaaacccg gaaccctacc cctgccgtga cccctcagcc 8580
 tagaggcgcc gagttccata tgtggaatta ccactcccac gtgttcagcg tgggcgacac 8640
 cttcagcctg gccatgcatc tgcagtacaa gatccacgag gcccccttog acctgctgct 8700
 ggaatggctg tacgtgcca tcgaccctac ctgccagccc atgcggctgt acagcacctg 8760
 tctgtaccac cccaacgccc ctcaagtgcct gagccacatg aacagcggct gcaccttcac 8820
 cagccctcac ctggctcaga ggggtggccag caccgtgtac cagaattgcg agcacgccga 8880
 caactacacc gcctactgcc tgggcatcag ccacatggaa ccagcttcg gcctgatcct 8940
 gcacgatggc ggcaccaccc tgaagtctgt ggacacaccc gagagcctga ggggctgtga 9000
 cgtgtctgtg gtgtacttca acggccacgt ggaagccgtg gcctacaccg tgggtgtccac 9060
 cgtggaccac ttcgtgaacg ccatcgagga aagaggcttc ccaccacag cgggacagcc 9120
 tccagccacc accaagccca aagaaatcac ccccgatgaac cccggcacca gccccctgct 9180
 gagatatgct gcttggacag gcgactggc cgctgtggtg ctgctgtgcc tggatcatctt 9240
 cctgatctgc accgccaagc ggatgagagt gaaggcctac cgggtggaca agtcccccta 9300
 caaccagagc atgtactacg ccggcctgcc cgtggacgat ttcgaggata gcgagagcac 9360
 cgacaccgag gaagagtctg gcaacgccat cggcggatct cacggcggca gcagctacac 9420
 cgtgtacatc gacaagacca gataatctag acgcggccgc atacagcagc aattggcaag 9480
 ctgcttacat agaactcgcg gcgattggca tgccgcctta aaatTTTTat tttatttttc 9540
 tttcttttc cgaatcggat tttgtttta atatttcaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 9600
 aaaaaaaaaa aaggtcggc atggcatctc cacctcctcg cggtcggacc tgggcatccg 9660
 aaggaggacg cacgtccact cggatggcta agggagagcc acgtttaaac cagctccaat 9720
 tcgccctata gtgagtcgta ttacgcgcgc tcactggccg tcgttttaca acgtcgtgac 9780
 tgggaaaacc ctggcgttac ccaacttaat cgccttgag cacatcccc ttcgccagc 9840
 tggcgaataa gcgaagaggc ccgcaccgat cgcccttccc aacagttgcg cagcctgaat 9900
 ggcgaatggg acgcgccctg tagcggcgca ttaagcgcgg cgggtgtggt ggttacgcgc 9960
 agcgtgaccg ctacacttgc cagcgcctca gcgcccgctc ctttcgcttt ctcccttcc 10020
 tttctgcca cgttcgccg ctttcccct caagctctaa atcgggggct cccttaggg 10080
 ttccgattta gtgctttacg gcacctcgac ccaaaaaaac ttgattaggg tgatggttca 10140
 cgtagtgggc catcgccctg atagacggtt tttogccctt tgacgttgga gtccacgttc 10200
 ttaaatagtg gactcttgtt ccaactgga acaacactca accctatctc ggtctattct 10260
 tttgatttat aagggatttt gccgatttcg gcctattggt taaaaaatga gctgatttaa 10320
 caaaaattta acgcgaattt taacaaaata ttaacgctta caatttaggt ggcacttttc 10380

ES 2 702 318 T3

ggggaaatgt gcgcggaacc cctatattggt tatttttcta aatacattca aatatgtatc 10440
 cgctcatgag acaataaacc tgataaatgc ttcaataata ttgaaaaagg aagagtatga 10500
 gtattcaaca ttcccggtgc gcccttattc ctttttttgc ggcattttgc cttcctgttt 10560
 ttgctcacc agaaacgctg gtgaaagtaa aagatgctga agatcagttg ggtgcacgag 10620
 tgggttacat cgaactggat ctcaacagcg gtaagatcct tgagagtttt cgcgccgaag 10680
 aacgttttcc aatgatgagc acttttaaaag ttctgctatg tggcgcggta ttatcccgta 10740
 ttgacgccgg gcaagagcaa ctcggtcgcc gcatacacta ttctcagaat gacttggttg 10800
 agtactcacc agtcacagaa aagcatctta cggatggcat gacagtaaga gaattatgca 10860
 gtgctgccat aacctagagt gataaacctg cggccaactt acttctgaca acgatcggag 10920
 gaccgaagga gctaaccgct tttttgcaca acatggggga tcatgtaact cgccttgatc 10980
 gttgggaacc ggagctgaat gaagccatac caaacgacga gcgtgacacc acgatgcctg 11040
 tagcaatggc aacaacgttg cgcaaactat taactggcga actacttact cttagcttccc 11100
 ggcaacaatt aatagactgg atggaggcgg ataaagttgc aggaccactt ctgcgctcgg 11160
 cccttccggc tggctggttt attgctgata aatctggagc cggtgagcgt gggctcgcg 11220
 gtatcattgc agcactgggg ccagatggta agccctcccg tatcgtagtt atctacacga 11280
 cggggagtca ggcaactatg gatgaacgaa atagacagat cgctgagata ggtgcctcac 11340
 tgattaagca ttggtaactg tcagaccaag ttactcata tatactttag attgatttaa 11400
 aacttcattt ttaatttaa aggatctagg tgaagatcct ttttgataat ctcatgacca 11460
 aatccctta acgtgagttt tcgttccact gagcgtcaga ccccgtagaa aagatcaaag 11520
 gatcttcttg agatcctttt tttctgcgcg taatctgctg cttgcaaaca aaaaaaccac 11580
 cgctaccagc ggtggtttgt ttgccggatc aagagctacc aactcttttt ccgaaggtaa 11640
 ctggcttcag cagagcgcag ataccaata ctgttcttct agttagccg tagttaggcc 11700
 accacttcaa gaactctgta gcaccgcta catacctcgc tctgctaate ctgttaccag 11760
 tggctgctgc cagtggcgat aagtcgtgtc ttaccgggtt ggaactcaaga cgatagttac 11820
 cggataaggc gcagcggctg ggctgaacgg ggggttcgtg cacacagccc agcttgagc 11880
 gaacgaccta caccgaactg agatacctac agcgtgagct atgagaaagc gccacgcttc 11940
 ccgaagggag aaaggcggac aggtatccgg taagcggcag ggtcggaaaca ggagagcgca 12000
 cgagggagct tccaggggga aacgcctggg atctttatag tctgtcggg tttcgccacc 12060
 tctgacttga gcgtcgattt ttgtgatgct cgtcaggggg cgggagccta tggaaaaacg 12120
 ccagcaacgc ggctttttta cggttcctgg ctttttctg gccttttct cacatgttct 12180
 ttctgctgtt atcccctgat tctgtggata accgtattac cgcttttgag tgagctgata 12240
 ccgctcgccg cagccgaacg accgagcgca gcgagtcagt gagcagggaa gcggaagagc 12300

ES 2 702 318 T3

gccaatacgc caaacocgct ctccccgcgc gttggccgat tcattaatgc agctggcagc 12360
 acaggtttcc cgactggaaa gcgggcagtg agcgcaacgc aattaatgtg agttagctca 12420
 ctcatagc accccaggct ttacacttta tgctcccggc tcgtatgttg tgtggaattg 12480
 tgagcggata acaatttcac acaggaaaca gctatgacca tgattacgcc aagcgcgcaa 12540
 ttaaccctca ctaaagggaa caaaagctgg gtaccgggccc cacgcgtaat acgactcact 12600
 atag 12604

<210> 26
 <211> 11797
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> Fuente
 <223> /Nota="Descripción de Secuencia artificial: Polipéptido sintético"
 <400> 26

atagcggcg catgagagaa gccagacca attacctacc caaatggag aaagttcacg 60
 ttgacatcga ggaagacagc ccattcctca gagctttgca gcggagcttc ccgcagtttg 120
 aggtagaagc caagcaggtc actgataatg accatgctaa tgccagagcg ttttgcctc 180
 tggctcaaaa actgatcgaa acggaggtgg acccatccga cacgatcctt gacattggaa 240
 gtgcgcccgc ccgcagaatg tattctaagc acaagtatca ttgtatctgt ccgatgagat 300
 gtgcggaaga tccggacaga ttgtataagt atgcaactaa gctgaagaaa aactgtaagg 360
 aaataactga taaggaattg gacaagaaaa tgaaggagct cgcgcgcgtc atgagcagcc 420
 ctgacctgga aactgagact atgtgcctcc acgacgacga gtcgtgtcgc tacgaagggc 480
 aagtcgctgt ttaccaggat gtatacgcgg ttgacggacc gacaagtctc tatcaccaag 540
 ccaataaggg agttagagtc gcctactgga taggctttga caccaccctt tttatgttta 600
 agaacttggc tggagcatat ccatcact ctaccaactg ggccgacgaa accgtgttaa 660
 cggctcgtaa cataggccta tgcagctctg acgttatgga gcggtcacgt agagggatgt 720
 ccattccttag aaagaagtat ttgaaacct ccaacaatgt tctattctct gttggctcga 780
 ccatctacca cgagaagagg gacttactga ggagctggca cctgccgtct gtatttact 840
 tacgtggcaa gcaaaattac acatgtcggg gtgagactat agttagttgc gacgggtacg 900
 tcgttaaaag aatagctatc agtccaggcc tgtatgggaa gccttcaggc tatgctgcta 960
 cgatgcaccg cgagggattc ttgtgctgca aagtgcagca cacattgaac ggggagaggg 1020
 tctcttttcc cgtgtgcacg tatgtgccag ctacattgtg tgaccaaag actggcatac 1080
 tggcaacaga tgtcagtgcg gacgacgcgc aaaaactgct ggttgggctc aaccagcgta 1140
 tagtcgtaa cggtcgcacc cagagaaaca ccaataccat gaaaaattac cttttgcccg 1200
 tagtggccca ggcatttgc aggtgggcaa aggaatataa ggaagatcaa gaagatgaaa 1260

10

ES 2 702 318 T3

ggccactagg actacgagat agacagttag tcatgggggtg ttggtgggct tttagaaggc 1320
 acaagataac atctatttat aagcgcccgg atacccaaac catcatcaaa gtgaacagcg 1380
 atttccactc attcgtgctg cccaggatag gcagtaacac attggagatc gggctgagaa 1440
 caagaatcag gaaaatgtta gaggagcaca aggagccgtc acctctcatt accgcccagg 1500
 acgtacaaga agctaagtgc gcagccgatg aggctaagga ggtgcgtgaa gccgaggagt 1560
 tgcgcgcagc tctaccacct ttggcagctg atgttgagga gccactctg gaagccgatg 1620
 tagacttgat gttacaagag gctggggccg gctcagtgga gacacctcgt ggcttgataa 1680
 aggttaccag ctacgatggc gaggacaaga tcggctctta cgctgtgctt tctccgcagg 1740
 ctgtactcaa gagtgaaaaa ttatcttgca tccaccctct cgctgaacaa gtcatagtga 1800
 taacacactc tggccgaaaa gggcgttatg ccgtggaacc ataccatggt aaagtagtgg 1860
 tgccagaggg acatgcaata cccgtccagg actttcaagc tctgagtgaa agtgccacca 1920
 ttgtgtacaa cgaacgtgag ttcgtaaaca ggtacctgca ccatattgcc acacatggag 1980
 gagcgtgaa cactgatgaa gaatattaca aaactgtcaa gccagcgag cacgacggcg 2040
 aatacctgta cgacatcgac aggaaacagt gogtcaagaa agaactagtc actgggctag 2100
 ggctcacagg cgagctggtg gatcctccct tccatgaatt cgcctacgag agtctgagaa 2160
 cacgaccage cgctccttac caagtaccaa ccataggggt gtatggcgtg ccaggatcag 2220
 gcaagtctgg catcattaaa agcgcagtca ccaaaaaaga tctagtgggtg agogccaaga 2280
 aagaaaactg tgcagaaatt ataaggagc tcaagaaaat gaaagggctg gacgtcaatg 2340
 ccagaactgt ggactcagtg ctcttgaatg gatgcaaaca cccgtagag accctgtata 2400
 ttgacgaagc ttttgcttgt catgcaggta ctctcagagc gctcatagcc attataagac 2460
 ctaaaaagge agtgctctgc ggggatccca aacagtgcgg ttttttaac atgatgtgcc 2520
 tgaaagtgca ttttaaccac gagattgca cacaagtctt ccacaaaage atctctcgcc 2580
 gttgcactaa atctgtgact tcggtcgtct caaccttgtt ttaogacaaa aaaatgagaa 2640
 cgacgaatcc gaaagagact aagattgtga ttgacactac cggcagtacc aaacctaaagc 2700
 aggacgatct cattctcact tgtttcagag ggtgggtgaa gcagttgcaa atagattaca 2760
 aagccaacga aataatgacg gcagctgcct ctcaagggct gacctgtaa ggtgtgtatg 2820
 ccgttcggta caaggtgaat gaaaatcctc tgtacgcacc cacctcagaa catgtgaacg 2880
 tctactgac ccgcacggag gaccgcatcg tgtggaaaac actagccggc gacctatgga 2940
 taaaaacact gactgccaag tacctgqga atttactgc cacgatagag gagtggcaag 3000
 cagagcatga tgccatcatg aggcacatct tggagagacc ggacctacc gacgtcttcc 3060
 agaataagge aaacgtgtgt tggccaagg ctttagtgcc ggtgctgaag accgctggca 3120
 tagacatgac cactgaacaa tggaaactg tggattatct tgaacggac aaagctcact 3180

ES 2 702 318 T3

cagcagagat agtattgaac caactatgcg tgaggttcct tggactcgat ctggactccg 3240
 gtctattttc tgcacccact gttccggtat ccattaggaa taatcactgg gataactccc 3300
 cgtcgcctaa catgtacggg ctgaataaag aagtggtoeg tcagctctct cgcaggtacc 3360
 cacaactgcc tcgggcagtt gccactggaa gagtctatga catgaacact ggtacactgc 3420
 gcaattatga tccgcgcata aacctagtag ctgtaaacag aagactgcct catgctttag 3480
 tcctccacca taatgaacac ccacagagtg acttttcttc attcgtcagc aaattgaagg 3540
 gcagaactgt cctggtggtc ggggaaaagt tgtccgtccc aggcaaaatg gttgactggg 3600
 tgtcagaccg gectgaggct accttcagag ctccgctgga tttaggcatc ccaggtgatg 3660
 tgcccaaata tgacataata tttgttaatg tgaggacccc atataaatac catcactatc 3720
 agcagtgatga agaccatgcc attaagctta gcatgttgac caagaaagct tgtctgcatc 3780
 tgaatcccgg cggaacctgt gtcagcatag gttatgggta cgctgacagg gccagcgaaa 3840
 gcatcattgg tgctatagcg cggcagttca agttttcccg ggtatgcaaa ccgaaatcct 3900
 cacttgaaga gacggaagtt ctgtttgtat tcattgggta cgatcgcaag gcccgtagc 3960
 acaatcctta caagctttca tcaacctga ccaacattta tacaggttcc agactccacg 4020
 aagccggatg tgcacccctca tatcatgtgg tgcgagggga tattgccacg gccaccgaag 4080
 gagtgattat aaatgctgct aacagcaaag gacaacctgg cggaggggtg tgcggagcgc 4140
 tgtataagaa attcccggaa agcttcgatt tacagccgat cgaagtagga aaagcgcgac 4200
 tggtaaaagg tgcagctaaa catatcattc atgccgtagg accaaacttc aacaaagttt 4260
 cggaggttga aggtgacaaa cagttggcag aggcttatga gtccatcgct aagattgtca 4320
 acgataacaa ttacaagtca gtagcgattc cactgttgct caccggcatc ttttccggga 4380
 acaaagatcg actaacccaa tcattgaacc atttgctgac agcttttagac accactgatg 4440
 cagatgtagc catatactgc agggacaaga aatgggaaat gactctcaag gaagcagtg 4500
 ctaggagaga agcagtgagg gagatatgca tatccgacga ctcttcagt acagaacctg 4560
 atgcagagct ggtgaggggt catccgaaga gttctttggc tggaaaggaag ggctacagca 4620
 caagcgatgg caaaactttc tcatatttgg aagggaccaa gtttcaccag ggggccaagg 4680
 atatagcaga aattaatgcc atgtggcccg ttgcaacgga ggccaatgag caggtatgca 4740
 tgtatatcct cggagaaagc atgagcagta ttaggtcgaa atgccccgtc gaagagtcgg 4800
 aagcctccac accacctagc acgctgcctt gcttgtgcat ccattgcatg actccagaaa 4860
 gagtacagcg cctaaaagcc tcacgtccag aacaaattac tgtgtgctca tcctttccat 4920
 tgccgaagta tagaatcact ggtgtgcaga agatccaatg ctcccagcct atattgttct 4980
 caccgaaagt gcctgcgtat attoatccaa ggaagtatct cgtggaaaca ccaccggtag 5040
 acgagactcc ggagccatcg gcagagaacc aatccacaga ggggacacct gaacaaccac 5100
 cacttataac cgaggatgag accaggacta gaacgcctga gccgatcatc atcgaagagg 5160

ES 2 702 318 T3

aagaagagga tagcataagt ttgctgtcag atggcccgcac ccaccaggtg ctgcaagtgc 5220
aggcagacat tcacgggccc ccctctgtat cttagctcacc ctggtccatt cctcatgcat 5280
ccgactttga tgtggacagt ttatccatac ttgacaccct ggagggagct agcgtgacca 5340
gcggggcaac gtcagccgag actaactctt acttcgcaaa gagtatggag tttctggcgc 5400
gaccggtgcc tgcgcctega acagtattca ggaaccctcc acatcccgtc ccgcgcacaa 5460
gaacaccgtc acttgcaacc agcagggcct gctcgagaac cagcctagtt tccaccccgc 5520
caggcgtgaa taggggtgat actagagagg agctcgaggc gcttaccctc tcacgcactc 5580
ctagcaggtc ggtctcgaga accagcctgg tctccaacc gccaggcgta aatagggtga 5640
ttacaagaga ggagtttgag gcgttcgtag cacaacaaca atgacggttt gatgcgggtg 5700
catacatctt ttctccgac accggtcaag ggcatttaca acaaaaatca gtaaggcaaa 5760
cgggtctatc cgaagtggg ttggagagga ccgaattgga gatttcgtat gccccgcgc 5820
tcgaccaaga aaaagaagaa ttactacgca agaaattaca gttaaatccc acacctgcta 5880
acagaagcag ataccagtc aggaaggtgg agaacatgaa agccataaca gctagacgta 5940
ttctgcaagy cctagggcac tatttgaagg cagaaggaaa agtggagtgc taccgaaccc 6000
tgcacctctg tcccttctat tcatctagt tgaaccgtgc cttttcaagc cccaaggctc 6060
cagtggaagc ctgtaacgcc atggtgaaag agaactttcc gactgtggct tcttactgta 6120
ttattccaga gtacgatgcc tatttggaca tggttgacgg agcttcatgc tgcttagaca 6180
ctgccagttt ttgccctgca aagctgcgca gctttccaaa gaaacactcc tatttggaac 6240
ccacaatacg atcggcagtg ccttcagcga tccagaacac gctccagaac gtccctggcag 6300
ctgccacaaa aagaaattgc aatgtcacgc aaatgagaga attgcccgta ttggattcgg 6360
cggcctttaa tgtggaatgc ttcaagaaat atgcgtgtaa taatgaatat tgggaaacgt 6420
ttaaagaaaa ccccatcagg ctactgaag aaaacgtggg aaattacatt accaaattaa 6480
aaggacaaa agctgctgct ctttttgcga agacacataa tttgaatatg ttgcaggaca 6540
taccaatgga caggtttgta atggacttaa agagagacgt gaaagtgact ccaggaacaa 6600
aacatactga agaacggccc aaggtacagg tgatccaggc tgccgatccg ctagcaacag 6660
cgtatctgtg cggaatccac cgagagctgg ttaggagatt aaatgcggtc ctgcttccga 6720
acattcatac actgtttgat atgtcggctg aagactttga cgctattata gccgagcact 6780
tccagcctgg ggattgtggt ctggaaactg acatcgcgtc gtttgataaa agtgaggacg 6840
acgccatggc tctgaccgcg ttaatgattc tggaaactt aggtgtggac gcagagctgt 6900
tgacgctgat tgaggcggct ttccggcaaa tttcatcaat acatttgccc actaaaacta 6960
aatttaaatt cggagccatg atgaaatctg gaatgttctt cacactgttt gtgaacacag 7020
tcattaacat tgtaatcgca agcagagtgt tgagagaacg gctaaccgga tcaccatgtg 7080

ES 2 702 318 T3

cagcattcat tggagatgac aatatcgtga aaggagtcaa atcggacaaa ttaatggcag 7140
 acaggtgcgc cacctggttg aatatggaag tcaagattat agatgctgtg gtgggogaga 7200
 aagcgcctta tttctgtgga gggtttattt tgtgtgactc cgtgaccggc acagcgtgcc 7260
 gtgtggcaga cccctaaaa aggctgttta agcttggcaa acctctggca gcagacgatg 7320
 aacatgatga tgacaggaga agggcattgc atgaagagtc aacacgctgg aaccgagtgg 7380
 gtattctttc agagctgtgc aaggcagtag aatcaaggta tgaaccgta ggaacttcca 7440
 tcatagttat ggccatgact actctagcta gcagtgttaa atcattcage tacctgagag 7500
 gggcccctat aactctctac ggctaacctg aatggactac gacatagtct agtcgagtct 7560
 agtcgacgcc accatgtttc tgatccagtg cctgatcagc gccgtgatct tctatattca 7620
 agtcacaaac gccctgatct ttaagggcga ccacgtgtca ctgcaggtea acagcagcct 7680
 gaccagcatc ctgatcccca tgcagaacga caattacacc gagatcaagg gccagctggt 7740
 gttcatcggc gagcagctgc ccaccggcac caattacagc ggcaccctgg aactgctgta 7800
 cgccgatacc gtggccttct gcttcagaag cgtgcaggtc atcagatacg acggctgcc 7860
 ccgatcaga accagcgcct tcatcagctg ccggtacaag cacagctggc actacggcaa 7920
 cagcaccgac cggatcagca ccgaacctga tgccggcgtg atgctgaaga tcaccaagcc 7980
 cggcatcaac gacgccggcg tgtacgtgct gctcgtgcgg ctggatcaca gcagaagcac 8040
 cgacggcttc atcctggcg tgaacgtgta caccgccggc agccaccaca acatccacgg 8100
 cgtgatctac accagcccca gcctgcagaa cggctacagc accagagccc tgttccagca 8160
 ggccagactg tgcgatctgc ccgccacacc taagggcagc ggcacaagcc tgtttcagca 8220
 catgctggac ctgagagccg gcaagagcct ggaagataac ccttggctgc acgaggacgt 8280
 ggtcaccacc gagacaaaga gcgtggtcaa agagggcatc gagaaccacg tgtacccacc 8340
 cgacatgagc acctgcccg agaagtccct gaacgacccc cctgagaacc tgctgatcat 8400
 catccccatc gtggccagcg tgatgatcct gaccgccatg gtcacgtga tctgatcag 8460
 cgtgaagcgg cggagaatca agaagcacc catctaccgg cccaacacca agaccagacg 8520
 gggcatccag aagccaccc ctgagtccga cgtgatgctg gaagccgcca ttgccagct 8580
 ggccaccatc agagaggaaa gccccctca cagcgtcgtg aacccttog tgaagtaatc 8640
 tagacgcggc cgcatacagc agcaattggc aagctgctta catagaactc gcggcgattg 8700
 gcatgccgcc ttaaaatttt tattttattt ttcttttctt ttccgaatcg gattttgttt 8760
 ttaatatttc aaaaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa aaaaagggtc ggcatggcat 8820
 ctccacctcc tcgcggtccg acctgggcat ccgaaggagg acgcacgtcc actcggatgg 8880
 ctaagggaga gccacgttta aaccagctcc aattcgccct atagtgagtc gtattacgcg 8940
 cgctcactgg ccgtcgtttt acaacgtcgt gactgggaaa accctggcgt tacccaactt 9000
 aatcgccttg cagcacatcc ccctttcgcc agctggcgta atagcgaaga ggccccacc 9060

ES 2 702 318 T3

gatcgccott cccaacagtt ggcagcctg aatggcgaat gggacgcgcc ctgtagcggc 9120
gcattaagcg cggcgggtgt ggtggttacg cgcagcgtga ccgtacact tgccagcgcc 9180
ctagcgcocg ctcttttcgc tttcttcctt tctttctcgc ccacgttcgc cggctttccc 9240
cgtcaagctc taaatcgggg gctcccttta gggttccgat ttagtgcttt acggcacctc 9300
gacccccaaa aacttgatta ggtgatggt tcacgtagtg gccatcgcc ctgatagacg 9360
gtttttcgcg ctttgacggt ggagtccacg ttctttaata gtggactctt gttccaaaact 9420
ggaacaacac tcaaccctat ctcggtctat tcttttgatt tataagggat tttgocgatt 9480
tcggcctatt ggttaaaaaa tgagctgatt taacaaaaat ttaacgcgaa ttttaacaaa 9540
atattaacgc ttacaattta ggtggcactt ttccgggaaa tgtgcgcgga acccctatth 9600
gtttatthttt ctaaatacat tcaaatatgt atccgctcat gagacaataa ccctgataaa 9660
tgcttcaata atattgaaaa aggaagagta tgagtattca acatttccgt gtcgccctta 9720
ttccctthttt tgccgcattt tgcttccctg tttttgctca ccagaaaacg ctggtgaaag 9780
taaaagatgc tgaagatcag ttgggtgcac gagtgggtta catcgaactg gatctcaaca 9840
gcggtaagat ccttgagagt ttcgccccg aagaacgttt tccaatgatg agcactthta 9900
aagttctgct atgtggcgcg gtattatccc gtattgacgc cgggcaagag caactcggtc 9960
gccgcataca ctattctcag aatgacttgg ttgagtactc accagtcaca gaaaagcadc 10020
ttacggatgg catgacagta agagaattat gcagtgcctgc cataaccatg agtgataaca 10080
ctgcggccaa cttacttctg acaacgatcg gaggaccgaa ggagctaacc gctthtttgc 10140
acaacatggg ggatcatgta actcgccttg atcgttggga accggagctg aatgaagcca 10200
taccaaacga cgagcgtgac accacgatgc ctgtagcaat ggcaacaacg ttgcgcaaac 10260
tattaactgg cgaactactt actctagctt cccggcaaca attaatagac tggatggagg 10320
cggataaagt tgcaggacca cttctgcgct cggcccttcc ggctggctgg tttattgctg 10380
ataaatctgg agccggtgag cgtgggtctc gcggtatcat tgacgactg gggccagatg 10440
gtaagccctc ccgtatcgta gttatctaca cgacggggag tcaggcaact atggatgaac 10500
gaaatagaca gatcgtgag ataggtgcct cactgattaa gcattggtaa ctgtcagacc 10560
aagtttactc atatatactt tagattgatt taaaacttca tthttaatth aaaaggatct 10620
aggtgaagat cthttttgat aatctcatga ccaaatccc ttaacgtgag tthtcgthcc 10680
actgagcgtc agaccccgta gaaaagatca aaggatcttc ttgagatcct thttttctgc 10740
gcgtaatctg ctgcttgcaa acaaaaaaac caccgctacc agcggtggtt tgthtgccgg 10800
atcaagagct accaactctt thtccgaagg taactggctt cagcagagcg cagataccaa 10860
atactgthct tctagtgtag ccgtagthag gccaccactt caagaactct gtagcaccgc 10920
ctacatacct cgctctgcta atcctgthac cagtggctgc tgccagtggc gataagthct 10980

ES 2 702 318 T3

gtccttaccgg gttggactca agacgatagt taccggataa ggcgcagcgg tcgggctgaa 11040
 cgggggggttc gtgcacacag cccagcttgg agcgaacgac ctacaccgaa ctgagataacc 11100
 tacagcgtga gctatgagaa agcgccacgc tccccgaagg gagaaaggcg gacaggtatc 11160
 cggtaagcgg cagggtcgga acaggagagc gcaogaggga gcttccaggg ggaaacgcct 11220
 ggtatcttta tagtcctgtc gggtttcgcc acctctgact tgagcgtcga tttttgtgat 11280
 gctcgtcagg ggggcggagc ctatggaaaa acgccagcaa cgcggccttt ttacggttcc 11340
 tggccttttg ctggcctttt gtcacatgt tctttcctgc gttatccct gattctgtgg 11400
 ataaccgtat taccgccttt gagtgagctg ataccgctcg ccgcagccga acgaccgagc 11460
 gcagcgagtc agtgagcgag gaagcgggaag agcgcccaat acgcaaaccg cctctccccg 11520
 cgcgttggcc gattcattaa tgcagctggc acgacaggtt tcccgactgg aaagcgggca 11580
 gtgagcgcaa cgcaattaat gtgagttagc tcaactatta ggcaccccag gctttacact 11640
 ttatgctccc ggctcgtatg ttgtgtggaa ttgtgagcgg ataacaattt cacacaggaa 11700
 acagctatga ccatgattac gccaaagcgc caattaacc tcaactaaagg gaacaaaagc 11760
 tgggtaccgg gccccacgcgt aatacgactc actatag 11797

<210> 27

<211> 13755

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Fuente

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

<400> 27

ataggcggcg catgagagaa gccagacca attacctacc caaaatggag aaagttcacg 60
 ttgacatcga ggaagacagc ccattcctca gagctttgca gcgagcttc ccgagtttg 120
 aggtagaagc caagcaggtc actgataatg accatgctaa tgccagagcg ttttcgcatc 180
 tggcttcaaa actgatcgaa acggaggtgg acccatccga cacgatcctt gacattggaa 240
 gtgcgcccgc ccgcagaatg tattctaagc acaagtatca ttgtatctgt ccgatgagat 300
 gtgcggaaga tccggacaga ttgtataagt atgcaactaa gctgaagaaa aactgtaagg 360
 aaataactga taaggaattg gacaagaaaa tgaaggagct cgcgcgcgtc atgagcgacc 420
 ctgacctgga aactgagact atgtgcctcc acgacgacga gtcgtgtcgc tacgaagggc 480
 aagtcgctgt ttaccaggat gtatacgcgg ttgacggacc gacaagtctc taccaccaag 540
 ccaataaggg agttagagtc gcctactgga taggctttga caccaccctt tttatgttta 600
 agaacttggc tggagcatat ccatcatact ctaccaactg ggccgacgaa accgtgttaa 660
 cggctcgtaa cataggccta tgcagctctg acgttatgga gcggtcacgt agagggatgt 720
 ccattcttag aaagaagtat ttgaaacat ccaacaatgt tctattctct gttggctcga 780

10

ES 2 702 318 T3

ccatctacca cgagaagagg gacttactga ggagctggca cctgccgtct gtatttcaact 840
 tacgtggcaa gcaaaattac acatgtcggg gtgagactat agttagttgc gacgggtacg 900
 tcgttaaaag aatagctatc agtccaggcc tgtatgggaa gccttcaggc tatgctgcta 960
 cgatgcaccg cgagggattc ttgtgctgca aagtgcacaga cacattgaac ggggagaggg 1020
 tctcttttcc cgtgtgcacg tatgtgccag ctacattgtg tgaccaaagc actggcatac 1080
 tggcaacaga tgtcagtgcg gacgacgcgc aaaaactgct ggttgggctc aaccagcgta 1140
 tagtcgtcaa cggtcgcacc cagagaaaca ccaataccat gaaaaattac cttttgcccg 1200
 tagtggccca ggcatttgct aggtgggcaa aggaatataa ggaagatcaa gaagatgaaa 1260
 ggccactagg actacgagat agacagttag tcatgggggtg ttgttgggct tttagaaggc 1320
 acaagataac atctatttat aagcgcoccg ataccocaaac catcatcaaa gtgaacagcg 1380
 atttccactc attcgtgctg cccaggatag gcagtaaacac attggagatc gggctgagaa 1440
 caagaatcag gaaaatgtta gaggagcaca aggagccgctc acctctcatt accgccgagg 1500
 acgtacaaga agctaagtgc gcagccgatg aggctaagga ggtgcgtgaa gccgaggagt 1560
 tgcgcgcagc tctaccacct ttggcagctg atgttgagga gccactctg gaagccgatg 1620
 tagacttgat gttacaagag gctggggccg gctcagtgga gacacctcgt ggcttgataa 1680
 aggttaccag ctacgatggc gaggacaaga tcggctctta cgctgtgctt tctccgcagg 1740
 ctgtactcaa gagtgaaaaa ttatcttgca tccaccctct cgctgaacaa gtcatagtga 1800
 taacacactc tggccgaaaa gggcgttatg ccgtggaacc ataccatggt aaagtagtgg 1860
 tgccagaggg acatgcaata cccgtccagg actttcaagc tctgagtgaa agtgccacca 1920
 ttgtgtacaa cgaacgtgag ttcgtaaaca ggtacctgca ccatattgcc acacatggag 1980
 gagcgtgaa cactgatgaa gaatattaca aaactgtcaa gccagcgag cacgacggcg 2040
 aatacctgta cgacatcgac aggaaacagt gcgtcaagaa agaactagtc actgggctag 2100
 ggctcacagg cgagctgggt gatcctccct tccatgaatt cgcctacgag agtctgagaa 2160
 cacgaccagc cgctccttac caagtaccaa ccataggggt gtatggcgtg ccaggatcag 2220
 gcaagtctgg catcattaaa agcgcagtca ccaaaaaaga tctagtgggtg agcgccaaga 2280
 aagaaaactg tgcagaaatt ataagggacg tcaagaaaat gaaagggctg gacgtcaatg 2340
 ccagaactgt ggactcagtg ctcttgaatg gatgcaaaca ccccgtagag accctgtata 2400
 ttgacgaagc ttttgcttgt catgcaggtc ctctcagagc gctcatagcc attataagac 2460
 ctaaaaaggc agtgctctgc ggggatccca aacagtgcgg ttttttaac atgatgtgcc 2520
 tgaaagtgca ttttaaccac gagatttgca cacaagtctt ccacaaaagc atctctcgcc 2580
 gtgcactaa atctgtgact tcggctgctc caaccttgtt ttacgacaaa aaaatgagaa 2640
 cgacgaatcc gaaagagact aagattgtga ttgacactac cggcagtacc aaacctaagc 2700

ES 2 702 318 T3

aggacgatct cattctcact tgtttcagag ggtgggtgaa gcagttgcaa atagattaca 2760
 aaggcaacga aataatgacg gcagctgcct ctcaagggct gacccgtaaa ggtgtgtatg 2820
 ccgttcggta caaggtgaat gaaaatcctc tgtaogcacc cacctcagaa catgtgaacg 2880
 tcctactgac ccgcacggag gaccgcatcg tgtggaaaac actagccggc gacccatgga 2940
 taaaaaact gactgccaaag taccctggga atttcactgc cacgatagag gagtggcaag 3000
 cagagcatga tgccatcatg aggcacatct tggagagacc ggaccctacc gacgtcttcc 3060
 agaataaggc aaacgtgtgt tgggccaagg ctttagtgcc ggtgctgaag accgctggca 3120
 tagacatgac cactgaacaa tggaaacty tggattatnt tgaacggac aaagctcact 3180
 cagcagagat agtattgaac caactatgcy tgaggttctt tggactcgat ctggactccg 3240
 gtctatnttc tgcacccact gttccgttat ccattaggaa taatcactgg gataactccc 3300
 cgtcgcctaa catgtacggg ctgaataaag aagtggctccg tcagctctct cgcaggtacc 3360
 cacaactgcc tcgggcagtt gccactggaa gagtctatga catgaacact ggtacactgc 3420
 gcaattatga tccgcgcata aacctagtac ctgtaaacag aagactgcct catgctttag 3480
 tcctccacca taatgaacac ccacagagtg acttttcttc attcgtcagc aaattgaagg 3540
 gcagaactgt cctggtggtc ggggaaaagt tgtcogtccc aggcaaatg gttgactggt 3600
 tgtcagaccg gcctgaggct accttcagag ctccgctgga tttaggcatc ccaggtgatg 3660
 tgcccaaata tgacataata tttgttaatg tgaggacccc atataaacat catcactatc 3720
 agcagtgatg agaccatgcc attaagctta gcatgttgac caagaaagct tgtctgcac 3780
 tgaatcccgg cggaaacctgt gtcagcatag gttatggtta cgctgacagg gccagcgaaa 3840
 gcatcattgg tgctatagcg cggcagttca agttttcccg ggtatgcaaa ccgaaatcct 3900
 cacttgaaga gacggaagt ctgtttgtat tcattgggta cgatcgcaag gcccgtagc 3960
 acaatcctta caagcttca tcaacctga ccaacattta tacaggttcc agactccacg 4020
 aagccggatg tgcacctca tatcatgtgg tgcgagggga tattgccacg gccaccgaag 4080
 gagtgattat aaatgctgct aacagcaag gacaacctgg cggaggggtg tgcggagcgc 4140
 tgtataagaa attcccggaa agcttcgatt tacagccgat cgaagtagga aaagcgcgac 4200
 tggtaaagg tgcagctaaa catatcattc atgccgtagg accaaacttc acaaagttt 4260
 cggaggttga aggtgacaaa cagttggcag aggcttatga gtccatcgct aagattgtca 4320
 acgataacaa ttacaagtca gtagcgattc cactgttgtc caccggcatc tttccggga 4380
 acaaagatcg actaacccaa tcattgaacc atttgctgac agctttagac accactgatg 4440
 cagatgtagc catatactgc agggacaaga aatgggaaat gactctcaag gaagcagtgg 4500
 ctaggagaga agcagtgag gagatagca tatccgacga ctcttcagtg acagaacctg 4560
 atgcagagct ggtgagggtg catccgaaga gttctttggc tggaaaggaag ggctacagca 4620
 caagcgatgg caaaacttc tcatatttg aagggaccaa gtttcaccag gcggccaagg 4680

ES 2 702 318 T3

atatagcaga aattaatgcc atgtggcccc ttgcaacgga ggccaatgag caggtatgca 4740
 tgtatatcct cggagaaagc atgagcagta ttaggtcgaa atgccccgtc gaagagtccg 4800
 aagcctccac accacctagc acgtgcctt gcttgtgcat ccatgccatg actccagaaa 4860
 gagtacagcg cctaaaagcc tcacgtccag aacaaattac tgtgtgctca tcctttccat 4920
 tgccgaagta tagaatcact ggtgtgcaga agatccaatg ctcccagcct atattgttct 4980
 caccgaaagt gcctgcgtat attcatccaa ggaagtatct cgtggaaaca ccaccggtag 5040
 acgagactcc ggagccatcg gcagagaacc aatccacaga ggggacacct gaacaaccac 5100
 cacttataac cgaggatgag accaggacta gaacgcctga gccgatcctc atcgaagagg 5160
 aagaagagga tagcataagt ttgctgtcag atggccccgac ccaccaggtg ctgcaagtcc 5220
 aggcagacat tcacggggccg ccctctgtat ctagctcctc ctggtccatt cctcatgcat 5280
 ccgactttga tgtggacagt ttatccatac ttgacaccct ggaggagct agcgtgacca 5340
 gcggggcaac gtcagccgag actaactctt acttcgcaaa gagtatggag tttctggcgc 5400
 gaccggtgcc tgcgcctcga acagtattca ggaaccctcc acatcccgtc ccgcgcacaa 5460
 gaacaccgtc acttgcaccc agcagggcct gctcgagaac cagcctagtt tccacccccc 5520
 caggcgtgaa taggggtgatc actagagagg agctcgaggc gcttaccocg tcacgcactc 5580
 ctagcaggtc ggtctcgaga accagcctgg tctccaaccc gccaggcgta aatagggtga 5640
 ttacaagaga ggagtttgag gcgttcgtag cacaacaaca atgacggttt gatgcccgtg 5700
 catacatctt ttcctccgac accggtcaag ggcatttaca acaaaaatca gtaaggcaaa 5760
 cggtgctatc cgaagtgggtg ttggagagga ccgaattgga gatttcgtat gccccgcgcc 5820
 tcgaccaaga aaaagaagaa ttactacgca agaaattaca gttaaattccc acacctgcta 5880
 acagaagcag ataccagtcc aggaaggtgg agaacatgaa agccataaca gctagacgta 5940
 ttctgcaagg cctagggcat tatttgaagg cagaaggaaa agtggagtgc taccgaaccc 6000
 tgcacctctg tcctttgtat tcatctagtg tgaaccgtgc cttttcaagc cccaaggtcc 6060
 cagtggaagc ctgtaacgcc atggtgaaag agaactttcc gactgtggct tcttactgta 6120
 ttattccaga gtacgatgcc tatttggaca tggttgacgg agcttcatgc tgcttagaca 6180
 ctgccagttt ttgccctgca aagctgcgca gttttccaaa gaaacactcc tatttggaac 6240
 ccacaatacg atcggcagtg ccttcagcga tccagaacac gctccagaac gtcctggcag 6300
 ctgccacaaa aagaaattgc aatgtcacgc aaatgagaga attgcccgtc ttggattccg 6360
 cggcctttaa tgtggaatgc ttcaagaaat atgcgtgtaa taatgaatat tgggaaacgt 6420
 ttaaagaaaa ccccatcagg ctactgaag aaaacgtggt aaattacatt accaaattaa 6480
 aaggacaaa agctgctgct ctttttgcga agacacataa tttgaatatg ttgcaggaca 6540
 taccaatgga caggtttgta atggacttaa agagagacgt gaaagtgact ccaggaacaa 6600

ES 2 702 318 T3

aacatactga agaacgcccc aaggtacagg tgatccaggc tgccgatccg ctagcaacag 6660
cgtatctgtg cggaatccac cgagagctgg ttaggagatt aaatgcggtc ctgcttccga 6720
acattcatac actgtttgat atgtcggctg aagactttga cgctattata gccgagcact 6780
tccagcctgg ggattgtggt ctggaaactg acatcgcgtc gtttgataaa agtgaggacg 6840
acgccatggc tctgaccgcg ttaatgattc tggaagactt aggtgtggac gcagagctgt 6900
tgacgctgat tgaggcggct ttcggcgaaa tttcatcaat acatttgccc actaaaacta 6960
aatttaaatt cggagccatg atgaaatctg gaatgttcct cacactgttt gtgaacacag 7020
tcattaacat tgtaatcgca agcagagtgt tgagagaacg gctaaccgga tcaccatgtg 7080
cagcattcat tggagatgac aatatcgtga aaggagtcaa atcggacaaa ttaatggcag 7140
acaggtgccc cacctggttg aatatggaag tcaagattat agatgctgtg gtggcgaga 7200
aagcgcctta tttctgtgga gggtttattt tgtgtgactc cgtgaccggc acagcgtgcc 7260
gtgtggcaga cccctaaaa aggctgttta agcttggcaa acctctggca gcagacgatg 7320
aacatgatga tgacaggaga agggcattgc atgaagagtc aacacgctgg aaccgagtgg 7380
gtattctttc agagctgtgc aaggcagtag aatcaaggta tgaaaccgta ggaacttcca 7440
tcatagttat ggccatgact actctagcta gcagtgttaa atcattcagc tacctgagag 7500
gggcccctat aactctctac ggctaacctg aatggactac gacatagtct agtcgagtct 7560
agtgcagccc accatgggca ccgtgaacaa gcctgtcgtg ggcgtgctga tgggettccg 7620
catcatcacc ggcaccctga gaatcaccaa ccctgtgcgg gccagcgtgc tgagatacga 7680
cgacttccac atcgacgagg acaagctgga caccaacagc gtgtacgagc cctactacca 7740
cagcgaccac gccgagagca gctgggtcaa cagaggcgag agcagccgga aggcctacga 7800
ccacaacagc ccctacatct ggccccgaa cgactacgac ggcttccctgg aaaacgccc 7860
cgagcaccac ggcgtgtaca atcagggcag aggcacgac agcggcgaga gactgatgca 7920
gcccacacag atgagcgcgc aggaagatct gggcgacgac acaggcatcc acgtgatccc 7980
caccctgaac ggcgacgacc ggcacaagat cgtgaacgtg gaccagcggc agtacggcga 8040
cgtgttcaag ggcgacctga accctaagcc ccagggccag agactgatcg aggtgtccgt 8100
ggaagagaac cacccttca ccctgagagc ccccatccag agaatctacg gcgtgcggta 8160
taccgagact tggagcttcc tgcccagcct gacctgtaca ggcgacgccg ctccctgccat 8220
ccagcacatc tgctgaagc acaccacctg tttccaggac gtggtggtgg acgtggactg 8280
cgccgagaac accaaagagg accagctggc cgagatcagc taccggttcc agggcaagaa 8340
agaggccgac cagccctgga tcgtggtcaa taccagcacc ctgttcgacg agctggaact 8400
ggaccccccc gagattgaac ccggcgtgct gaaggtgctg cggaccgaga agcagtaact 8460
gggcgtgtac atctggaaca tgcggggctc cgacggcacc tctacctacg ccaccttcc 8520
ggtcacatgg aaggcgacg agaaaaccgg gaaccctacc cctgcccgtga ccctcagcc 8580

ES 2 702 318 T3

tagaggcgcc	gagttccata	tgtggaatta	ccactcccac	gtgttcagcg	tgggcgacac	8640
cttcagcctg	gccatgcata	tgcagtacaa	gatccacgag	gcccccttcg	acctgctgct	8700
ggaatggctg	tacgtgccc	togaccctac	ctgccagccc	atgcggtctg	acagcacctg	8760
tctgtaccac	cccaacgccc	ctcagtgcc	gagccacatg	aacagcggct	gcaccttcac	8820
cagccctcac	ctggctcaga	gggtggccag	caccgtgtac	cagaattgcg	agcacgcca	8880
caactacacc	gcctactgcc	tgggcatcag	ccacatggaa	cccagcttcg	gcctgatcct	8940
gcacgatggc	ggcaccaccc	tgaagtctcg	ggacacaccc	gagagcctga	gcggcctgta	9000
cgtgttcctg	gtgtacttca	acggccacgt	ggaagccgtg	gcctacaccg	tgggtgtccac	9060
cgtggaccac	ttcgtgaacg	ccatcgagga	aagaggcttc	ccaccacag	cgggacagcc	9120
tccagccacc	accaagccc	aagaaatcac	ccccgtgaac	ccggcacca	gccccctgct	9180
gagatatgct	gcttggacag	gcgactggc	cgctgtgggt	ctgctgtgcc	tgggtcatctt	9240
cctgatctgc	accgccaagc	ggatgagagt	gaaggcctac	cgggtggaca	agtcccccta	9300
caaccagagc	atgtactacg	ccggcctgcc	cgtggacgat	ttcgaggata	gcgagagcac	9360
cgacaccgag	gaagagtctg	gcaacgccat	cggcggatct	cacggcggca	gcagctacac	9420
cgtgtacatc	gacaagacca	gataatctag	acgtcgcgac	caccaggat	ccgcctataa	9480
ctctctacgg	ctaacctgaa	tggactacga	catagtctag	tgcagccac	catgtttctg	9540
atccagtgcc	tgatcagcgc	cgtgatcttc	tatattcaag	tcacaaacgc	cctgatcttt	9600
aagggcgacc	acgtgtcact	gcaggtcaac	agcagcctga	ccagcatcct	gatccccatg	9660
cagaacgaca	attacaccga	gatcaagggc	cagctgggtg	tcatcggcga	gcagctgccc	9720
accggcacca	attacagcgg	caccctggaa	ctgctgtacg	ccgataccgt	ggccttctgc	9780
ttcagaagcg	tgcaggtcat	cagatacgac	ggctgcccc	ggatcagaac	cagcgccttc	9840
atcagctgcc	ggtacaagca	cagctggcac	tacggcaaca	gcaccgaccg	gatcagcacc	9900
gaacctgatg	cggcgtgat	gctgaagatc	accaagcccg	gcatcaacga	cgccggcgtg	9960
tacgtgctgc	tcgtgctggc	ggatcacagc	agaagcaccg	acggcttcat	cctgggcgtg	10020
aacgtgtaca	ccgccggcag	ccaccacaac	atccacggcg	tgatctacac	cagccccagc	10080
ctgcagaacg	gctacagcac	cagagccctg	ttccagcagg	ccagactgtg	cgatctgccc	10140
gccacaccta	agggcagcgg	cacaagcctg	tttcagcaca	tgctggacct	gagagccggc	10200
aagagcctgg	aagataaccc	ctggctgcac	gaggacgtgg	tcaccaccga	gacaaagagc	10260
gtggtcaaag	agggcatcga	gaaccacgtg	taccccaccg	acatgagcac	cctgcccagag	10320
aagtccctga	acgaccccc	tgagaacctg	ctgatcatca	tccccatcgt	ggccagcgtg	10380
atgatcctga	ccgccatggt	catcgtgatc	gtgatcagcg	tgaagcggcg	gagaatcaag	10440
aagcaccoca	tctaccggcc	caacaccaag	accagacggg	gcatccagaa	cgccaccctt	10500

ES 2 702 318 T3

gagtccgacg tgatgctgga agccgccatt gccagctgg ccaccatcag agaggaaagc 10560
ccccctcaca gcgtcgtgaa ccccttcgtg aagtaatcta gacgcggccg catacagcag 10620
caattggcaa gctgcttaca tagaactcgc ggcgattggc atgccgcctt aaaatTTTTA 10680
TTTTATTTTT CTTTTCTTTT CGAATCGGA TTTTGTTTTT AATATTTCAA AAAAAAAAAA 10740
AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA AAAGGTCGG CATGGCATCT CCACCTCCTC GCGGTCCGAC 10800
ctgggcatcc gaaggaggac gcacgtccac tcggatggct aaggagagac cacgttTAAA 10860
ccagctccaa ttgcacctat agtgagtctg attacgcgcg ctcaactggc gtcgttttac 10920
aacgtcgtga ctgggaaaac cctggcgTta cccaacttaa tcgccttgca gcacatcccc 10980
ctttcgccag ctggcgtaat agcgaagagg cccgcaccga tcgcccttcc caacagttgc 11040
gcagcctgaa tggcgaatgg gacgcgccct gtagcggcgc attaagcgcg gcgggtgtgg 11100
tggttacgcg cagcgtgacc gctacacttg ccagcgcctt agcgcctgct cctttcgctt 11160
tcttccttc ctttctcgcc acgttcgccg gctttccccg tcaagctcta aatcgggggc 11220
tcccttagg gttccgattt agtgctttac ggcacctcga ccccaaaaaa ctgattagg 11280
gtgatggTtc acgtagtggg ccacgcctt gatagacggt ttttcgccct ttgacgttgg 11340
agtccacgtt ctTtaatagt ggactcttgt tccaaactgg aacaacactc aaccctatct 11400
cggctctattc ttttgattta taagggattt tgccgatttc ggcctattgg ttaaaaaatg 11460
agctgattta acaaaaattt aacgcgaatt ttaacaaaat attaacgctt acaatTtagg 11520
tggcactttt cggggaaatg tgcgcggaac ccctatttgt ttatTTTTct aaatacattc 11580
aaatatgtat ccgctcatga gacaataacc ctgataaatg cttcaataat attgaaaaag 11640
gaagagtatg agtattcaac atttccgtgt cgccttatt ccctTTTTtg cggcattttg 11700
ccttcctgTt tttgctcacc cagaaacgct ggtgaaagta aaagatgctg aagatcagtt 11760
gggtgcacga gtgggttaca tcgaactgga tctcaacagc ggtaagatcc ttgagagttt 11820
tcgccccgaa gaacgttttc caatgatgag cactttTaaa gttctgctat gtggcgcggT 11880
attatcccgT attgacgccg ggcaagagca actcggTcgc cgcatacact attctcagaa 11940
tgacttggtt gagtactcac cagtcacaga aaagcatctt acggatggca tgacagtaag 12000
agaattatgc agtgctgcca taaccatgag tgataaacact gcggccaact tacttctgac 12060
aacgatcggA ggaccgaagg agctaaccgc ttttttgcaC aacatggggg atcatgtaac 12120
tcgccttgat cgttgggaac cggagctgaa tgaagccata ccaaacgacg agcgtgacac 12180
cacgatgcct gtagcaatgg caacaacgtt gcgcaaaacta ttaactggcg aactacttac 12240
tctagcttcc cggcaacaat taatagactg gatggaggcg gataaagttg caggaccact 12300
tctgcgctcg gcccttcggg ctggctggtt tattgctgat aaatctggag ccggtgagcg 12360
tgggTctcgc ggtatcattg cagcactggg gccagatggt aagccctccc gtatcgtagt 12420
tatctacacg acggggagtc aggcaactat ggatgaacga aatagacaga tcgctgagat 12480

ES 2 702 318 T3

aggtgctca ctgattaage attggttaact gtcagaccaa gtttactcat atatacttta 12540
 gattgattta aaacttcatt ttttaatttaa aaggatctag gtgaagatcc tttttgataa 12600
 tctcatgacc aaaatccctt aacgtgagtt ttogttocac tgagcgtcag accocgtaga 12660
 aaagatcaaa ggatcttctt gagatccttt ttttctgccc gtaatctgct gcttgcaaac 12720
 aaaaaaacca ccgctaccag cgggtggtttg tttgcccgat caagagctac caactctttt 12780
 tccgaaggta actggcttca gcagagcgcga gataccaaat actggtcttc tagtgtagcc 12840
 gtagttaggc caccacttca agaactctgt agcaccgcct acatacctcg ctctgctaata 12900
 cctgttacca gtggctgctg ccagtggcga taagtctgt cttacocgggt tggactcaag 12960
 acgatagtta ccgataagg cgcagcggtc gggctgaacg gggggttcgt gcacacagcc 13020
 cagcttgag cgaacgacct acaccgaact gagataccta cagcgtgagc tatgagaaag 13080
 cgccacgctt cccgaagggg gaaaggcggg caggtatccg gtaagcggca gggctcggaac 13140
 aggagagcgc acgagggagc ttccaggggg aaacgcctgg tatctttata gtccctgctgg 13200
 gttctgccac ctctgacttg agcgtcgatt tttgtgatgc tcgtcagggg ggcggagcct 13260
 atggaaaaaac gccagcaacg cggccttttt acggttctg gctttttgct ggccttttgc 13320
 tcacatgttc tttcctgcgt tatcccctga ttctgtggat aacogtatta ccgcctttga 13380
 gtgagctgat accgctcgcc gcagccgaac gaccgagcgc agcagtcag tgagcgagga 13440
 agcgggaagag cgcccaatac gcaaaccgcc tctccccgcg cgttgggcca ttcattaatg 13500
 cagctggcac gacaggttcc ccgactggaa agcgggcagt gagcgcacag caattaatgt 13560
 gagttagctc actcattagg caccaccaggc tttacacttt atgctcccgg ctcgatgtt 13620
 gtgtggaatt gtgagcggat aacaatttca cacaggaaac agctatgacc atgattacgc 13680
 caagcgcgca attaacctc actaaaggga acaaaagctg ggtaccgggc ccacgcgtaa 13740
 tacgactcac tatag 13755

- <210> 28
- <211> 30
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <221> Fuente
- <223> /Nota="Descripción de Secuencia artificial: Oligonucleótido sintético"
- <400> 28
- aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 30

REIVINDICACIONES

1. Una emulsión de aceite en agua que comprende partículas que están dispersas en una fase acuosa continua, en la que el diámetro promedio de dichas partículas es de 80 nm a 150 nm; la emulsión comprende un aceite y un lípido catiónico, y en la que:
- 5 (i) la relación de aceite:lípido (mol:mol) es de al menos 8:1 (mol:mol);
(ii) la concentración de lípido catiónico en dicha emulsión es de al menos 2,5 mM; y
(iii) el lípido catiónico se selecciona del grupo que consiste en: 1,2-dioleoiloxi-3-(trimetilamonio)propano (DOTAP), 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-etilfosfolina (DOEPC), cloruro de N,N-dioleoil-N,N-dimetilamonio (DODAC),
10 cloruro de N-[1-(2,3-dioleiloxi)propil]-N,N,N-trimetilamonio (DOTMA); y bromuro de dimetildioctadecilamonio (DDAB).
2. La emulsión de aceite en agua de la reivindicación 1, en la que el diámetro promedio no cambia en más de 10 % cuando la emulsión se conserva a 4 °C durante un mes.
3. La emulsión de aceite en agua de la reivindicación 1, en la que el diámetro promedio de dichas partículas es de 80 nm a 130 nm.
- 15 4. La emulsión de aceite en agua de la reivindicación 1, en la que la relación de aceite:lípido es de 10:1 (mol:mol) a 43:1 (mol:mol).
5. La emulsión de aceite en agua de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha emulsión de aceite en agua comprende de 0,2 % a 8 % (p / v) de aceite, por ejemplo, en la que el aceite está presente de 0,6 % a 4 % (p/v) o de 1 % a 3,2 % (p/v), opcionalmente en la que el aceite es escualeno o escualano.
- 20 6. La emulsión de aceite en agua de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dichas partículas comprenden además un tensioactivo, tal como un tensioactivo no iónico, por ejemplo, en el que el tensioactivo es trioleato de sorbitán (SPAN85), polisorbato 80 (Tween 80), o una combinación de los mismos, opcionalmente en la que la emulsión catiónica de aceite en agua comprende de 0,01 % a 2,5 % (v/v) de tensioactivo y opcionalmente en la que el tensioactivo no es un polietilenglicol (PEG)-lípido.
- 25 7. La emulsión de aceite en agua de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho lípido catiónico es DOTAP y la concentración de DOTAP en dicha emulsión es de al menos 2,58 mM (1,8 mg/ml), por ejemplo, en la que la concentración de DOTAP en dicha emulsión es de 2,58 mM (1,8 mg/ml) a 7,16 mM (5 mg/ml).
8. Un procedimiento de preparación de la emulsión de aceite en agua de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende: (a) disolver directamente el lípido catiónico en el aceite para formar una fase oleaginosas;
30 (b) proporcionar una fase acuosa de la emulsión; y (c) dispersar la fase oleaginosas en la fase acuosa por homogeneización, opcionalmente en el que la etapa (a) comprende además calentar el aceite a una temperatura entre 30 °C a 65 °C.
9. La emulsión de aceite en agua de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende una molécula de ARN formando complejo con una partícula de la emulsión catiónica de aceite en agua.
- 35 10. La emulsión de aceite en agua de la reivindicación 9, en la que: (i) la relación N/P de la composición es de al menos 4: 1, por ejemplo, de 4: 1 a 20: 1 o de 4: 1 a 15: 1; (ii) la composición está tamponada y tiene un pH de 6,0 a 8,0; (iii) la composición comprende además una sal inorgánica, y la concentración de la sal inorgánica no es superior a 30 mM; (iv) la composición comprende además un agente tonificante no iónico, y es isotónico; y/o (v) la composición comprende además un antioxidante.
- 40 11. La emulsión de aceite en agua de la reivindicación 9 o 10, en la que la molécula de ARN es una molécula de ARN autorreplicante que codifica un antígeno.
12. Un procedimiento de preparación de una composición que comprende una molécula de ARN formando complejo con una partícula de una emulsión catiónica de aceite en agua, que comprende:
- 45 (i) proporcionar una emulsión de aceite en agua de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7;
(ii) proporcionar una solución acuosa que comprende la molécula de ARN; y
(iii) combinar la emulsión de aceite en agua de (i) y la solución acuosa de (ii),
preparando así la composición, opcionalmente en la que la emulsión catiónica de aceite en agua de (i) y la solución de ARN de (ii) se combinan a una relación 1: 1 (v/v), opcionalmente en la que: (i) la solución acuosa que comprende la molécula de ARN comprende una sal; (ii) la solución acuosa que comprende la molécula de ARN es un tampón;
50 (iii) la solución acuosa que comprende la molécula de ARN comprende un agente tonificante no iónico, tal como un azúcar o alcohol de azúcar; y/o (iv) la solución acuosa comprende del 0,05 % al 20 % (p/v) de polímero, por ejemplo, Pluronic® F127 al 1 % (p/v).

13. La emulsión de aceite en agua de una cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en la que la molécula de ARN es un ARN policistrónico que codifica dos o más antígenos, por ejemplo, en la que el ARN policistrónico contiene una primera secuencia de nucleótidos que codifica un primer antígeno y una segunda secuencia de nucleótidos que codifica un segundo antígeno, en la que la primera secuencia de nucleótidos y la segunda secuencia de nucleótidos están unidas operativamente a elementos de control, opcionalmente en la que la primera secuencia de nucleótidos está unida operativamente a un primer elemento de control y la segunda secuencia de nucleótidos está unida operativamente a un segundo elemento de control, comprendiendo opcionalmente además una tercera secuencia de nucleótidos que codifica una tercera proteína o fragmento de la misma,
- 5 en la que la tercera secuencia de nucleótidos está unida operativamente a un elemento de control, opcionalmente en la que la tercera secuencia de nucleótidos está unida operativamente a un tercer elemento de control, comprendiendo opcionalmente además una cuarta secuencia de nucleótidos que codifica una cuarta proteína o fragmento de la misma,
- 10 en la que la cuarta secuencia de nucleótidos está unida operativamente a un elemento de control, opcionalmente en la que la cuarta secuencia de nucleótidos está unida operativamente a un cuarto elemento de control, comprendiendo opcionalmente además una quinta secuencia de nucleótidos que codifica una quinta proteína o fragmento de la misma,
- 15 en la que la quinta secuencia de nucleótidos está unida operativamente a un elemento de control, opcionalmente en la que la quinta secuencia de nucleótidos está unida operativamente a un quinto elemento de control, por ejemplo en la que los elementos de control se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un promotor subgenómico, un IRES, y un sitio vírico 2A.
- 20 14. Una composición farmacéutica que comprende una molécula de ácido nucleico formando complejo con una partícula de una emulsión catiónica de aceite en agua como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, 9-11 o 13.
- 25 15. Una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 14, para su uso como un medicamento.

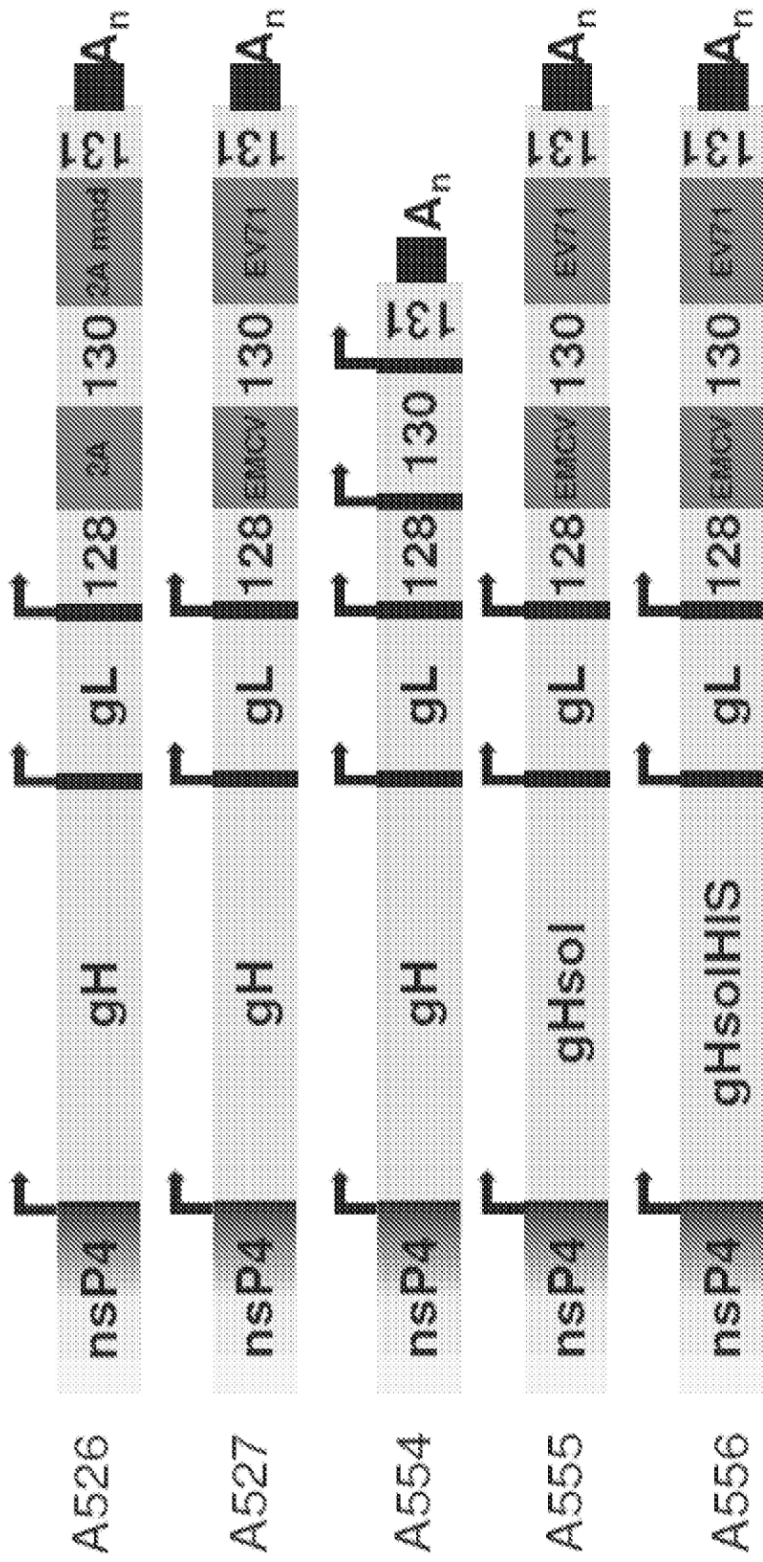


Figura 1

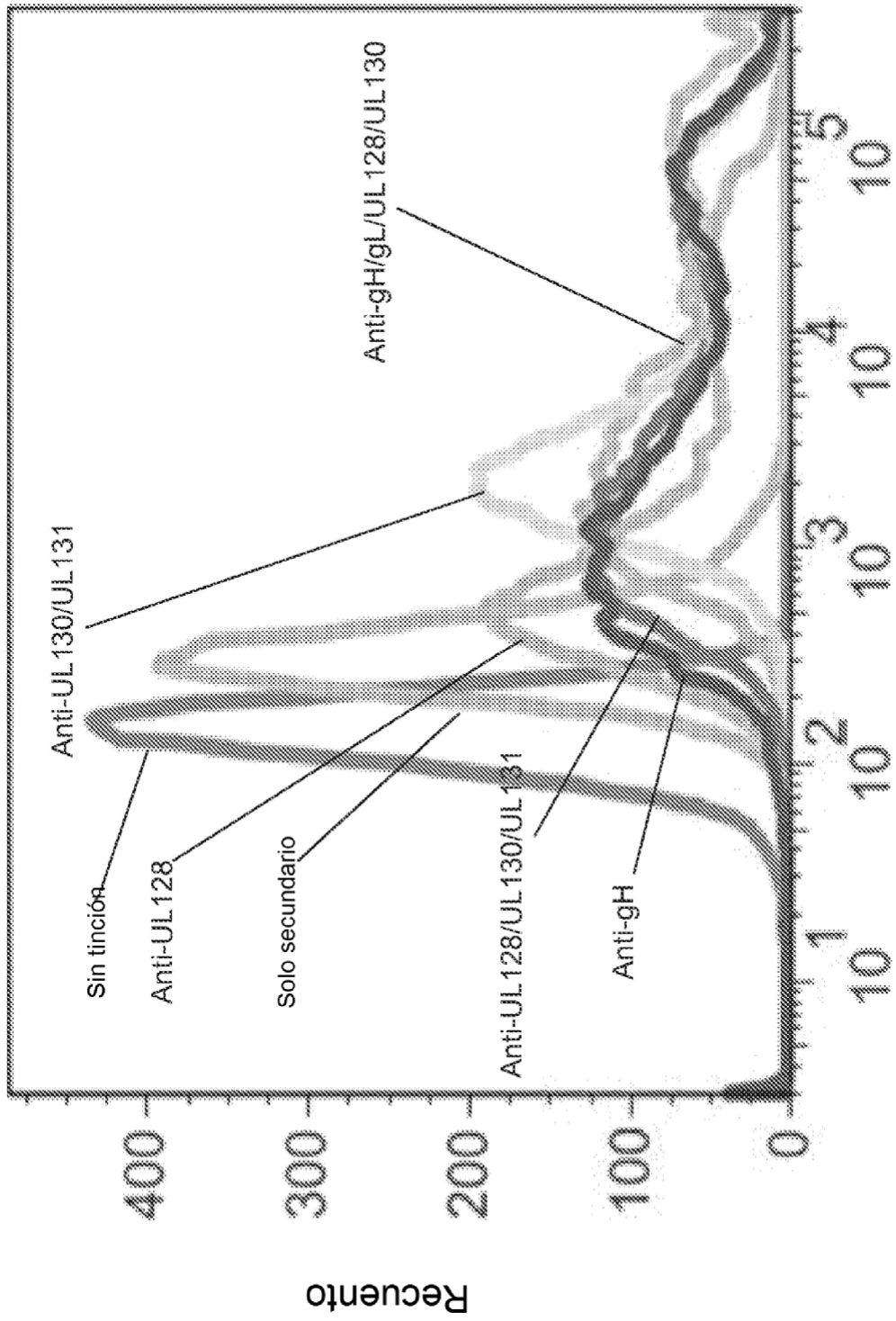


Figura 2

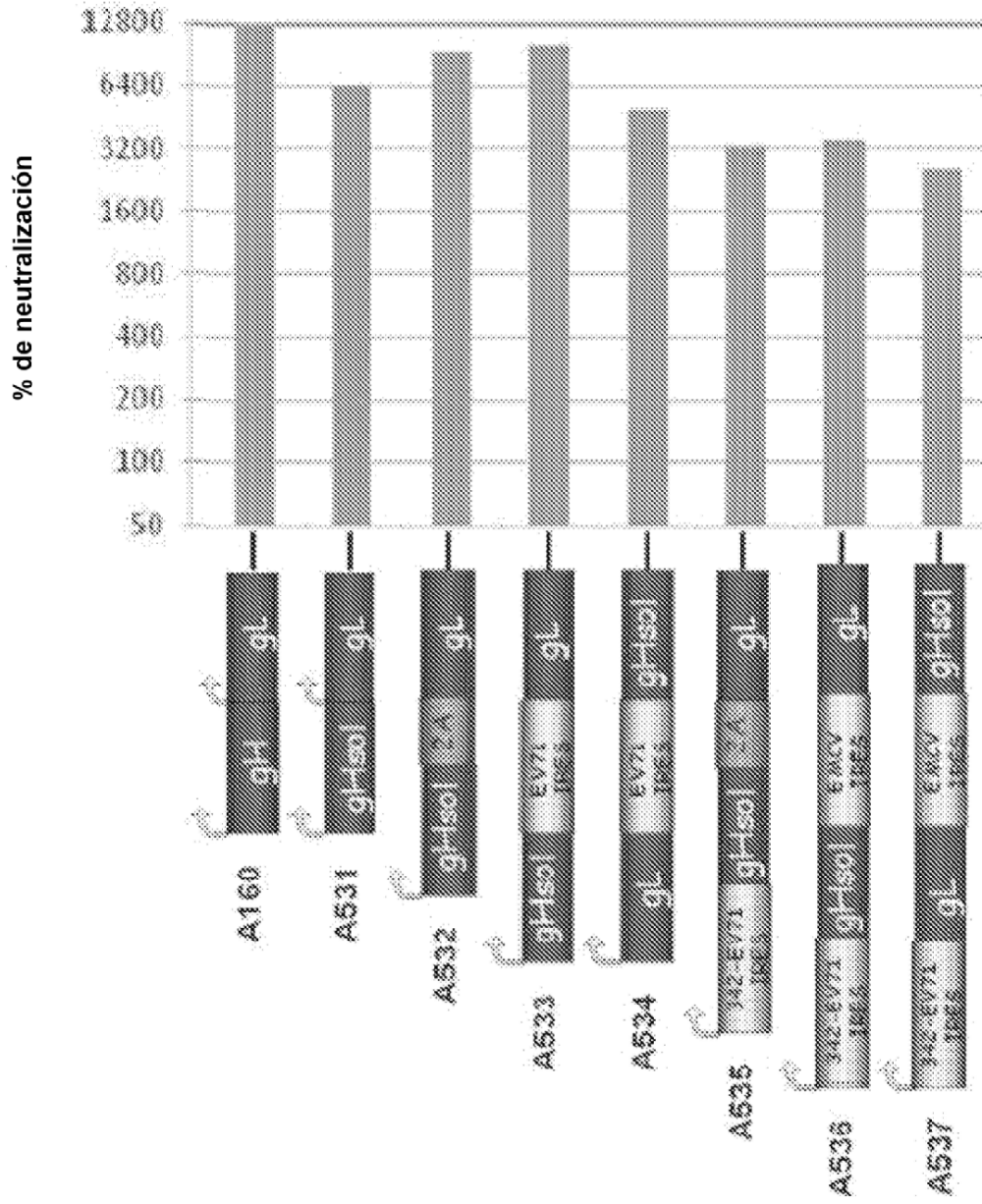


Figura 3

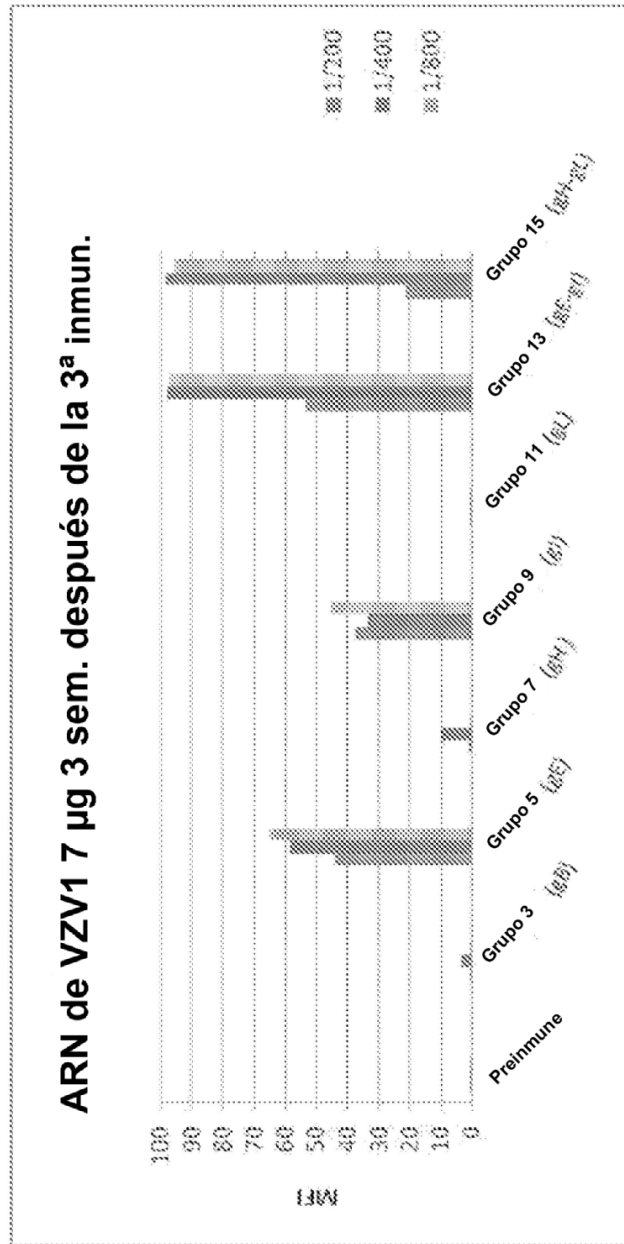


Figura 4