

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 220**

51 Int. Cl.:

A61K 38/27 (2006.01)

C07K 14/61 (2006.01)

A61P 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2013 PCT/US2013/031673**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.12.2013 WO13184216**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2013 E 13712656 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 2858664**

54 Título: **Proteína de fusión de hGH-XTEN y su uso en el tratamiento de la deficiencia de la hormona del crecimiento**

30 Prioridad:

05.06.2012 US 201261689390 P

22.06.2012 US 201261663475 P

12.02.2013 US 201361763753 P

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

28.11.2019

73 Titular/es:

AMUNIX PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)

500 Ellis Street

Mountain View, CA, US

72 Inventor/es:

CLELAND, JEFFREY L.;

BRIGHT, GEORGE M.;

HUMPHRISS, ERIC;

SCHELLENBERGER, VOLKER;

SILVERMAN, JOSHUA;

STEMMER, WILLEM P.;

WANG, CHIA-WEI;

GEETHING, NATHAN y

SPINK, BENJAMIN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 733 220 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

Proteína de fusión de hGH-XTEN y su uso en el tratamiento de la deficiencia de la hormona del crecimiento

5 **Listado de secuencias**

La presente solicitud contiene un listado de secuencias que se ha presentado electrónicamente en formato ASCII mediante EFS-Web. Dicha copia en ASCII, creada el 13 de marzo de 2013, se denomina 32808-738.201_SL.txt y tiene un tamaño de 255.823 bytes.

10

Antecedentes de la invención

La hormona del crecimiento humana (hGH) se secreta de forma natural desde la hipófisis anterior humana, en forma de pulsos intermitentes que duran desde minutos hasta horas que normalmente se producen durante el sueño. La velocidad y el alcance de la secreción de hGH disminuye con el envejecimiento y es máxima en la pubertad en niños sanos y bien alimentados. La hGH se une al receptor de hGH, iniciando procesos de señalización que implican las rutas de STAT (transductor de señales y activador de la transcripción), de MAPK (proteína cinasa activada por mitógeno) y de PI3K (fosfoinosítido-3 cinasa). La expresión génica del factor de crecimiento insulínico I (IGF-I) se activa a partir de la señalización del receptor de hGH, dando como resultado la secreción de IGF-I a la circulación. El IGF-I forma un complejo con la proteína de unión al factor de crecimiento insulínico-3 (IGFBP-3) y la subunidad lábil a ácidos (ALS). La expresión tanto de IGFBP-3 como de ALS está también regulada por la activación del receptor de hGH.

15

20

25

30

35

En niños con deficiencia de la hormona del crecimiento (GHD) que resulta de la falta de expresión o secreción de hGH y no causada por un defecto en el receptor de hGH, normalmente se prescribe terapia de reemplazo con inyecciones diarias de rhGH para facilitar un crecimiento y desarrollo casi normales. Se forma hueso nuevo en las epífisis en respuesta a la hGH y al IGF-I que dan como resultado un crecimiento lineal hasta que las placas de crecimiento se fusionan después de la pubertad. La administración diaria de rhGH no imita los pulsos endógenos normales de hGH en niños sin GHD, pero resulta en aumentos significativos en el crecimiento con una tasa típica de crecimiento en el primer año en el tratamiento de 11 cm/año. Los estudios clínicos de infusión continua de rhGH con una bomba demostraron una velocidad de crecimiento y niveles de IGF-I comparables a los logrados con las inyecciones diarias de rhGH (Jorgensen et al. J. Clin Endocrinol Metab. 70(6), 1616-23 (1990); Laursen, T. et al. J Clin Endocrinol Metab. 80(8), 2410-8 (1995); Tauber, M. et al. J Clin Endocrinol Metab. 76(5), 1135-9 (1993)). Por lo tanto, es eficaz la administración continua así como pulsada de rhGH.

40

45

En la edad adulta, se reduce la secreción de hGH pero sigue siendo importante para mantener el equilibrio hormonal adecuado y se ha demostrado que facilita la disminución de la masa grasa y los factores de riesgo cardiovascular y el aumento de la masa corporal magra, la densidad mineral ósea y los resultados de calidad de vida. La GHD en adultos puede producirse como resultado de una lesión traumática en el cerebro o la extirpación quirúrgica de un tumor en o cerca de la hipófisis. Los pacientes que presentan GHD en la infancia también pueden requerir una terapia de reemplazo de hGH continua en la edad adulta. En algunos pacientes adultos con GHD, puede haber niveles anormalmente bajos de IGF-I. Debido a que los niveles de IGF-I varían según la edad y el sexo, ha de caracterizarse a cada paciente adulto según su puntuación de desviación estándar de IGF-I ajustada para la edad y el sexo individual (SDS DE IGF-I).

50

El objetivo de las terapias diarias con hGH generalmente es valorar al paciente adulto con GHD con dosis de rhGH hasta que el paciente logre una SDS de IGF-I cercana a la mitad del intervalo (por ejemplo, SDS de IGF-I de 0 (Cook et al., 2009 Update. Endocrine Pract. 15 (Supl 2), 1-29 (2009)). Se comparó una infusión continua de rhGH con la terapia diaria con rhGH en pacientes adultos con GHD (7 por grupo) durante 6 meses (Laursen et al., J Clin Endocrinol Metab. 86(3), 1222-8 (2001)). Este estudio indicó que el perfil de seguridad y los efectos en las respuestas de IGF-I no fueron significativamente diferentes entre los pacientes tratados con infusión continua de rhGH o terapia diaria con rhGH.

55

La seguridad de la terapia diaria con rhGH se ha estudiado tanto en niños como en adultos con GHD. En algunos pacientes con sobrepeso u obesos, se ha observado una tendencia a aumentar los niveles de insulina en ayunas y posprandiales. Aunque generalmente se tolera bien, la terapia diaria con rhGH puede causar cefalea de leve a moderado, artralgia, náuseas, vómitos y reacciones a la inyección.

60

Otros han informado sobre varias preparaciones de GH de liberación sostenida (Cook DM, et al. 2002. J Clin Endocrinol Metab 87(10):4508-4514; Biller BM, et al. 2011. J Clin Endocrinol Metab 96(6):1718-1726; Peter F. et al., 2012. J Clin Endocrinol Metab 97(2):400-407; Fares F. et al, 2010. Endocrinology 151(9):4410-4417; Sondergaard E, et al. 2011. J Clin Endocrinol Metab 96(3):681-688; de Schepper J et al. 2011. European Journal of Endocrinology 165(3):401-409; Bidlingmaier M, et al. 2006. J Clin Endocrinol Metab 91(8):2926-2930). Sin embargo, sigue habiendo necesidad de agentes terapéuticos, dosis y pautas posológicas con GH alternativos.

65

VRS-317 es una rhGH de larga duración en investigación para el tratamiento de reemplazo a largo plazo para adultos (incluyendo adultos que experimentaron un trastorno relacionado con la hormona del crecimiento en la infancia) con GHD. VRS-317 se diseñó para lograr una dosis mensual con la anticipación de que una frecuencia reducida de administración (12 en comparación con hasta 365 inyecciones por año) aumentaría la adherencia al tratamiento y, por lo tanto, mejoraría los resultados generales del tratamiento. VRS-317 es una nueva proteína de fusión de rhGH que fue diseñada para minimizar la eliminación mediada por receptores mediante la reducción de la unión al receptor lograda sin mutaciones en rhGH al fusionar genéticamente secuencias de aminoácidos de polipéptido recombinante extendido (XTEN) a los extremos N y C terminales de la secuencia de hGH nativa (Cleland et al. 2012, Journal of Pharmaceutical Sciences. 101(8):2744-2754, Epub 7 de junio de 2012). Funcionalmente, los dominios XTEN aumentan el radio hidrodinámico y reducen la afinidad de unión al receptor de GH (GHR), *in vitro*. A pesar de la reducida afinidad de unión, se observan respuestas farmacodinámicas duraderas, *in vivo*, posiblemente relacionadas con tasas reducidas de eliminación mediada por receptores de VRS-317 (Cleland et al. 2012, anteriormente citado). Se evaluó la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de VRS-317 en 50 adultos con GHD en un ensayo clínico de 60 días, con doble enmascaramiento, aleatorizado, controlado con placebo (PBO) con aumento escalonado de la dosis individual que estudia VRS-317/kg (ClinicalTrials.gov NCT01359488).

Cleland et al., 2011 ("A Novel Human Growth Hormone XTEN Construct (VRS-317) for Once-a-Month Subcutaneous Administration in a Phase 1a Study of Growth Hormone-Deficient Adults", cartel presentado en: The Endocrine Society's 93rd Annual Meeting & Expo, 4-7 de junio de 2011, Boston, número de presentación: P2-371) describe estudios preclínicos llevados a cabo en monos con VRS-317 e indica la existencia de un estudio de Fase 1a en humanos.

Cleland et al. 2010 ("A novel human growth hormone XTEN construct (VRS-317) for monthly administration", Endocrine Journal. 57 (Supl. 2):S618) también comunica estudios preclínicos llevados a cabo en monos que implican VRS-317.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una pauta posológica mejorada para la terapia de la deficiencia de hormona del crecimiento ("GHD"). En particular, la invención se refiere a una proteína de fusión que comprende la hormona del crecimiento humana fusionada a uno o más polipéptidos recombinantes extendidos (XTEN) (la proteína de fusión en adelante denominada "hGH-XTEN") para su uso en un método para tratar la deficiencia de la hormona del crecimiento humana en adultos (AGHD) en un paciente humano, tal como se define en las reivindicaciones.

En un aspecto, la presente invención proporciona una proteína de fusión hGH-XTEN que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90% de identidad de secuencia respecto de la SEQ ID NO: 1, para su uso en un método para tratar la deficiencia de la hormona del crecimiento humana en adultos (AGHD) en un paciente humano,

en donde el método comprende administrar al paciente humano con AGHD dosis sucesivas en bolo ajustadas al peso corporal terapéuticamente eficaces de entre 0,05 mg/kg y 3,0 mg/kg de la proteína de fusión hGH-XTEN,

en donde el periodo de dosificación entre la dosis en bolo inicial y una administración sucesiva de una dosis en bolo es de 17, 16, 15, 14 o 13 días,

en donde las dosis sucesivas en bolo de la proteína de fusión hGH-XTEN son:

(i) eficaces para mantener la puntuación de desviación estándar (SDS) de IGF-I sérica del paciente entre -2,0 y +2,0 durante al menos 7 días después de la administración de las dosis en bolo; o

(ii) eficaces para mantener una concentración plasmática de dicha proteína de fusión en el paciente de más de 10 ng/ml durante un periodo de al menos 10 días después de la administración de las dosis en bolo.

En una realización, el método comprende administrar a un paciente humano con GHD una proteína de fusión hGH-XTEN que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1. En otra realización diferente,

la dosis en bolo es de (i) entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 0,8 mg/kg; o (ii) entre aproximadamente 0,8 mg/kg y aproximadamente 1,2 mg/kg. En otra realización, la dosis en bolo se administra por vía subcutánea. En otra realización, el paciente humano tiene una puntuación de desviación estándar (SDS) de IGF-I sérica de entre aproximadamente -2,0 y aproximadamente 2,0 después de la administración. En otra realización diferente, la SDS de IGF-I se selecciona entre el grupo que consiste en más de aproximadamente -2,0, más de aproximadamente -1,5, más de aproximadamente -1,0, más de aproximadamente -0,5, más de aproximadamente 0, más de aproximadamente 0,5, más de aproximadamente 1,0 y más de aproximadamente 1,5.

En una realización, la administración de la dosis en bolo da como resultado una normalización de la SDS de IGF-I en el paciente humano durante al menos aproximadamente 7 días, al menos aproximadamente 10 días, al menos aproximadamente 14 días, al menos aproximadamente 16 días o al menos aproximadamente 21 días. En otra realización diferente, la dosis en bolo se selecciona entre el grupo que consiste en aproximadamente 0,05 mg/kg, aproximadamente 0,1 mg/kg, aproximadamente 0,2 mg/kg, aproximadamente 0,4 mg/kg, aproximadamente 0,8 mg/kg, aproximadamente 1,0 mg/kg, aproximadamente 1,2 mg/kg, aproximadamente 1,4 mg/kg, aproximadamente 1,6 mg/kg, aproximadamente 1,8 mg/kg, aproximadamente 2,0 mg/kg, aproximadamente 2,2 mg/kg, aproximadamente 2,4 mg/kg, aproximadamente 2,6 mg/kg, aproximadamente 2,7 mg/kg, aproximadamente 2,8 mg/kg y aproximadamente 3,0 mg/kg.

Los métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia y los métodos de diagnóstico

practicados en el cuerpo humano o animal no forman parte de la invención.

En el presente documento se divulga un método para tratar la deficiencia de la hormona del crecimiento humana (GHD) en un paciente humano con una proteína de fusión hGH-XTEN en forma de una dosis en bolo que es equivalente a menos de una dosis de hGH/kg/día. En una realización, el método comprende administrar a un paciente humano con GHD una proteína de fusión hGH-XTEN que comprende (i) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 1; o (ii) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1. En otra realización, la dosis en bolo es una dosis en bolo ajustada al peso corporal terapéuticamente eficaz de la proteína de fusión hGH-XTEN. En otra realización diferente, la dosis en bolo es equivalente a menos de una dosis de hGH/kg/día de entre aproximadamente 2 µg de hGH/kg/día y aproximadamente 20 µg de hGH/kg/día. En una realización adicional, la dosis en bolo se administra una vez, cada semana, cada dos semanas, cada tres semanas o mensualmente. En una realización, la administración de la dosis en bolo es mensual. En otra realización, la dosis en bolo se administra por vía subcutánea. En otras realizaciones, la dosis en bolo es equivalente a menos de una dosis de hGH/kg/día seleccionada entre el grupo que consiste en aproximadamente 2 µg de hGH/kg/día, aproximadamente 4 µg de hGH/kg/día, aproximadamente 6 µg de hGH/kg/día, aproximadamente 8 µg de hGH/kg/día, aproximadamente 10 µg de hGH/kg/día, aproximadamente 12 µg de hGH/kg/día, aproximadamente 14 µg de hGH/kg/día, aproximadamente 16 µg de hGH/kg/día, aproximadamente 18 µg de hGH/kg/día, aproximadamente 18,6 µg de hGH/kg/día y aproximadamente 20 µg de hGH/kg/día. En otra realización diferente, la dosis de hGH/kg/día es de más de aproximadamente 30 días. En otra realización, el paciente humano tiene una puntuación de desviación estándar (SDS) de IGF-I sérica de entre aproximadamente -2,0 y aproximadamente 2,0 después de la administración. En otra realización diferente, la SDS de IGF-I se selecciona entre el grupo que consiste en más de aproximadamente -2,0, más de aproximadamente -1,5, más de aproximadamente -1,0, más de aproximadamente -0,5, más de aproximadamente 0, más de aproximadamente 0,5, más de aproximadamente 1,0 y más de aproximadamente 1,5. En una realización adicional, el paciente humano presenta dicha SDS de IGF-I en suero después de la administración de la dosis en bolo, en donde la administración es una vez, semanalmente, cada dos semanas, cada tres semanas o mensualmente.

En el presente documento también se divulga un método para tratar la deficiencia de la hormona del crecimiento humana (GHD) en un paciente humano con una proteína de fusión hGH-XTEN en forma de una dosis en bolo que es eficaz para mantener una puntuación de desviación estándar (SDS) de IGF-I en el paciente. En una realización, el método comprende administrar a un paciente humano con GHD una proteína de fusión hGH-XTEN que comprende (i) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 1; o (ii) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1. En otra realización, La proteína de fusión hGH-XTEN se administra en forma de una dosis en bolo ajustada al peso corporal terapéuticamente eficaz. En una realización adicional, la dosis en bolo es eficaz para mantener la puntuación de desviación estándar (SDS) del IGF-I en suero del paciente entre aproximadamente -2,0 y aproximadamente 2,0 durante al menos 7 días después de la administración de la dosis en bolo. En otras realizaciones, la dosis en bolo es de (i) entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 0,8 mg/kg; (ii) entre aproximadamente 0,8 mg/kg y aproximadamente 1,2 mg/kg; o (iii) entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 3,0 mg/kg. En otra realización, la dosis en bolo es eficaz para mantener la SDS de IGF-I en suero del paciente entre aproximadamente -2,0 y aproximadamente 2,0 durante al menos 20 días después de la administración de la dosis en bolo. En una realización, la dosis en bolo se administra por vía subcutánea. En otra realización, el paciente humano tiene una reducción clínicamente significativa en al menos un parámetro seleccionado entre colesterol en suero, triglicéridos en suero y lipoproteínas de baja densidad (LDL) en suero después de la administración de la dosis en bolo, en donde la administración se selecciona entre el grupo que consiste en una vez, semanalmente, cada dos semanas, cada tres semanas y mensualmente.

En el presente documento también se divulga un método para tratar la deficiencia de la hormona del crecimiento humana (GHD) en un paciente humano con una proteína de fusión hGH-XTEN en forma de una dosis en bolo que es eficaz para mantener una concentración plasmática de dicha proteína de fusión en el paciente. En una realización, el método comprende administrar a un paciente humano con GHD una proteína de fusión hGH-XTEN que comprende (i) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 1; o (ii) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1. En otra realización, La proteína de fusión hGH-XTEN se administra en forma de una dosis en bolo ajustada al peso corporal terapéuticamente eficaz. En otra realización diferente, la dosis en bolo es eficaz para mantener una concentración plasmática de dicha proteína de fusión en el paciente a más de aproximadamente 10 ng/ml durante un período de al menos 10 días después de la administración de la dosis en bolo. En otra realización, la dosis en bolo es de (i) entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 0,8 mg/kg; (ii) entre aproximadamente 0,8 mg/kg y aproximadamente 1,2 mg/kg; o (iii) entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 3,0 mg/kg. En otra realización diferente, la dosis en bolo es eficaz para mantener una concentración plasmática de dicha proteína de fusión en el paciente a más de aproximadamente 10 ng/ml durante un período de al menos aproximadamente 14 días, al menos 20 días, al menos aproximadamente 28 días o al menos aproximadamente 30 días después de la administración de la dosis en bolo. En otras realizaciones, la dosis en bolo es eficaz para mantener una concentración plasmática de dicha proteína de fusión en el paciente a más de aproximadamente 10 ng/ml durante un período de al menos 20 días o al menos aproximadamente 30 días después de la administración de la dosis en bolo. En otra realización, la dosis en bolo es eficaz para mantener una concentración plasmática de dicha proteína de fusión en el paciente a más de aproximadamente 100 ng/ml durante un período de al menos 10 días después de la administración de la dosis en bolo. En una realización, la dosis en bolo

se administra por vía subcutánea. En otra realización, el paciente humano tiene una reducción clínicamente significativa en al menos un parámetro seleccionado entre colesterol en suero, triglicéridos en suero y lipoproteínas de baja densidad (LDL) en suero después de la administración de la dosis en bolo, en donde la administración se selecciona entre el grupo que consiste en una vez, semanalmente, cada dos semanas, cada tres semanas y mensualmente.

En el presente documento también se divulga un método para tratar la deficiencia de la hormona del crecimiento humana (GHD) en un paciente humano con una proteína de fusión hGH-XTEN en forma de una dosis en bolo que es eficaz para aumentar la SDS de IGF-I del paciente en ausencia de un nivel clínicamente significativo de efectos secundarios. En una realización, el método comprende administrar a un paciente humano con GHD una proteína de fusión hGH-XTEN que comprende (i) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 1; o (ii) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1. En otra realización, La proteína de fusión hGH-XTEN se administra en forma de una dosis en bolo ajustada al peso corporal terapéuticamente eficaz. En otra realización diferente, la dosis en bolo es eficaz para aumentar la IGF-SDS del paciente en al menos 0,5 o al menos 1,0 por encima de la SDS de IGF-I de referencia del sujeto después de la administración. En una realización adicional, el aumento de la IGF-SDS se produce en ausencia de un nivel clínicamente significativo de efectos secundarios. En una realización, el efecto secundario se selecciona entre el grupo que consiste en cefalea, artralgia, mialgia, edema, náuseas y fatiga muscular. En una realización, la dosis en bolo se administra por vía subcutánea. En otra realización, el paciente humano tiene una reducción clínicamente significativa en al menos un parámetro seleccionado entre colesterol en suero, triglicéridos en suero y lipoproteínas de baja densidad (LDL) en suero después de la administración de la dosis en bolo, en donde la administración se selecciona entre el grupo que consiste en una vez, semanalmente, cada dos semanas, cada tres semanas y mensualmente.

En otro aspecto diferente, en el presente documento se divulga una dosis en bolo de una proteína de fusión hGH-XTEN. En una realización, la proteína de fusión hGH-XTEN que comprende (i) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 1; o (ii) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1. En otra realización, La dosis en bolo es una dosis en bolo ajustada al peso corporal terapéuticamente eficaz. En otra realización, la dosis en bolo comprende (i) entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 0,8 mg/kg; (ii) entre aproximadamente 0,8 mg/kg y aproximadamente 1,2 mg/kg; o (iii) entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 3,0 mg/kg, de la proteína de fusión hGH-XTEN. En una realización adicional, la dosis en bolo es para su uso en el tratamiento de la GHD humana en un sujeto (por ejemplo, un paciente humano) que lo necesite. En otra realización diferente, La dosis en bolo está formulada para administración subcutánea.

En otro aspecto, en el presente documento se divulga una proteína de fusión hGH-XTEN para su uso en un método para el tratamiento de la GHD humana en un paciente humano, en donde el método comprende administrar al paciente una dosis en bolo de la proteína de fusión hGH-XTEN. En otro aspecto diferente, en el presente documento se divulga el uso de una proteína de fusión hGH-XTEN en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la GHD en un paciente humano, en donde la proteína de fusión hGH-XTEN se administra al paciente en forma de una dosis en bolo. En una realización, la proteína de fusión hGH-XTEN que comprende (i) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 1; o (ii) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1. En otra realización, La dosis en bolo es una dosis en bolo ajustada al peso corporal terapéuticamente eficaz. En una realización adicional, la dosis en bolo comprende entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 3,0 mg/kg. En otra realización diferente, la dosis en bolo se administra cada semana, cada dos semanas, cada tres semanas o mensualmente. En una realización, la dosis en bolo se administra por vía subcutánea. En otras realizaciones, el paciente humano tiene una puntuación de desviación estándar (SDS) de IGF-I sérica de entre aproximadamente -2,0 y aproximadamente 2,0 después de la administración de la dosis en bolo. En otra realización, la SDS de IGF-I se selecciona entre el grupo que consiste en más de aproximadamente -2,0, más de aproximadamente -1,5, más de aproximadamente -1,0, más de aproximadamente -0,5, más de aproximadamente 0, más de aproximadamente 0,5, más de aproximadamente 1,0 y más de aproximadamente 1,5. En una realización adicional, la administración de la dosis en bolo es una vez, semanalmente, cada dos semanas, cada tres semanas o mensualmente. En una realización, el paciente humano tiene una reducción clínicamente significativa en al menos un parámetro seleccionado entre colesterol en suero, triglicéridos en suero y LDL en suero después de la administración de la dosis en bolo, en donde la administración es una vez, semanalmente, cada dos semanas, cada tres semanas o mensualmente.

En el presente documento también se divulga un método para aumentar la eficacia de la terapia con hormona del crecimiento humana (hGH) en un paciente humano, en donde la terapia con hGH comprende la administración de una proteína de fusión hGH-XTEN. En una realización, La proteína de fusión hGH-XTEN comprende (i) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 1; o (ii) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1. En otra realización diferente, el método comprende la etapa de medir o monitorizar la puntuación de desviación estándar (SDS) de IGF-I en una muestra de plasma o suero obtenida del paciente durante un período de dosificación inicial de administración de una dosis inicial de la proteína de fusión de hormona del crecimiento humana-XTEN (hGH-XTEN). En otra realización, el método comprende además la etapa de determinar una dosis posterior de proteína de fusión hGH-XTEN administrada durante un período de dosificación posterior basándose en la SDS de IGF-I observada durante el período de dosificación inicial. En otras realizaciones,

la etapa de determinación comprende determinar un período de dosificación posterior basándose en la SDS de IGF-I observada durante el período de dosificación inicial. En una realización adicional, la dosis posterior y/o el período de dosificación posterior mejoran la eficacia del tratamiento durante el período de dosificación posterior.

- 5 También se divulga un kit que comprende una composición farmacéutica, que comprende una proteína de fusión hGH-XTEN para el tratamiento de la GHD humana. En una realización, la proteína de fusión hGH-XTEN comprende (i) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 1; o (ii) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1. En otra realización, el kit comprende un envase que
10 contiene una composición farmacéutica que comprende la proteína de fusión hGH-XTEN. En una realización adicional, el kit comprende además un prospecto asociado con dicho envase. En otras realizaciones, el prospecto indica que dicha composición es para el tratamiento de la deficiencia de la hormona del crecimiento mediante la administración de una dosis inicial de la proteína de fusión hGH-XTEN y una pluralidad de dosis posteriores de la proteína de fusión hGH-XTEN. En otra realización, la dosis inicial y la pluralidad de dosis en bolo posteriores comprenden cada una dosis en bolo. En otra realización diferente, La dosis en bolo es una dosis en bolo ajustada al peso corporal terapéuticamente eficaz. En una realización, la dosis inicial de la proteína de fusión hGH-XTEN es de entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 3,0 mg/kg. En otra realización, la pluralidad de dosis posteriores de la proteína de fusión hGH-XTEN es de entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 3,0 mg/kg. En una realización, las dosis se administran una vez, cada semana, cada dos semanas, cada tres semanas o mensualmente.

20 Breve descripción de los dibujos

- La FIG. 1 proporciona la secuencia de aminoácidos para una proteína de fusión hGH-XTEN (la secuencia de hGH está subrayada y en negrita) (SEQ ID NO: 1).
La FIG. 2 resume las fases de estudio del estudio de fase I con VRS-317.
25 La FIG. 3 resume la disposición de pacientes.
La FIG. 4 muestra el perfil farmacocinético (PK) humano para varias dosis únicas de VRS-317.
La FIG. 5 ilustra una respuesta a la dosis: cambio en la SDS de IGF-I promedio para dosis de mg de VRS-317/kg.
La FIG. 6 ilustra una respuesta sostenida de IGF-I a una sola dosis de VRS-317.
30 La FIG. 7 resume los eventos adversos informados después de la administración de varias dosis únicas de VRS-317.

Descripción de la invención

- 35 Antes de describir las realizaciones de la invención, debe entenderse que dichas realizaciones se proporcionan solo a modo de ejemplo y que se pueden emplear diversas alternativas a las realizaciones de la invención descritas en el presente documento para poner en práctica la invención, dentro de la definición de la invención en las reivindicaciones. Serán evidentes para los expertos en la materia numerosas variaciones, cambios y sustituciones sin desviarse de la invención, como se define mediante las reivindicaciones.

- 40 Salvo que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente una persona normalmente experta en la técnica a la cual pertenece la presente invención. Aunque los métodos y los materiales similares o equivalentes a aquellos descritos en el presente documento se pueden usar en la práctica o el ensayo de la presente invención, se describen a continuación los métodos y materiales adecuados. En caso de conflicto, prevalecerá la memoria descriptiva de la patente, incluyendo las definiciones. Además, los materiales, métodos y ejemplos son solamente ilustrativos y no pretenden ser limitantes. Serán evidentes para los expertos en la materia numerosas variaciones, cambios y sustituciones sin desviarse de la invención, tal como se define en las reivindicaciones.

DEFINICIONES

- 50 Como se usan en el presente documento, los siguientes términos tienen los significados asignados a menos que se especifique otra cosa.

- 55 Como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, las formas en singular "un", "uno/a" y "el/la" incluyen las referencias en plural salvo que el contexto indique claramente otra cosa. Por ejemplo, la expresión "una célula" incluye una pluralidad de células, incluyendo mezclas de las mismas.

- Los términos "polipéptido", "péptido" y "proteína" se utilizan indistintamente en el presente documento para referirse a polímeros de aminoácidos de cualquier longitud. El polímero puede ser lineal o ramificado, puede comprender aminoácidos modificados y puede estar interrumpido por no aminoácidos. Los términos también abarcan un polímero de aminoácido que se ha modificado, por ejemplo, mediante formación de enlaces disulfuro, glucosilación, lipidación, acetilación, fosforilación o cualquier otra manipulación, tal como conjugación con un componente de marcaje.

- 60 Como se usa en el presente documento, el término "aminoácido" se refiere a aminoácidos naturales y/o no naturales o sintéticos, incluyendo, pero sin limitación, glicina y los isómeros ópticos D o L y análogos de aminoácidos y peptidomiméticos. Se usan los códigos de una o de tres letras convencionales para designar los aminoácidos.

La expresión "L-aminoácido natural" significa las formas de isómero óptico L de la glicina (G), prolina (P), alanina (A), valina (V), leucina (L), isoleucina (I), metionina (M), cisteína (C), fenilalanina (F), tirosina (Y), triptófano (W), histidina (H), lisina (K), arginina (R), glutamina (Q), asparagina (N), ácido glutámico (E), ácido aspártico (D), serina (S) y treonina (T).

5 La expresión "de origen no natural", como se aplica a secuencias y como se usa en el presente documento, significa secuencias polipeptídicas o polinucleotídicas que no tienen un complemento con, no son complementarias a o no tienen un alto grado de homología con una secuencia de tipo silvestre o de origen natural encontrada en un mamífero. Por ejemplo, un polipéptido o fragmento de origen no natural puede compartir no más de un 99 %, 98 %, 95 %, 90 %, 10 80 %, 70 %, 60 %, 50 % o incluso menos identidad de secuencia de aminoácidos en comparación con una secuencia natural cuando se alinea de manera adecuada.

15 Los términos "hidrófilo" e "hidrófobo" se refieren al grado de afinidad que una sustancia tiene con el agua. Una sustancia hidrófila tiene una fuerte afinidad por el agua, tendiendo a disolverse en, mezclarse con o mojarse con agua, mientras que una sustancia hidrófoba carece sustancialmente de afinidad por el agua, tiende a repeler y no absorber el agua y tiende a no disolverse o mezclarse con el agua o humedecerse con ella. Los aminoácidos pueden caracterizarse en función de su hidrofobia. Se ha desarrollado una serie de escalas. Un ejemplo es una escala desarrollada por Levitt, M, et al., J Mol Biol (1976) 104:59, que se lista en Hopp, TP, et al., Proc Natl Acad Sci U S A (1981) 78:3824. Los ejemplos de "aminoácidos hidrófilos" son arginina, lisina, treonina, alanina, asparagina y 20 glutamina. Son particularmente interesantes los aminoácidos hidrófilos aspartato, glutamato y serina y glicina. Los ejemplos de "aminoácidos hidrófobos" son triptófano, tirosina, fenilalanina, metionina, leucina, isoleucina y valina.

25 Un "fragmento" es una forma truncada de una proteína nativa biológicamente activa que conserva al menos una porción de la actividad terapéutica y/o biológica. Una "variante" es una proteína con homología de secuencia con la proteína biológicamente activa nativa que retiene al menos una parte de la actividad terapéutica y/o biológica de la proteína biológicamente activa. Por ejemplo, una proteína variante puede compartir al menos un 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad de secuencia de aminoácidos con la proteína biológicamente activa de referencia. Como se usan en el presente documento, la expresión "resto de proteína biológicamente activo" incluye proteínas modificadas de manera deliberada, como, por ejemplo, mutagénesis de sitio dirigido, inserciones o 30 de manera accidental mediante mutaciones.

35 Una "célula hospedadora" incluye una célula individual o un cultivo celular que puede ser o ha sido receptora de los vectores relevantes. Las células hospedadoras incluyen la descendencia de una sola célula hospedadora. La descendencia puede no ser necesariamente completamente idéntica (en su morfología o en su complemento genómico de ADN total) respecto de la célula progenitora original debido a mutaciones naturales, accidentales o deliberadas. Una célula hospedadora incluye células transfectadas *in vivo* con un vector de la presente invención.

40 "Aislado", cuando se usa para describir los diversos polipéptidos divulgados en el presente documento, significa un polipéptido que se ha identificado y separado y/o recuperado a partir de un componente de su ambiente natural. Los componentes contaminantes de su ambiente natural son materiales que normalmente podrían interferir con los usos diagnósticos o terapéuticos del polipéptido y pueden incluir enzimas, hormonas y otros solutos proteicos o no proteicos. Como saben los expertos en la materia, un polinucleótido, péptido, polipéptido, proteína, anticuerpo o fragmentos de los mismos de origen no natural, no requiere "aislamiento" para distinguirlo de su homólogo natural. Además, un polinucleótido, péptido, polipéptido, proteína, anticuerpo o fragmentos de los mismos "concentrado", "separado" o 45 "diluido", se distingue de su homólogo de origen natural por que la concentración o el número de moléculas por volumen es generalmente mayor que el de su homólogo de origen natural. En general, un polipéptido producido por medios recombinantes y expresado en una célula hospedadora se considera "aislado".

50 Un polinucleótido o ácido nucleico "aislado" que codifica un polipéptido u otro ácido nucleico que codifica un polipéptido es una molécula de ácido nucleico que se identifica y se separa de al menos una molécula de ácido nucleico contaminante con la que normalmente está asociada en la fuente natural del ácido nucleico que codifica el polipéptido. Una molécula de ácido nucleico que codifica un polipéptido aislado se encuentra en una forma o situación diferente a la que se encuentra en la naturaleza. Las moléculas de ácido nucleico que codifican polipéptidos aislados, por lo tanto, se distinguen de la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido específico en la forma en que existe en las 55 células naturales. Sin embargo, una molécula de ácido nucleico aislada que codifica un polipéptido incluye moléculas de ácido nucleico codificantes de polipéptidos contenidas en células que normalmente expresan el polipéptido, donde, por ejemplo, la molécula de ácido nucleico se encuentra en una ubicación cromosómica o extracromosómica diferente a la de células naturales.

60 Una proteína "quimérica" contiene al menos un polipéptido de fusión que comprende regiones en una posición diferente en la secuencia a la que se produce en la naturaleza. Las regiones pueden existir normalmente en proteínas separadas y se juntan en el polipéptido de fusión; o pueden existir normalmente en la misma proteína pero están colocadas en una nueva disposición en el polipéptido de fusión. Puede crearse una proteína quimérica, por ejemplo, mediante síntesis química o creando y traduciendo un polinucleótido en el que las regiones peptídicas están 65 codificadas en la relación deseada.

"Conjugado", "enlazado", "fusionado" y "fusión" se usan indistintamente en el presente documento. Estos términos se refieren a la unión de dos o más elementos o componentes químicos, por cualquier medio que incluya conjugación química o medios recombinantes. Por ejemplo, un promotor o potenciador está operablemente unido a una secuencia codificante si altera la transcripción de la secuencia. En general, "enlazado operativamente" significa que las secuencias de ADN que se unen son contiguas y en fase o en marco de lectura. Una "fusión en el marco" se refiere a la unión de dos o más marcos de lectura abiertos (ORF) para formar un ORF más largo y continuo, de una manera que mantiene el marco de lectura correcto de los ORF originales. Por lo tanto, la proteína de fusión recombinante resultante es una proteína única que contiene dos o más segmentos que corresponden a polipéptidos codificados por los ORF originales (cuyos segmentos que normalmente no están unidos en la naturaleza).

En el contexto de los polipéptidos, una "secuencia lineal" o una "secuencia" es un orden de aminoácidos en un polipéptido en una dirección de extremo amino a carbonilo en la que los restos que se unen entre sí en la secuencia son contiguos en la estructura primaria del polipéptido. Una "secuencia parcial" es una secuencia lineal de parte de un polipéptido que se sabe que comprende restos adicionales en una o ambas direcciones.

"Heterólogo" significa derivado de una entidad genotípicamente distinta del resto de la entidad con la que se está comparando. Por ejemplo, una secuencia rica en glicina eliminada de su secuencia codificante nativa y unida operativamente a una secuencia codificante distinta de la secuencia nativa es una secuencia rica en glicina heteróloga. El término "heterólogo" aplicado a un polinucleótido, un polipéptido, significa que el polinucleótido o polipéptido se deriva de una entidad genotípicamente distinta de la del resto de la entidad con la que se está comparando.

Los términos "polinucleótidos", "ácidos nucleicos", "nucleótidos" y "oligonucleótidos" se usan indistintamente. Se refieren a una forma polimérica de nucleótidos de cualquier longitud, ya sean desoxirribonucleótidos o ribonucleótidos o análogos de los mismos. Los polinucleótidos pueden tener cualquier estructura tridimensional y pueden realizar cualquier función, conocida o desconocida. Los siguientes son ejemplos no limitantes de polinucleótidos: regiones codificantes o no codificantes de un gen o fragmento de gen, loci (locus) definidos a partir del análisis de enlace, exones, intrones, ARN mensajero (ARNm), ARN de transferencia, ARN ribosómico, ribozimas, ADNc, polinucleótidos recombinantes, polinucleótidos ramificados, plásmidos, vectores, ADN aislado de cualquier secuencia, ARN aislado de cualquier secuencia, sondas de ácido nucleico y cebadores. Un polinucleótido puede comprender nucleótidos modificados, tales como nucleótidos metilados y análogos de nucleótidos. Si está presente, pueden impartirse modificaciones a la estructura de los nucleótidos antes o después del ensamblaje del polímero. Se puede interrumpir la secuencia de nucleótidos mediante componentes no nucleotídicos. Un polinucleótido puede modificarse adicionalmente después de la polimerización, tal como mediante conjugación con un componente de marcado.

La expresión "complemento de un polinucleótido" denota una molécula de polinucleótido que tiene una secuencia de bases complementaria y una orientación inversa en comparación con una secuencia de referencia, de tal manera que podría hibridarse con una secuencia de referencia con total fidelidad.

"Recombinante", aplicado a un polinucleótido, significa que el polinucleótido es el producto de varias combinaciones de clonación *in vitro*, etapas de restricción y/o ligación y otros procedimientos que dan como resultado una construcción que puede expresarse potencialmente en una célula hospedadora.

Los términos "gen" o "fragmento de gen" se usan indistintamente en el presente documento. Se refieren a un polinucleótido que contiene al menos un marco abierto de lectura que es capaz de codificar una proteína particular después de transcribirse y traducirse. Un gen o fragmento de gen puede ser genómico o ADNc, siempre que el polinucleótido contenga al menos un marco abierto de lectura, que puede cubrir toda la región codificante o un segmento de la misma. Un "gen de fusión" es un gen compuesto por al menos dos polinucleótidos heterólogos que están unidos entre sí.

"Homología" u "homólogo" se refiere a la similitud de secuencia o intercambiabilidad entre dos o más secuencias de polinucleótidos o dos o más secuencias de polipéptidos. Cuando se usa un programa como BestFit para determinar la identidad, similitud u homología de secuencia entre dos secuencias de aminoácidos diferentes, se puede usar la configuración predeterminada o puede seleccionarse una matriz de puntuación adecuada, tal como blosum45 o blosum80, para optimizar las puntuaciones de identidad, similitud u homología. Preferentemente, los polinucleótidos que son homólogos son aquellos que se hibridan en condiciones rigurosas como se define en el presente documento y tienen al menos un 70 %, preferentemente, al menos un 80 %, más preferentemente, al menos un 90 %, más preferentemente, un 95 %, más preferentemente, un 97 %, más preferentemente un 98 % e incluso más preferentemente un 99 % de identidad de secuencia con esas secuencias.

"Ligación" se refiere al proceso de formación de enlaces fosfodiéster entre dos fragmentos de ácido nucleico o genes, enlazándolos entre sí. Para ligar los fragmentos de ADN o genes entre sí, los extremos del ADN deben ser compatibles entre sí. En algunos casos, los extremos serán directamente compatibles después de la digestión con endonucleasas. Sin embargo, puede ser necesario convertir primero los extremos escalonados que se producen comúnmente después de la digestión con endonucleasas en extremos romos para hacerlos compatibles para la ligación.

Las expresiones "condiciones rigurosas" o "condiciones de hibridación rigurosas" incluyen referencia a condiciones en las que un polinucleótido se hibridará con su secuencia diana, en un grado detectable mayor que otras secuencias (por ejemplo, al menos 2 veces sobre el fondo). En general, la rigurosidad de la hibridación se expresa, en parte, con referencia a la temperatura y la concentración de sal en la que se lleva a cabo la etapa de lavado. Normalmente, las condiciones rigurosas serán aquellas en las que la concentración de la sal es menor de aproximadamente 1,5 M de ion Na, normalmente, una concentración de ion Na (u otra sal) de aproximadamente 0,01 a 1,0 M a un pH de 7,0 a 8,3 y la temperatura es de al menos a aproximadamente 30 °C para polinucleótidos cortos (por ejemplo, de 10 a 50 nucleótidos) y de al menos aproximadamente 60 °C para polinucleótidos largos (por ejemplo, mayores de 50 nucleótidos). Por ejemplo, las "condiciones rigurosas" pueden incluir la hibridación en formamida al 50 %, NaCl 1 M, SDS al 1% a 37 °C y tres lavados durante 15 min cada uno en 0,1 xSSC/SDS al 1% a de 60 °C a 65 °C. Como alternativa, pueden usarse temperaturas de aproximadamente 65 °C, 60 °C, 55 °C o 42 °C. La concentración de SSC puede variar de aproximadamente 0,1 a 2xSSC, estando el SDS presente a aproximadamente el 0,1 %. Dichas temperaturas de lavado se seleccionan normalmente para que sean aproximadamente de 5 °C a 20 °C más bajas que el punto de fusión térmico para la secuencia específica a una fuerza iónica y pH definidos. La T_m es la temperatura (a una fuerza iónica y pH definidos) a la que un 50 % de la secuencia diana hibrida con una sonda perfectamente coincidente. Se conocen bien una ecuación para calcular la T_m y las condiciones para la hibridación de ácido nucleico y se pueden encontrar en Sambrook, J. et al. (1989) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2ª ed., vol. 1-3, Cold Spring Harbor Press, Plainview N.Y.; véanse, específicamente, el volumen 2 y el capítulo 9. Normalmente, se usan reactivos de bloqueo para bloquear la hibridación no específica. Dichos reactivos de bloqueo incluyen, por ejemplo, ADN de esperma de salmón cortado y desnaturalizado a aproximadamente 100-200 µg/ml. También puede usarse en circunstancias particulares disolvente orgánico, tal como formamida, a una concentración de aproximadamente el 35-50 % v/v, tal como para hibridaciones de ARN: ADN. Serán fácilmente evidentes para los expertos habituales en la materia variaciones útiles de estas condiciones de lavado.

Las expresiones "porcentaje de identidad" y "% de identidad", como se aplican a secuencias de nucleótidos, se refieren al porcentaje de coincidencias de restos entre al menos dos secuencias de polinucleótidos alineadas usando un algoritmo estandarizado. Dicho algoritmo puede insertar, de forma estandarizada y reproducible, huecos en las secuencias que se comparan para optimizar la alineación entre dos secuencias y, por lo tanto, lograr una comparación más significativa de las dos secuencias. El porcentaje de identidad se puede medir a lo largo de una secuencia de polinucleótidos definida completa o se puede medir en una longitud más corta, por ejemplo, sobre la longitud de un fragmento tomado de una secuencia de polinucleótidos definida más grande, por ejemplo, un fragmento de al menos 45, al menos 60, al menos 90, al menos 120, al menos 150, al menos 210 o al menos 450 restos contiguos. Dichas longitudes son solo a modo de ejemplo, y se entiende que puede usarse cualquier longitud de fragmento admitida por las secuencias mostradas en el presente documento, en las tablas, las figuras o el listado de secuencias, para describir una longitud sobre la cual se puede medir el porcentaje de identidad.

"Porcentaje (%) de identidad de secuencia de aminoácidos" con respecto a las secuencias polipeptídicas identificadas en el presente documento, se define como el porcentaje de restos de aminoácidos en una secuencia de consulta que son idénticos a los restos de aminoácidos de una segunda secuencia polipeptídica de referencia o una porción de la misma, después de alinear las secuencias e introducir huecos, en caso necesario, para lograr el máximo porcentaje de identidad de secuencia y sin tener en consideración cualquier sustitución conservativa como parte de la identidad de secuencia. El alineamiento con el fin de determinar el porcentaje de identidad de secuencia de aminoácidos puede lograrse de varias maneras que se encuentran dentro de las capacidades de la técnica, por ejemplo, usando programas informáticos disponibles de manera pública, tales como los programas BLAST, BLAST-2, ALIGN o Megalign (DNASTAR). Los expertos en la materia pueden determinar los parámetros adecuados para medir la alineación, incluyendo cualquier algoritmo necesario para lograr un alineamiento máximo a lo largo de la longitud completa de las secuencias que se estén comparando. El porcentaje de identidad se puede medir a lo largo de una secuencia de polipéptido definida completa o se puede medir en una longitud más corta, por ejemplo, sobre la longitud de un fragmento tomado de una secuencia de polipéptido definida más grande, por ejemplo, un fragmento de al menos 15, al menos 20, al menos 30, al menos 40, al menos 50, al menos 70 o al menos 150 restos contiguos. Dichas longitudes son solo a modo de ejemplo, y se entiende que puede usarse cualquier longitud de fragmento admitida por las secuencias mostradas en el presente documento, en las tablas, las figuras o el listado de secuencias, para describir una longitud sobre la cual se puede medir el porcentaje de identidad.

La expresión "no repetitividad", como se usa en el presente documento en el contexto de un polipéptido, se refiere a la ausencia o a un grado limitado de homología interna en una secuencia de péptido o polipéptido. La expresión "sustancialmente no repetitivo" puede significar, por ejemplo, que hay pocos o ningún caso de cuatro aminoácidos contiguos en la secuencia que sean tipos de aminoácidos idénticos o que el polipéptido tenga una puntuación de subsecuencia (definida a continuación) de 10 o menos o que no haya un patrón en el orden, del extremo N al extremo C-terminal, de los motivos de secuencia que constituyen la secuencia polipeptídica. El término "repetitividad", como

- se usa en el presente documento en el contexto de un polipéptido, se refiere al grado de homología interna en una secuencia de péptido o polipéptido. Por el contrario, una secuencia "repetitiva" puede contener múltiples copias idénticas de secuencias cortas de aminoácidos. Por ejemplo, una secuencia polipeptídica de interés se puede dividir en secuencias de n-mero y se puede contar el número de secuencias idénticas. Las secuencias altamente repetitivas
- 5 contienen una gran fracción de secuencias idénticas, mientras que las secuencias no repetitivas contienen pocas secuencias idénticas. En el contexto de un polipéptido, una secuencia puede contener múltiples copias de secuencias más cortas de longitud definida o variable, o motivos, en la que los propios motivos tienen secuencias no repetitivas, haciendo que el polipéptido de longitud completa sea sustancialmente no repetitivo. La longitud del polipéptido dentro del cual se mide la no repetitividad puede variar de 3 aminoácidos hasta aproximadamente 200 aminoácidos, de
- 10 aproximadamente 6 a aproximadamente 50 aminoácidos o de aproximadamente 9 a aproximadamente 14 aminoácidos. La "repetitividad" usada en el contexto de las secuencias de polinucleótidos se refiere al grado de homología interna en la secuencia, tal como, por ejemplo, la frecuencia de secuencias de nucleótidos idénticas de una longitud dada. La repetitividad puede medirse, por ejemplo, analizando la frecuencia de secuencias idénticas.
- 15 Un "vector" es una molécula de ácido nucleico, preferentemente auto-replicante en un hospedador adecuado, que transfiere una molécula de ácido nucleico insertada en y/o entre las células hospedadoras. El término incluye vectores que funcionan principalmente para la inserción de ADN o ARN en una célula, la replicación de vectores que funcionan principalmente para la replicación de ADN o ARN y vectores de expresión que funcionan para la transcripción y/o traducción del ADN o ARN. También se incluyen los vectores que proporcionan más de una de las funciones
- 20 anteriores. Un "vector de expresión" es un polinucleótido que, cuando se introduce en una célula hospedadora adecuada, se puede transcribir y traducir en polipéptidos. Un "sistema de expresión" generalmente implica una célula hospedadora adecuada que comprende un vector de expresión que puede funcionar para producir un producto de expresión deseado.
- 25 "Resistencia a la degradación en suero" como se aplica a un polipéptido, se refiere a la capacidad de los polipéptidos para soportar la degradación en la sangre o sus componentes, que normalmente implica proteasas en el suero o plasma. La resistencia a la degradación en suero se puede medir combinando la proteína con suero o plasma humano (o de ratón, rata, mono, según corresponda), normalmente durante un intervalo de días (por ejemplo, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 16 días), normalmente a aproximadamente 37 °C. Las muestras para estos puntos de tiempo se pueden procesar
- 30 en un ensayo de transferencia de Western y la proteína se detecta con un anticuerpo. El anticuerpo puede ser para un marcador en la proteína. Si la proteína muestra una sola banda en la transferencia de Western, donde el tamaño de la proteína es idéntico al de la proteína inyectada, entonces no se ha producido degradación. En este método a modo de ejemplo, el punto de tiempo en que se degrada el 50% de la proteína, valorado mediante transferencias de Western o técnicas equivalentes, es la semivida de degradación en suero o "semivida en suero" de la proteína.
- 35 El término "t_{1/2}", como se usa en el presente documento, significa la semivida terminal, calculada como $\ln(2)/K_{el}$. K_{el} es la constante de la velocidad de eliminación terminal calculada mediante regresión lineal de la porción lineal terminal de la curva de concentración frente al tiempo. La semivida se refiere generalmente al tiempo necesario para que se metabolice o elimine la mitad de la cantidad de una sustancia administrada depositada en un organismo vivo mediante
- 40 procesos biológicos normales. Los términos "t_{1/2}", "semivida terminal", "semivida de eliminación" y "semivida en circulación" se usan indistintamente en el presente documento.
- "Factor de peso molecular aparente" o "peso molecular aparente" son términos relacionados que se refieren a una medida del aumento o disminución relativa en el peso molecular aparente mostrado por una secuencia de aminoácidos
- 45 particular. El peso molecular aparente se determina mediante cromatografía de exclusión por tamaños (SEC) y métodos similares en comparación con patrones de proteínas globulares y se mide en unidades de "kD aparente". El factor de peso molecular aparente es la relación entre el peso molecular aparente y el peso molecular real; prediciéndose este último sumando, basándose en la composición de aminoácidos, el peso molecular calculado de cada tipo de aminoácido en la composición.
- 50 El "radio hidrodinámico" o "radio de Stokes" es el radio efectivo (R_h en nm) de una molécula en una solución medida al suponer que es un cuerpo que se mueve a través de la solución y encuentra resistencia por la viscosidad de la solución. En las realizaciones de la invención, las mediciones del radio hidrodinámico de las proteínas de fusión XTEN se correlacionan con el "factor de peso molecular aparente", que es una medida más intuitiva. El "radio hidrodinámico"
- 55 de una proteína afecta a su velocidad de difusión en solución acuosa, así como a su capacidad para migrar en geles de macromoléculas. El radio hidrodinámico de una proteína está determinado por su peso molecular, así como por su estructura, incluyendo su forma y compacidad. Los métodos para determinar el radio hidrodinámico son bien conocidos en la técnica, tales como mediante el uso de cromatografía de exclusión por tamaños (SEC), como se describe en las patentes de los Estados Unidos n.º 6.406.632 y 7.294.513. La mayoría de las proteínas tienen estructura globular, que
- 60 es la estructura tridimensional más compacta que puede tener una proteína con el radio hidrodinámico más pequeño. Algunas proteínas adoptan una conformación aleatoria y abierta, no estructurada o lineal y como resultado, tienen un radio hidrodinámico mucho mayor, en comparación con las proteínas globulares típicas con un peso molecular similar.
- Las "condiciones fisiológicas" se refieren a un conjunto de condiciones en un hospedador vivo, así como a condiciones
- 65 *in vitro*, incluyendo temperatura, concentración de sal, pH, que imitan a aquellas condiciones de un sujeto vivo. Se ha establecido una serie de condiciones fisiológicamente relevantes del hospedador para su uso en ensayos *in vitro*. En

general, un tampón fisiológico contiene una concentración fisiológica de sal y se ajusta a un pH neutro que varía de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,8, y preferentemente de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 7,5. Se lista varios tampones fisiológicos en Sambrook et al. (1989). La temperatura fisiológicamente relevante varía de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 38 °C y preferentemente de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 37 °C.

Un "grupo reactivo" es una estructura química que se puede acoplar a un segundo grupo reactivo. Los ejemplos de grupos reactivos son grupos amino, grupos carboxilo, grupos sulfhidrilo, grupos hidroxilo, grupos aldehído, grupos azida. Algunos grupos reactivos pueden activarse para facilitar el acoplamiento con un segundo grupo reactivo. Los ejemplos no limitantes para la activación son la reacción de un grupo carboxilo con carbodiimida, la conversión de un grupo carboxilo en un éster activado o la conversión de un grupo carboxilo en una función azida.

"Agente de liberación controlada", "agente de liberación lenta", "formulación de depósito" o "agente de liberación sostenida" se usan indistintamente para referirse a un agente capaz de extender la duración de la liberación de un polipéptido de la invención en relación con la duración de la liberación cuando el polipéptido se administra en ausencia de agente. Diferentes realizaciones de la presente invención pueden tener diferentes velocidades de liberación, dando como resultado diferentes cantidades terapéuticas.

Los términos "antígeno", "antígeno diana" o "inmunógeno" se usan indistintamente en el presente documento para referirse a la estructura o determinante de unión a la que se une un fragmento de anticuerpo o un agente terapéutico basado en un fragmento de anticuerpo o contra el que tiene especificidad.

La expresión "carga útil", como se usa en el presente documento, se refiere a una secuencia de proteína o péptido que tiene actividad biológica o terapéutica; la contraparte del farmacóforo de moléculas pequeñas. Los ejemplos de cargas útiles incluyen, pero sin limitación, citocinas, enzimas, hormonas y factores sanguíneos y de crecimiento. Las cargas útiles pueden comprender además restos fusionados genéticamente o conjugados químicamente, tales como agentes quimioterapéuticos, compuestos antiviricos, toxinas o agentes de contraste. Estos restos conjugados pueden unirse al resto del polipéptido a través de un enlazador que puede ser escindible o no escindible.

El término "antagonista", como se usa en el presente documento, incluye cualquier molécula que bloquee, inhíba o neutralice parcial o totalmente una actividad biológica de un polipéptido nativo descrito en el presente documento. Los métodos para identificar antagonistas de un polipéptido pueden comprender poner en contacto un polipéptido nativo con una molécula antagonista candidata y medir un cambio detectable en una o más actividades biológicas normalmente asociadas con el polipéptido nativo. En el contexto de la presente invención, los antagonistas pueden incluir proteínas, ácidos nucleicos, hidratos de carbono, anticuerpos o cualquier otra molécula que disminuya el efecto de una proteína biológicamente activa.

El término "agonista" se usa en el sentido más amplio e incluye cualquier molécula que imite una actividad biológica de un polipéptido nativo descrito en el presente documento. Las moléculas agonistas adecuadas incluyen específicamente anticuerpos agonistas o fragmentos de anticuerpos, fragmentos o variantes de secuencia de aminoácidos de un polipéptido nativo, péptidos, moléculas orgánicas pequeñas, etc. Los métodos para identificar agonistas de un polipéptido nativo pueden comprender poner en contacto un polipéptido nativo con una molécula agonista candidata y medir un cambio detectable en una o más actividades biológicas normalmente asociadas con el polipéptido nativo.

"Actividad", a efectos del presente documento, se refiere a una acción o efecto de un componente de una proteína de fusión consistente con la de la proteína nativa biológicamente activa correspondiente, en donde "actividad biológica" se refiere a una Función o efecto biológico *in vitro* o *in vivo*, incluyendo, pero sin limitación, unión a receptor, actividad antagonista, actividad agonista o respuesta celular o fisiológica.

Como se usan en el presente documento, "tratamiento" o "tratar", o "paliar" o "mejorar" se usan indistintamente en el presente documento. Estos términos se refieren a una estrategia para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen, pero sin limitación, un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Beneficio terapéutico significa la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se esté tratando. Además, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o el alivio de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente, de manera que se observa una mejora en el sujeto, independientemente de que el paciente pueda seguir afectado por el trastorno subyacente. Para el beneficio profiláctico, las composiciones pueden administrarse a un sujeto con riesgo de desarrollar una enfermedad particular o a un sujeto que presente uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, aun cuando pueda no haberse realizado un diagnóstico de esta enfermedad.

Un "efecto terapéutico", como se usa en el presente documento, se refiere a un efecto fisiológico, incluyendo, pero sin limitación, la curación, la mitigación, la mejora o la prevención de enfermedades en seres humanos u otros animales o de otro modo mejorar el bienestar físico o mental de seres humanos o animales, causado por un polipéptido de fusión de la invención distinto de la capacidad de inducir la producción de un anticuerpo contra un epítipo antigénico que posee la proteína biológicamente activa. La determinación de la cantidad terapéuticamente eficaz se encuentra dentro de las capacidades de los expertos en la materia, especialmente a la luz de la divulgación detallada proporcionada en el presente documento.

Los términos "cantidad terapéuticamente eficaz" y "dosis terapéuticamente eficaz", como se usan en el presente documento, se refieren a una cantidad de una proteína biológicamente activa, ya sea sola o como parte de una composición farmacéutica, que sea capaz de tener cualquier efecto beneficioso detectable en cualquier síntoma, aspecto, parámetro medido o características de una patología o afección cuando se administra en una o repetidas dosis a un sujeto. Dicho efecto no necesita ser absoluto para ser beneficioso.

Un "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un ingrediente en una composición farmacéutica, distinto del principio activo, que no es tóxico para un sujeto. Un transportador farmacéuticamente aceptable incluye, pero sin limitación, un tampón, excipiente, estabilizante o conservante.

La expresión "pauta posológica terapéuticamente eficaz", como se usan en el presente documento, se refiere a una pauta para dosis administradas consecutivamente de una proteína biológicamente activa, ya sea sola o como parte de una composición farmacéutica, en donde las dosis se administran en cantidades terapéuticamente eficaces para dar como resultado un efecto beneficioso sostenido sobre cualquier síntoma, aspecto, parámetro medido o característica de una patología o afección.

I). TÉCNICAS GENERALES

La práctica de la presente invención emplea, salvo que se indique lo contrario, técnicas convencionales de inmunología, bioquímica, química, biología molecular, microbiología, biología celular, genómica y ADN recombinante, que están dentro de las habilidades en la técnica. Véanse Sambrook, J. et al., "Molecular Cloning: A Laboratory Manual", 3ª edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001; "Current protocols in molecular biology", F. M. Ausubel, et al. eds., 1987; la serie "Methods in Enzymology", Academic Press, San Diego, CA.; "PCR 2: a practical approach", M.J. MacPherson, B.D. Hames y G.R. Taylor eds., Oxford University Press, 1995; "Antibodies, a laboratory manual" Harlow, E. y Lane, D. eds., Cold Spring Harbor Laboratory, 1988; "Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics", 11ª edición, McGraw-Hill, 2005; y Freshney, R.I., "Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique", 4ª edición, John Wiley & Sons, Somerset, NJ, 2000.

II). HORMONA DEL CRECIMIENTO

La presente invención se refiere a una pauta posológica mejorada para la terapia de la GHD. En particular, la invención se refiere a una proteína de fusión hGH-XTEN para su uso en un método para tratar la GHD en un paciente humano, tal como se define en las reivindicaciones. En el presente documento también se divulga un método para tratar la deficiencia de la hormona del crecimiento humana (GHD) con una proteína de fusión hGH-XTEN.

(a) Proteínas de la hormona del crecimiento

"Hormona de crecimiento" o "GH" significa una proteína de hormona del crecimiento y sus variantes de especie y secuencia e incluye, pero sin limitación, la secuencia de 191 aminoácidos monocatenaria de la GH humana. La GH puede ser la proteína nativa de longitud completa o puede ser un fragmento truncado o una variante de secuencia que conserva al menos una parte de la actividad biológica de la proteína nativa. Hay dos tipos conocidos de GH humana (en adelante "hGH") procedentes de la glándula pituitaria: una que tiene un peso molecular de aproximadamente 22.129 Dalton (hGH de 22kD) y la otra que tiene un peso molecular de aproximadamente 20.000 Dalton (hGH de 20kD). La hGH de 20 kD tiene una secuencia de aminoácidos que corresponde a la de la hGH de 22 kD que consta de 191 aminoácidos, salvo por que faltan 15 restos de aminoácido del 32º al 46º de la hGH de 22 kD. Algunos informes demuestran que se ha observado que la hGH de 20 kD presenta menos riesgos y mayor actividad que la hGH de 22 kD. La invención contempla el uso de la hGH de 22 kD, la de 20 kD, así como variantes de especie y secuencia y fragmentos truncados de la misma como adecuados para su uso como compañero de fusión con los XTEN divulgados en el presente documento para las composiciones de hGH-XTEN. El gen clonado para hGH se ha expresado en forma secretada en *Escherichia coli* (Patente de los Estados Unidos n.º 4.898.830; Chang, C. N., et al., Gene 55:189 [1987]) y se ha comunicado su secuencia de ADN y aminoácidos (Goeddel, et al. Nature, 281:544 [1979]); Gray, et al., Gene 39: 247[1985]).

La invención contempla la inclusión en las composiciones de hGH-XTEN de secuencias con homología para las secuencias de GH, fragmentos de secuencia que son naturales, tal como de seres humanos y variantes de secuencia no naturales que conservan al menos una porción de la actividad biológica o la función biológica de la GH y/o que son útiles para prevenir, tratar, mediar o mejorar una enfermedad, deficiencia, trastorno o afección relacionado con la GH. Además, pueden encontrarse secuencias nativas homólogas a la GH humana mediante técnicas de búsqueda de

homología convencionales, tales como NCBI BLAST.

Los efectos de la GH en los tejidos del cuerpo generalmente se pueden describir como anabólicos. Como la mayoría de las hormonas proteicas, la GH nativa actúa interactuando con un receptor específico de la membrana plasmática, citado como receptor de la hormona del crecimiento. La GH actúa sobre el hígado y otros tejidos para estimular la producción de IGF-I, que es responsable de los efectos estimuladores del crecimiento de la GH y también refleja la cantidad producida. La IGF-I, a su vez, tiene efectos estimulantes sobre la actividad de los osteoblastos y los condrocitos para promover el crecimiento óseo. En una realización, la divulgación proporciona una hGH-XTEN que exhibe al menos una de las propiedades de la GH nativa descrita anteriormente en el presente documento.

En una realización, la GH incorporada en las presentes composiciones es un polipéptido recombinante con una secuencia correspondiente a una proteína que se encuentra en la naturaleza. En otra realización, la GH es una variante de secuencia, fragmento, homólogo o un mimético de una secuencia natural que conserva al menos una parte de la actividad biológica de la GH nativa correspondiente. En otra realización diferente, la GH es una GH humana que comprende la siguiente secuencia de aminoácidos:

FPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAFDITYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCSFSES

IPTPSNREETQQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFNLSLVYGASDSNVYDLL

KDLEEGIQTLMGRLDGSPTGQIFKQTYSKFDTNSHNDDALLKNYGLLYCFRDKD MDKVETFLRIVQCRSVEGSCGF (SEQ ID NO: 2). Cualquier secuencia de GH humana o derivados homólogos construidos mezclando mutaciones individuales entre familias que conservan al menos una porción de la actividad biológica de la GH nativa puede ser útil para las proteínas de fusión de la presente divulgación. La GH que puede incorporarse en una proteína de fusión hGH-XTEN puede incluir una proteína que muestra al menos aproximadamente un 80 % de identidad de secuencia o como alternativa un 81%, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 2.

III). COMPOSICIONES DE PROTEÍNA DE FUSIÓN DE HORMONA DEL CRECIMIENTO HUMANA-XTEN PARA TRATAR LA GHD

La presente invención se refiere a una pauta posológica mejorada para la terapia de la deficiencia de hormona del crecimiento (GHD). En particular, la invención se refiere a una proteína de fusión hGH-XTEN para su uso en un método para tratar la AGHD en un paciente humano, como se define en las reivindicaciones. Las proteínas de fusión de hGH adecuadas para su uso en la presente divulgación comprenden un polipéptido de hormona del crecimiento humana y una o más secuencias de XTEN como se describe en el presente documento y como se describe en Schellenberger et al. documentos WO10/144502A2 y WO10/091122.

En otro aspecto diferente, las proteínas de fusión hGH-XTEN son proteínas de fusión monoméricas aisladas de GH que comprenden la secuencia de longitud completa o variantes de secuencia de GH unidas covalentemente a uno o más polipéptidos recombinantes extendidos ("XTEN"). En una realización, la proteína de fusión hGH-XTEN comprende una secuencia de aminoácidos mostrada en la FIG. 1 (SEQ ID NO: 1) o variantes farmacológicamente activas de la misma. En el presente documento también se divulga una proteína de fusión hGH-XTEN que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de la tabla 1.

La proteína de fusión VRS-317, está compuesta de hormona del crecimiento humana recombinante (rhGH) y dos polipéptidos recombinantes, citados como XTEN como se describe en Schellenberger et al. (2009). Nat Biotechnol 27, 1186-90, Schellenberger et al., documentos WO10/144502A2 y WO10/091122. El dominio de XTEN, dos cadenas de aminoácidos hidrófilas no estructuradas, proporciona extensión de semivida para la rhGH. El peso molecular de VRS-317 es 118,9 kDa, aportando la rhGH 22,1 kDa y la masa restante aportada por la construcción de XTEN. La relación de masa de rhGH a VRS-317 es, por lo tanto, de 1:5,37. La secuencia de aminoácidos de la proteína de fusión VRS-317 se proporciona en la FIG. 1.

Tabla 1 - Proteínas de fusión hGH-XTEN a modo de ejemplo

Nombre de hGH-XTEN*	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO:	Secuencia de nucleótidos de ADN	SEQ ID NO:
AM864-hGH	GGSPGTSTEPSEGSAPG SEPATSGSETPGSPAGSP TSTEEGTSSTAESPGPG TSTPESGSASPGTSESP SGTAPGSTSESPSGTAP GTSTPESGSASPGTSTPE SGSASPGSEPATSGSETP GTSESATPESGPGSPAG SPTSTEEGTSTEPSEGSA PGTSESATPESGPGTSTE PSEGSAPGTSTEPSEGS APGSPAGSPTSTEEGTS TEPSEGSAPGTSTEPSEG SAPGTSESATPESGPGT SESATPESGPGTSTEPSE GSAPGTSTEPSEGSAPG TSESATPESGPGTSTEPS EGSAPGSEPATSGSETP GSPAGSPTSTEEGSSTPS GATGSPGTPGSGTASSS PGSSTPSGATGSPGTST EPSEGSAPGTSTEPSEGS	3	ggtGGGTCTCCAGGTACTTCTACTGAAC CGTCTGAAGGCAGCGCACCAGGTAGC GAACCGGCTACTTCCGGTTCTGAAAC CCCAGGTAGCCCAGCAGGTTCTCCAA CTTCTACTGAAGAAGGTTCTACCAGCT CTACCGCAGAATCTCCTGGTCCAGGT ACCTCTACTCCGAAAGCGGCTCTGC ATCTCCAGGTTCTACTAGCGAATCTCC TTCTGGCACTGCACCAGGTTCTACTAG CGAATCCCCGTCTGGTACTGCTCCAG GTACTTCTACTCCTGAAAGCGGTTCCG CTTCTCCAGGTACCTCTACTCCGAAA GCGGTTCTGCATCTCCAGGTAGCGAA CCGGCAACCTCCGGCTCTGAAACCCC AGGTACCTCTGAAAGCGCTACTCCTG AATCCGGCCCAGGTAGCCCAGGAGGT TCTCCGACTTCCACTGAGGAAGGTAC CTCTACTGAACCTTCTGAGGGCAGCG CTCCAGGTACTTCTGAAAGCGCTACC CCGGAGTCCGGTCCAGGTACTTCTACT GAACCGTCCGAAGGTAGCGCACCAGG TACTTCTACCGAACCGTCCGAGGGTA	4

(continuación)

Nombre de hGH-XTEN*	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO:	Secuencia de nucleótidos de ADN	SEQ ID NO:
	APGSEPATSGSETPGSP AGSPTSTEEGSPAGSPT STEEGTSTEPSEGSAPG ASASGAPSTGGTSESAT PESGPGSPAGSPTSTEE GSPAGSPTSTEEGSTSST AESPGPGSTSESPGTAP GTSPSGESSTAPGTPGS GTASSPGSSTPSGATG SPGSSPSASTGTGPGSEP ATSGSETPGTSESATPES GPGSEPATSGSETPGST SSTAESPGPGSTSSTAES PPGTSPSGESSTAPGSE PATSGSETPGSEPATSG SETPGTSTEPSEGSAPGS TSSTAESPGGTSTPESG SASPGTSESPSGTAPGT STEPSEGSAPGTSTEPSE GSAPGTSTEPSEGSAPG SSTPSGATGSPGSSPAS TGTGPGASPGTSSTGSP GSEPATSGSETPGTSES ATPESGPGSPAGSPTST EEGSSTPSGATGSPGSSP SASTGTGPGASPGTSSST GSPGTSESATPESGPGT STEPSEGSAPGTSTEPSE GSAPGFPTIPLSRLFDNA MLRAHRLHQLAFDITYQ EFEEAYIPKEQKYSFLQ NPQTSLCFSEIPTS NR EETQQKSNLELLRISLL LIQSWLEPVQFLRSVFA NSLVYGASDSNVYDLL KDLEEGIQTLMGRLED GSPRTGQIFKQTYSKFD TNSHNDDALLKNYGLL YCFRKDMDKVETFLRI VQCRSVEGSCGF		GCGCACCAGGTAGCCCAGCAGGTTCT CCTACCTCCACCGAGGAAGGTA CTTC TACCGAACCGTCCGAGGGTAGCGCAC CAGGTA CTTCACCGAACCTTCCGAG GGCAGCGCACCAGGTA CTTCGAAAG CGCTACCCCTGAGTCCGGCCCAGGTA CTTCGAAAGCGCTACTCTGAATCCG GTCCAGGTACCTCTACTGAACCTTCCG AAGGCAGCGCTCCAGGTACCTTACC GAACCGTCCGAGGGCAGCGCACCAGG TACTTCTGAAAGCGCAACCCCTGAAT CCGGTCCAGGTA CTTCACTGAACCTT CCGAAGGTAGCGCTCCAGGTAGCGAA CCTGCTACTTCTGGTTCTGAAACCCCA GGTAGCCCGGCTGGCTCTCCGACCTC CACCGAGGAAGGTAGCTCTACCCCGT CTGGTGCTACTGGTTCTCCAGGTA CTTC CGGGCAGCGGTA CTTCGCTTCTCCTCTC CAGGTAGCTCTACCCCTTCTGGTGCTA CTGGCTCTCCAGGTACCTTACCGAAC CGTCCGAGGGTAGCGCACCAGGTACC TCTACTGAACCGTCTGAGGGTAGCGC TCCAGGTAGCGAACCGGCAACCTCCG GTTCTGAAACTCCAGGTAGCCCTGCT GGCTCTCCGACTTCTACTGAGGAAGG TAGCCCGGCTGGTTCTCCGACTTCTAC TGAGGAAGGTA CTTCTACCGAACCTT CCGAAGGTAGCGCTCCAGGTGCAAGC GCAAGCGGCGCGCCAAGCACGGGAG GTA CTTCGAAAGCGCTACTCTGAGT CCGGCCAGGTAGCCCGGCTGGCTCT CCGACTTCCACCGAGGAAGGTAGCCC GGCTGGCTCTCCA ACTTCTACTGAAG AAGGTTCTACCAGCTCTACCGTGAA TCTCCTGGCCAGGTTCTACTAGCGAA TCTCCGTCTGGCACCGCACCAGGTA CTTC TCCCCTAGCGGTGAATCTTCTACTGCA CCAGGTACCCCTGGCAGCGGTACCGC TTCTTCTCTCCAGGTAGCTTACCC GTCTGGTGCTACTGGCTCTCCAGGTTCT TAGCCCGTCTGCATCTACCGGTACCG GCCCAGGTAGCGAACCGGCAACCTCC GGCTCTGAAACTCCAGGTA CTTCTGA AAGCGTA CTTCGGAATCCGGCCCAG GTAGCGAACCGGTA CTTCGGCTCT GAAACCCAGGTTCCACCAGCTCTAC TGCAGAATCTCCGGGCCAGGTTCTA CTAGCTCTACTGCAGAATCTCCGGGTC CAGGTA CTTCCTAGCGGCGAATCTT CTACCGTCCAGGTAGCGAACCGGCA ACCTCTGGCTCTGAAACTCCAGGTAG CGAACCTGCAACCTCCGGCTCTGAAA CCCAGGTA CTTCTACTGAACCTTCTG AGGGCAGCGCACCAGGTTCTACCAGC TCTACCGCAGAATCTCCTGGTCCAGGT ACCTTACTCCGGAAGCGGCTCTGC	

(continuación)

Nombre de hGH-XTEN*	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO:	Secuencia de nucleótidos de ADN	SEQ ID NO:
			ATCTCCAGGTTCTACTAGCGAATCTCC TTCTGGCACTGCACCAGGTTACTTCTAC CGAACCGTCCGAAGGCAGCGCTCCAG GTACCTCTACTGAACCTTCCGAGGGC AGCGCTCCAGGTACCTCTACCGAACC TTCTGAAGGTAGCGCACCAGGTAGCT CTACTCCGTCTGGTGCAACCGGCTCCC CAGGTTCTAGCCCGTCTGCTTCCACTG GTACTGGCCCAGGTGCTTCCCCGGGC ACCAGCTCTACTGGTTCTCCAGGTAGC GAACCTGCTACCTCCGTTCTGAAAC CCCAGGTACCTCTGAAAGCGCAACTC CGGAGTCTGGTCCAGGTAGCCCTGCA GGTTCTCCTACCTCCACTGAGGAAGG TAGCTCTACTCCGTCTGGTGCAACCGG CTCCCAGGTTCTAGCCCGTCTGCTTC CACTGGTACTGGCCCAGGTGCTTCCCC GGGCACCAGCTCTACTGGTTCTCCAG GTACCTCTGAAAGCGCTACTCCGGAG TCTGGCCCAGGTACCTCTACTGAACC GTCTGAGGGTAGCGCTCCAGGTACTT CTACTGAACCGTCCGAAGGTAGCGCA CCAGGTTTTCCGACTATTCCGCTGTCT CGTCTGTTTGATAATGCTATGCTGCGT GCGCACCGTCTGCACCAGCTGGCCTTT GATACTTACCAGGAATTTGAAGAAGC cTACATTCTAAAGAGCAGAAGTACTC TTTCTGCAAAACCCACAGACTTCTCT CTGCTTCAGCGAATCTATTCCGACGCC TTCCAATCGCGAGGAACTCAGCAAA AGTCCAATCTGGAACTACTCCGCATTT CTCTGCTTCTGATTGAGAGCTGGCTAG AACCAGTGCAATTTCTGCGTCCGTCT TCGCCAATAGCCTAGTTTATGGCGCAT CCGACAGCAACGTATACGATCTCCTG AAAGATCTCGAGGAAGGCATTGAGAC CCTGATGGGTCTGCTCGAGGATGGCT CTCCGCTACTGGTCAGATCTTCAAGC AGACTTACTCTAAATTTGATACTAACA GCCACAATGACGATGCGCTTCTAAAA AACTATGGTCTGCTGTATTGTTTTCGT AAAGATATGGACAAAGTTGAAACCTT CCTGCGTATTGTTGAGTGTGCTCCGT TGAGGGCAGCTGTGGTTTC	

(continuación)

Nombre de hGH-XTEN*	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO:	Secuencia de nucleótidos de ADN	SEQ ID NO:
Y576-hGH	GEGSGEGSEGEGSEGS EGEGSEGSGE GEGGSE GSEGESEGSGE GEGG EGSGESEGSGESEGE GGEGSEGESEGSGE GEGSEGGSEGE GEGGSE GEGEGSEGSGE GEGSE GGSEGESEGGSE GEGS EGSGESEGSGESEGE GSEGSGESEGS GEG EGSEGGSEGE GEGGSE GEGSGEGSEGE GEGGSEGS	5	GGTGAGGGTTCTGGCGAAGGTTCCGA AGGTGAGGGCTCCGAAGGATCTGGCG AAGGTGAGGGTTCCGAAGGTTCTGGC GAAGGTGAAGGCGGTTCTGAGGGATC CGAAGGTGAAGGCTCCGAAGGATCTG CGAAGGTGAAGGTGGTGAAGGTTCT GCGAAGGTGAGGGATCTGGCGAAG GCTCTGAAGGTGAAGGTGGTGGTGAA GGCTCTGAAGGTGAAGGATCTGGTGA AGGTGGCGAAGGTGAGGGATCTGAAG GCGGCTCCGAAGGTGAAGGCGGATCT GAAGGCGGCGAAGGTGAAGGTTCCGA	6

(continuación)

Nombre de hGH-XTEN*	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO:	Secuencia de nucleótidos de ADN	SEQ ID NO:
	EGE GGGEGSEGE GSGE GSEGE GGGSEGSEGE GGS EGSEGE GGGEGSGEGEG SEGSGEGEGSGEGSEGE GSEGS GEGEGSEGS GEG EGGSEGSEGE GS GEGSE GEGSEGS GEGEGSEGS G EGE GGGSEGSEGE GGGSE GSEGE GGGSEGSEGE GGG EGS GEGEGSEGS GEGEG GSGEGSEGE GEGSEGS GEG EGSEGS GEGEGGGSEGS E GEGSEGS GEGEGGGEGS GEGEGSGEGSEGE GGG EGSEGE GEGSGEGEGS EGS GEGEGSEGGSEGE GGSEGE GEGSEGGSEGE EGSEGGSEGE GEGSEGS E GEGSEGS GEGEGSGEGS EGE GGGSEGEGEGSEGE GSEGE GEGSEGE GGG EGSEGE GEGGGEGSEGE GSEGS GEGEGSGEGSEG FPTIPLSRLFDNAMLRA HRLHQLAFDITYQEFEE AYIPKEQKYSFLQNPQT SLCFSESIPSNREETQ QKSNLELLRISLLLIQS WLEPVQFLRSVFANSL VYGASDSNVYDLLKDL EEGIQTLMGRLEDGSPR TGQIFKQTYSKFDTNSH NDDALLKNYGLLYCFR KDMDKVETFLRIVQCR SVEGSCGF		AGGTTCTGGTGAAGGTGAAGGATCTG AAGGTGGCTCCGAAGGTGAAGGATCT GAAGGCGGTTCCGAAGGTGAGGGCTC TGAAGGTTCTGGCGAAGGTGAAGGCT CTGAAGGATCTGGTGAAGGTGAAGGT TCCGAAGGTTCTGGTGAAGGTGAAGG TTCCGAAGGTTCTGGCGAAGGTGAAG GTTCTGAAGGTGGCTCTGAAGGTGAA GGCGGCTCTGAAGGATCCGAAGGTGA AGGTTCTGGTGAAGGCTCTGAAGGTG AAGGCGGCTCTGAGGGTTCCGAAGGT GAAGGCGGAGGCGAAGGTTCTGAAG GTGAGGGATCTGGTGAAGGTTCTGAA GGTGAAGGCGGTTCTGAAGGTTCCGA AGGTGAAGGTGGCTCTGAGGGATCCG AAGGTGAAGGTGGCGAAGGATCTGGT GAAGGTGAAGGTTCTGAAGGTTCTGG CGAAGGTGAGGGTTCTGGCGAAGGTT CCGAAGGTGAGGGCTCCGAAGGATCT GGCGAAGGTGAGGGTTCCGAAGGTTCT TGGCGAAGGTGAAGGCGGTTCTGAGG GATCCGAAGGTGAGGGTTCTGGCGAA GGTTCCGAAGGTGAGGGCTCCGAAGG ATCTGGCGAAGGTGAGGGTTCCGAAG GTTCTGGCGAAGGTGAAGGCGGTTCT GAGGGATCCGAAGGTGAAGGCGGTTCT TGAAGGTTCCGAAGGTGAAGGTGGCT CTGAGGGATCCGAAGGTGAAGGTGGC GAAGGATCTGGTGAAGGTGAAGGTTCT TGAAGGTTCTGGCGAAGGTGAGGGTT CTGGCGAAGGTTCCGAAGGTGAGGGC TCCGAAGGATCTGGCGAAGGTGAGGG TTCCGAAGGTTCTGGCGAAGGTGAAG GCGGTTCTGAGGGATCCGAAGGTGAA GGCTCCGAAGGATCTGGCGAAGGTGA AAGGTGGTGAAGGTTCTGGCGAAGGTG AAGGATCTGGCGAAGGCTCTGAAGGT GAAGGTGGTGGTGAAGGCTCTGAAGG TGAAGGTTCCGAAGGTTCTGGTGAAG GTGAAGGTTCCGAAGGTTCTGGCGAA GGTGAAGGTTCTGAAGGTGGCTCTGA AAGGTGAAGGCGGCTCTGAAGGATCCG AAGGTGAAGGATCTGAAGGTGGCTCC GAAGGTGAAGGATCTGAAGGCGGTTCT CGAAGGTGAGGGCTCTGAAGGTTCTG GCGAAGGTGAAGGCTCTGAAGGATCT GGTGAAGGTGAAGGATCTGGCGAAGG CTCCGAAGGTGAAGGCGGTTCTGAAG GTGGCGAAGGTGAAGGATCTGAAGGT GGTTCCGAAGGTGAGGGATCTGAAGG TGGCTCTGAAGGTGAAGGTGGCGAAG GTTCTGGCGAAGGTGAAGGTGGAGGC GAAGGTTCTGAAGGTGAAGGTTCCGA AAGGTTCTGGTGAAGGTGAGGGATCTG GCGAAGGTTCTGAAGGTTTTCCGACT ATTCCGCTGTCTCGTCTGTTTGATAAC	

(continuación)

Nombre de hGH-XTEN*	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO:	Secuencia de nucleótidos de ADN	SEQ ID NO:
			GCTATGCTGCGTGCGCACCGTCTGCA CCAGCTGGCGTTTCGACACTTACCAGG AATTTGAAGAAGCGTACATTCCGAAG GAACAGAAGTACTCTTTCTGCAAAA CCCGCAGACCTCCCTGTGCTTCAGCG AATCTATTCCGACTCCGTCCAATCGTG AAGAACTCAGCAAAAAGTCCAATCTG GAGCTGCTGCGCATCTCTGCTGCTG ATTCAGAGCTGGCTGGAGCCTGTTCA GTTTCTGCGTTCGGTCTTCGCCAACAG CCTGGTTTATGGTGCTTCCGACAGCAA CGTATACGATCTGCTGAAAGATCTGG AAGAAGGCATTAGACCCTGATGGGT CGTCTGGAAGATGGTTCTCCGCGTACT GGTCAGATCTTCAAACAACTTACTC CAAATTTGATACTAACAGCCATAACG ACGATGCTCTGCTGAAAACTATGGT CTGCTGTATTGCTTCCGCAAGGATATG GACAAAGTTGAAACCTTCTGCGTAT TGTGCAGTGTGCTCCGTTGAGGGCA GCTGTGGTTTC	
AE912-hGH	AEPAGSPTSTEEGTPGS GTASSSPGSSTPSGATG SPGASPGTSSTGSPGSP AGSPTSTEEGTSESATP ESGPGTSTEPSEGSAPG SPAGSPTSTEEGTSTEPS EGSAPGTSTEPSEGSAP GTSESATPESGPGSEPA TSGSETPGSEPATSGSET PGSPAGSPTSTEEGTSES ATPESGPGTSTEPSEGS APGTSTEPSEGSAPGSP AGSPTSTEEGTSTEPSE GSAPGTSTEPSEGSAPG TSESATPESGPGTSTEPS EGSAPGTSESATPESGP GSEPATSGSETPGTSTEP SEGSAPGTSTEPSEGS PGTSESATPESGPGTSES ATPESGPGSPAGSPTST EEGTSESATPESGPGSEP ATSGSETPGTSESATPES GPGTSTEPSEGSAPGTS TEPSEGSAPGTSTEPSEG SAPGTSTEPSEGSAPGT STEPSEGSAPGTSTEPSE GSAPGSPAGSPTSTEEG TSTEPSEGSAPGTSESAT PESGPGSEPATSGSETP GTSESATPESGPGSEPA TSGSETPGTSESATPESG PGTSTEPSEGSAPGTSES ATPESGPGSPAGSPTST EEGSPAGSPTSTEEGSP AGSPTSTEEGTSESATP	7	ATGGCTGAACCTGCTGGCTCTCCAAC CTCCACTGAGGAAGGTACCCCGGGTA GCGGTACTGCTTCTCCTCTCCAGGTA GCTCTACCCCTTCTGGTGCAACCGGCT CTCCAGGTGCTTCTCCGGGCACCAGCT CTACCGGTTCTCCAGGTAGCCCGGCT GGCTCTCCTACCTCTACTGAGGAAGG TACTTCTGAAAGCGCTACTCCTGAGTC TGGTCCAGGTACCTCTACTGAACCGTC CGAAGGTAGCGCTCCAGGTAGCCAG CAGGCTCTCCGACTTCCACTGAGGAA GGTACTTCTACTGAACCTTCCGAAGG CAGCGCACCAGGTACCTCTACTGAAC CTTCTGAGGGCAGCGCTCCAGGTACT TCTGAAAGCGCTACCCCGGAATCTGG CCCAGGTAGCGAACCGGCTACTTCTG GTTCTGAAACCCAGGTAGCGAACCG GCTACCTCCGGTTCTGAAACTCCAGGT AGCCCGGCAGGCTCTCCGACCTCTAC TGAGGAAGGTACTTCTGAAAGCGCAA CCCCAGGAGTCCGGCCAGGTACCTCT ACCGAACCGTCTGAGGGCAGCGCACC AGGTACTTCTACCGAACCGTCCGAGG GTAGCGCACCAGGTAGCCAGCAGGT TCTCCTACCTCCACCGAGGAAGGTAC TTCTACCGAACCGTCCGAGGGTAGCG CACCAGGTACCTCTACTGAACCTTCTG AGGGCAGCGCTCCAGGTACTTCTGAA AGCGCTACCCCGAGTCCGGTCCAGG TACTTCTACTGAACCGTCCGAAGGTA GCGCACCAGGTACTTCTGAAAGCGCA ACCCTGAATCCGGTCCAGGTAGCGA ACCGGTACTTCTGGCTCTGAGACTCC AGGTACTTCTACCGAACCGTCCGAAG GTAGCGCACCAGGTACTTCTACTGAA	8

(continuación)

Nombre de hGH-XTEN*	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO:	Secuencia de nucleótidos de ADN	SEQ ID NO:
	ESGPGTSTEPSEGSAPG TSESATPESGPGSEPAT GSETPGTSESATPESGP GSEPATSGSETPGTSES APESGPGTSTEPSEGS APGSPAGSPTSTEEGTS ESATPESGPGSEPATSG SETPGTSESATPESGPGS PAGSPTSTEEGSPAGSP TSTEEGTSTEPSEGSAP GTSESATPESGPGTSES ATPESGPGTSESATPES GPGSEPATSGSETPGSE PATSGSETPGSPAGSPTS TEEGTSTEPSEGSAPGT STEPSEGSAPGSEPAT GSETPGTSESATPESGP GTSTEPSEGSAPGFPTIP LSRLFDNAMLRAHRLH QLAFDITYQEFEEAYIPK EQKYSFLQNPQTSLCFS ESIPTPSNREETQQKSNL ELLRISLLLIQSWLEPVQ FLRSVFNLSLVYGASDS NVYDLLKDLEEGIQTL MGRLEDGSPRTGQIFK QTYSKFDTNSHNDDAL LKNYGLLYCFRKDMD KVETFLRIVQCRSVEGS CGF		CCGTCTGAAGGTAGCGCACCAGGTAC TTCTGAAAGCGCAACCCCGGAATCCG GCCCAGGTACCTCTGAAAGCGCAACC CCGGAGTCCGGCCAGGTAGCCCTGC TGGCTCTCCAACCTCCACCGAAGAAG GTACCTCTGAAAGCGCAACCCCTGAA TCCGGCCCAGGTAGCGAACCCGGCAAC CTCCGGTTCTGAAACCCAGGTACCTC TGAAAGCGCTACTCCGGAGTCTGGCC CAGGTACCTCTACTGAACCGTCTGAG GGTAGCGCTCCAGGTACTTCTACTGA ACCGTCCGAAGGTAGCGCACCAGGTA CTTCTACCGAACCGTCCGAAGGCAGC GCTCCAGGTACCTCTACTGAACCTTCC GAGGGCAGCGCTCCAGGTACCTCTAC CGAACCTTCTGAAGGTAGCGCACCAG GTACTTCTACCGAACCGTCCGAGGGT AGCGCACCAGGTAGCCCAGCAGGTTCC TCCTACCTCCACCGAGGAAGGTACTT CTACCGAACCGTCCGAGGGTAGCGCA CCAGGTACCTCTGAAAGCGCAACTCC TGAGTCTGGCCCAGGTAGCGAACCTG CTACCTCCGGCTCTGAGACTCCAGGT ACCTCTGAAAGCGCAACCCCGGAATC TGGTCCAGGTAGCGAACCTGCAACCT CTGGCTCTGAAACCCAGGTACTCT GAAAGCGCTACTCCTGAATCTGGCCC AGGTACTTCTACTGAACCGTCCGAGG GCAGCGCACCAGGTACTTCTGAAAGC GCTACTCCTGAGTCCGGCCAGGTAG CCCGGCTGGCTCTCCGACTTCCACCGA GGAAGGTAGCCCAGGTGGCTCTCCAA CTTCTACTGAAGAAGGTAGCCCAGGCA GGCTCTCCGACCTCTACTGAGGAAGG TACTTCTGAAAGCGCAACCCCGGAGT CCGGCCAGGTACCTCTACCGAACCG TCTGAGGGCAGCGCACCAGGTACCTC TGAAAGCGCAACTCCTGAGTCTGGCC CAGGTAGCGAACCTGCTACTCCTCCGGC TCTGAGACTCCAGGTACCTCTGAAAG CGCAACCCCGGAATCTGGTCCAGGTA GCGAACCTGCAACCTCTGGCTCTGAA ACCCCAGGTACCTCTGAAAGCGCTAC TCCTGAATCTGGCCCAGGTACTTCTAC TGAACCGTCCGAGGGCAGCGCACCAG GTAGCCCTGCTGGCTCTCCAACCTCCA CCGAAGAAGGTACCTCTGAAAGCGCA ACCCCTGAATCCGGCCCAGGTAGCGA ACCGGCAACCTCCGGTTCTGAAACCC CAGGTACTTCTGAAAGCGCTACTCCT GAGTCCGGCCCAGGTAGCCCAGGTGG CTCTCCGACTTCCACCGAGGAAGGTA GCCCGGCTGGCTCTCCAACCTTCTACTG AAGAAGGTACTTCTACCGAACCTTCC GAGGGCAGCGCACCAGGTACTTCTGA AAGCGTACCCCTGAGTCCGGCCCAG	

(continuación)

Nombre de hGH-XTEN*	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO:	Secuencia de nucleótidos de ADN	SEQ ID NO:
			GTACTTCTGAAAGCGCTACTCCTGAAT CCGTCCAGGTACTTCTGAAAGCGCT ACCCCGGAATCTGGCCAGGTAGCGA ACCGGCTACTTCTGGTTCTGAAACCCC AGGTAGCGAACC GGCTACCTCCGGTT CTGAAACTCCAGGTAGCCAGCAGGC TCTCCGACTTCCACTGAGGAAGGTAC TTCTACTGAACCTTCCGAAGGCAGCG CACCAGGTACCTCTACTGAACCTTCTG AGGGCAGCGCTCCAGGTAGCGAACCT GCAACCTCTGGCTCTGAAACCCCAGG TACCTCTGAAAGCGCTACTCCTGAATC TGGCCAGGTACTTCTACTGAACCGTC CGAGGGCAGCGCACCCAGGTTTTCCGA CTATTCCGCTGTCTCGTCTGTTTGATA ATGCTATGCTGCGTGCGCACCGTCTGC ACCAGCTGGCCTTTGATACTTACCAG GAATTTGAAGAAGCεTACATTCCTAAA GAGCAGAAGTACTCTTTCCTGCAAAA CCCACAGACTTCTCTCTGCTTTCAGCGA ATCTATTCCGACGCCTTCCAATCGCGA GGAAACTCAGCAAAAAGTCCAATCTGG AACTACTCCGCATTTCTCTGCTTCTGA TTCAGAGCTGGCTAGAACCAGTGCAA TTTCTGCGTTCCGTCTTCGCCAATAGC CTAGTTTATGGCGCATCCGACAGCAA CGTATACGATCTCCTGAAAGATCTCG AGGAAGGCATT CAGACCCTGATGGGT CGTCTCGAGGATGGCTCTCCGCGTACT GGT CAGATCTTCAAGCAGACTTACTCT AAATTTGATACTAACAGCCACAATGA CGATGCGCTTCTAAAAAACTATGGTC TGCTGTATTGTTTTCGTAAAGATATGG ACAAAGTTGAAACCTTCTGCGTATT GTTCAGTGTCGTTCCGTTGAGGGCAG CTGTGGTTTCTAA	
AE912-hGH-AE144	AEPAGSPTSTEEGTPGS GTASSSPGSSTPSGATG SPGASPGTSSTGSPGSP AGSPTSTEEGTSESATP ESGPGTSTEPSEGSAPG SPAGSPTSTEEGTSTEPS EGSAPGTSTEPSEGSAP GTSESATPESGPGSEPA TSGSETPGSEPATSGSET PGSPAGSPTSTEEGTSES ATPESGPGTSTEPSEGS APGTSTEPSEGSAPGSP AGSPTSTEEGTSTEPSE GSAPGTSTEPSEGSAPG TSESATPESGPGTSTEPS EGSAPGTSESATPESGP GSEPATSGSETPGTSTEP SEGSAPGTSTEPSEGS PGTSESATPESGPGTSES ATPESGPGSPAGSPTST	9	ATGGCTGAACCTGCTGGCTCTCCAAC CTCCACTGAGGAAGGTACCCCGGGTA GCGGTACTGCTTCTTCTCTCCAGGTA GCTCTACCCCTTCTGGTGCAACCGGCT CTCCAGGTGCTTCTCCGGGCACCAGCT CTACCGGTTCTCCAGGTAGCCCGGCT GGCTCTCCTACCTCTACTGAGGAAGG TACTTCTGAAAGCGCTACTCCTGAGTC TGGTCCAGGTACCTCTACTGAACCGTC CGAAGGTAGCGCTCCAGGTAGCCCAG CAGGCTCTCCGACTTCCACTGAGGAA GGTACTTCTACTGAACCTTCCGAAGG CAGCGCACCCAGGTACCTCTACTGAAC CTTCTGAGGGCAGCGCTCCAGGTACT TCTGAAAGCGCTACCCCGGAATCTGG CCCAGGTAGCGAACC GGCTACTTCTG GTTCTGAAACCCCAGGTAGCGAACCCG GCTACCTCCGGTTCTGAAACTCCAGGT AGCCCGGCAGGCTCTCCGACCTCTAC TGAGGAAGGTACTTCTGAAAGCGCAA	10

(continuación)

Nombre de hGH-XTEN*	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO:	Secuencia de nucleótidos de ADN	SEQ ID NO:
	EEGTSESATPESGPGSEP ATSGSETPGTSESATPES GPGTSTEPSEGSAPGTS TEPSEGSAPGTSTEPSEG SAPGTSTEPSEGSAPGT STEPSEGSAPGTSTEPSE GSAPGSPAGSPTSTEEG TSTEPSEGSAPGTSESAT PESGPGSEPATSGSETP GTSESATPESGPGSEPA TSGSETPGTSESATPESG PGTSTEPSEGSAPGTSES ATPESGPGSPAGSPTST EEGSPAGSPTSTEEGSP AGSPTSTEEGTSESATP ESGPGTSTEPSEGSAPG TSESATPESGPGSEPATSG GSETPGTSESATPESGP GSEPATSGSETPGTSES ATPESGPGTSTEPSEGS APGSPAGSPTSTEEGTS ESATPESGPGSEPATSG SETPGTSESATPESGPGS PAGSPTSTEEGSPAGSP TSTEEGTSTEPSEGSAP GTSESATPESGPGTSES ATPESGPGTSESATPES GPGSEPATSGSETPGSE PATSGSETPGSPAGSPTS TEEGTSTEPSEGSAPGT STEPSEGSAPGSEPATSG GSETPGTSESATPESGP GTSTEPSEGSAPGFPTIP LSRLFDNAMLRHRLH QLAFDTYQEFEEAYIPK EQKYSFLQNPQTSLSLFS ESIPTPSNREETQQKSNL ELLRISLLLIQSWLEPVQ FLRSVFANSLVYGASDS NVYDLLKDLEEGIQTL MGRLEDGSPRTGQIFK QTYSKFDTNSHNDDAL LKNYGLLYCFRKDMD KVETFLRIVQCRSVEGS CGFGGTSESATPESGPG TSTEPSEGSAPGTSTEPS EGSAPGTSESATPESGP GTSTEPSEGSAPGTSTEP SEGSAPGTSESATPESG PGTSTEPSEGSAPGTSTE PSEGSAPGTSTEPSEGS APGSPAGSPTSTEEGTS TEPSEGSAPG		CCCCAGGAGTCCGGGCCAGGTACCTCT ACCGAACCGTCTGAGGGCAGCGCACC AGGTAATTCTACCGAACCGTCCGAGG GTAGCGCACCAGGTAGCCCAGCAGGT TCTCCTACCTCCACCGAGGAAGGTAC TTCTACCGAACCGTCCGAGGGTAGCG CACCAGGTACCTCTACTGAACCTTCTG AGGGCAGCGCTCCAGGTACTTCTGAA AGCGTACCCCGGAGTCCGGTCCAGG TACTTCTACTGAACCGTCCGAAGGTA GCGCACCAGGTACTTCTGAAAGCGCA ACCCCTGAATCCGGTCCAGGTAGCGA ACCGGTACTTCTGGCTCTGAGACTCC AGGTAATTCTACCGAACCGTCCGAAG GTAGCGCACCAGGTACTTCTACTGAA CCGTCTGAAGGTAGCGCACCAGGTAC TTCTGAAAGCGCAACCCCGGAATCCG GCCCAGGTACCTCTGAAAGCGCAACC CCGGAGTCCGGCCCAGGTAGCCCTGC TGGCTCTCCAACCTCCACCGAAGAAG GTACCTCTGAAAGCGCAACCCCTGAA TCCGGCCCAGGTAGCGAACCCGGCAAC CTCGGTTCTGAAACCCAGGTACCTC TGAAAGCGCTACTCCGGAGTCTGGCC CAGGTACCTCTACTGAACCTGCTGAG GGTAGCGCTCCAGGTACTTCTACTGA ACCGTCCGAAGGTAGCGCACCAGGTA CTTCTACCGAACCGTCCGAAGGCAGC GCTCCAGGTACCTCTACTGAACCTTCC GAGGGCAGCGCTCCAGGTACCTCTAC CGAACCTTCTGAAGGTAGCGCACCAG GTACTTCTACCGAACCGTCCGAGGGT AGCGCACCAGGTAGCCCAGCAGGTTC TCCTACCTCCACCGAGGAAGGTACTT CTACCGAACCGTCCGAGGGTAGCGCA CCAGGTACCTCTGAAAGCGCAACTCC TGAGTCTGGCCCAGGTAGCGAACCTG CTACCTCCGGCTCTGAGACTCCAGGT ACCTCTGAAAGCGCAACCCCGGAATC TGGTCCAGGTAGCGAACCTGCAACCT CTGGCTCTGAAACCCAGGTACCTCT GAAAGCGCTACTCCTGAATCTGGCCC AGGTAATTCTACTGAACCGTCCGAGG GCAGCGCACCAGGTACTTCTGAAAGC GCTACTCCTGAGTCCGGCCCAGGTAG CCCGGTGGCTCTCCGACTTCCACCGA GGAAGGTAGCCCAGGTGGCTCTCCAA CTTCTACTGAAGAAGGTAGCCCAGGCA GGCTCTCCGACCTCTACTGAGGAAGG TACTTCTGAAAGCGCAACCCCGGAGT CCGGCCAGGTACCTTACCGAACCG TCTGAGGGCAGCGCACCAGGTACCTC TGAAAGCGCAACTCCTGAGTCTGGCC CAGGTAGCGAACCTGCTACCTCCGGC TCTGAGACTCCAGGTACCTCTGAAAG CGCAACCCCGGAATCTGGTCCAGGTA	

(continuación)

Nombre de hGH-XTEN*	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO:	Secuencia de nucleótidos de ADN	SEQ ID NO:
			GCGAACCTGCAACCTCTGGCTCTGAA ACCCCAGGTACCTCTGAAAGCGCTAC TCCTGAATCTGGCCCAGGTACTTCTAC TGAACCGTCCGAGGGCAGCGCACCAG GTAGCCCTGCTGGCTCTCCAACCTCCA CCGAAGAAGGTACCTCTGAAAGCGCA ACCCCTGAATCCGGCCCAGGTAGCGA ACCGGCAACCTCCGGTTCTGAAACCC CAGGTA CTCTGAAAGCGCTACTCCT GAGTCCGGCCCAGGTAGCCC GGCTGG CTCTCCGACTTCCACCGAGGAAGGTA GCCCGGCTGGCTCTCCA ACTTCTACTG AAGAAGGTACTTCTACCGAACCTTCC GAGGGCAGCGCACCAGGTACTTCTGA AAGCGCTACCCCTGAGTCCGGCCCAG GTACTTCTGAAAGCGCTACTCCTGAAT CCGGTCCAGGTACTTCTGAAAGCGCT ACCCCGGAATCTGGCCCAGGTAGCGA ACCGGCTACTTCTGGTTCTGAAACCC AGGTAGCGAACCGGCTACCTCCGGTT CTGAAACTCCAGGTAGCCCAGCAGGC TCTCCGACTTCCACTGAGGAAGGTAC TTCTACTGAACCTTCCGAAGGCAGCG CACCAGGTACCTCTACTGAACCTTCTG AGGGCAGCGCTCCAGGTAGCGAACCT GCAACCTCTGGCTCTGAAACCC CAGG TACCTCTGAAAGCGCTACTCCTGAATC TGGCCCAGGTACTTCTACTGAACCGTC CGAGGGCAGCGCACCAGGTTTTCCGA CTATTCCGCTGTCTCGTCTGTTTGATA ATGCTATGCTGCGTGCGCACCGTCTGC ACCAGCTGGCCTTTGATACTTACCAG GAATTTGAAGAAGC&TACATTCTCTAAA GAGCAGAAGTACTCTTTCCTGCAAAA CCCACAGACTTCTCTCTGTTTCAGCGA ATCTATTCCGACGCCTTCCAATCGCGA GGAAACTCAGCAAAAAGTCCAATCTGG AACTACTCCGCATTTCTCTGCTTCTGA TTCAGAGCTGGCTAGAACCAGTGCAA TTTCTGCGTTCCGTCTTCGCCAATAGC CTAGTTTATGGCGCATCCGACAGCAA CGTATACGATCTCCTGAAAGATCTCG AGGAAGGCATT CAGACCCTGATGGGT CGTCTCGAGGATGGCTCTCCGCGTACT GGT CAGATCTTCAAGCAGACTTACTCT AAATTTGATACTAACAGCCACAATGA CGATGCGCTTCTAAAAAACTATGGTC TGCTGTATTGTTTTCGTAAAGATATGG ACAAAGTTGAAACCTTCCTGCGTATT GTTCAGTGTCTGTTCCGTTGAGGGCAG CTGTGGTTTCTAAGGTGGTAGCGAAC CGGCAACTTCCGGCTCTGAAACCCCA GGTACTTCTGAAAGCGCTACTCCTGA GTCTGGCCCAGGTAGCGAACCTGCTA CCTCTGGCTCTGAAACCC CAGGTAGC CCGGCAGGCTCTCCGACTTCCACCGA	

(continuación)

Nombre de hGH-XTEN*	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO:	Secuencia de nucleótidos de ADN	SEQ ID NO:
			GGAAGGTACCTCTACTGAACCTTCTG AGGGTAGCGCTCCAGGTAGCGAACCG GCAACCTCTGGCTCTGAAACCCAGG TAGCGAACCTGCTACCTCCGGCTCTG AAACTCCAGGTAGCGAACCGGCTACT TCCGGTTCTGAAACTCCAGGTACCTCT ACCGAACCTTCCGAAGGCAGCGCACC AGGTACTTCTGAAAGCGCAACCCCTG AATCCGGTCCAGGTAGCGAACCGGCT ACTTCTGGCTCTGAGACTCCAGGTACT TCTACCGAACCGTCCGAAGGTAGCGC ACCA	
AE912- hGH-AE288	AEPAGSPTSTEEGTPGS GTASSSPGSSTPSGATG SPGASPGTSSTGSPGSP AGSPTSTEEGTSESATP ESGPGTSTEPSEGSAPG SPAGSPTSTEEGTSTEPS EGSAPGTSTEPSEGSAP GTSESATPESGPGSEPA TSGSETPGSEPATSGSET PGSPAGSPTSTEEGTSES ATPESGPGTSTEPSEGS APGTSTEPSEGSAPGSP AGSPTSTEEGTSTEPSE GSAPGTSTEPSEGSAPG TSESATPESGPGTSTEPS EGSAPGTSESATPESGP GSEPATSGSETPGTSTEP SEGSAPGTSTEPSEGS PGTSESATPESGPGTSES ATPESGPGSPAGSPTST EEGTSESATPESGPGSEP ATSGSETPGTSESATPES GPGTSTEPSEGSAPGTS TEPSEGSAPGTSTEPSE SAPGTSTEPSEGSAPGT STEPSEGSAPGTSTEPSE GSAPGSPAGSPTSTEEG TSTEPSEGSAPGTSESAT PESGPGSEPATSGSETP GTSESATPESGPGSEPA TSGSETPGTSESATPESG PGTSTEPSEGSAPGTSES ATPESGPGSPAGSPTST EEGSPAGSPTSTEEGSP AGSPTSTEEGTSESATP ESGPGTSTEPSEGSAPG TSESATPESGPGSEPATSG GSETPGTSESATPESGP GSEPATSGSETPGTSES ATPESGPGTSTEPSEGS APGSPAGSPTSTEEGTS ESATPESGPGSEPATSG SETPGTSESATPESGPGS PAGSPTSTEEGSPAGSP	11	ATGGCTGAACCTGCTGGCTCTCCAAC CTCCACTGAGGAAGGTACCCCGGGTA GCGGTACTGCTTCTTCTCTCCAGGTA GCTTACCCTTCTGGTGAACCGGCT CTCCAGGTGCTTCTCCGGGCACCAGCT CTACCGGTTCTCCAGGTAGCCCGGCT GGCTCTCCTACCTCTACTGAGGAAGG TACTTCTGAAAGCGCTACTCCTGAGTC TGGTCCAGGTACCTCTACTGAACCGTC CGAAGGTAGCGCTCCAGGTAGCCCGAG CAGGCTCTCCGACTTCCACTGAGGAA GGTACTTCTACTGAACCTCCGAAGG CAGCGCACCAGGTACCTCTACTGAAC CTTCTGAGGGCAGCGCTCCAGGTACT TCTGAAAGCGCTACCCCGGAATCTGG CCCAGGTAGCGAACCGGCTACTTCTG GTTCTGAAACCCAGGTAGCGAACCG GCTACCTCCGGTTCTGAAACTCCAGGT AGCCCGGCAGGCTCTCCGACCTCTAC TGAGGAAGGTACTTCTGAAAGCGCAA CCCCGGAGTCCGGCCAGGTACCTCT ACCGAACCGTCTGAGGGCAGCGCACC AGGTACTTCTACCGAACCGTCCGAGG GTAGCGCACCAGGTAGCCAGCAGGT TCTCCTACCTCCACCGAGGAAGGTAC TTCTACCGAACCGTCCGAGGGTAGCG CACCAGGTACCTCTACTGAACCTTCTG AGGGCAGCGCTCCAGGTACTTCTGAA AGCGCTACCCCGGAGTCCGGTCCAGG TACTTCTACTGAACCGTCCGAAGGTA GCGCACCAGGTACTTCTGAAAGCGCA ACCCTGAATCCGGTCCAGGTAGCGA ACCGGTACTTCTGGCTCTGAGACTCC AGGTACTTCTACCGAACCGTCCGAAG GTAGCGCACCAGGTACTTCTACTGAA CCGTCTGAAGGTAGCGCACCAGGTAC TTCTGAAAGCGCAACCCCGGAATCCG GCCAGGTACCTCTGAAAGCGCAACC CCGGAGTCCGGCCAGGTAGCCCTGC TGGCTCTCAACCTCCACCGAAGAAG GTACCTCTGAAAGCGCAACCCCTGAA TCCGGCCAGGTAGCGAACCGGCAAC CTCCGGTTCTGAAACCCAGGTACCTC TGAAAGCGCTACTCCGGAGTCTGGCC	12

(continuación)

Nombre de hGH-XTEN*	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO:	Secuencia de nucleótidos de ADN	SEQ ID NO:
	<p>TSTEEGTSTEPSEGSAP GTSESATPESGPGTSES ATPESGPGTSESATPES GPGSEPATSGSETPGSE PATSGSETPGSPAGSPTS TEEGTSTEPSEGSAPGT STEPSEGSAPGSEPATS GSETPGTSESATPESGP GTSTEPSEGSAPGFPTIP LSRLFDNAMLRAHRLH QLAFDTYQEFEEAYIPK EQKYSFLQNPQTSLCFS ESIPTPSNREETQQKSNL ELLRISLLLIQSWLEPVQ FLRSVFANSLVYGASDS NVYDLLKDLEEQIQL MGRLEDGSPRTGQIFK QTYSKFDTNSHNDDAL LKNYGLLYCFRKDMD KVETFLRIVQCRSVEGS CGFGGTSESATPESGPG SEPATSGSETPGTSESAT PESGPGSEPATSGSETP GTSESATPESGPGTSTEP SEGSAPGSPAGSPTSTE EGTSESATPESGPGSEP ATSGSETPGTSESATPES GPGSPAGSPTSTEEGSP AGSPTSTEEGTSTEPSE GSAPGTSESATPESGPG TSESATPESGPGTSESAT PESGPGSEPATSGSETP GSEPATSGSETPGSPAG SPTSTEEGTSTEPSEGS PGTSTEPSEGSAPGSEP ATSGSETPGTSESATPES GPGTSTEPSEGSAPG</p>		<p>CAGGTACCTCTACTGAACCGTCTGAG GGTAGCGCTCCAGGTACTTCTACTGA ACCGTCCGAAGGTAGCGCACCAGGTA CTTCTACCGAACCGTCCGAAGGCAGC GCTCCAGGTACCTCTACTGAACCTTCC GAGGGCAGCGCTCCAGGTACCTCTAC CGAACCTTCTGAAGGTAGCGCACCAG GTACTTCTACCGAACCGTCCGAGGGT AGCGCACCAGGTAGCCCAGCAGGTTCT TCCTACCTCCACCGAGGAAGGTACTT CTACCGAACCGTCCGAGGGTAGCGCA CCAGGTACCTCTGAAAGCGCAACTCC TGAGTCTGGCCCAGGTAGCGAACCTG CTACCTCCGGCTCTGAGACTCCAGGT ACCTCTGAAAGCGCAACCCCGGAATC TGGTCCAGGTAGCGAACCTGCAACCT CTGGCTCTGAAACCCAGGTACCTCT GAAAGCGCTACTCCTGAATCTGGCCC AGGTACTTCTACTGAACCGTCCGAGG GCAGCGCACCAGGTACTTCTGAAAGC GCTACTCCTGAGTCCGGCCCAGGTAG CCCGGCTGGCTCTCCGACTTCCACCGA GGAAGGTAGCCCAGGTGGCTCTCCAA CTTCTACTGAAGAAGGTAGCCCAGGCA GGCTCTCCGACCTCTACTGAGGAAGG TACTTCTGAAAGCGCAACCCCGGAGT CCGGCCAGGTACCTCTACCGAACCG TCTGAGGGCAGCGCACCAGGTACCTC TGAAAGCGCAACTCCTGAGTCTGGCC CAGGTAGCGAACCTGCTACCTCCGGC TCTGAGACTCCAGGTACCTCTGAAAG CGCAACCCCGGAATCTGGTCCAGGTA GCGAACCTGCAACCTCTGGCTCTGAA ACCCCAGGTACCTCTGAAAGCGCTAC TCCTGAATCTGGCCCAGGTACTTCTAC TGAACCGTCCGAGGGCAGCGCACCAG GTAGCCCTGCTGGCTCTCCAACCTCCA CCGAAGAAGGTACTCTGAAAGCGCA ACCCTGAATCCGGCCCAGGTAGCGA ACCGGCAACCTCCGGTTCTGAAACCC CAGGTACTTCTGAAAGCGCTACTCCT GAGTCCGGCCCAGGTAGCCCAGGCTGG CTCTCCGACTTCCACCGAGGAAGGTA GCCCGGCTGGCTCTCCAACCTTCTACTG AAGAAGGTACTTCTACCGAACCTTCC GAGGGCAGCGCACCAGGTACTTCTGA AAGCGTACCCCTGAGTCCGGCCCAG GTACTTCTGAAAGCGCTACTCCTGAAT CCGGTCCAGGTACTTCTGAAAGCGCT ACCCCGGAATCTGGCCCAGGTAGCGA ACCGGTACTTCTGGTTCTGAAACCC AGGTAGCGAACCGGCTACCTCCGGTT CTGAAACTCCAGGTAGCCCAGCAGGC TCTCCGACTTCCACTGAGGAAGGTAC TTCTACTGAACCTTCCGAAGGCAGCG CACCAGGTACCTCTACTGAACCTTCTG</p>	

(continuación)

Nombre de hGH-XTEN*	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO:	Secuencia de nucleótidos de ADN	SEQ ID NO:
			AGGGCAGCGCTCCAGGTAGCGAACCT GCAACCTCTGGGCTCTGAAACCCAGG TACCTCTGAAAGCGCTACTCCTGAATC TGGCCCAGGTACTTCTACTGAACCGTC CGAGGGCAGCGCACCAGGTTTTCCGA CTATTCCGCTGTCTCGTCTGTTTGATA ATGCTATGCTGCGTGCGCACCGTCTGC ACCAGCTGGCCTTTGATACTTACCAG GAATTTGAAGAAGC&TACATTCTAAA GAGCAGAAGTACTCTTTCCTGCAAAA CCCACAGACTTCTCTCTGCTTCAGCGA ATCTATTCCGACGCCTTCCAATCGCGA GGAAACTCAGCAAAAGTCCAATCTGG AACTACTCCGCATTTCTCTGCTTCTGA TTCAGAGCTGGCTAGAACCAGTGCAA TTTCTGCGTTCCGCTTCGCCAATAGC CTAGTTTATGGCGCATCCGACAGCAA CGTATACGATCTCCTGAAAGATCTCG AGGAAGGCATTGACACCCTGATGGGT CGTCTCGAGGATGGCTCTCCGCGTACT GGTCAGATCTTCAAGCAGACTTACTCT AAATTTGATACTAACAGCCACAATGA CGATGCGCTTCTAAAAAACTATGGTC TGCTGTATTGTTTTCGTAAAGATATGG ACAAAGTTGAAACCTTCTGCGTATT GTTCAGTGTCTGTTCCGTTGAGGGCAG CTGTGGTTTCTAAGGTGGTACCTCTGA AAGCGCAACTCCTGAGTCTGGCCCAG GTAGCGAACCTGCTACCTCCGGCTCT GAGACTCCAGGTACCTCTGAAAGCGC AACCCCGAATCTGGTCCAGGTAGCG AACCTGCAACCTCTGGCTCTGAAACC CCAGGTACCTCTGAAAGCGCTACTCC TGAATCTGGCCCAGGTACTTCTACTGA ACCGTCCGAGGGCAGCGCACCGAGTA GCCCTGCTGGCTCTCCAACCTCCACCG AAGAAGGTACCTCTGAAAGCGCAACC CCTGAATCCGGCCCAGGTAGCGAACC GGCAACCTCCGTTTCTGAAACCCAG GACTTCTGAAAGCGCTACTCCTGAGT CCGGCCAGGTAGCCCGGCTGGCTCT CCGACTTCCACCGAGGAAGGTAGCCC GGCTGGCTCTCCAACCTTCTACTGAAG AAGGTACTTCTACCGAACCTTCCGAG GGCAGCGCACCGGTACTTCTGAAAG CGTACCCCTGAGTCCGGCCCAGGTA CTTCTGAAAGCGCTACTCCTGAATCCG GTCCAGGTACTTCTGAAAGCGCTACC CCGGAATCTGGCCCAGGTAGCGAACC GGCTACTTCTGGTTCTGAAACCCAG GTAGCGAACCGGCTACCTCCGTTCT GAAACTCCAGGTAGCCCAGCAGGCTC TCCGACTTCCACTGAGGAAGGTACTT CTAAGAACCTTCCGAAGGCAGCGCA CCAGGTACCTCTACTGAACCTTCTGAG GGCAGCGCTCCAGGTAGCGAACCTGC	

(continuación)

Nombre de hGH-XTEN*	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO:	Secuencia de nucleótidos de ADN	SEQ ID NO:
			AACCTCTGGCTCTGAAACCCCAGGTA CCTCTGAAAGCGCTACTCCTGAATCTG GCCCAGGTACTTCTACTGAACCGTCC GAGGGCAGCGCACCA	
AM875-hGH	GTSTEPSEGSAPGSEPA TSGSETPGSPAGSPTSTE EGSTSSTAESPFGTSTP ESGSASPGSTSESPSGTA PGTSESPSGTAPGTSTP ESGSASPGTSTPESGSAS PGSEPATSGSETPGTSES ATPESGPGSPAGSPTST EEGTSTEPSEGSAPGTS ESATPESGPGTSTEPSEG SAPGTSTEPSEGSAPGSP AGSPTSTEEGTSTEPSE GSAPGTSTEPSEGSAPG TSESATPESGPGTSESAT PESGPGTSTEPSEGSAP GTSTEPSEGSAPGTSSES ATPESGPGTSTEPSEGS APGSEPATSGSETPGSP AGSPTSTEEGSSTPSGA TGSPGTPGSGTASSSPG SSTPSGATGSPGTSSTP EGSAPGTSTEPSEGSAP GSEPATSGSETPGSPAG SPTSTEEGSPAGSPTSTE EGTSTEPSEGSAPGASA SGAPSTGGTSESATPES GPGSPAGSPTSTEEGSP AGSPTSTEEGSTSSTAES PGPGSTSESPSGTAPGTS PSGESSTAPGTPGSGTA SSSPGSSTPSGATGSPGS SPSASTGTGPGSEPAT GSETPGTSESATPESGP GSEPATSGSETPGSTSST AESPGPGSTSSTAESPGP GTSPSGESSTAPGSEPA TSGSETPGSEPATSGSET PGTSTEPSEGSAPGTSST TAESPGPGTSTPESGSA SPGSTSESPSGTAPGTST EPSEGSAPGTSTEPSEGS APGTSTEPSEGSAPGSS TPSGATGSPGSSPSAST GTGPGASPGTSSTGSPG SEPATSGSETPGTSESAT PESGPGSPAGSPTSTEE GSSSTPSGATGSPGSSPS ASTGTGPGASPGTSSTG SPGTSESATPESGPGTST EPSEGSAPGTSTEPSEGS APGFPTIPLSRLFDNAM LRAHRLHQLAFDITYQE	13	GGTACTTCTACTGAACCGTCTGAAGG CAGCGCACCAGGTAGCGAACCGGCTA CTTCCGGTTCTGAAACCCCAGGTAGC CCAGCAGGTTTCTCAAATTCTACTGAA GAAGGTTCTACCAGCTCTACCGCAGA ATCTCCTGGTCCAGGTACCTCTACTCC GGAAAGCGGCTCTGCATCTCCAGGTT CTACTAGCGAATCTCCTTCTGGCACTG CACCAGGTTCTACTAGCGAATCCCCG TCTGGTACTGCTCCAGGTACTTCTACT CCTGAAAGCGGTTCCGCTTCTCCAGGT ACCTCTACTCCGAAAGCGGTTCTGC ATCTCCAGGTAGCGAACCGGCAACCT CCGGCTCTGAAACCCCAGGTACCTCT GAAAGCGCTACTCCTGAATCCGGCCC AGGTAGCCCGGCAGGTTCTCCGACTT CCACTGAGGAAGGTACCTCTACTGAA CCTTCTGAGGGCAGCGCTCCAGGIAC TTCTGAAAGCGCTACCCCGGAGTCCG GTCCAGGTACTTCTACTGAACCGTCCG AAGGTAGCGCACCAGGTACTTCTACC GAACCGTCCGAGGGTAGCGCACCAGG TAGCCCAGCAGGTTCTCCTACCTCCAC CGAGGAAGGTACTTCTACCGAACCGT CCGAGGGTAGCGCACCAGGTACTTCT ACCGAACCTTCCGAGGGCAGCGCACC AGGTACTTCTGAAAGCGCTACCCCTG AGTCCGGCCCAGGTACTTCTGAAAGC GCTACTCCTGAATCCGGTCCAGGTAC CTCTACTGAACCTTCCGAAGGCAGCG CTCCAGGTACCTCTACCGAACCGTCC GAGGGCAGCGCACCAGGTACTTCTGA AAGCGCAACCCCTGAATCCGGTCCAG GTACTTCTACTGAACCTTCCGAAGGTA GCGCTCCAGGTAGCGAACCTGCTACT TCTGGTTCTGAAACCCCAGGTAGCCC GGCTGGCTCTCCGACCTCCACCGAGG AAGGTAGCTCTACCCGCTGTTGCT ACTGGTTCTCCAGGTACTCCGGGCAG CGGTACTGCTTCTTCTCTCCAGGTAG CTCTACCCCTTCTGGTGCTACTGGCTC TCCAGGTACCTCTACCGAACCGTCCG AGGGTAGCGCACCAGGTACTTCTACT GAACCGTCTGAGGGTAGCGTCCAGG TAGCGAACCGGCAACCTCCGGTTCTG AACTCCAGGTAGCCCTGCTGGCTCT CCGACTTCTACTGAGGAAGGTAGCCC GGCTGGTTCTCCGACTTCTACTGAGGA AGGTACTTCTACCGAACCTTCCGAAG GTAGCGCTCCAGGTGCAAGCGCAAGC GGCGCGCCAAGCACGGGAGGTACTTC TGAAAGCGCTACTCCTGAGTCCGGCC	14

(continuación)

Nombre de hGH-XTEN*	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO:	Secuencia de nucleótidos de ADN	SEQ ID NO:
	<p>FEEAYIPKEQKYSFLQN PQTSLCFSESIPTPSNRE ETQQKSNLELLRISLLLI QSWLEPVQFLRSVFAN SLVYGASDSNVYDLLK DLEEGIQTLMGRLEDGS PRTGQIFKQTYSKFDTN SHNDDALLKNYGLLYC FRKDMDKVETFLRIVQ CRSVEGSCGF</p>		<p>CAGGTAGCCCGGCTGGCTCTCCGACT TCCACCGAGGAAGGTAGCCCGGCTGG CTCTCCAAGTCTACTGAAGAAGGTTT TACCAGCTCTACCGCTGAATCTCCTGG CCCAGGTTCTACTAGCGAATCTCCGTC TGGCACCGCACCAAGTACTTCCCCTA GCGGTGAATCTTCTACTGCACCAGGT ACCCCTGGCAGCGGTACCGCTTCTTCC TCTCCAGGTAGCTCTACCCGCTGGT GCTACTGGCTCTCCAGGTTCTAGCCCG TCTGCATCTACCGGTACCGGCCAGG TAGCGAACCAGGCAACCTCCGGCTCTG AAAGTCCAGGTACTTCTGAAAGCGCT ACTCCGGAATCCGGGCCAGGTAGCGA ACCGGCTACTTCCGGCTCTGAAACCC CAGGTTCCACCAGCTCTACTGCAGAA TCTCCGGGCCAGGTTCTACTAGCTCT ACTGCAGAATCTCCGGGTCCAGGTAC TTCTCCTAGCGGCGAATCTTCTACCGC TCCAGGTAGCGAACCAGGCAACCTCTG GCTCTGAAACTCCAGGTAGCGAACCT GCAACCTCCGGCTCTGAAACCCAGG TACTTCTACTGAACCTTCTGAGGGCAG CGCACCAAGTTCTACCAGCTTACCG CAGAATCTCCTGGTCCAGGTACCTTA CTCCGGAAGCGGCTCTGCATCTCCA GGTTCTACTAGCGAATCTCCTTCTGGC ACTGCACCAGGTACTTCTACCGAACCC GTCCGAAGGCAGCGCTCCAGGTACCT CTACTGAACCTTCCGAGGGCAGCGCT CCAGGTACCTTACCGAACCTTCTGA AGGTAGCGCACCAAGGTAGCTCTACTC CGTCTGGTGCAACCAGGCTCCCCAGGT TCTAGCCCGTCTGCTTCCACTGGTACT GGCCAGGTGCTTCCCCGGGCACCAG CTCTACTGGTTCTCCAGGTAGCGAACCC TGCTACCTCCGGTTCTGAAACCCAG GTACCTCTGAAAGCGCAACTCCGGAG TCTGGTCCAGGTAGCCCTGCAGGTTCT CCTACCTCCACTGAGGAAGGTAGCTC TACTCCGTCTGGTGCAACCAGGCTCCCC AGGTTCTAGCCCGTCTGCTTCCACTGG TACTGGCCAGGTGCTTCCCCGGGCA CCAGCTCTACTGGTTCTCCAGGTACCT CTGAAAGCGCTACTCCGGAGTCTGGC CCAGGTACCTTACTGAACCGTCTGA GGGTAGCGCTCCAGGTACTTCTACTG AACCGTCCGAAGGTAGCGCACCAAGGT TTTCCGACTATCCGCTGTCTCGTCTG TTTGATAATGCTATGCTGCGTGCGCAC CGTCTGCACCAGCTGGCCTTTGATACT TACCAGGAATTTGAAGAAGC&TACATT CCTAAAGAGCAGAAGTACTCTTTTCT GCAAAACCCACAGACTTCTCTCTGCTT CAGCGAATCTATTCCGACGCCTTCCA ATCGCGAGGAAACTCAGCAAAAGTCC</p>	

(continuación)

Nombre de hGH-XTEN*	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO:	Secuencia de nucleótidos de ADN	SEQ ID NO:
			AATCTGGAAGTACTCCGCATTTCTCTG CTTCTGATTCAGAGCTGGCTAGAACC AGTGCAATTTCTGCGTTCCGTCTTCGC CAATAGCCTAGTTTATGGCGCATCCG ACAGCAACGTATACGATCTCCTGAAA GATCTCGAGGAAGGCATTCAGACCCT GATGGGTCGTCTCGAGGATGGCTCTC CGCGTACTGGTCAGATCTTCAAGCAG ACTTACTCTAAATTTGATACTAACAGC CACAATGACGATGCGCTTCTAAAAAA CTATGGTCTGCTGTATTGTTTTTCGTAA AGATATGGACAAAGTTGAAACCTTCC TGCGTATTGTTTCAGTGTTCGTTCCGTTG AGGGCAGCTGTGGTTTCTAA	

Puede encontrarse una caracterización adicional de las proteínas de fusión hGH-XTEN a modo de ejemplo proporcionadas en la tabla 1 en los ejemplos (por ejemplo, los ejemplos 27-35) de Schellenberger et al. documento WO10/144502A2.

5 En el presente documento se describe el uso de proteínas de fusión hGH-XTEN que comprenden una de las secuencias de aminoácidos mostradas en la FIG. 1, tabla 1 o como se describe en Schellenberger et al., documento WO10/144502A2. Además, también se contemplan variantes farmacológicamente activas de cualquiera de las proteínas de fusión hGH-XTEN descritas y citadas en el presente documento.

10 Como se describe más detalladamente a continuación, las proteínas de fusión incluyen opcionalmente secuencias espaciadoras que comprenden además secuencias de escisión para liberar la GH de la proteína de fusión cuando una proteasa actúa sobre ella, liberando GH de las secuencias de XTEN.

15 En un aspecto, la divulgación proporciona una proteína de fusión aislada que comprende al menos una primera proteína de la hormona del crecimiento biológicamente activa unida covalentemente a uno o más polipéptidos recombinantes extendidos ("XTEN"), dando como resultado una composición de la proteína de fusión de la hormona del crecimiento-XTEN (en adelante "hGH-XTEN"). En una realización, La hormona del crecimiento es la hormona del crecimiento humana o una variante de secuencia de la hGH. Como se describe más detalladamente a continuación,
20 las proteínas de fusión incluyen opcionalmente secuencias espaciadoras que comprenden además secuencias de escisión para liberar la GH de la proteína de fusión cuando una proteasa actúa sobre ella.

El término "hGH-XTEN", como se usan en el presente documento, pretende abarcar los polipéptidos de fusión que comprenden una región de carga útil que comprende una GH biológicamente activa que media una o más actividades biológicas o terapéuticas asociadas con la hormona del crecimiento y al menos otra región que comprende al menos
25 un primer polipéptido XTEN que sirve como vehículo. En una realización, la divulgación proporciona una proteína de fusión hGH-XTEN que comprende la secuencia expuesta en la tabla 1.

La GH de las composiciones del sujeto, junto con sus correspondientes secuencias de ácidos nucleicos y aminoácidos,
30 se conoce bien en la técnica y las descripciones y secuencias están disponibles en bases de datos públicas, tales como las bases de datos de Chemical Abstracts Services (por ejemplo, el registro CAS), GenBank, el recurso Universal Protein Resource (UniProt) y bases de datos de suscripción, tales como GenSeq (por ejemplo, Derwent). Las secuencias de polinucleótidos pueden ser una secuencia de polinucleótidos de tipo silvestre que codifica una GH dada (por ejemplo, de longitud completa o madura) o en algunos casos la secuencia puede ser una variante de la secuencia
35 de polinucleótidos de tipo silvestre (por ejemplo, un polinucleótido que codifica la proteína de tipo silvestre biológicamente activa, en donde la secuencia de ADN del polinucleótido se ha optimizado, por ejemplo, para su expresión en una especie particular; o un polinucleótido que codifica una variante de la proteína de tipo silvestre, tal como un mutante de sitio dirigido o una variante alélica. Se encuentra dentro de las capacidades del experto en la materia usar una secuencia de ADNc de tipo silvestre o consenso o una variante con codones optimizados de una GH
40 para crear construcciones de proteína de fusión contempladas por la invención usando métodos conocidos en la técnica y/o junto con la orientación y los métodos proporcionados en el presente documento y como se describe en más detalle en los ejemplos en Schellenberger et al., documento WO10/144502A2.

La GH para su inclusión en la hGH-XTEN de la divulgación incluye cualquier hormona del crecimiento o variante de
45 secuencia de interés o función biológicas, terapéuticos, profilácticos o de diagnóstico o que sea útil para mediar o prevenir o mejorar una enfermedad, trastorno o afección asociada con el crecimiento, deficiencia o defecto de la

hormona del crecimiento cuando se administra a un sujeto. Son particularmente interesantes las composiciones de proteína de fusión hGH-XTEN para las que se busca un aumento en un parámetro farmacocinético, aumento de la solubilidad, mayor estabilidad o cualquier otra propiedad farmacéutica o farmacodinámica potenciada en comparación con GH nativa o para la que un aumento en la semivida terminal podría mejorar la eficacia, la seguridad o dar como resultado una frecuencia de dosificación reducida y/o mejorar el cumplimiento terapéutico por el paciente. Por lo tanto, las composiciones de proteína de fusión hGH-XTEN se preparan con varios objetivos en mente, incluyendo la mejora de la eficacia terapéutica de la GH bioactiva, por ejemplo, aumentando la exposición *in vivo* o el tiempo que permanece la hGH-XTEN en la ventana terapéutica cuando se administra a un sujeto, en comparación con GH no ligada a XTEN.

En una realización, la GH incorporada en las presentes composiciones puede ser un polipéptido recombinante con una secuencia correspondiente a una proteína encontrada en la naturaleza, tal como la hormona de crecimiento humana. En una realización, la GH es una GH humana que comprende la siguiente secuencia de aminoácidos:

FPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAFDQYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIPSPNREETQQKSNLELLR
ISLLLIQSWLEPVQFLRSVFNANSLVYGASDSNYDLLKDLLEGIQTLMGRLEDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHND
DALLKNYGLLYCFRDKD MDKVETFLRIVQCRSVEGSCGF (SEQ ID NO: 2).

En otra realización, la GH es una variante de secuencia, fragmento, homólogo o mimético de una secuencia natural que conserva al menos una parte de la actividad biológica de la GH nativa. En ejemplos no limitantes, una GH es una secuencia que muestra al menos aproximadamente un 80 % de identidad de secuencia o como alternativa, un 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o al menos aproximadamente un 99 % o un 100 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de proteína de SEQ ID NO: 2. En una realización, la proteína de fusión hGH-XTEN comprende una única molécula de GH unida a un XTEN (como se describe más detalladamente a continuación). En otra realización, la proteína de fusión hGH-XTEN comprende una única molécula de GH unida a un primer y un segundo XTEN, con una configuración de N a C-terminal de XTEN-GH-XTEN, en la que GH es una secuencia que muestra al menos aproximadamente un 80 % de identidad de secuencia o como alternativa, un 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o al menos aproximadamente un 99 % o un 100 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de la proteína de hormona del crecimiento humana (SEQ ID NO: 2) y el primer y/o el segundo XTEN son secuencias que muestran al menos aproximadamente un 80 % de identidad de secuencia o como alternativa, un 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o al menos aproximadamente un 99 % o un 100 % de identidad de secuencia respecto de una secuencia seleccionada de la tabla 3.

En general, el compañero de fusión de GH de la hGH-XTEN muestra una especificidad de unión a una diana dada u otra característica biológica deseada cuando se usa *in vivo* o cuando se utiliza en un ensayo *in vitro*. Por ejemplo, la hGH-XTEN es un agonista, que tiene la capacidad de unirse a un receptor transmembrana para la hormona del crecimiento. En una realización, la unión de hGH-XTEN al receptor de crecimiento provoca a la dimerización del receptor y provoca al menos una parte de la activación de la vía de transducción de señales intercelulares en comparación con la hormona del crecimiento nativa. En una realización, la hGH-XTEN unida a un receptor transmembrana para la hormona del crecimiento exhibirá al menos aproximadamente un 1 % o aproximadamente un 5 % o aproximadamente un 10 % o aproximadamente un 15 % o aproximadamente un 20 % o aproximadamente un 25 % o aproximadamente un 30 % o aproximadamente un 40 % o aproximadamente un 50 % o aproximadamente un 60 % o aproximadamente un 70 % o aproximadamente un 80 % o aproximadamente un 90 % o al menos aproximadamente un 95 % de la activación de la vía de transducción de señales intercelulares en comparación con la hormona del crecimiento nativa vinculada a XTEN.

La hGH-XTEN de interés de la presente invención exhibe una mejora de uno o más parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos, que opcionalmente se potencia por la liberación de GH de la proteína de fusión mediante la escisión de una secuencia espaciadora. La hGH-XTEN con parámetros farmacocinéticos mejorados permite una dosificación menos frecuente o un efecto farmacológico mejorado, tal como, pero sin limitación, mantener la hGH-XTEN biológicamente activa dentro de la ventana terapéutica entre la dosis eficaz mínima o la concentración en sangre (C_{min}) y la dosis o concentración en sangre máxima tolerada (C_{max}). Además, la hGH-XTEN con parámetros farmacocinéticos mejorados permite una dosificación más baja y/o menos frecuente o un efecto farmacodinámico mejorado, tal como, pero sin limitación, una puntuación de desviación estándar de IGF-I normalizada (SDS DE IGF-I). En dichos casos, la unión de la GH a una proteína de fusión que comprende una secuencia o secuencias de XTEN seleccionadas puede dar como resultado una mejora en estas propiedades, haciéndolas más útiles como agentes terapéuticos o preventivos en comparación con GH no unida a XTEN.

IV). POLIPÉPTIDOS RECOMBINANTES EXTENDIDOS

La presente invención se refiere a una pauta posológica mejorada para la terapia de la GHD, como se define mediante las reivindicaciones. En el presente documento se describen métodos para la administración de dosis en bolo de una proteína de fusión de hormona del crecimiento humana-XTEN (hGH-XTEN) a un paciente con GHD. Por consiguiente, en un aspecto, la presente divulgación se refiere a un método para tratar la deficiencia de la hormona del crecimiento humana (GHD) con un polipéptido recombinante o una proteína de fusión de hGH-XTEN.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona composiciones de polipéptidos XTEN que son útiles como un compañero de proteína de fusión al que se une la GH, dando como resultado una proteína de fusión hGH-XTEN. Los XTEN son generalmente polipéptidos de longitud extendida con secuencias no naturales, sustancialmente no repetitivas que están compuestas principalmente de aminoácidos hidrófilos pequeños, teniendo la secuencia un bajo grado o nada de estructura secundaria o terciaria en condiciones fisiológicas.

Los XTEN tienen utilidad como compañeros de proteínas de fusión ya que sirven como "portadores", confiriendo ciertas propiedades farmacocinéticas, fisicoquímicas y farmacéuticas deseables cuando se unen a una proteína de GH para crear una proteína de fusión. Dichas propiedades deseables incluyen, pero sin limitación, parámetros farmacocinéticos mejorados y características de solubilidad de las composiciones, entre otras propiedades descritas en el presente documento. Dichas composiciones de proteínas de fusión tienen utilidad para tratar ciertas enfermedades, trastornos o afecciones relacionados con la hormona del crecimiento, como se describe en el presente documento. Como se usan en el presente documento, "XTEN" excluye específicamente anticuerpos o fragmentos de anticuerpos, tales como anticuerpos monocatenarios o fragmentos Fc de una cadena ligera o una cadena pesada.

En algunas realizaciones, XTEN son polipéptidos largos que tienen más de aproximadamente 100 a aproximadamente 3000 restos de aminoácidos, preferentemente de más de 400 a aproximadamente 3000 restos cuando se usa como vehículo o acumulativamente cuando se usa más de una unidad XTEN en una única proteína de fusión. En otras realizaciones, cuando se usa como un enlazador entre los componentes de la proteína de fusión o cuando no se necesita un aumento en la semivida de la proteína de fusión, pero cuando se desea un aumento de la solubilidad u otra propiedad fisicoquímica para el componente de compañero de fusión de GH, se incorpora una secuencia de XTEN más corta de 100 restos de aminoácidos, tal como de aproximadamente 96 o aproximadamente 84 o aproximadamente 72 o aproximadamente 60 o aproximadamente 48 o aproximadamente 36 restos de aminoácidos en una composición de proteína de fusión con la GH para efectuar la propiedad.

Los criterios de selección para que el XTEN se ligue a las proteínas biológicamente activas utilizadas para crear las composiciones de proteínas de fusión de la invención generalmente están relacionados con los atributos de las propiedades fisicoquímicas y la estructura conformacional del XTEN que, a su vez, se usa para conferir propiedades farmacéuticas y farmacocinéticas mejoradas a las proteínas de fusión. El XTEN de la presente divulgación muestra una o más de las siguientes propiedades ventajosas: flexibilidad conformacional, solubilidad acuosa mejorada, alto grado de resistencia a proteasas, baja inmunogenicidad, baja unión a receptores de mamíferos y aumento del radio hidrodinámico (o de Stokes); propiedades que los hacen particularmente útiles como compañeros de proteínas de fusión. Los ejemplos no limitantes de las propiedades de las proteínas de fusión que comprenden GH que se potencia con XTEN incluyen aumentos en la solubilidad general y/o la estabilidad metabólica, susceptibilidad reducida a la proteólisis, inmunogenicidad reducida, reducción de la velocidad de absorción cuando se administra por vía subcutánea o intramuscular y propiedades farmacocinéticas mejoradas, tales como una semivida terminal más larga y un aumento del área bajo la curva (ABC), absorción más lenta después de la inyección subcutánea o intramuscular (en comparación con la GH no ligada a XTEN y administrada por una vía similar) de manera que la $C_{máx}$ es más baja, que, a su vez, da como resultado reducciones en los efectos adversos de la GH que, en conjunto, dan como resultado un período de tiempo aumentado en el que una proteína de fusión de una composición de hGH-XTEN administrada a un sujeto retiene la actividad terapéutica.

Se conoce en la técnica varios métodos y ensayos para determinar las propiedades fisicoquímicas de las proteínas, tales como las composiciones que comprenden el XTEN de la invención; propiedades tales como la estructura secundaria o terciaria, solubilidad, agregación de proteínas, propiedades de fusión, contaminación y contenido de agua. Dichos métodos incluyen centrifugación analítica, EPR, HPLC de intercambio iónico, HPLC de exclusión por tamaños, HPLC en fase inversa, dispersión de luz, electroforesis capilar, difracción circular, calorimetría diferencial de barrido, fluorescencia, HPLC de intercambio iónico, HPLC de exclusión por tamaños, IR, RMN, espectroscopia Raman, refractometría y espectroscopia UV/visible. Se describen métodos adicionales en Arnau et al., *Prot Expr and Purif* (2006) 48, 1-13. La aplicación de estos métodos a la divulgación se encuentra al alcance de un experto en la materia.

Normalmente, los XTEN están diseñados para comportarse como secuencias peptídicas desnaturalizadas en condiciones fisiológicas, a pesar de la longitud extendida del polímero. Desnaturalizado describe el estado de un péptido en solución que se caracteriza por una gran libertad conformacional de la cadena peptídica principal. La mayoría de los péptidos y proteínas adoptan una conformación desnaturalizada en presencia de altas concentraciones de desnaturalizantes o a temperatura elevada. Los péptidos en conformación desnaturalizada tienen, por ejemplo, espectros característicos del difracción circular (CD) y se caracterizan por una falta de interacciones de largo alcance según se determina mediante RMN. "Conformación desnaturalizada" y "conformación no estructurada" se usan de forma sinónima en el presente documento. En algunas realizaciones, la divulgación proporciona secuencias de XTEN que, en condiciones fisiológicas, se asemejan a secuencias desnaturalizadas en gran parte carentes de estructura secundaria. En otros casos, las secuencias de XTEN están sustancialmente desprovistas de estructura secundaria en condiciones fisiológicas. "En gran parte carente", tal como se usa en este contexto, significa que menos del 50% de los restos de aminoácidos de XTEN de la secuencia de XTEN contribuyen a la estructura secundaria según se mide o determina por los medios descritos en el presente documento. "Sustancialmente carente", tal como se usa en este contexto, significa que al menos aproximadamente un 60 % o aproximadamente un 70 % o aproximadamente un 80 %

o aproximadamente un 90 % o aproximadamente un 95 % o al menos aproximadamente un 99 % de los restos de aminoácidos de XTEN de la secuencia de XTEN no contribuyen a la estructura secundaria, según se mide o determina mediante los métodos divulgados en el presente documento.

- 5 Se ha establecido varios métodos en la técnica para discernir la presencia o ausencia de estructuras secundarias y terciarias en un polipéptido dado. En particular, puede medirse la estructura secundaria por medios espectrofotométricos, por ejemplo, mediante espectroscopia de dicroísmo circular en la región espectral "UV lejano" (190-250 nm). Los elementos estructurales secundarios, tales como hélices alfa y láminas beta, dan lugar cada uno a una forma y magnitud características de los espectros de CD. También puede predecirse la estructura secundaria para
- 10 una secuencia polipeptídica mediante ciertos programas o algoritmos informáticos, tales como el algoritmo bien conocido de Chou-Fasman (Chou, P. Y., et al. (1974) *Biochemistry*, 13: 222-45) y el algoritmo de Garnier-Osguthorpe-Robson ("GOR") (Garnier J, Gibrat JF, Robson B. (1996), *GOR method for predicting protein secondary structure from amino acid sequence. Methods Enzymol* 266:540-553), como se describe en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos n.º 20030228309A1. Para una secuencia dada, los algoritmos pueden predecir si existe o no
- 15 estructura secundaria, expresada como el total y/o el porcentaje de restos de la secuencia que forma, por ejemplo, hélices alfa o láminas beta o el porcentaje de restos de la secuencia que se predice que dará lugar a la formación de bucles aleatorios (que carecen de estructura secundaria).

- 20 En algunas realizaciones, las secuencias de XTEN usadas en las composiciones de proteína de fusión de la invención pueden tener un porcentaje de alfa-hélice en el intervalo del 0 % a menos de aproximadamente el 5 %, según se determina mediante el algoritmo de Chou-Fasman. En otros casos, Las secuencias de XTEN de las composiciones de proteína de fusión tienen un porcentaje de lámina beta que varía del 0 % a menos de aproximadamente el 5 % según se determina por el algoritmo de Chou-Fasman. En algunas realizaciones, las secuencias de XTEN de las
- 25 composiciones de proteína de fusión tienen un porcentaje de hélice alfa que varía del 0 % a menos de aproximadamente el 5 % y un porcentaje de lámina beta que varía del 0 % a menos de aproximadamente el 5 %, según se determina por el algoritmo de Chou-Fasman. En algunas realizaciones, las secuencias de XTEN de las composiciones de proteína de fusión tienen un porcentaje de hélice alfa inferior a aproximadamente el 2 % y un porcentaje de lámina beta inferior a aproximadamente el 2 %. En otros casos, las secuencias de XTEN de las
- 30 composiciones de proteínas de fusión tienen un alto grado de porcentaje de bucles aleatorios, según se determina por el algoritmo GOR. En algunas realizaciones, una secuencia de XTEN tiene al menos aproximadamente un 80 %, más preferentemente, al menos aproximadamente un 90 %, más preferentemente, al menos aproximadamente un 91 %, más preferentemente, al menos aproximadamente un 92 %, más preferentemente, al menos aproximadamente un 93 %, más preferentemente, al menos aproximadamente un 94 %, más preferentemente, al menos aproximadamente un 95 %, más preferentemente, al menos aproximadamente un 96 %, más preferentemente, al menos
- 35 aproximadamente un 97 %, más preferentemente, al menos aproximadamente un 98%, y lo más preferentemente, al menos aproximadamente un 99% de bucle aleatorio, según se determina por el algoritmo GOR.

1. Secuencias no repetitivas

- 40 En algunas realizaciones, las secuencias de XTEN de las composiciones son sustancialmente no repetitivas. En general, las secuencias de aminoácidos repetitivas tienen una tendencia a agregarse o formar estructuras de orden superior, como se ilustra por secuencias naturales repetitivas, como los colágenos y las cremalleras de leucina o forman contactos que dan como resultado estructuras cristalinas o pseudocristalinas. Por el contrario, la baja tendencia de las secuencias no repetitivas a agregarse permite el diseño de XTEN de secuencia larga con una frecuencia
- 45 relativamente baja de aminoácidos cargados que probablemente se agregarían si las secuencias fuesen repetitivas. Normalmente, las proteínas de fusión hGH-XTEN comprenden secuencias de XTEN de más de aproximadamente 100 a aproximadamente 3000 restos de aminoácidos, preferentemente más de 400 a aproximadamente 3000 restos acumulativos, en donde las secuencias son sustancialmente no repetitivas. En una realización, las secuencias de XTEN tienen más de aproximadamente 100 a aproximadamente 3000 restos de aminoácidos, preferentemente más
- 50 de 400 a aproximadamente 3000 restos de aminoácidos, en la que ningún grupo de tres aminoácidos contiguos dentro de la secuencia es de tipos de aminoácidos idénticos, a menos que el aminoácido sea serina, en cuyo caso, no más de tres aminoácidos contiguos son restos de serina. En la realización anterior, la secuencia de XTEN sería sustancialmente no repetitiva.
- 55 El grado de repetitividad de un polipéptido o un gen se mide mediante programas informáticos o algoritmos o por otros medios conocidos en la técnica. La repetitividad en una secuencia polipeptídica puede, por ejemplo, evaluarse determinando el número de veces que ocurren secuencias más cortas de una longitud determinada dentro del polipéptido. Por ejemplo, un polipéptido de 200 restos de aminoácidos tiene 192 secuencias de 9 aminoácidos superpuestas (o "marcos" de 9-meros) y 198 marcos de 3-meros, pero el número de secuencias únicas de 9-meros o
- 60 3-meros dependerá de la cantidad de repetitividad dentro de la secuencia. Se genera una puntuación (en lo sucesivo, "puntuación de subsecuencia") que refleja el grado de repetitividad de las subsecuencias en la secuencia de polipéptido general. En el contexto de la presente invención, "puntuación de subsecuencia" significa la suma de apariciones de cada marco de 3-mero único a través de una secuencia de 200 aminoácidos consecutivos del polipéptido dividida entre el número absoluto de subsecuencias de 3-mero únicas dentro de la secuencia de
- 65 200 aminoácidos. Los ejemplos de dichas puntuaciones de subsecuencia procedentes de los 200 primeros aminoácidos de polipéptidos repetitivos y no repetitivos se presentan en el ejemplo 44 de Schellenberger et al., documento

WO10/144502A2. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona hGH-XTEN, comprendiendo cada una de las cuales uno o más

XTEN en los que el XTEN tiene una puntuación de subsecuencia inferior a 12, más preferentemente inferior a 10, más preferentemente inferior a 9, más preferentemente inferior a 8, más preferentemente inferior a 7, más preferentemente inferior a 6 y lo más preferentemente inferior a 5. En las realizaciones anteriormente descritas en este párrafo, un XTEN con una puntuación de subsecuencia inferior a aproximadamente 10 (es decir, 9, 8, 7, etc.) es "sustancialmente no repetitivo".

La característica no repetitiva de XTEN imparte a las proteínas de fusión con GH un mayor grado de solubilidad y una menor tendencia a agregarse en comparación con los polipéptidos que tienen secuencias repetitivas. Estas propiedades facilitan la formulación de preparaciones farmacéuticas que comprenden XTEN que contienen concentraciones extremadamente altas de medicamentos, En algunos casos superiores a 100 mg/ml.

Además, las secuencias de polipéptido de XTEN de las realizaciones se diseñan para que tengan un bajo grado de repetitividad interna para reducir o eliminar sustancialmente su inmunogenicidad cuando se administran a un mamífero. Las secuencias polipeptídicas compuestas de motivos cortos repetidos limitados en gran medida a tres aminoácidos, tales como glicina, serina y glutamato, pueden dar como resultado títulos de anticuerpos relativamente elevados cuando se administran a un mamífero a pesar de la ausencia de epítomos de linfocitos T predichos en estas secuencias. Esto puede estar causado por la naturaleza repetitiva de los polipéptidos, ya que se ha demostrado que los inmunógenos con epítomos repetidos, incluyendo agregados de proteínas, inmunógenos reticulados y los carbohidratos repetitivos son altamente inmunogénicos y pueden, por ejemplo, dar como resultado la reticulación de receptores de linfocitos B, provocando la activación de linfocitos B. (Johansson, J., et al. (2007) *Vaccine*, 25:1676-82; Yankai, Z., et al. (2006) *Biochem Biophys Res Commun*, 345:1365-71; Hsu, C. T., et al. (2000) *Cancer Res*, 60:3701-5); Bachmann MF, et al. *Eur J Immunol*. (1995) 25(12):3445-3451).

2. Motivos de secuencia a modo de ejemplo

La presente divulgación abarca XTEN que comprenden múltiples unidades de secuencias más cortas, o motivos, en los que las secuencias de aminoácidos de los motivos no son repetitivas. En el diseño de secuencias de XTEN, se descubrió que el criterio no repetitivo se puede cumplir a pesar del uso de un enfoque de "bloques de construcción" que utiliza una biblioteca de motivos de secuencias que se multimerizan para crear las secuencias de XTEN. Por lo tanto, aunque una secuencia de XTEN puede consistir en unidades múltiples de tan solo cuatro tipos diferentes de motivos de secuencia, debido a que los motivos en sí consisten generalmente en secuencias de aminoácidos no repetitivas, la secuencia de XTEN general se vuelve sustancialmente no repetitiva.

En una realización, XTEN tiene una secuencia no repetitiva de más de aproximadamente 100 a aproximadamente 3000 restos de aminoácidos, preferentemente más de 400 a aproximadamente 3000 restos, en donde aproximadamente un 80 % o al menos aproximadamente un 85 % o al menos aproximadamente un 90 % o al menos aproximadamente un 95 % o al menos aproximadamente un 97 % o aproximadamente un 100 % de la secuencia de XTEN consiste en motivos de secuencia no solapantes, en donde cada uno de los motivos tiene de aproximadamente 9 a 36 restos de aminoácidos. En otras realizaciones, al menos aproximadamente un 80 % o al menos aproximadamente un 90 % o al menos aproximadamente un 95 % o al menos aproximadamente un 97 % o aproximadamente un 100 % de la secuencia de XTEN consiste en motivos de secuencia no solapantes, en donde cada uno de los motivos tiene de 9 a 14 restos de aminoácido. En otras realizaciones más, al menos aproximadamente un 80 % o al menos aproximadamente un 85 % o al menos aproximadamente un 90 % o al menos aproximadamente un 95 % o al menos aproximadamente un 97 % o aproximadamente un 100 % del componente de secuencia de XTEN consiste en motivos de secuencia no solapantes, en donde cada uno de los motivos tiene de 12 restos de aminoácido. En estas realizaciones, se prefiere que los motivos de secuencia estén compuestos principalmente de aminoácidos hidrófilos pequeños, de tal forma que la secuencia general tiene una característica flexible no estructurada. Los ejemplos de aminoácidos que están incluidos en el XTEN, son, por ejemplo, arginina, lisina, treonina, alanina, asparagina, glutamina, aspartato, glutamato, serina y glicina. Como resultado de probar variables como la optimización de codones, polinucleótidos de ensamblaje que codifican motivos de secuencia, expresión de proteína, distribución de carga y solubilidad de proteínas expresadas y estructura secundaria y terciaria, se descubrió que las composiciones de XTEN con características mejoradas incluyen principalmente restos de glicina (G), alanina (A), serina (S), treonina (T), glutamato (E) y prolina (P) en donde las secuencias están diseñadas para ser sustancialmente no repetitivas. En una realización, las secuencias de XTEN tienen predominantemente de cuatro a seis tipos de aminoácidos seleccionados entre glicina (G), alanina (A), serina (S), treonina (T), glutamato (E) o prolina (P) que están dispuestos en una secuencia sustancialmente no repetitiva que es mayor de aproximadamente 100 a aproximadamente 3000 restos de aminoácidos, preferentemente más de 400 a aproximadamente 3000 restos de longitud. En algunas realizaciones, el XTEN tiene secuencias de más de aproximadamente 100 a aproximadamente 3000 restos de aminoácidos, preferentemente más de 400 a aproximadamente 3000 restos, en donde al menos aproximadamente un 80 % de la secuencia consiste en motivos de secuencia no solapantes en donde cada uno de los motivos tiene de 9 a 36 restos de aminoácidos, en donde cada uno de los motivos consiste de 4 a 6 tipos de aminoácidos seleccionados entre glicina (G), alanina (A), serina (S), treonina (T), glutamato (E) y prolina (P) y en donde el contenido de cualquier tipo de aminoácido en el XTEN de longitud completa no supera el 30 %. En otras realizaciones, al menos aproximadamente un 90 % de la secuencia de XTEN consiste en motivos de secuencia no

solapantes en donde cada uno de los motivos tiene de 9 a 36 restos de aminoácidos, en donde los motivos consisten en de 4 a 6 tipos de aminoácidos seleccionados entre glicina (G), alanina (A), serina (S), treonina (T), glutamato (E) y prolina (P) y en donde el contenido de cualquier tipo de aminoácido en el XTEN de longitud completa no supera el 30 %. En otras realizaciones, al menos aproximadamente un 90 % de la secuencia de XTEN consiste en motivos de

5 secuencia no solapantes en donde cada uno de los motivos tiene 12 restos de aminoácidos que consisten en 4 a 6 tipos de aminoácidos seleccionados entre glicina (G), alanina (A), serina (S), treonina (T), glutamato (E) y prolina (P) y en donde el contenido de cualquier tipo de aminoácido en el XTEN de longitud completa no supera el 30 %. En otras realizaciones más, al menos aproximadamente un 90 % o aproximadamente un 91 % o aproximadamente un 92 % o

10 aproximadamente un 93 % o aproximadamente un 94 % o aproximadamente un 95 % o aproximadamente un 96 % o aproximadamente un 97 % o aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 %, hasta aproximadamente un 100 % de la secuencia de XTEN consiste en motivos de secuencia no solapantes en donde cada uno de los motivos tiene 12 restos de aminoácidos que consisten en glicina (G), alanina (A), serina (S), treonina (T), glutamato (E) y prolina (P) y en donde el contenido de cualquier tipo de aminoácido en el XTEN de longitud completa no supera el 30 %.

15 En otras realizaciones más, Los XTEN comprenden secuencias no repetitivas de más de aproximadamente 100 a aproximadamente 3000 restos de aminoácidos, preferentemente de más de 400 a aproximadamente 3000 restos de aminoácidos en donde al menos aproximadamente un 80 % o al menos aproximadamente un 90 % o aproximadamente un 91 % o aproximadamente un 92 % o aproximadamente un 93 % o aproximadamente un 94 % o

20 aproximadamente un 95 % o aproximadamente un 96 % o aproximadamente un 97 % o aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % de la secuencia consiste en motivos de secuencia no solapantes de 9 a 14 restos de aminoácidos en donde los motivos consisten en 4 a 6 tipos de aminoácidos seleccionados entre glicina (G), alanina (A), serina (S), treonina (T), glutamato (E) y prolina (P) y en donde la secuencia de cualquiera de los dos restos de aminoácidos contiguos en cualquier motivo no se repite más de dos veces en el motivo de la secuencia. En otras realizaciones, al menos aproximadamente un 90 % o aproximadamente un 91 % o aproximadamente un 92 % o

25 aproximadamente un 93 % o aproximadamente un 94 % o aproximadamente un 95 % o aproximadamente un 96 % o aproximadamente un 97 % o aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % de una secuencia de XTEN consiste en motivos de secuencia no solapantes de 12 restos de aminoácidos en donde los motivos consisten en 4 a 6 tipos de aminoácidos seleccionados entre glicina (G), alanina (A), serina (S), treonina (T), glutamato (E) y prolina (P), y en donde la secuencia de cualquiera de los dos restos de aminoácidos contiguos en un motivo de secuencia cualquiera no se repite más de dos veces en el motivo de secuencia. En otras realizaciones, al menos aproximadamente un 90 % o aproximadamente un 91 % o aproximadamente un 92 % o aproximadamente un 93 % o

30 aproximadamente un 94 % o aproximadamente un 95 % o aproximadamente un 96 % o aproximadamente un 97 % o aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % de una secuencia de XTEN consiste en motivos de secuencia no solapantes de 12 restos de aminoácidos en donde los motivos consisten en glicina (G), alanina (A), serina (S), treonina (T), glutamato (E) y prolina (P), y en donde la secuencia de cualquiera de los dos restos de aminoácidos contiguos en un motivo de secuencia cualquiera no se repite más de dos veces en el motivo de secuencia. En otras realizaciones más, Los XTEN consisten en motivos de secuencia de 12 aminoácidos, en donde los aminoácidos se seleccionan entre glicina (G), alanina (A), serina (S), treonina (T), glutamato (E) y prolina (P) y en donde la secuencia

35 de dos restos de aminoácidos contiguos cualesquiera en un motivo de secuencia cualquiera no se repite más de dos veces en el motivo de la secuencia y en donde el contenido de un tipo de aminoácido cualquiera en el XTEN de longitud completa no supera el 30 %. En las realizaciones anteriores descritas anteriormente en este párrafo, las secuencias de XTEN serían sustancialmente no repetitivas.

45 En algunas realizaciones, la divulgación proporciona composiciones que comprenden secuencias de XTEN no repetitivas de más de aproximadamente 100 a aproximadamente 3000 restos de aminoácidos, acumulativamente mayores de 400 a aproximadamente 3000 restos, en donde al menos aproximadamente un 80 % o al menos aproximadamente un 90 % o aproximadamente un 91 % o aproximadamente un 92 % o aproximadamente un 93 % o

50 aproximadamente un 94 % o aproximadamente un 95 % o aproximadamente un 96 % o aproximadamente un 97 % o aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % a aproximadamente un 100 % de la secuencia consiste en unidades múltiples de dos o más motivos de secuencia no solapantes seleccionados de las secuencias de aminoácidos de la tabla 2. En algunas realizaciones, el XTEN comprende motivos de secuencia no solapantes en los que aproximadamente un 80 % o al menos aproximadamente un 90 % o aproximadamente un 91 % o aproximadamente un 92 % o aproximadamente un 93 % o aproximadamente un 94 % o aproximadamente un 95 % o aproximadamente un 96 % o

55 aproximadamente un 97 % o aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % a aproximadamente un 100 % de la secuencia consiste en dos o más secuencias no superpuestas seleccionadas de una sola familia de motivos de la tabla 2, dando como resultado una "familia" de secuencias en la que la secuencia general sigue siendo sustancialmente no repetitiva. Por consiguiente, en estas realizaciones, una secuencia de XTEN comprende múltiples unidades de motivos de secuencia no solapantes de la familia de motivos AD o la familia de motivos AE o la familia de motivos AF o la familia de motivos AG o la familia de motivos de AM de las secuencias de la tabla 2. En otras realizaciones, el XTEN comprende secuencias de motivos de dos o más de las familias de motivos de la tabla 2. En otras realizaciones, el XTEN comprende secuencias de motivos de dos o más de las familias de motivos de la tabla 2.

60

Tabla 2: Motivos de secuencia de XTEN de 12 aminoácidos y familias de motivos

Familia de motivo*	SEQ ID NO:	SECUENCIA DE MOTIVO
--------------------	------------	---------------------

AD	15	GESPGGSSGSES
AD	16	GSEGSSGPGESS
AD	17	GSESSEGSSEGGP
AD	18	GSGGEPSESGSS
AE, AM	19	GSPAGSPTSTEE
AE, AM, AQ	20	GSEPATSGSETP
AE, AM, AQ	21	GTSESATPESGP
AE, AM, AQ	22	GTSTEPSEGSAP
AF, AM	23	GSTSEPSGTAP
AF, AM	24	GTSTPESGSASP
AF, AM	25	GTSPSGESSTAP
AF, AM	26	GSTSSTAESPGP
AG, AM	27	GTPGSGTASSSP
AG, AM	28	GSSTPSGATGSP
AG, AM	29	GSSPSASTGTGP
AG, AM	30	GASPGTSSTGSP
Indica secuencias de motivo individuales que, cuando se usan juntas en diversas permutaciones, da como resultado una "familia de secuencia"		

En otras realizaciones, la composición de hGH-XTEN comprende una secuencia de XTEN no repetitiva de más de aproximadamente 100 a aproximadamente 3000 restos de aminoácidos, preferentemente más de 400 a aproximadamente 3000 restos, en donde al menos aproximadamente un 80 % o al menos aproximadamente un 90 % o aproximadamente un 91 % o aproximadamente un 92 % o aproximadamente un 93 % o aproximadamente un 94 % o aproximadamente un 95 % o aproximadamente un 96 % o aproximadamente un 97 % o aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % a aproximadamente un 100 % de la secuencia consiste en motivos de secuencias de 36 aminoácidos no superpuestos seleccionados de una o más de las secuencias polipeptídicas de las tablas 8-11 de Schellenberger et al., documento WO10/144502A2.

En aquellas realizaciones en donde el componente de XTEN de la proteína de fusión hGH-XTEN tiene menos del 100 % de sus aminoácidos, que consisten en de cuatro a seis aminoácidos seleccionados entre glicina (G), alanina (A), serina (S), treonina (T), glutamato (E) y prolina (P) o menos de un 100% de la secuencia que consiste en los motivos de secuencia de la tabla 2 o menos de un 100 % de identidad de secuencia con un XTEN de la tabla 3, los otros restos de aminoácidos se seleccionan entre otro cualquiera de los 14 L-aminoácidos naturales, pero se seleccionan preferentemente entre aminoácidos hidrófilos, de modo que la secuencia de XTEN contenga al menos aproximadamente un 90 % o al menos aproximadamente un 91 % o al menos aproximadamente un 92 % o al menos aproximadamente un 93 % o al menos aproximadamente un 94 % o al menos aproximadamente un 95 % o al menos aproximadamente un 96 % o al menos aproximadamente un 97 % o al menos aproximadamente un 98 % o al menos aproximadamente un 99 % de aminoácidos hidrófilos. Los aminoácidos de XTEN que no son glicina (G), alanina (A), serina (S), treonina (T), glutamato (E) y prolina (P) se intercalan a lo largo de la secuencia de XTEN, se ubican dentro o entre los motivos de secuencia o se concentran en uno o más tramos cortos de la secuencia de XTEN. En dichos casos donde el componente de XTEN de la hGH-XTEN comprende aminoácidos distintos a glicina (G), alanina (A), serina (S), treonina (T), glutamato (E) y prolina (P), se prefiere que los aminoácidos no sean restos hidrófobos y que sustancialmente no confieran una estructura secundaria del componente de XTEN. Los restos hidrófobos que son menos favorecidos en la construcción de XTEN incluyen triptófano, fenilalanina, tirosina, leucina, isoleucina, valina y metionina. Adicionalmente, se puede diseñar las secuencias de XTEN para que contengan pocos (por ejemplo, menos de un 5 %) o ninguno de los siguientes aminoácidos: cisteína (para evitar la formación de disulfuros y la oxidación), metionina (para evitar la oxidación), asparagina y glutamina (para evitar la desamidación). Por lo tanto, en algunas realizaciones, el componente de XTEN de la proteína de fusión hGH-XTEN que comprende otros aminoácidos además de glicina (G), alanina (A), serina (S), treonina (T), glutamato (E) y prolina (P) puede tener una secuencia con menos de un 5% de los residuos contribuyendo a las hélices alfa y las láminas beta, según se mide por el algoritmo de Chou-Fasman y tienen al menos un 90 % o al menos aproximadamente un 95 % o más de formación de bucle aleatorio medida por el algoritmo GOR.

3. Longitud de la secuencia

En otro aspecto de la presente divulgación, la invención abarca composiciones de hGH-XTEN que comprenden portadores de polipéptidos de XTEN con secuencias de longitud extendida. La presente invención hace uso del descubrimiento de que el aumento de la longitud polipéptidos no repetitivos, no estructurados aumenta la naturaleza no estructurada de los XTEN y, por consiguiente, aumenta las propiedades biológicas y farmacocinéticas de las proteínas de fusión que comprenden el portador de XTEN. Como se describe más completamente en los ejemplos, los aumentos proporcionales en la longitud del XTEN, incluso si se crean mediante un orden de repetición fijo de motivos de secuencia de una sola familia (por ejemplo, los cuatro motivos AE de la tabla 2), dan como resultado una secuencia con un mayor porcentaje de formación de bucle aleatorio, según se determina por el algoritmo GOR, en comparación con longitudes de XTEN más cortas. En general, el aumento de la longitud del compañero de fusión de polipéptido no estructurado, como se describe en los ejemplos, da como resultado una proteína de fusión con un aumento desproporcionado en la semivida terminal en comparación con las proteínas de fusión con compañeros polipeptídicos no estructurados con longitudes de secuencia más cortas.

Los ejemplos no limitantes de XTEN contemplados para su inclusión en la hGH-XTEN de la divulgación se presentan en la tabla 3. En una realización, la divulgación proporciona composiciones de hGH-XTEN en donde la longitud de la secuencia de XTEN de las proteínas de fusión es mayor de aproximadamente 100 a aproximadamente 3000 restos de aminoácidos y en algunos casos es mayor de 400 a aproximadamente 3000 restos de aminoácidos, en donde el XTEN confiere propiedades farmacocinéticas mejoradas en la hGH-XTEN en comparación con la GH no ligada a XTEN. En algunas realizaciones, Las secuencias de XTEN de las composiciones de hGH-XTEN de la presente divulgación pueden tener aproximadamente 100 o aproximadamente 144 o aproximadamente 288 o aproximadamente 401 o aproximadamente 500 o aproximadamente 600 o aproximadamente 700 o aproximadamente 800 o aproximadamente 900 o aproximadamente 1000 o aproximadamente 1500 o aproximadamente 2000 o aproximadamente 2500 o hasta aproximadamente 3000 restos de aminoácidos de longitud. En otros casos, las secuencias de XTEN pueden tener de aproximadamente 100 a 150, de aproximadamente 150 a 250, de aproximadamente 250 a 400, de 401 a aproximadamente 500, de aproximadamente 500 a 900, de aproximadamente 900 a 1500, de aproximadamente 1500 a 2000 o de aproximadamente 2000 a aproximadamente 3000 restos de aminoácidos de longitud. En una realización, la hGH-XTEN puede comprender una secuencia de XTEN en donde la secuencia muestra al menos aproximadamente un 80 % de identidad de secuencia o como alternativa un 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia respecto de un XTEN seleccionado de la tabla 3. En algunas realizaciones, la secuencia de XTEN está diseñada para una expresión optimizada como el componente N-terminal de la hGH-XTEN mediante la inclusión de nucleótidos codificantes para una secuencia líder N-terminal (NTS) optimizada en la parte XTEN del gen que codifica la proteína de fusión. En otra realización, la secuencia de XTEN N-terminal de la hGH-XTEN expresada tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia con cualquier secuencia seleccionada de la tabla 3. En una realización, la secuencia de XTEN N-terminal de la hGH-XTEN expresada tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia con la secuencia de AE48 o AM48, AE624, AE911, AE912 o AM923.

En otras realizaciones, la proteína de fusión hGH-XTEN comprende una primera y una segunda secuencia de XTEN, en donde el total acumulado de los restos en las secuencias de XTEN es mayor de aproximadamente 400 a aproximadamente 3000 restos de aminoácidos. En realizaciones de lo anterior, la proteína de fusión hGH-XTEN comprende una primera y una segunda secuencia de XTEN, en donde cada una de las secuencias muestra al menos aproximadamente un 80 % de identidad de secuencia o como alternativa un 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con al menos un primer o adicionalmente un segundo XTEN seleccionado de la tabla 3. Los ejemplos donde se usa más de un XTEN en una composición de hGH-XTEN incluyen, pero sin limitación, construcciones con un XTEN ligado a los extremos tanto N como C-terminales de al menos una GH.

Como se describe más detalladamente a continuación, la divulgación proporciona métodos en los que la hGH-XTEN se diseña seleccionando la longitud del XTEN para conferir una semivida diana en una proteína de fusión administrada a un sujeto. En general, las longitudes de XTEN mayores de aproximadamente 400 restos acumulativos incorporados en las composiciones de hGH-XTEN dan como resultado una mayor semivida en comparación con longitudes acumulativas más cortas; por ejemplo, más cortas de aproximadamente 280 restos. Sin embargo, en otra realización, las proteínas de fusión hGH-XTEN están diseñadas para comprender XTEN con una longitud de secuencia más larga que se selecciona para conferir adicionalmente velocidades de absorción sistémica más lentas después de la administración subcutánea o intramuscular a un sujeto. En dichas realizaciones, la Cmax se reduce en comparación con una dosis comparable de una GH no ligada a XTEN, contribuyendo así a la capacidad de mantener el hGH-XTEN dentro de la ventana terapéutica para la composición. Por lo tanto, el XTEN confiere la propiedad de un depósito a la hGH-XTEN administrada, además de las otras propiedades fisicoquímicas descritas en el presente documento.

Tabla 3: Polipéptidos de XTEN

Nombre de XTEN	SEQ ID NO:	Secuencia de aminoácidos
AE48	31	MAEPAGSPTSTEEGTPGSGTASSSPGSSTPSGATGSPGASPGTSSTGS
AM48	32	MAEPAGSPTSTEEGASPGTSSTGSPGSSTPSGATGSPGSSTPSGATGS

Nombre de XTEN	SEQ ID NO:	Secuencia de aminoácidos
AE144	33	GSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGSPAGSPTSTEEGTSTEP SEGSAPGSEPATSGSETPGSEPATSGSETPGSEPATSGSETPGTSTEPSEGSAP GTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSTEPSEGSAP
AF144	34	GTSTPESGSASPSTSPSGESSTAPGTSPSGESSTAPGSTSSTAESP GPGSTSES PSGTAPGSTSSTAESP GPGTSPSGESSTAPGTSTPESGSASP GSTSSTAESP G GTSPSGESSTAPGTSPSGESSTAPGTSPSGESSTAP
AE288	35	GTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESA TPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGSEPATSGSETP GTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSESA TPESGPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGSEPATSGSETP GSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSEPATSGSETPGTSESA TPESGPGTSTEPSEGSAP
AF504	36	GASPGTSSTGSPGSSPSASTGTGPGSSPSASTGTGPGTSGTASSSPGSSTPS GATGSPGXPSASTGTGPGASPSTSTGSPGTPGSGTASSSPGSSTPSGATGS PGTSGTASSSPGASPSTSTGSPGASPSTSTGSPGTPGSGTASSSPGSSTP SGATGSPGASPSTSTGSPGTPGSGTASSSPGSSTPSGATGSPGXPSASTGT GPGSSPSASTGTGPGSSTPSGATGSPGSSTPSGATGSPGASPSTSTGSPGAS PGTSSSTGSPGASPSTSTGSPGTPGSGTASSSPGASPSTSTGSPGASPSTST GSPGASPSTSTGSPGSSPSASTGTGPGTSGTASSSPGASPSTSTGSPGA SPGTSSTGSPGASPSTSTGSPGSSTPSGATGSPGSSTPSGATGSPGASPSTSS TGSPGTPGSGTASSSPGSSTPSGATGSPGSSTPSGATGSPGSSTPSGATGSPG SSPSASTGTGPGASPSTSTGSP
AF540	37	GSTSSTAESP GPGSTSSSTAESP GPGTSESPSGTAPGSTSSTAESP GPGSTSS AESP GPGTSTPESGSASPSTSESPSGTAPGTSPSGESSTAPGTSSESPSGTAP GSTSESPSGTAPGTSPSGESSTAPGTSSESPSGTAPGTSSESPSGTAPGTSPSG ESSTAPGTSSESPSGTAPGTSSESPSGTAPGTSSESPSGTAPGTSTPESGSASP GSTSESPSGTAPGTSTPESGSASPSTSESPSGTAPGTSTPESGSASPSTPESGSASP SGSASPSTPESGSASPSTSESPSGTAPGTSTPESGSASPSTPESGSASP GSTSESPSGTAPGTSESPSGTAPGTSSESPSGTAPGTSSTAESP GPGTSTPE SGSASPSTPESGSASPSTSESPSGTAPGTSSESPSGTAPGTSTPESGSASP GSTSESPSGTAPGTSSESPSGTAPGTSTPESGSASPSTSPSGESSTAPGTSST AESP GPGTSPSGESSTAPGTSSTAESP GPGTSTPESGSASPSTSESPSGTAP
AD576	38	GSSESGSSEGGPGSGGEPSESGSSGSSESGSSEGGPGSSESGSSEGGPGSSES GSSEGGPGSSESGSSEGGPGSSESGSSEGGPGSSESGSSEGGPGSSESGSSEGGPG SSGSSESGSSEGGPGSSESGSSEGGPGSSESGSSEGGPGSSEGGPGSSESGSSEGG GGSSGSESGEPGGSSGSESGSGGEPSESGSSGSSESGSSEGGPGSSEGGPGSSES GSSGSGGEPSESGSSGSESGSGPGESSGEPGGSSGSESGSGGEPSESGSSGS GGEPSESGSSGSGGEPSESGSSGSSESGSSEGGPGSSEGGPGSSESGSSEGGPG SGSESGEPGGSSGSESGEPGGSSGSESGEPGGSSGSESGSSESGSSEGGPG GSGGEPSESGSSGSESGSGPGESSGSESGSSEGGPGSSEGGPGSSEGGPGSSES GSSEGGPGSSEGGEPSESGSSGEPGGSSGSESGEPGGSSGSESGSSESGSSEGG GPGSSEGGEPSESGSSGSSESGSSEGGPGSSEGGEPSESGSSGSGGEPSESGSSGES PGSSGSESGSESGSSGPGESSGSSESGSSEGGPGSSEGGPGSSEGGPGESS

(continuación)

Nombre de XTEN	SEQ ID NO:	Secuencia de aminoácidos
AE576	39	GSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEP SEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGSEPATSGSETP GSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSPAGS PTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAP GTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSESA TPESGPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGSEPATSGSETP GTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEP SEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAP GTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESA TPESGPGTSTEPSEGSAPGTSESA TPESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEE GSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAP
AF576	40	GSTSSTAESP GPGTSSSTAESP GPGTSESPSGTAPGSTSSTAESP GPGTSSST AESP GPGTSTEPESGSASPGTSESPSGTAPGTSPSGESSTAPGSTSESPSGTAP GSTSESPSGTAPGTSPSGESSTAPGSTSESPSGTAPGSTSESPSGTAPGTSPSG ESSTAPGSTSESPSGTAPGSTSESPSGTAPGSTSESPSGTAPGTSTEPESGSASP GSTSESPSGTAPGTSTEPESGSASPGTSSSTAESP GPGTSSSTAESP GPGTSTPE SGSASPGTSTEPESGSASPGTSESPSGTAPGTSTEPESGSASPGTSTEPESGSASP GSTSESPSGTAPGSTSESPSGTAPGSTSESPSGTAPGSTSSTAESP GPGTSTPE SGSASPGTSTEPESGSASPGTSESPSGTAPGSTSESPSGTAPGTSTEPESGSASP GSTSESPSGTAPGSTSESPSGTAPGTSTEPESGSASPGTSPSGESSTAPGSTSST AESP GPGTSPSGESSTAPGSTSSTAESP GPGTSTEPESGSASPGTSESPSGTAP GSTSSTAESP GPGTSTEPESGSASPGTSTEPESGSASP
AE624	41	MAEPAGSPTSTEEGTPGSGTASSSPGSSTPSGATGSPGASPGTSSSTGSPGSPA GSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGS APGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGSEPATSGSETPGSPA GSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTST EEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSE SATPESGPGSEPATSGSETPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSESATPES GPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSE SATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGS APGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSE SATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPES GPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGSPA GSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAP
AD836	42	GSSGESSEGGPGSSGESSEGGPGGESPGGSSGESSEGGPESGSSGESPG GSSGESSEGGPGSSGESSEGGPGGESPGGSSGESSEGGPESGSSGESSEGG GPGGESPGGSSGESSEGGPGGSSGESSEGGPESGSSGESSEGGPGSS ESGSSEGGPGSSGESSEGGPGGSSGESSEGGPESGSSGESSEGGPGSS GPGGSGGEPSESGSSGESPGGSSGESSEGGPGGSSGESSEGGPESGSSGS EGSSGPGESSGSSGESSEGGPGSGGEPSESGSSGEGSSGPGESSGSSGESGSS EGGPGSGGEPSESGSSGESPGGSSGESSEGGPESGSSGSGGEPSESGSSG SSESSEGGPGSGGEPSESGSSGSGGEPSESGSSGEGSSGPGESSGESPGG SSGSESSEGGPGESSGEGSSGPGESSGSGGEPSESGSSGESSEGGP GSSESSEGGPGESPGGSSGESSEGGPESGSSGEGSSGPGESSGESPG GSSGESSEGGPGSSGESSEGGPGSGGEPSESGSSGEGSSGPGESSGES EGSSGPGESSGEGSSGPGESSGSGGEPSESGSSGSGGEPSESGSSGES SGSESSEGGPGSSGESSEGGPESGSSGEGSSGPGESSGESPGGSSGES GSSESSEGGPGSSGESSEGGPGSSGESSEGGPESGSSGESSEGGPGESPGGSSGS GSSESSEGGPGESPGGSSGESSEGGPESGSSGESSEGGPGESPGGSSGS ESGSGGEPSESGSSGESPGGSSGESSEGGPESGSS

(continuación)

Nombre de XTEN	SEQ ID NO:	Secuencia de aminoácidos
AE864	43	GSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEP SEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGSEPATSGSETP GSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSPAGS PTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAP GTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSESA TPESGPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGSEPATSGSETP GTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEP SEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAP GTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESA TPESGPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEE GSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSEPAT SGSETPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAP GSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSPAGS PTSTEEGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGTSESATPESGP GTSESATPESGPGSEPATSGSETPGSEPATSGSETPGSPAGSPTSTEEGTSTEP SEGSAPGTSTEPSEGSAPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAP
AF864	44	GSTSESPSGTAPGTSPSGESSTAPGSTSESPSGTAPGSTSESPSGTAPGTSTPE SGSASPGTSTEPESGSASPGTSESPSGTAPGSTSESPSGTAPGTSPSGESSTAP GSTSESPSGTAPGTSPSGESSTAPGTSPSGESSTAPGSTSSTAESP GPGTSPSG ESSTAPGTSPSGESSTAPGSTSSTAESP GPGTSTEPESGSASPGTSTEPESGSASP GSTSESPSGTAPGTSESPSGTAPGTSTEPESGSASPGTSTSTAESP GPGTSTPE SGSASPGTSESPSGTAPGTSPSGESSTAPGSTSSTAESP GPGTSPSGESSTAP GTSTEPESGSASPGTSTSTAESP GPGTSTSTAESP GPGTSTSTAESP GPGTSTST AESP GPGTSPSGESSTAPGTSESPSGTAPGTSESPSGTAPGTSTEPESGPXXX GASASGAPSTXXXXSESPSGTAPGTSESPSGTAPGTSESPSGTAPGTSTEPES PSGTAPGTSESPSGTAPGTSPSGESSTAPGTSTEPESGSASPGTSPSGESSTAP GTSPSGESSTAPGSTSSTAESP GPGTSPSGESSTAPGTSTEPESGSASPGTSES PSGTAPGTSESPSGTAPGTSPSGESSTAPGTSESPSGTAPGTSTEPESGSASP GTSTEPESGSASPGTSESPSGTAPGTSTEPESGSASPGTSTSTAESP GPGTSES PSGTAPGTSESPSGTAPGTSPSGESSTAPGSTSSTAESP GPGTSPSGESSTAP GTSTEPESGSASPGTSPSGESSTAPGTSPSGESSTAPGTSPSGESSTAPGSTSST AESP GPGTSTSTAESP GPGTSPSGESSTAPGSSPSASTGTGPGSSTPSGATGSP GSSTPSGATGSP
AG864	45	GASP GTSSTGSPGSSPSASTGTGPGSSPSASTGTGPGTTPGSGTASSSPGSSTPS GATGSPGSSPSASTGTGPGASPGTSSSTGSPGTPGSGTASSSPGSSTPSGATGS PGTPGSGTASSSPGASPGTSSSTGSPGASPGTSSSTGSPGTPGSGTASSSPGSSTP SGATGSPGASPGTSSSTGSPGTPGSGTASSSPGSSTPSGATGSPGSSPSASTGT GPGSSPSASTGTGPGSSTPSGATGSPGSSTPSGATGSPGASPGTSSSTGSPGAS PGTSSSTGSPGASPGTSSSTGSPGTPGSGTASSSPGASPGTSSSTGSPGASPGTSS TSSSTGSPGASPGTSSSTGSPGSSPSASTGTGPGTTPGSGTASSSPGASPGTSSSTG SPGASPGTSSSTGSPGSSPSASTGTGPGTTPGSGTASSSPGASPGTSSSTGSPGA SPGTSSSTGSPGASPGTSSSTGSPGSSPSASTGTGPGASPGTSSSTGSPGTPGSGT ASSSPGASPGT SSTGSPGASPGTSSSTGSPGASPGTSSSTGSPGASPGTSSSTGSPGTPGSGTASSSP GSSTPSGATGSPGTPGSGTASSSPGSSTPSGATGSPGTPGSGTASSSPGSSTPS GATGSPGSSTPSGATGSPGSSPSASTGTGPGSSPSASTGTGPGASPGTSSSTGS PGTPGSGTASSSPGSSTPSGATGSPGSSPSASTGTGPGSSPSASTGTGPGASPGTSS GTSSSTGSPGASPGTSSSTGSPGSSTPSGATGSPGSSPSASTGTGPGASPGTSS TSSSTGSPGASPGTSSSTGSPGSSPSASTGTGPGTTPGSGTASSSPGSSTPSGATG SPGSSPSASTGTGPGTTPGSGTASSSPGSSTPSGATGSPGSSTPSGATGSPGA SPGTSSSTGSP

(continuación)

Nombre de XTEN	SEQ ID NO:	Secuencia de aminoácidos
AM875	46	GTSTEPSEGSAPGSEPATSGSETPGSPAGSPTSTEEGSTSSTAESP GPGTSTPE SGSASPGSTSESPSGTAPGTSTSESPSGTAPGTSTPESGSASPGTSTPESGSASP GSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSESA TPESGPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAP GTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSTEP SEGSAPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSEPATSGSETPGSPAGSPTSTEE GSSTPSGATGSPGTPGSGTASSSPGSSTPSGATGSPGTSTEPSEGSAPGTSTEP SEGSAPGSEPATSGSETPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAP GASASGAPSTGGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGSTSST AESP GPGTSTSESPSGTAPGTSPSGESSTAPGTPGSGTASSSPGSSTPSGATGSP GSSPSASTGTGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGSTSST AESP GPGTSSSTAESP GPGTSPSGESSTAPGSEPATSGSETPGSEPATSGSETP GTSTEPSEGSAPGTSSSTAESP GPGTSTEPESGSASPGTSESPSGTAPGTSTEP SEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSSTPSGATGSPGSSPSASTGTGP GASPGTSSSTGSPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGSSTPS GATGSPGSSPSASTGTGPGASPGTSSSTGSPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAP GTSTEPSEGSAP
AE912	47	MAEPAGSPTSTEEGTPGSGTASSSPGSSTPSGATGSPGASPGTSSSTGSPGSPA GSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGS APGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGSEPATSGSETPGSPA GSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTST EGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSE SATPESGPGSEPATSGSETPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSESATPES GPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSE SATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGS APGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSE SATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPES GPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGSPA GSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSEPATSGSE TPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPA GSPTSTEEGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSPAGSPTST EEGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGTSE SATPESGPGSEPATSGSETPGSEPATSGSETPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGS APGTSTEPSEGSAPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAP
AM923	48	MAEPAGSPTSTEEGASPGTSSSTGSPGSSTPSGATGSPGSSTPSGATGSPGTST EPSEGSAPGSEPATSGSETPGSPAGSPTSTEEGSTSSTAESP GPGTSTPESGSA SPGSTSESPSGTAPGTSTSESPSGTAPGTSTPESGSASPGTSTPESGSASPGSEP ATSGSETPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSESATPES GPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTST EPSEGSAPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGS APGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSEPATSGSETPGSPAGSPTSTEEGSST PSGATGSPGTPGSGTASSSPGSSTPSGATGSPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGS APGSEPATSGSETPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGAS ASGAPSTGGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGSTSSTAESP GPGTSESPSGTAPGTSPSGESSTAPGTPGSGTASSSPGSSTPSGATGSPGSSP SASTGTGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGSTSSTAESP GPGTSSSTAESP GPGTSPSGESSTAPGSEPATSGSETPGSEPATSGSETPGTST EPSEGSAPGTSSSTAESP GPGTSTEPESGSASPGTSESPSGTAPGTSTEPSEGS APGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSSTPSGATGSPGSSPSASTGTGPGAS PGTSSSTGSPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGSSTPSGAT GSPGSSPSASTGTGPGASPGTSSSTGSPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGT TEPSEGSAP

(continuación)

Nombre de XTEN	SEQ ID NO:	Secuencia de aminoácidos
AM1318	49	GTSTEPSEGSAPGSEPATSGSETPGSPAGSPTSTEEGSTSSTAESP GPGTSTPE SGSASPGTSESPSGTAPGTSTSESPSGTAPGTSTPESGSASPGTSTPESGSASP GSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSESA TPESGPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAP GTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSTEP SEGSAPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSEPATSGSETPGSPAGSPTSTEE GSSTPSGATGSPGTPGSGTASSSPGSSTPSGATGSPGTSTEPSEGSAPGTSTEP SEGSAPGSEPATSGSETPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAP GPEPTGPAPSGGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGTSESAT PESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEG SPAGSPTSTEEGSTSSTAESP GPGTSESPSGTAPGTSPSGESSTAPGTSESPS GTAPGTSESPSGTAPGTSPSGESSTAPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGT SESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGTSTEPSE GSAPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSPSGESSTAPGTSPSGESSTAPGT SPGESSTAPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGSSPSAST GTGPGSSTPSGATGSPGSSTPSGATGSPGSSTPSGATGSPGSSTPSGATGSPG ASPGTSSTGSPGASAGAPSTGGTSPSGESSTAPGTSSSTAESP GPGTSPSGES STAPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSSPSASTGTGPGS STPSGATGSPGASPGTSTGSPGTSTPESGSASPGTSPSGESSTAPGTSPSGES STAPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSTEPSEGSAPGTSESPSGTAPGS TSESPSGTAPGTSTPESGSASPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSE GSAPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGSSTPSGATGSPG ASPGTSSTGSPGSSTPSGATGSPGTSSESPSGTAPGTSPSGESSTAPGTSSSTA ESPGGSSTPSGATGSPGASPGTSTGSPGTPGSGTASSSPGSPAGSPTSTEEG SPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAP
BC 864	50	GTSTEPSEPGSAGTSTEPSEPGSAGSEPATSGTEPSGSGASEPTSTEPGSEPAT SGTEPSGSEPATSGTEPSGSEPATSGTEPSGSGASEPTSTEPGTSTEPSEPGSA GSEPATSGTEPSGTSTEPSEPGSAGSEPATSGTEPSGSEPATSGTEPSGTSTEP SEPGSAGTSTEPSEPGSAGSEPATSGTEPSGSEPATSGTEPSGTSTEPSTSEPGA GSGASEPTSTEPGTSEPSTSEPGAGSEPATSGTEPSGSEPATSGTEPSGTSTEP SEPGSAGTSTEPSEPGSAGSGASEPTSTEPGSEPATSGTEPSGSEPATSGTEPS GSEPATSGTEPSGSEPATSGTEPSGTSTEPSEPGSAGSEPATSGTEPSGSGASE PTSTEPGTSTEPSEPGSAGSEPATSGTEPSGSGASEPTSTEPGTSTEPSEPGSA GSEPATSGTEPSGTSTEPSEPGSAGSEPATSGTEPSGTSTEPSEPGSAGTSTEP SEPGSAGTSTEPSEPGSAGTSTEPSEPGSAGTSTEPSEPGSAGTSTEPSEPGSA GTSEPSTSEPGAGSGASEPTSTEPGTSTEPSEPGSAGTSTEPSEPGSAGTSTEP SEPGSAGSEPATSGTEPSGSGASEPTSTEPGSEPATSGTEPSGSEPATSGTEPS GSEPATSGTEPSGSEPATSGTEPSGTSEPSTSEPGAGSEPATSGTEPSGSGASE PTSTEPGTSTEPSEPGSAGSEPATSGTEPSGSGASEPTSTEPGTSTEPSEPGSA

(continuación)

Nombre de XTEN	SEQ ID NO:	Secuencia de aminoácidos
BD864	51	GSETATSGSETAGTSESATSESGAGSTAGSETSTEAGTSESATSESGAGSET ATSGSETAGSETATSGSETAGTSTEASEGSASGTSTEASEGSASGTSESATSE SGAGSETATSGSETAGTSTEASEGSASGSTAGSETSTEAGTSESATSESGAG TSESATSESGAGSETATSGSETAGTSESATSESGAGTSTEASEGSASGSETAT SGSETAGSETATSGSETAGTSTEASEGSASGSTAGSETSTEAGTSESATSESG AGTSTEASEGSASGSETATSGSETAGSTAGSETSTEAGSTAGSETSTEAGSE TATSGSETAGTSESATSESGAGTSESATSESGAGSETATSGSETAGTSESATS ESGAGTSESATSESGAGSETATSGSETAGSETATSGSETAGTSTEASEGSAS GSTAGSETSTEAGSETATSGSETAGTSESATSESGAGSTAGSETSTEAGSTA GSETSTEAGSTAGSETSTEAGTSTEASEGSASGSTAGSETSTEAGSTAGSETS TEAGTSTEASEGSASGSTAGSETSTEAGSETATSGSETAGTSTEASEGSASG TSESATSESGAGSETATSGSETAGTSESATSESGAGTSESATSESGAGSETAT SGSETAGTSESATSESGAGSETATSGSETAGTSTEASEGSASGTSTEASEGS ASGSTAGSETSTEAGSTAGSETSTEAGSETATSGSETAGTSESATSESGAGT SESATSESGAGSETATSGSETAGSETATSGSETAGSETATSGSETAGTSTEAS EGSASGTSESATSESGAGSETATSGSETAGSETATSGSETAGTSESATSESG AGTSESATSESGAGSETATSGSETA
AE911	52	AEPAGSPTSTEEGTPGSGTASSSPGSSTPSGATGSPGASPGTSSTGSPGPAG SPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGS PGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGSEPATSGSETPGSPAG SPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTST EGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSES ATPESGPGSEPATSGSETPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESG PGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSES ATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGS APTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSES ATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESG PGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGSPAG SPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSEPATSGSET PGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAG SPTSTEEGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSPAGSPTST EGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGTSES ATPESGPGSEPATSGSETPGSEPATSGSETPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGS APTSTEPSEGSAPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAP
AE146	53	GGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGTST PSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGS APTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPG
AE48.1	81	AEPAGSPTSTEEGTPGSGTASSSPGSSTPSGATGSPGASPGTSSTGS
AM48.1	82	AEPAGSPTSTEEGASPGTSSTGSPGSSTPSGATGSPGSSTPSGATGS

(continuación)

Nombre de XTEN	SEQ ID NO:	Secuencia de aminoácidos
AE912.1	83	AEPAGSPTSTEEGTPGSGTASSSPGSSTPSGATGSPGASPGTSSTGSPGSPAG SPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGS PGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGSEPATSGSETPGSPAG SPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTST EGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSES ATPESGPGSEPATSGSETPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESG PGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSES ATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGS PGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSES ATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESG PGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGSPAG SPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSEPATSGSET PGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAG SPTSTEEGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSPAGSPTST EGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGTSES ATPESGPGSEPATSGSETPGSEPATSGSETPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGS PGTSTEPSEGSAPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAP
AE912.2	84	AEPAGSPTSTEEGTPGSGTASSSPGSSTPSGATGSPGASPGTSSTGSPGSPAG SPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGS PGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGSEPATSGSETPGSPAG SPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTST EGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSES ATPESGPGSEPATSGSETPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESG PGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSES ATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGS PGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSES ATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESG PGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGSPAG SPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSEPATSGSET PGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAG SPTSTEEGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSPAGSPTST EGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGTSES ATPESGPGSEPATSGSETPGSEPATSGSETPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGS PGTSTEPSEGSAPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPG
AE146.1	85	TSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGTSTEP EGSAPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPG TSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPG

4. Segmentos de XTEN

5 En una realización, la divulgación proporciona una proteína de fusión hGH-XTEN aislada en donde la longitud acumulativa del componente XTEN es mayor de aproximadamente 100 a aproximadamente 3000 restos de aminoácidos que contienen al menos un segmento de secuencia polipeptídica seleccionado de la tabla 3 (y las tablas 8, 9, 10, 11 y 12 de Schellenberger et al., documento WO10/144502A2, que se incorpora al presente documento por referencia en su totalidad) y en donde al menos aproximadamente un 90 % o al menos aproximadamente un 91 % o al menos aproximadamente un 92 % o al menos aproximadamente un 93 % o al menos aproximadamente un 94 % o al menos aproximadamente un 95 % o al menos aproximadamente un 96 % o al menos aproximadamente un 97 % o al menos aproximadamente un 98 % o más del resto de la secuencia de XTEN en general contiene aminoácidos hidrófilos y menos de aproximadamente el 2 % del resto de la secuencia de XTEN consiste en aminoácidos hidrófobos o aromáticos o de cisteína. En algunas realizaciones, el XTEN contiene múltiples segmentos en donde los segmentos son idénticos o diferentes. En otra realización, la divulgación proporciona una proteína de fusión hGH-XTEN aislada en donde la longitud acumulada del componente XTEN es mayor de aproximadamente 100 a aproximadamente 3000 restos de aminoácidos y comprende al menos un segmento de secuencia de al menos aproximadamente 100 a aproximadamente 923 o al menos aproximadamente 100 a aproximadamente 875 o al menos aproximadamente 100 a aproximadamente 576 o al menos aproximadamente 100 a aproximadamente 288 o al menos aproximadamente 100

a aproximadamente 144 restos de aminoácidos en donde los segmentos de secuencia consisten en al menos tres tipos diferentes de aminoácidos y la suma de restos de glicina (G), alanina (A), serina (S), treonina (T), glutamato (E) y prolina (P) en los segmentos de secuencia constituyen al menos aproximadamente un 90 % o al menos aproximadamente un 91 % o al menos aproximadamente un 92 % o al menos aproximadamente un 93 % o al menos aproximadamente un 94 % o al menos aproximadamente un 95 % o al menos aproximadamente un 96 % o al menos aproximadamente un 97 % o al menos aproximadamente un 98 % o al menos aproximadamente un 99 % de la secuencia total de aminoácidos del segmento de la secuencia y al menos aproximadamente un 90 % o al menos aproximadamente un 91 % o al menos aproximadamente un 92 % o al menos aproximadamente un 93 % o al menos aproximadamente un 94 % o al menos aproximadamente un 95 % o al menos aproximadamente un 96 % o al menos aproximadamente un 97 % o al menos aproximadamente un 98 % del resto de las secuencias de XTEN consiste en aminoácidos hidrófilos y menos de aproximadamente el 2 % del resto de las secuencias de XTEN consiste en aminoácidos hidrófobos o aromáticos o cisteína. En otra realización, la divulgación proporciona una proteína de fusión hGH-XTEN aislada, en donde la longitud acumulada del componente de XTEN es mayor de aproximadamente 100 a aproximadamente 3000 restos de aminoácidos y comprende al menos un segmento de secuencia de aproximadamente 200 a aproximadamente 923 o de al menos aproximadamente 200 a aproximadamente 875 o de al menos aproximadamente 200 a aproximadamente 576 o de al menos aproximadamente 200 a aproximadamente 288 restos de aminoácidos en donde la suma de restos de glicina (G), alanina (A), serina (S), treonina (T), glutamato (E) y prolina (P) en los segmentos de secuencia constituye al menos aproximadamente un 90 % o al menos aproximadamente un 91 % o al menos aproximadamente un 92 % o al menos aproximadamente un 93 % o al menos aproximadamente un 94 % o al menos aproximadamente un 95 % o al menos aproximadamente un 96 % o al menos aproximadamente un 97 % o al menos aproximadamente un 98 % o al menos aproximadamente un 99 % de la secuencia total de aminoácidos del segmento de la secuencia y en donde la puntuación de subsecuencia del segmento es inferior a 12, más preferentemente inferior a 10, más preferentemente inferior a 9, más preferentemente inferior a 8, más preferentemente inferior a 7, más preferentemente inferior a 6 y lo más preferentemente inferior a 5 y al menos aproximadamente un 90 % o al menos aproximadamente un 91 % o al menos aproximadamente un 92 % o al menos aproximadamente un 93 % o al menos aproximadamente un 94 % o al menos aproximadamente un 95 % o al menos aproximadamente un 96 % o al menos aproximadamente un 97 % o al menos aproximadamente un 98 % del resto de las secuencias de XTEN consiste en aminoácidos hidrófilos y menos de aproximadamente un 2 % del resto de las secuencias de XTEN consiste en aminoácidos hidrófobos, aromáticos o de cisteína.

5. Secuencias que mejoran la expresión de XTEN N-terminal

En algunas realizaciones, la divulgación proporciona una secuencia de XTEN de longitud corta incorporada como la porción N-terminal de la proteína de fusión hGH-XTEN. La expresión de la proteína de fusión se potencia en una célula hospedadora transformada con un vector de expresión adecuado que comprende una secuencia de polinucleótido líder N-terminal optimizada (que codifica el XTEN N-terminal) incorporada en el polinucleótido que codifica la proteína de fusión de unión. Se ha descubierto, como se describe en los ejemplos 14-17 de Schellenberger et al., documento WO10/144502A2, que una célula hospedadora transformada con dicho vector de expresión que comprende una secuencia líder N-terminal (NTS) optimizada en el gen de la proteína de fusión de unión da como resultado una expresión mucho mayor de la proteína de fusión en comparación con la expresión de una proteína de fusión correspondiente de un polinucleótido que no comprende la NTS y evita la necesidad de incorporar una secuencia líder distinta XTEN usada para mejorar la expresión. En una realización, la divulgación proporciona proteínas de fusión hGH-XTEN que comprenden una NTS, en donde la expresión de la proteína de fusión de unión del gen codificante en una célula hospedadora aumenta aproximadamente un 50 %, aproximadamente un 75 %, aproximadamente un 100 %, aproximadamente un 150 % o aproximadamente un 200 % o aproximadamente un 400 % en comparación con la expresión de una proteína de fusión hGH-XTEN que no comprende la secuencia de XTEN N-terminal (donde el gen codificante carece de la NTS).

En una realización, el polipéptido de XTEN N-terminal de la hGH-XTEN comprende una secuencia que muestra al menos aproximadamente un 80 %, más preferentemente, al menos aproximadamente un 90 %, más preferentemente, al menos aproximadamente un 91 %, más preferentemente, al menos aproximadamente un 92 %, más preferentemente, al menos aproximadamente un 93 %, más preferentemente, al menos aproximadamente un 94 %, más preferentemente, al menos aproximadamente un 95 %, más preferentemente, al menos aproximadamente un 96 %, más preferentemente, al menos aproximadamente un 97 %, más preferentemente, al menos aproximadamente un 98 %, más preferentemente, al menos un 99 % o muestra una identidad de secuencia del 100% con la secuencia de aminoácidos de AE48, AE48.1, AM48 o AM48.1, siendo las respectivas secuencias de aminoácidos las siguientes:

AE48: MAEPAGSPTSTEEGTPGSGTASSSPGSSTPSGATGSPGASPGTSSTGS (SEQ ID NO: 54)
 AE48.1: AEPAGSPTSTEEGTPGSGTASSSPGSSTPSGATGSPGASPGTSSTGS (SEQ ID NO: 81)
 AM48: MAEPAGSPTSTEEGASPGTSSTGSPGSSTPSGATGSPGASSTPSGATGS (SEQ ID NO: 55)
 AM48.1: AEPAGSPTSTEEGASPGTSSTGSPGSSTPSGATGSPGASSTPSGATGS (SEQ ID NO: 82).

En otra realización, el polipéptido XTEN N-terminal de la hGH-XTEN comprende una secuencia que muestra un % de identidad con AE48, AM48 o AE912, como se describe en el presente documento, en donde el resto de M N-terminal está ausente (por ejemplo, AE48.1 - SEQ ID NO: 81; AM48.1 - SEQ ID NO: 82; y AE912.1 - SEQ ID NO: 83). En una realización adicional, el polipéptido de XTEN C-terminal de la hGH-XTEN comprende una secuencia que muestra un % de identidad con AE146, como se describe en el presente documento, (por ejemplo, AE146 - SEQ ID NO: 53; o AE146.1 - SEQ ID NO: 85).

En otra realización, el XTEN N-terminal de longitud corta está ligado a un XTEN de longitud más larga para formar la región N-terminal de la proteína de fusión hGH-XTEN, en donde la secuencia de polinucleótidos que codifica el XTEN N-terminal de longitud corta confiere la propiedad de expresión mejorada en la célula hospedadora y en donde la longitud larga del XTEN expresado contribuye a las propiedades mejoradas del portador XTEN en la proteína de fusión, tal como se ha descrito anteriormente. En lo anterior, el XTEN de longitud corta está ligado a cualquiera de los XTEN divulgados en el presente documento (por ejemplo, un XTEN de la tabla 3) y el XTEN resultante, a su vez, está vinculado al extremo N-terminal de cualquiera de los GH descritos en el presente documento (por ejemplo, un GH que comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 2) como un componente de la proteína de fusión. Como alternativa, los polinucleótidos que codifican el XTEN de longitud corta (o su complemento) están vinculados a los polinucleótidos que codifican cualquiera de los XTEN (o su complemento) descritos en el presente documento y el gen resultante que codifica el XTEN N-terminal, a su vez, está ligado al extremo 5' de los polinucleótidos que codifican cualquiera de los GH (o al extremo 3' de su complemento) divulgados en el presente documento. En algunas realizaciones, el polipéptido XTEN N-terminal con longitud larga muestra al menos aproximadamente un 80 % o al menos aproximadamente un 90 % o al menos aproximadamente un 91 % o al menos aproximadamente un 92 % o al menos aproximadamente un 93 % o al menos aproximadamente un 94 % o al menos aproximadamente un 95 % o al menos aproximadamente un 96 % o al menos aproximadamente un 97 % o al menos aproximadamente un 98 % o al menos un 99 % o muestra una identidad de secuencia del 100 % con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias AE624, AE911, AE912 y AM923.

En cualquiera de las realizaciones de XTEN N-terminales anteriores descritas anteriormente, el XTEN N-terminal puede tener de aproximadamente uno a aproximadamente seis restos de aminoácidos adicionales, seleccionados preferentemente entre GESTPA, para acomodar los sitios de restricción de la endonucleasa de restricción que se emplearían para unir los nucleótidos que codifican el XTEN N-terminal al gen que codifica el resto de direccionamiento de la proteína de fusión. Los métodos para la generación de las secuencias N-terminales e incorporación en las proteínas de fusión de la divulgación se describen más detalladamente en los ejemplos.

6. Carga neta

En otras realizaciones, los polipéptidos de XTEN tienen una característica no estructurada conferida mediante la incorporación de restos de aminoácidos con una carga neta y/o reduciendo la proporción de aminoácidos hidrófobos en la secuencia de XTEN. La carga neta global y la densidad de carga neta se controlan modificando el contenido de aminoácidos cargados en las secuencias de XTEN. En algunas realizaciones, la densidad de carga neta del XTEN de las composiciones puede ser superior a +0,1 o inferior a -0,1 cargas/resto. En otras realizaciones, la carga neta de un XTEN puede ser de aproximadamente un 0%, aproximadamente un 1 %, aproximadamente un 2 %, aproximadamente un 3 %, aproximadamente un 4 %, aproximadamente un 5 %, aproximadamente un 6 %, aproximadamente un 7 %, aproximadamente un 8 %, aproximadamente un 9 %, aproximadamente un 10 %, aproximadamente un 11 %, aproximadamente un 12 %, aproximadamente un 13 %, aproximadamente un 14 %, aproximadamente un 15 %, aproximadamente un 16 %, aproximadamente un 17 %, aproximadamente un 18 %, aproximadamente un 19 % o aproximadamente un 20 % o más.

Dado que la mayoría de los tejidos y superficies en un ser humano o animal tienen una carga neta negativa, en algunas realizaciones, las secuencias de XTEN están diseñadas para tener una carga neta negativa para minimizar las interacciones no específicas entre las composiciones que contienen XTEN y varias superficies, como los vasos sanguíneos, tejidos sanos o varios receptores. Sin quedar ligados a una teoría particular, el XTEN puede adoptar conformaciones abiertas debido a la repulsión electrostática entre los aminoácidos individuales del polipéptido de XTEN que portan individualmente una carga negativa neta y que se distribuyen a lo largo de la secuencia del polipéptido de XTEN. Dicha distribución de carga negativa neta en longitudes de secuencia extendidas de XTEN pueden dar lugar a una conformación no estructurada que, a su vez, puede dar como resultado un aumento en el radio hidrodinámico. En realizaciones preferidas, la carga negativa se confiere incorporando restos de ácido glutámico. Por consiguiente, en una realización, la divulgación proporciona XTEN en los que las secuencias de XTEN contienen aproximadamente 8, 10, 15, 20, 25 o incluso aproximadamente un 30 % de ácido glutámico. En general, los restos glutámicos se espaciarán uniformemente a lo largo de la secuencia de XTEN. En algunos casos, el XTEN puede contener aproximadamente 10-80 o aproximadamente 15-60 o aproximadamente 20-50 restos glutámicos por cada 20kD de XTEN que puede dar como resultado un XTEN con restos cargados que tendrían un pKa muy similar, que puede aumentar la homogeneidad de carga del producto y afilar su punto isoelectrico, potenciando las propiedades fisicoquímicas de la proteína de fusión hGH-XTEN resultante para, por ejemplo, simplificar los procedimientos de purificación.

El XTEN de las composiciones de la presente divulgación generalmente no tiene o tiene un bajo contenido de aminoácidos cargados positivamente. En algunas realizaciones, el XTEN puede tener menos de aproximadamente un 10 % de restos de aminoácidos con una carga positiva o menos de aproximadamente un 7 % o menos de aproximadamente un 5 % o menos de aproximadamente un 2 % o menos de aproximadamente un 1 % de restos de aminoácidos con una carga positiva. Sin embargo, la divulgación contempla construcciones donde un número limitado de aminoácidos con una carga positiva, tales como lisina, se incorporan al XTEN para permitir la conjugación entre la amina épsilon de la lisina y un grupo reactivo en un péptido, un puente enlazador o un grupo reactivo en un fármaco o molécula pequeña para conjugarse con la cadena principal del XTEN. En una realización de lo anterior, el XTEN tiene entre aproximadamente 1 y aproximadamente 100 restos de lisina o de aproximadamente 1 a aproximadamente 70 restos de lisina o de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 restos de lisina o de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 restos de lisina o de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 restos de lisina o de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 restos de lisina o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 restos de lisina o como alternativa, solo un único resto de lisina. Usando el XTEN que contiene lisina anterior, se construyen proteínas de fusión que comprenden XTEN, una hormona del crecimiento, más un agente quimioterapéutico útil en el tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con el crecimiento, en donde el número máximo de moléculas del agente incorporadas en el componente de XTEN se determina por el número de lisinas u otros aminoácidos con cadenas laterales reactivas (por ejemplo, cisteína) incorporadas en el XTEN.

En algunas realizaciones, la secuencia de XTEN comprende restos cargados separados por otros restos, tales como serina o glicina, lo que da lugar a un mejor comportamiento de expresión o purificación. Basándose en la carga neta, algunos XTEN tienen un punto isoeléctrico (pI) de 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0 o incluso 6,5. En realizaciones preferidas, el XTEN tendrá un punto isoeléctrico entre 1,5 y 4,5. En estas realizaciones, los XTEN incorporados en las composiciones de proteínas de fusión hGH-XTEN tienen una carga neta negativa en condiciones fisiológicas que contribuyen a la conformación no estructurada y la unión reducida del componente XTEN a proteínas y tejidos de mamíferos.

Ya que los aminoácidos hidrófobos confieren estructura a un polipéptido, la divulgación prevé que el contenido de aminoácidos hidrófobos en el XTEN será normalmente menor de un 5 % o menor de un 2 % o menor de un 1 % de contenido de aminoácidos hidrófobos. En una realización, el contenido de aminoácidos de metionina y triptófano en el componente de XTEN de una proteína de fusión hGH-XTEN suele ser menor de un 5 % o menor de un 2 %, y lo más preferentemente, menor de un 1 %. En otra realización, el XTEN tendrá una secuencia que tiene menos de un 10 % de restos de aminoácidos con una carga positiva o menos de aproximadamente un 7 % o menos de aproximadamente un 5 % o menos de aproximadamente un 2 % de restos de aminoácidos con una carga positiva, la suma de los restos de metionina y triptófano será menor de un 2 % y la suma de los restos de asparagina y glutamina será inferior al 10 % de la secuencia total del XTEN.

7. Baja inmunogenicidad

En el presente documento también se divulgan composiciones en las que las secuencias de XTEN tienen un bajo grado de inmunogenicidad o son sustancialmente no inmunogénicas. Varios factores pueden contribuir a la baja inmunogenicidad del XTEN, por ejemplo, la secuencia no repetitiva, la conformación no estructurada, el alto grado de solubilidad, el bajo grado o falta de autoagregación, el bajo grado o falta de sitios proteolíticos dentro de la secuencia y el bajo grado o la falta de epítomos en la secuencia de XTEN.

Los epítomos conformacionales están formados por regiones de la superficie de la proteína que están compuestas por múltiples secuencias de aminoácidos discontinuas del antígeno proteico. El plegamiento preciso de la proteína confiere a estas secuencias configuraciones espaciales estables bien definidas o epítomos, que pueden reconocerse como "extraños" por el sistema inmunitario humoral del hospedador, dando como resultado la producción de anticuerpos contra la proteína o la activación de una respuesta inmunitaria mediada por células. En este último caso, la respuesta inmunitaria a una proteína en un individuo se ve fuertemente influenciada por el reconocimiento de epítomos de linfocitos T que es una función de la especificidad de unión a péptidos de ese alotipo de HLA-DR del individuo. El acoplamiento de un complejo de péptido de MHC de clase II por un receptor de linfocitos T afín en la superficie del linfocito T, junto con la reticulación de otros receptores concretos, tales como la molécula de CD4, puede inducir un estado activado en el linfocito T. La activación da lugar a la liberación de citocinas que activan aún más otros linfocitos, tales como los linfocitos B, para producir anticuerpos o para activar linfocitos T citolíticos como una respuesta inmunitaria celular completa.

La capacidad de un péptido para unirse a una molécula de MHC de clase II dada para su presentación en la superficie de una APC (célula presentadora de antígeno) depende de varios factores; más notablemente su secuencia primaria. En una realización, se logra un menor grado de inmunogenicidad diseñando secuencias de XTEN que resisten el procesamiento de antígenos en células presentadoras de antígenos y/o seleccionando secuencias que no se unen bien a los receptores del MHC. La invención proporciona proteínas de fusión hGH-XTEN con polipéptidos de XTEN sustancialmente no repetitivos diseñados para reducir la unión con los receptores del MHC II, así como evitando la formación de epítomos para receptores de linfocitos T o la unión de anticuerpos, dando como resultado un bajo grado de inmunogenicidad. Evitar la inmunogenicidad es, en parte, un resultado directo de la flexibilidad conformacional de las secuencias de XTEN; es decir, la ausencia de estructura secundaria debido a la selección y el orden de los restos

de aminoácido. Por ejemplo, son particularmente interesantes las secuencias que tienen una baja tendencia a adoptar conformaciones plegadas de manera compacta en solución acuosa o en condiciones fisiológicas que podrían dar como resultado epítomos conformacionales. La administración de proteínas de fusión que comprenden XTEN, utilizando prácticas terapéuticas convencionales y dosificación, generalmente no daría como resultado la formación de anticuerpos neutralizantes para la secuencia de XTEN y también reduciría la inmunogenicidad del compañero de fusión de GH en las composiciones de hGH-XTEN.

En una realización, las secuencias de XTEN utilizadas en las proteínas de fusión de interés pueden estar sustancialmente libres de epítomos reconocidos por linfocitos T humanos. La eliminación de dichos epítomos con el propósito de generar proteínas menos inmunogénicas se ha descrito previamente; véanse, por ejemplo, los documentos WO 98/52976, WO 02/079232 y WO 00/3317. Se han descrito ensayos para epítomos de linfocitos T humanos (Stickler, M., et al. (2003) *J Immunol Methods*, 281: 95-108). Son particularmente interesantes las secuencias peptídicas que pueden oligomerizarse generando epítomos para linfocitos T o secuencias no humanas. Esto se logra evaluando repeticiones directas de estas secuencias respecto de la presencia de epítomos de linfocitos T y respecto de la aparición de 6 a 15-meros y, en particular, secuencias de 9-meros que no son humanas y después, alterando el diseño de la secuencia de XTEN para eliminar o alterar la secuencia de epítomos. En algunas realizaciones, las secuencias de XTEN son sustancialmente no inmunogénicas mediante la restricción de los números de epítomos de XTEN que se predice que se unen a los receptores del MHC. Con una reducción en el número de epítomos capaces de unirse a los receptores del MHC, se produce una reducción concomitante en el potencial para la activación de linfocitos T, así como la función de linfocitos T colaboradores, una activación o regulación positiva reducida de linfocitos B y una producción de anticuerpos reducida. Puede determinarse el bajo grado de epítomos para linfocitos T predichos mediante algoritmos de predicción de epítomos, tales como, por ejemplo, TEPITOPE (Sturniolo, T., et al. (1999) *Nat Biotechnol*, 17: 555-61), como se muestra en el ejemplo 45. La puntuación de TEPITOPE de un marco peptídico dado dentro de una proteína es el logaritmo de la Kd (constante de disociación, afinidad, velocidad de disociación) de la unión de ese marco peptídico a varios de los alelos humanos del MHC más comunes, como se divulga en Sturniolo, T. et al. (1999) *Nature Biotechnology* 17:555). La puntuación oscila en al menos 20 log, de aproximadamente 10 a aproximadamente -10 (lo que corresponde a restricciones de unión de 10e10 Kd a 10e-10 Kd) y puede reducirse evitando los aminoácidos hidrófobos que sirven como restos de anclaje durante la presentación de péptidos en el MHC, tales como M, I, L, V, F. En algunas realizaciones, un componente de XTEN incorporado en un hGH-XTEN no tiene un epítomo de linfocitos T predicho en una puntuación de TEPITOPE de aproximadamente -5 o mayor o -6 o mayor o -7 o mayor o -8 o mayor o en una puntuación de TEPITOPE de -9 o mayor. Como se usa en el presente documento, una puntuación de "-9 o mayor" abarcaría puntuaciones de TEPITOPE de 10 a -9, inclusive, pero no abarcaría una puntuación de -10, ya que -10 es menor que -9.

En otra realización, las secuencias de XTEN de la invención, incluyendo aquellas incorporadas en las proteínas de fusión de las presentes hGH-XTEN, se vuelven sustancialmente no inmunogénicas por la restricción de sitios proteolíticos conocidos de la secuencia del XTEN, reduciendo el procesamiento del XTEN en pequeños péptidos que pueden unirse a los receptores del MHC II. En otra realización, la secuencia de XTEN se vuelve sustancialmente no inmunogénica mediante el uso de una secuencia que carece sustancialmente de estructura secundaria, confiriendo resistencia a muchas proteasas debido a la alta entropía de la estructura. Por consiguiente, la puntuación de TEPITOPE reducida y la eliminación de sitios proteolíticos conocidos del XTEN convirtiendo a las composiciones de XTEN, incluyendo el XTEN de las composiciones de proteína de fusión hGH-XTEN, en sustancialmente incapaces de unirse a receptores de mamíferos, incluyendo aquellos del sistema inmunitario. En una realización, un XTEN de una proteína de fusión hGH-XTEN puede tener una Kd de unión a un receptor de mamífero de > 100 nM o una Kd de más de 500 nM o una Kd de más de 1 µM frente a una superficie de células de mamífero o un receptor polipeptídico circulante.

Adicionalmente, la secuencia no repetitiva y la correspondiente falta de epítomos de XTEN limitará la capacidad de los linfocitos B para unirse a o activarse por el XTEN. Una secuencia repetitiva se reconoce y puede formar contactos multivalentes, incluso con unos pocos linfocitos T y, como consecuencia de la reticulación de múltiples receptores independientes de linfocitos T, puede estimular la proliferación de linfocitos B y la producción de anticuerpos. Por el contrario, aunque un XTEN puede hacer contactos con muchos linfocitos B diferentes a lo largo de su secuencia extendida, cada linfocito B individual solo puede hacer uno o un número pequeño de contactos con un XTEN individual debido a la falta de repetitividad de la secuencia. Sin quedar ligados a teoría alguna, los XTEN suelen tener una tendencia mucho menor a estimular la proliferación de linfocitos B y, por lo tanto, de una respuesta inmunitaria. En una realización, los hGH-XTEN tienen inmunogenicidad reducida en comparación con la GH correspondiente que no está fusionada. En una realización, la administración de hasta tres dosis parenterales de una hGH-XTEN a un mamífero da como resultado una IgG anti-hGH-XTEN detectable a una dilución de suero de 1:100 pero no a una dilución de 1:1000. En otra realización, la administración de hasta tres dosis parenterales de una hGH-XTEN a un mamífero da como resultado una IgG anti-GH detectable a una dilución de suero de 1:100 pero no a una dilución de 1:1000. En otra realización, la administración de hasta tres dosis parenterales de una hGH-XTEN a un mamífero da como resultado una IgG anti-XTEN detectable a una dilución de suero de 1:100 pero no a una dilución de 1:1000. En las realizaciones anteriores, el mamífero puede ser un ratón, una rata, un conejo o un mono cinomolgo.

Una característica adicional de los XTEN con secuencias no repetitivas en relación con las secuencias con un alto grado de repetición es que los XTEN no repetitivos forman contactos más débiles con los anticuerpos. Los anticuerpos

son moléculas multivalentes. Por ejemplo, las IgG tienen dos sitios de unión idénticos y las IgM contienen 10 sitios de unión idénticos. Por lo tanto, los anticuerpos contra secuencias repetitivas pueden formar contactos multivalentes con dichas secuencias repetitivas con alta avidéz, lo que puede afectar a la potencia y/o eliminación de dichas secuencias repetitivas. Por el contrario, los anticuerpos contra XTEN no repetitivos pueden producir interacciones monovalentes, dando como resultado una menor probabilidad de aclaramiento inmunológico, de modo que las composiciones de hGH-XTEN pueden permanecer en circulación durante un período de tiempo aumentado.

8. Radio hidrodinámico aumentado

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona XTEN en los que los polipéptidos de XTEN tienen un alto radio hidrodinámico que confiere un peso molecular aparente incrementado correspondiente a la proteína de fusión hGH-XTEN que incorpora el XTEN. Como se detalla en el ejemplo 37, la unión de XTEN a las secuencias de GH da como resultado composiciones de hGH-XTEN que pueden tener radios hidrodinámicos aumentados, aumento del peso molecular aparente y aumento del factor de peso molecular aparente en comparación con una GH no vinculada a un XTEN. Por ejemplo, en aplicaciones terapéuticas en las que se desea una semivida prolongada, las composiciones en las que se incorpora un XTEN con un alto radio hidrodinámico en una proteína de fusión que comprende una o más GH puede agrandar de manera eficaz el radio hidrodinámico de la composición más allá del tamaño de poro glomerular de aproximadamente 3-5 nm (correspondiente a un peso molecular aparente de aproximadamente 70 kDa) (Caliceti. 2003. Pharmacokinetic and biodistribution properties of poly(ethylene glycol)-protein conjugates. Adv Drug Deliv Rev 55:1261-1277), dando como resultado una eliminación renal reducida de las proteínas circulantes. El radio hidrodinámico de una proteína está determinado por su peso molecular, así como por su estructura, incluyendo la forma o compacidad. Sin quedar ligados a una teoría particular, el XTEN puede adoptar conformaciones abiertas debido a la repulsión electrostática entre cargas individuales del péptido o a la flexibilidad inherente impartida por los aminoácidos particulares en la secuencia que carecen de potencial para conferir una estructura secundaria. La conformación abierta, extendida y no estructurada del polipéptido de XTEN puede tener un mayor radio hidrodinámico proporcional en comparación con polipéptidos de una longitud de secuencia y/o peso molecular comparable que tienen una estructura secundaria y/o terciaria, tales como las proteínas globulares típicas. Los métodos para determinar el radio hidrodinámico son bien conocidos en la técnica, tales como mediante el uso de cromatografía de exclusión por tamaños (SEC), como se describe en las patentes de los Estados Unidos n.º 6.406.632 y 7.294.513. Como demuestran los resultados del ejemplo 37 de Schellenberger et al., documento WO10/144502A2, la adición de longitudes crecientes de XTEN da como resultado aumentos proporcionales en los parámetros de radio hidrodinámico, peso molecular aparente y factor de peso molecular aparente, permitiendo la adaptación de la hGH-XTEN al corte característico deseado pesos moleculares aparentes o radios hidrodinámicos. Por consiguiente, en ciertas realizaciones, la proteína de fusión hGH-XTEN se puede configurar con un XTEN de modo que la proteína de fusión pueda tener un radio hidrodinámico de al menos aproximadamente 5 nm o al menos aproximadamente 8 nm o al menos aproximadamente 10 nm o 12 nm o al menos aproximadamente 15 nm. En las realizaciones anteriores, el gran radio hidrodinámico conferido por el XTEN en una proteína de fusión hGH-XTEN puede dar lugar a un aclaramiento renal reducido de la proteína de fusión resultante, lo que da lugar a un aumento correspondiente en la semivida terminal, un aumento en el tiempo medio de residencia y/o una disminución en la tasa de aclaramiento renal.

En otra realización, un XTEN de una longitud y secuencia seleccionadas puede incorporarse selectivamente en una hGH-XTEN para crear una proteína de fusión que tenga, en condiciones fisiológicas, un peso molecular aparente de al menos aproximadamente 150 kDa o al menos aproximadamente 300 kDa o al menos aproximadamente 400 kDa o al menos aproximadamente 500 kDa o al menos aproximadamente 600 kDa o al menos aproximadamente 700 kDa o al menos aproximadamente 800 kDa o al menos aproximadamente 900 kDa o al menos aproximadamente 1000 kDa o al menos aproximadamente 1200 kDa o al menos aproximadamente 1500 kDa o al menos aproximadamente 1800 kDa o al menos aproximadamente 2000 kDa o al menos aproximadamente 2300 kDa o más. En otra realización, un XTEN de una longitud y secuencia seleccionadas puede ligarse selectivamente a una GH para dar como resultado una proteína de fusión hGH-XTEN que tenga, en condiciones fisiológicas, un factor de peso molecular aparente de al menos tres, como alternativa, de al menos cuatro, como alternativa, de al menos cinco, como alternativa, de al menos seis, como alternativa, de al menos ocho, como alternativa, de al menos 10, como alternativa, de al menos 15 o un factor de peso molecular aparente de al menos 20 o mayor. En otra realización, la proteína de fusión hGH-XTEN tiene, en condiciones fisiológicas, un factor de peso molecular aparente que es de aproximadamente 4 a aproximadamente 20 o de aproximadamente de 6 a aproximadamente 15 o de aproximadamente de 8 a aproximadamente 12 o de aproximadamente de 9 a aproximadamente 10 con relación al peso molecular real de la proteína de fusión.

V). CONFIGURACIONES Y PROPIEDADES ESTRUCTURALES DE hGH-XTEN

La hormona del crecimiento humana (GH) de las presentes composiciones no se limita a polipéptidos nativos de longitud completa, pero también incluyen versiones recombinantes, así como variantes biológicamente y/o farmacológicamente activas o fragmentos de las mismas. Por ejemplo, se apreciará que pueden efectuarse diversas eliminaciones, inserciones y sustituciones de aminoácidos en la GH para crear variantes sin apartarse del espíritu de la divulgación respecto de la actividad biológica o las propiedades farmacológicas de la GH. Los ejemplos de sustituciones conservativas para aminoácidos en las secuencias de polipéptidos se muestran en la tabla 4. Sin embargo, en realizaciones de la hGH-XTEN en las que la identidad de secuencia de la GH es inferior al 100 % en comparación con una secuencia específica descrita en el presente documento, la invención contempla la sustitución

de cualquiera de los otros 19 L-aminoácidos naturales por un resto de aminoácido dado de la GH dada, que puede encontrarse en cualquier posición dentro de la secuencia de la GH, incluyendo restos de aminoácidos adyacentes. En caso de que una sustitución cualquiera de como resultado un cambio no deseable en la actividad biológica, puede emplearse uno de los aminoácidos alternativos y evaluarse la construcción mediante los métodos descritos en el presente documento o usando cualquiera de las técnicas y guías para mutaciones conservativas y no conservativas expuestas, por ejemplo, en la patente de los Estados Unidos n.º 5.364.934 o utilizando métodos generalmente conocidos en la técnica. Además, las variantes pueden incluir, por ejemplo, polipéptidos en donde uno o más restos de aminoácidos se agregan o eliminan en el extremo N o C-terminal de la secuencia de aminoácidos nativa de longitud completa de una GH que retiene parte, si no toda, la actividad biológica del péptido nativo.

Tabla 4: Sustituciones de aminoácidos conservativas a modo de ejemplo

Resto original	Sustituciones a modo de ejemplo
Ala (A)	val; leu; ile
Arg (R)	lys; gln; asn
Asn (N)	gln; his; lys; arg
Asp (D)	glu
Cys (C)	ser
Gln (Q)	asn
Glu (E)	asp
Gly (G)	pro
His (H)	asn; gln; lys; arg
Ile (I)	leu; val; met; ala; phe; norleucina
Leu (L)	norleucina; ile; val; met; ala; phe
Lys (K)	arg; gln; asn
Met (M)	leu; phe; ile
Phe (F)	leu; val; ile; ala
Pro (P)	gly
Ser (S)	thr
Thr (T)	ser
Trp (W)	tyr
Tyr (Y)	trp; phe; thr; ser
Val (V)	ile; leu; met; phe; ala; norleucina

(a) Configuraciones de proteína de fusión

La divulgación proporciona composiciones de proteínas de fusión con los componentes de GH y XTEN ligados en configuraciones específicas del extremo N al C. En algunas realizaciones, se ligan una o más GH a uno o más XTEN, ya sea en el extremo N o en el extremo C-terminal, con o sin un espaciador, para formar un copolímero de bloque y la disposición secuencial de las GH y los XTEN en la proteína de fusión es la misma que la configuración conocida en la química copolímeros de bloque. Cuando hay más de una GH, XTEN o espaciador, cada uno de la GH, el XTEN o el espaciador tienen la misma o diferentes secuencias y las GH y/o los XTEN están ligados de forma continua o alterna (regular o irregular). Por lo tanto, en todas las fórmulas proporcionadas en el presente documento, cuando hay más de una GH, XTEN o espaciador, cada uno de la GH, el XTEN y el espaciador son iguales o diferentes. En algunas realizaciones, la proteína de fusión es una proteína de fusión monomérica con una GH unida a un polipéptido de XTEN. En otras realizaciones, la proteína de fusión es una proteína de fusión monomérica con una GH unida a dos o más polipéptidos de XTEN. En otras realizaciones más, la proteína de fusión es una proteína de fusión monomérica con dos o más GH unidas a un polipéptido de XTEN. En otras realizaciones más, la proteína de fusión es una proteína de fusión monomérica con dos o más GH unidas a dos o más polipéptidos de XTEN. La tabla 5 proporciona ejemplos no limitantes de configuraciones que están abarcadas por la divulgación; serán evidentes para los expertos habituales en la materia numerosas variaciones diferentes, incluyendo la incorporación de las secuencias espaciadoras y de escisión descritas en el presente documento o conocidas en la técnica.

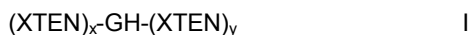
Tabla 5: Configuraciones de hGH-XTEN

Componentes*	Configuración**
GH individual; XTEN individual	GH-XTEN
	XTEN-GH
GH individual; múltiples XTEN	XTEN-GH-XTEN
	GH-XTEN-XTEN
	XTEN-XTEN-GH
	XTEN-GH-XTEN-XTEN
	XTEN-XTEN-GH-XTEN
	XTEN-XTEN-GH-XTEN
Múltiples GH, XTEN individual	GH-XTEN-GH
	XTEN-GH-GH
	GH-GH-XTEN
	GH-XTEN-GH-GH
Múltiples GH; múltiples XTEN	GH-XTEN-GH-XTEN
	XTEN-GH-XTEN-GH
	XTEN-XTEN-GH-XTEN-GH
	XTEN-XTEN-GH-GH
	GH-XTEN-XTEN-GH
	GH-GH-XTEN-XTEN
	GH-GH-XTEN-XTEN-GH
	GH-XTEN-GH-XTEN-GH

*Caracterizado como individual para 1 componente o múltiple para 2 o más de ese componente
 **Refleja la configuración del extremo N al C-terminal del factor de crecimiento y los componentes de XTEN

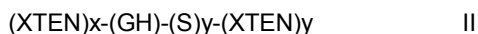
5 La divulgación contempla composiciones de proteínas de fusión que están en una configuración mostrada en la tabla 5 y que conservan al menos una porción de la actividad biológica de la GH correspondiente no ligada al XTEN. En otras realizaciones, el componente de GH se vuelve biológicamente activo o tiene un aumento de la actividad tras su liberación del XTEN por escisión de una secuencia de escisión opcional incorporada dentro de secuencias espaciadoras en la hGH-XTEN, descrita con más detalle a continuación.

10 En una realización de la composición de hGH-XTEN, la divulgación proporciona una proteína de fusión de fórmula I:



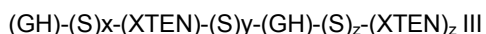
15 en donde independientemente para cada aparición, GH es una hormona del crecimiento humana; x es 0 o 1 e y es 0 o 1, en donde $x+y \geq 1$; y XTEN es un polipéptido recombinante extendido.

En otra realización de la composición de hGH-XTEN, la divulgación proporciona una proteína de fusión de fórmula II:



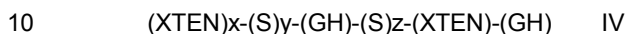
20 en donde independientemente para cada aparición, GH es una hormona del crecimiento humana; S es una secuencia espaciadora que tiene entre 1 y aproximadamente 50 restos de aminoácidos que puede incluir opcionalmente una secuencia de escisión; x es 0 o 1 e y es 0 o 1, en donde $x+y \geq 1$; y XTEN es un polipéptido recombinante extendido.

25 En otra realización, la divulgación proporciona una proteína de fusión aislada, en donde la proteína de fusión es de fórmula III:



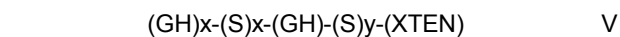
5 en donde independientemente para cada aparición, GH es una hormona del crecimiento humana; S es una secuencia espaciadora que tiene entre 1 y aproximadamente 50 restos de aminoácidos que puede incluir opcionalmente una secuencia de escisión; x es 0 o 1; y es 0 o 1; z es 0 o 1; y XTEN es un polipéptido recombinante extendido.

En otra realización, la divulgación proporciona una proteína de fusión aislada, en donde la proteína de fusión es de fórmula IV:



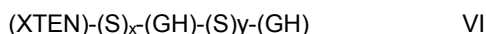
15 en donde independientemente para cada aparición, GH es una hormona del crecimiento humana; S es una secuencia espaciadora que tiene entre 1 y aproximadamente 50 restos de aminoácidos que puede incluir opcionalmente una secuencia de escisión; x es 0 o 1; y es 0 o 1; z es 0 o 1; y XTEN es un polipéptido recombinante extendido.

En otra realización, la divulgación proporciona una proteína de fusión aislada, en donde la proteína de fusión es de fórmula V:



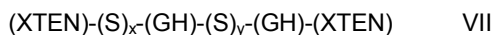
en donde independientemente para cada aparición, GH es una hormona del crecimiento; S es una secuencia espaciadora que tiene entre 1 y aproximadamente 50 restos de aminoácidos que puede incluir opcionalmente una secuencia de escisión; x es 0 o 1; y es 0 o 1; y XTEN es un polipéptido recombinante extendido.

25 En otra realización, la divulgación proporciona una proteína de fusión aislada, en donde la proteína de fusión es de fórmula VI:



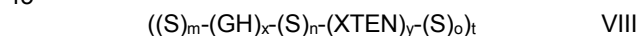
30 en donde independientemente para cada aparición, GH es una hormona del crecimiento; S es una secuencia espaciadora que tiene entre 1 y aproximadamente 50 restos de aminoácidos que puede incluir opcionalmente una secuencia de escisión; x es 0 o 1; y es 0 o 1; y XTEN es un polipéptido recombinante extendido.

35 En otra realización, la divulgación proporciona una proteína de fusión aislada, en donde la proteína de fusión es de fórmula VII:



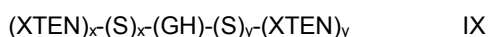
40 en donde independientemente para cada aparición, GH es una hormona del crecimiento; S es una secuencia espaciadora que tiene entre 1 y aproximadamente 50 restos de aminoácidos que puede incluir opcionalmente una secuencia de escisión; x es 0 o 1; y es 0 o 1; y XTEN es un polipéptido recombinante extendido.

En otra realización, la divulgación proporciona una proteína de fusión aislada, en donde la proteína de fusión es de fórmula VIII:



50 en donde t es un número entero que es mayor de 0 (1, 2, 3, etc.); independientemente cada uno de m, n, o, x e y es un número entero (0, 1, 2, 3, etc.), GH es una hormona del crecimiento; S es un espaciador, que comprende opcionalmente un sitio de escisión; y XTEN es un polipéptido recombinante extendido, a condición de que: (1) x+y > 1, (2) cuando t = 1, x>0 e y>0, (3) cuando hay más de una GH, S o XTEN, cada GH, XTEN o S son iguales o son diferentes de manera independiente; y (4) cuando t >1, cada m, n, o, x o y dentro de cada subunidad son iguales o son independientemente diferentes.

55 En otra realización, la divulgación proporciona una proteína de fusión aislada, en donde la proteína de fusión es de fórmula IX:



60 en donde independientemente para cada aparición, GH es una hormona del crecimiento humana; S es una secuencia espaciadora que tiene entre 1 y aproximadamente 50 restos de aminoácidos que puede incluir opcionalmente una secuencia de escisión; x es 0 o 1 e y es 0 o 1, en donde x+y ≥ 1; y XTEN es un polipéptido recombinante extendido.

65 En algunas realizaciones, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una proteína de fusión de una realización de las fórmulas I-VIII a un sujeto que la necesite da como resultado una ganancia de al menos dos veces o al menos tres veces o al menos cuatro veces o al menos cinco veces o al menos 10 veces o al menos 20 veces o al menos 40 veces o al menos 100 veces o más en el tiempo empleado dentro de una ventana terapéutica para la

proteína de fusión en comparación con la GH correspondiente no ligada al XTEN y administrada en una cantidad comparable administrada a un sujeto. En otras realizaciones, la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de una proteína de fusión de una realización de las fórmulas I-VIII a un sujeto que la necesite puede dar como resultado una ganancia en el tiempo entre las dosis consecutivas necesarias para mantener una pauta posológica terapéuticamente eficaz de al menos 48 h o al menos 72 h o al menos aproximadamente 96 h o al menos aproximadamente 120 h o al menos aproximadamente 7 días o al menos aproximadamente 14 días o al menos aproximadamente 21 días o al menos aproximadamente 28 días o al menos aproximadamente mensual entre dosis consecutivas en comparación con una pauta posológica para la GH no ligada a la necesaria para mantener una pauta posológica terapéuticamente eficaz.

Cualquier grupo de secuencia espaciadora es opcional en las proteínas de fusión abarcadas por la invención. El espaciador se proporciona para potenciar la expresión de la proteína de fusión de una célula hospedadora o para disminuir el impedimento estérico de tal manera que el componente de GH puede asumir su estructura terciaria deseada y/o interactuar de manera adecuada con su receptor diana. Para espaciadores y métodos de identificación de espaciadores deseables, véase, por ejemplo, George, et al. (2003) *Protein Engineering* 15:871-879. En una realización, el espaciador comprende una o más secuencias peptídicas que tienen entre 1-50 restos de aminoácidos de longitud o aproximadamente 1-25 restos o aproximadamente 1-10 restos de longitud. Las secuencias espaciadoras, excluyendo los sitios de escisión, pueden comprender cualquiera de los 20 L-aminoácidos naturales y preferentemente, comprenderán aminoácidos hidrófilos que están impedidos estéricamente que pueden incluir, pero sin limitación, glicina (G), alanina (A), serina (S), treonina (T), glutamato (E) y prolina (P). En algunos casos, el espaciador puede ser poliglicinas o polialaninas o es predominantemente una mezcla de combinaciones de restos de glicina y alanina. El polipéptido espaciador, excluyendo una secuencia de escisión, está en gran medida o esencialmente desprovisto de estructura secundaria; por ejemplo, menos de aproximadamente un 10 % o menos de aproximadamente un 5 %, según se determina mediante los algoritmos de Chou-Fasman y/o GOR. En una realización, una o ambas secuencias espaciadoras en una composición de proteína de fusión hGH-XTEN contienen además secuencias de escisión, que son idénticas o diferentes, en donde la secuencia de escisión puede activarse por una proteasa para liberar la GH de la proteína de fusión.

En algunas realizaciones, la incorporación de la secuencia de escisión en la hGH-XTEN está diseñada para permitir la liberación de una GH que se vuelve activa o más activa tras su liberación del XTEN. Las secuencias de escisión están ubicadas suficientemente cerca de las secuencias de GH, generalmente a 18 o a 12 o a 6 o a 2 aminoácidos del extremo de secuencia de GH, de tal forma que cualquier resto restante unido a la GH después de la escisión no interfiere de manera apreciable con la actividad (por ejemplo, tal como la unión a un receptor) de la GH, y aun así proporciona acceso suficiente a la proteasa para que sea capaz de efectuar la escisión de la secuencia de escisión. En algunas realizaciones, el sitio de escisión es una secuencia que puede escindirse por una proteasa endógena al sujeto mamífero, de manera que la hGH-XTEN se puede escindir después de la administración a un sujeto. En dichos casos, la hGH-XTEN puede servir como un profármaco o un depósito circulante para la GH. Los ejemplos de sitios de escisión contemplados en el presente documento incluyen, pero sin limitación, una secuencia polipeptídica escindible por una proteasa endógena de mamífero seleccionada entre FXIa, FXIIa, calicreína, FVIIa, FIXa, FXa, FIIa (trombina), Elastasa-2, granzima B, MMP-12, MMP-13, MMP-17 o MMP-20 o por proteasas no de mamífero, tales como TEV, enterocinasa, proteasa PreScission™ (proteasa de rinovirus 3C) y sortasa A. Se conocen en la técnica secuencias que se sabe que se escinden por las proteasas anteriores. Las secuencias de escisión a modo de ejemplo y los sitios de corte dentro de las secuencias se presentan en la tabla 6, así como variantes de secuencia de las mismas. Por ejemplo, la trombina (factor de coagulación II activado) actúa sobre la secuencia LTPRSLLV (SEQ ID NO: 56) [Rawlings N.D., et al. (2008) *Nucleic Acids Res.*, 36: D320], que se cortaría después de la arginina en la posición 4 en la secuencia. La FIIa activa se produce por escisión de FII por FXa en presencia de fosfolípidos y calcio y se encuentra aguas abajo del factor IX en la vía de coagulación. Una vez activado, su papel natural en la coagulación es escindir el fibrinógeno, que después, a su vez, inicia la formación de coágulos. La actividad de la FIIa está estrechamente controlada y solo se produce cuando la coagulación es necesaria para una hemostasia adecuada. Sin embargo, debido a que la coagulación es un proceso continuo en mamíferos, mediante la incorporación de la secuencia LTPRSLLV (SEQ ID NO: 57) en la hGH-XTEN entre la GH y el XTEN, puede retirarse el dominio de XTEN de la GH adjunta, de manera concurrente con la activación de las vías de coagulación extrínsecas o intrínsecas cuando la coagulación es fisiológicamente necesaria, liberando de este modo la GH con el paso del tiempo. De manera similar, la incorporación de otras secuencias en hGH-XTEN sobre las que actúan las proteasas endógenas podría posibilitar la liberación sostenida de GH que, en ciertas realizaciones, proporciona un mayor grado de actividad a partir de la forma de "profármaco" de la hGH-XTEN.

En algunas realizaciones, se incorporan solo los dos o tres aminoácidos que flanquean a ambos lados del sitio de corte (de cuatro a seis aminoácidos en total) en la secuencia de escisión. En otras realizaciones, la secuencia de escisión conocida tiene una o más eliminaciones o inserciones o una o dos o tres sustituciones de aminoácidos para uno o dos o tres aminoácidos cualesquiera en la secuencia conocida, en donde las eliminaciones, inserciones o sustituciones dan como resultado una susceptibilidad mejorada pero no una ausencia de susceptibilidad a la proteasa, dando como resultado una capacidad para modelar la velocidad de liberación de la GH del XTEN. En la tabla 6 se muestran sustituciones a modo de ejemplo.

Tabla 6: Secuencias de escisión de proteasa

Proteasa que actúa sobre la secuencia	Secuencia de escisión a modo de ejemplo	SEQ ID NO:	Sitio de corte mínimo*	SEQ ID NO:
FXIa	KLTR↓VGG	58	KD/FL/T/R↓VAVE/GT/G V	
FXIIa	TMTR↓IVGG	59	NA	
calicreína	SPFR↓STGG	60	-/-/FL/R↓SR/RT/-/-	
FVIIa	LQVR↓IVGG	61	NA	
FIXa	PLGR↓IVGG	62	-/-/G/R↓-/-/-	
FXa	IEGR↓TVGG	63	IA/E/GFP/R↓STINFS/-/G	
FIIa (trombina)	LTPR↓SLLV	64	-/-/PLA/R↓SAG/-/-/-	
Elastasa-2	LGPV↓SGVP	65	-/-/-VIAT↓-/-/-	
Granzima-B	VAGD↓SLEE	66	V/-/-D↓-/-/-	
MMP-12	GPAG↓LGG	67	G/PA/-/G↓L/-/G/-	68
MMP-13	GPAG↓LRGA	69	G/P/-/G↓L/-/GA/-	70
MMP-17	APLG↓LRLR	71	-/PS/-/-↓LQ/-/IT/-	
MMP-20	PALP↓LVAQ	72	NA	
TEV	ENLYFQ↓G	73	ENLYFQ↓G/S	74
Enterocinasa	DDDK↓IVGG	75	DDDK↓IVGG	76
Proteasa 3C (PreScission™)	LEVLQ↓GP	77	LEVLQ↓LGP	78
Sortasa A	LPKT↓GSES	79	L/P/KEAD/T↓G/-/EKS/S	80

↓ indica el sitio de escisión NA: no aplicable
*el listado de aminoácidos múltiples antes, entre o después de una barra indica aminoácidos alternativos que pueden sustituirse en la posición; "-" indica que puede sustituirse cualquier aminoácido por el aminoácido correspondiente indicado en la columna central

En una realización, una GH incorporada en una proteína de fusión hGH-XTEN tiene una secuencia que muestra al menos aproximadamente un 80 % de identidad de secuencia con una secuencia mostrada como la SEQ ID NO: 2, como alternativa, al menos aproximadamente un 81 % o aproximadamente un 82 % o aproximadamente un 83 % o aproximadamente un 84 % o aproximadamente un 85 % o aproximadamente un 86 % o aproximadamente un 87 % o aproximadamente un 88 % o aproximadamente un 89 % o aproximadamente un 90 % o aproximadamente un 91 % o aproximadamente un 92 % o aproximadamente un 93 % o aproximadamente un 94 % o aproximadamente un 95 % o aproximadamente un 96 % o aproximadamente un 97 % o aproximadamente un 98 % o aproximadamente un 99 % o aproximadamente un 100 % de identidad de secuencia en comparación con la secuencia de la SEQ ID NO: 2.

Puede evaluarse la actividad de la GH de la realización anterior utilizando ensayos o parámetros medidos o determinados como se describe en el presente documento y aquellas secuencias que conservan al menos aproximadamente un 40 % o aproximadamente un 50 % o aproximadamente un 55 % o aproximadamente un 60 % o aproximadamente un 70 % o aproximadamente un 80 % o aproximadamente un 90 % o aproximadamente un 95 % o más de actividad en comparación con la secuencia de GH nativa correspondiente se consideraría adecuada para su inclusión en las presentes hGH-XTEN. Puede ligarse la GH que se observa que tiene un nivel adecuado de actividad a uno o más polipéptidos de XTEN descritos anteriormente en el presente documento. En una realización, puede ligarse una GH que se sabe que conserva un nivel de actividad adecuado a uno o más polipéptidos de XTEN que tienen al menos aproximadamente un 80 % de identidad de secuencia respecto de una secuencia de la tabla 3, como alternativa al menos aproximadamente un 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o aproximadamente un 100 % de identidad de secuencia en comparación con una secuencia de la Tabla 3, dando como resultado una proteína de fusión quimérica.

Se presentan ejemplos no limitantes de secuencias de proteínas de fusión que contienen una sola GH ligada a un solo XTEN en la tabla 35 de Schellenberger et al., documento WO10/144502A2. En una realización, una composición de hGH-XTEN comprendería una proteína de fusión que tiene al menos aproximadamente un 80 % de identidad de secuencia con una hGH-XTEN de la tabla 35 de Schellenberger et al., documento WO10/144502A2, como alternativa al menos aproximadamente un 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o aproximadamente un 100 % de identidad de secuencia en comparación con una secuencia de la Tabla 3, dando como resultado una proteína de fusión quimérica.

94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o aproximadamente un 100 % de identidad de secuencia en comparación con una hGH-XTEN de la tabla 35 de Schellenberger et al., documento WO10/144502A2. Los ejemplos no limitantes de secuencias de proteínas de fusión que contienen dos moléculas de XTEN unidas a una o más GH se presentan en la tabla 36 de Schellenberger et al., documento WO10/144502A2, pero en el presente documento también se describe la sustitución de otra GH con secuencias que muestran al menos aproximadamente un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de la SEQ ID NO: 2, ligada a uno o dos XTEN, que pueden ser iguales o diferentes, mostrando al menos aproximadamente un 90 % de identidad de secuencia seleccionada de la tabla 3. En las proteínas de fusión anteriores descritas anteriormente en este párrafo, la proteína de fusión hGH-XTEN puede comprender además una secuencia de escisión de la tabla 6; estando la secuencia de escisión ubicada entre la GH y el XTEN o entre GH adyacentes (en caso de que se incluya más de una GH en la hGH-XTEN). En algunos casos, la hGH-XTEN que comprende las secuencias de escisión también tendrá uno o más aminoácidos de secuencia espaciadora entre la GH y la secuencia de escisión o la XTEN y la secuencia de escisión para facilitar el acceso de la proteasa; comprendiendo los aminoácidos espaciadores cualquier aminoácido natural, incluyendo glicina y alanina como aminoácidos preferidos. Los ejemplos no limitantes de hGH-XTEN que comprenden GH, XTEN, secuencias de escisión y aminoácidos espaciadores se presentan en la tabla 37 de Schellenberger et al., documento WO10/144502A2. Sin embargo, la divulgación también contempla la sustitución de cualquier secuencia de GH que muestra al menos aproximadamente un 90 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de SEQ ID NO: 2 para una secuencia de GH de la tabla 37, la sustitución de cualquier secuencia de XTEN de la tabla 3 para una secuencia de XTEN de la tabla 37 y la sustitución de cualquier secuencia de escisión de la tabla 6 para una secuencia de escisión de la tabla 37 de Schellenberger et al., documento WO10/144502A2.

VI). USOS DE LAS COMPOSICIONES

La presente invención proporciona una proteína de fusión de hGH-XTEN para su uso en un método para tratar la deficiencia de hormona del crecimiento en adultos (AGHD), tal como se define en las reivindicaciones. Además, en el presente documento se divulga un método para lograr un efecto beneficioso en una enfermedad, trastorno o afección mediado por GH que incluye, pero sin limitación, deficiencia de hormona del crecimiento en un paciente humano. En el presente documento también se divulga un método para lograr un efecto beneficioso en una enfermedad, trastorno o afección mediado por GH que incluye, pero sin limitación, deficiencia de hormona del crecimiento en adultos (incluyendo adultos que experimentaron un trastorno relacionado con la hormona del crecimiento durante la infancia). El efecto beneficioso incluye, sin limitación, tratar, mediar o mejorar una enfermedad, deficiencia, trastorno o afección relacionado con la GH. La presente invención aborda las desventajas y/o limitaciones de la GH que tienen una semivida terminal relativamente corta y/o una ventana terapéutica estrecha.

"Deficiencia de la hormona del crecimiento" o "GHD", como se usa en el presente documento, se refiere a una enfermedad, deficiencia, trastorno o afección en un paciente humano que se beneficiaría del tratamiento con hormona del crecimiento. La GHD incluye trastornos que se clasifican basándose en el origen de la deficiencia de GH (por ejemplo, GHD hipofisaria, GHD hipotalámica, GHD funcional y GHD idiopática). La GHD hipofisaria o "clásica" es la incapacidad de la hipófisis para producir hormona del crecimiento. La "GHD hipotalámica" es la incapacidad del hipotálamo para producir y/o transmitir la hormona mensajera neuroendocrina, la hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH), que dirige a una hipófisis que funciona de manera adecuada para producir GH; "GHD funcional" es la falla de otra hormona y de las funciones metabólicas relacionadas con la insuficiencia de la hipófisis para producir, captar y/o utilizar GH.

En una realización, el paciente humano que tiene una GHD es un adulto. La GHD incluye "deficiencia de hormona del crecimiento de adultos" o "AGHD", que puede clasificarse basándose en la etapa de vida en la que se manifestó la deficiencia de GH. Por ejemplo, un adulto puede tener AGHD que es una continuación de la GHD de aparición en la infancia (incluido la GHD de inicio en la infancia y la GHD idiopática de aparición en la infancia), que comenzó en la infancia o la niñez. Las causas de la AGHD de inicio en la infancia incluyen, sin limitación, defectos de desarrollo en o cerca de la glándula pituitaria; problemas genéticos con la producción de GH; síndrome de Prader-Willi; síndrome de Turner; defectos faciales en la línea media; y daño en la glándula pituitaria o al área que la rodea debido a tumores, infección, tratamiento de radiación o lesión grave en la cabeza. Los adultos que sobrevivieron a los tumores cerebrales cuando eran niños pueden correr el riesgo de desarrollar GHD debido a los efectos de la cirugía, la radiación craneal o la quimioterapia.

La AGHD puede desarrollarse en un adulto, es decir, GHD de inicio en adultos, (incluyendo GHD de inicio en adultos y GHD idiopática de inicio en adultos) a los que no se les diagnosticó deficiencias de GH cuando eran niños. La AGHD de inicio en adultos puede estar causada por daños o traumatismos en la glándula pituitaria. El daño generalmente está causado por un tumor (por ejemplo, un tumor en y/o alrededor de la glándula pituitaria; o un tumor en el hipotálamo). Los tumores hipofisarios pueden comprimir la glándula o pueden producirse daños cuando el tumor se extrae mediante neurocirugía. La pituitaria también puede dañarse por una infección, enfermedad de los vasos sanguíneos, lesión grave en la cabeza o radiación craneal o quimioterapia para tratar tumores de cabeza y cuello. La AGHD puede estar causada por: traumatismo que se produjo en un adulto en el momento de su nacimiento o poco después de su nacimiento; infección del sistema nervioso central; tumores del hipotálamo o la glándula pituitaria; enfermedad infiltrativa o granulomatosa; irradiación craneal; cirugía; o causas idiopáticas. La GHD en ancianos se manifiesta por una calidad de vida reducida, fatiga y alteración de la composición corporal. Las anomalías en la composición corporal, el metabolismo óseo y el perfil lipídico en adultos con deficiencia de GH e hipopituitarismo son distintos de los que se producen como resultado del envejecimiento normal. La AGHD incluye deficiencia de GH congénita o adquirida en adultos, así como cualquier otra indicación en adultos para la cual se puede utilizar GH (incluso cuando los niveles endógenos de hormona del crecimiento en un sujeto no son necesariamente deficientes).

La mayoría de procesos implicados en el crecimiento del organismo están regulados por múltiples péptidos y hormonas y dichos péptidos y hormonas, así como los análogos de los mismos, han encontrado utilidad en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones relacionados con la hormona del crecimiento. Sin embargo, el uso de hormonas de crecimiento disponibles comercialmente, ha tenido un éxito inferior al óptimo en el manejo de sujetos afectados con dichas enfermedades, trastornos y afecciones. En particular, la optimización de la dosis y la frecuencia de la dosificación es importante para los agentes biológicos peptídicos y hormonales usados en el tratamiento de enfermedades y trastornos relacionados con la hormona del crecimiento. El hecho de que la hormona del crecimiento tenga una corta semivida (por ejemplo, menos de 4 horas cuando se administra por vía subcutánea), requiere una dosificación frecuente (por ejemplo, diaria) para lograr un beneficio clínico, que da como resultado dificultades en el manejo de dichos pacientes. La falta de adherencia terapéutica con las inyecciones diarias de hormona del crecimiento (GH) puede ocasionar una pérdida de efectos del tratamiento.

La presente invención se refiere a la mejora de la seguridad y la tolerabilidad y a la capacidad para alcanzar niveles de IGF-I dentro de un intervalo diana en adultos con deficiencia de GH (GHD) después de la administración de una dosis única del análogo de rhGH de acción prolongada, VRS-317, cuya secuencia se muestra en la figura 1 (SEQ ID NO: 1). Como se detalla en los ejemplos, en un estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado con placebo de dosis única ascendente, se estudió a 50 adultos con GHD (edad media de 45 años) en 5 grupos de tratamiento de 10 sujetos cada uno (8 con principio activo, 2 con placebo por grupo). Las medidas de resultados principales incluyeron eventos adversos, análisis de laboratorio de seguridad, farmacocinética de VRS-317 y farmacodinámica (incluyendo, pero sin limitación, la determinación de las concentraciones de IGF-I e IGFBP-3). Los resultados indican que el uso de una administración de dosis única de 0,80 mg/kg de VRS-317, se logra una semivida de eliminación terminal media de 131 horas en los sujetos. Las dosis únicas de VRS-317 de 0,05, 0,10, 0,20, 0,40 y 0,80 mg/kg (aproximadamente equivalentes a dosis diarias de rhGH de 0,3 a 5,0 µg/kg a lo largo de 30 días) aumentaron de manera segura la amplitud y la duración de las respuestas de IGF-I de una manera dependiente de la dosis. Después de una sola dosis de 0,80 mg/kg, se mantuvo la IGF-I sérica en el intervalo normal de entre -1,5 a 1,5 desviaciones estándar (SD) durante una media de tres semanas. No se observaron eventos inesperados o adversos graves en sujetos que recibieron VRS-317. La semivida de eliminación para VRS-317 es 30-60 veces más larga y estimula respuestas de IGF-I más duraderas en comparación con productos de rhGH previamente estudiados. Las respuestas de IGF-I prolongadas no se producen a expensas de la sobreexposición a altos niveles de IGF-I. La farmacocinética y la farmacodinámica, combinadas con el perfil de seguridad observado, indican el potencial para una dosificación mensual segura y eficaz usando VRS-317. Los protocolos, resultados y análisis de este estudio se analizan adicionalmente en los ejemplos 1 y 2.

La presente invención proporciona una proteína de fusión hGH-XTEN para su uso en un método para tratar la deficiencia de hormona del crecimiento en adultos (AGHD) en un paciente humano mediante la administración de una proteína de fusión de hormona del crecimiento humana-XTEN (hGH-XTEN) al paciente. El método comprende administrar la proteína de fusión de hGH-XTEN al paciente en forma de una dosis en bolo ajustada al peso corporal terapéuticamente eficaz de entre 0,05 mg/kg y 3,0 mg/kg. La proteína de fusión comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 1. En una realización adicional, el paciente humano es un adulto.

En un aspecto, la dosis en bolo puede administrarse a lo largo de una serie de dosis. Cabe señalar que cuando se hace referencia a la administración de una dosis en bolo entre aproximadamente un primer mg/kg y aproximadamente un segundo mg/kg, el término de "primer mg/kg" puede incluir el primer valor de mg/kg y el término de "segundo mg/kg" puede incluir el segundo valor de mg/kg.

En una realización, la proteína de fusión hGH-XTEN comprende (i) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO.1; (ii) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1. En el presente documento también se divulgan proteínas de fusión hGH-XTEN que comprenden una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID

NO: 7; la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7; una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 83; o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 83.

5 En el presente documento se describe un método para tratar la GHD en un paciente humano que comprende administrar una dosis única de una proteína de fusión hGH-XTEN que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 90 % de identidad de secuencia en la SEQ ID NO: 1. En el presente documento también se divulga que la dosis única comprende una dosis en bolo ajustada al peso corporal terapéuticamente eficaz de la proteína de fusión hGH-XTEN. La dosis en bolo es de entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 10 3,0 mg/kg o de entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 0,8 mg/kg. En otra realización, la dosis en bolo es de aproximadamente 0,05 mg/kg, aproximadamente 0,1 mg/kg, aproximadamente 0,2 mg/kg, aproximadamente 0,4 mg/kg o aproximadamente 0,8 mg/kg. En el presente documento, el paciente humano es un adulto.

15 En un aspecto diferente de la divulgación, la dosis en bolo de la proteína de fusión hGH-XTEN se administra a un paciente humano de forma regular durante un período de tiempo adecuado, que puede ser finito o indefinido. Como se divulga en el presente documento, la dosis en bolo se administra cada semana, cada dos semanas, cada tres semanas o mensualmente. En el presente documento también se divulga que la dosis en bolo se administre una vez al mes, dos veces al mes, tres veces al mes o cuatro veces al mes. También se describe en el presente documento 20 que la dosis en bolo se administre aproximadamente cada 7 días, aproximadamente cada 10 días, aproximadamente cada 14 días, aproximadamente cada 21 días, aproximadamente cada 28 días o aproximadamente cada 30 días. Como se divulga en el presente documento, la dosis en bolo se administra de forma no diaria o es una dosis en bolo no diaria. En el presente documento también se divulga que el paciente humano es un adulto.

25 En el presente documento también se divulga que son adecuadas dosis en bolo adicionales e intervalos de dosis en bolo de la proteína de fusión hGH-XTEN para un paciente humano. En una realización, la dosis en bolo es de entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 0,8 mg/kg, entre aproximadamente 0,8 mg/kg y aproximadamente 1,2 mg/kg o entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 3,0 mg/kg. En otra realización, la dosis en bolo se selecciona entre el grupo que consiste en aproximadamente 0,05 mg/kg, aproximadamente 0,1 mg/kg, 30 aproximadamente 0,2 mg/kg, aproximadamente 0,4 mg/kg, aproximadamente 0,8 mg/kg, aproximadamente 1,0 mg/kg, aproximadamente 1,2 mg/kg, aproximadamente 1,4 mg/kg, aproximadamente 1,6 mg/kg, aproximadamente 1,8 mg/kg, aproximadamente 2,0 mg/kg, aproximadamente 2,2 mg/kg, aproximadamente 2,4 mg/kg, aproximadamente 2,6 mg/kg, aproximadamente 2,7 mg/kg, aproximadamente 2,8 mg/kg y aproximadamente 3,0 mg/kg. En una realización adicional, el paciente humano es un adulto.

35 Las proteínas de fusión hGH-XTEN para su uso en los métodos de tratamiento de la presente invención son ventajosas con respecto a los niveles de IGF-I en el paciente humano después del tratamiento con la proteína de fusión hGH-XTEN. No es deseable un alto nivel de IGF-I en sangre, ya que se cree que la IGF-I elevada es un factor de riesgo para el cáncer (Svensson et al. J Clin Endocrin Metab. epub 26 de septiembre de 2012, como la doi:10.1210/jc.2012-40 2329). La generación de IGF-I en humanos es en gran medida el resultado de la señalización de GH e IGF-I es un mediador importante para las acciones anabólicas observadas durante la terapia con GH (Le Roith et al. (2001). Endocr Rev 22, 53-74). Por consiguiente, IGF-I es un marcador farmacodinámico importante para la bioactividad de la proteína de fusión hGH-XTEN. En la práctica, las respuestas de IGF-I a la GH (por ejemplo, terapia diaria con rhGH) se interpretan en términos de datos normativos específicos para edad y sexo (Vance et al. (1999). N Engl J Med 341, 45 1206-16; Molitch et al. (2011). J Clin Endocrinol Metab 96, 1587-609). La interpretación se realiza más fácilmente con el uso de las puntuaciones de desviación estándar de IGF-I (SDS DE IGF-I). Además, los adultos con deficiencia de GH, así como los adultos sanos, tienen un intervalo de valores basales de IGF-I. Por consiguiente, la SDS DE IGF-I, corregida respecto del valor basal en tiempo 0, puede usarse para examinar los potenciales efectos de la dosis de proteína de fusión de hGH-XTEN en las respuestas de IGF-I. Por ejemplo, en la figura 5 se muestra el curso temporal de cambio en la SDS de IGF-I corregida respecto del valor basal por grupo de dosis para VRS-317.

50 En un aspecto, la presente invención proporciona una proteína de fusión hGH-XTEN para su uso en métodos de tratamiento de AGHD en los que el paciente humano mantiene una respuesta de IGF-I (por ejemplo, medida por la media de SDS DE IGF-I) en un intervalo normal después de la administración de la proteína de fusión hGH-XTEN, tal como se define en las reivindicaciones. Para una SDS DE IGF-I, un intervalo normal es generalmente de entre aproximadamente -1,5 y aproximadamente 1,5, pero también puede ser de entre aproximadamente -2,0 y aproximadamente 2,0. En una realización adicional, el paciente humano es un adulto.

55 Debe observarse que cuando se hace referencia a una SDS de IGF-I de entre aproximadamente un primer valor (por ejemplo, -2,0) y aproximadamente un segundo valor (por ejemplo, 2,0), el "primer valor" puede incluir el primer valor y el "segundo valor" puede incluir el segundo valor.

60 En una realización, la presente invención proporciona una proteína de fusión hGH-XTEN para su uso en un método para tratar la deficiencia de la hormona del crecimiento (GHD) en un paciente humano mediante la administración de una proteína de fusión hGH-XTEN al paciente, en donde el paciente humano tiene una puntuación de desviación estándar (SDS) de IGF-I sérica de entre aproximadamente -2,0 y aproximadamente 2,0 después de la administración.

65

El método comprende administrar la proteína de fusión hGH-XTEN al paciente en forma de una dosis en bolo que es una dosis en bolo ajustada al peso corporal terapéuticamente eficaz. En otra realización, la dosis en bolo es eficaz para mantener la puntuación de desviación estándar (SDS) del IGF-I en suero del paciente entre aproximadamente -2,0 y aproximadamente 2,0 durante (i) al menos 7 días; (ii) al menos aproximadamente 10 días; o (iii) al menos aproximadamente 20 días después de la administración en bolo. En una realización adicional, el paciente humano es un adulto.

En el presente documento también se divulga un método para tratar la deficiencia de la hormona del crecimiento humana (GHD) en un sujeto humano, que comprende administrar al sujeto con GHD una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de proteína de fusión hGH-XTEN que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en la FIG. 1 (SEQ ID NO: 1), en donde dicha cantidad es al menos aproximadamente 0,05 mg/kg en una dosis única en bolo y adicionalmente en donde dicha cantidad es eficaz para mantener la SDS de IGF-I sérica del sujeto entre aproximadamente -1,5 y aproximadamente 1,5 durante (i) al menos 7 días; (ii) al menos aproximadamente 10 días; o (iii) al menos aproximadamente 20 días después de la administración de la dosis única en bolo de la proteína de fusión. En una realización adicional, el paciente humano es un adulto.

En una realización adicional del método, la cantidad eficaz de la proteína de fusión hGH-XTEN administrada a un paciente humano es de al menos aproximadamente 0,1 mg/kg, al menos aproximadamente 0,2 mg/kg, al menos aproximadamente 0,4 mg/kg, al menos aproximadamente 0,8 mg/kg, al menos aproximadamente 1,0 mg/kg, al menos aproximadamente 1,2 mg/kg, al menos aproximadamente 1,4 mg/kg, al menos aproximadamente 1,6 mg/kg, al menos aproximadamente 1,8 mg/kg, al menos aproximadamente 2,0 mg/kg, al menos aproximadamente 2,2 mg/kg, al menos aproximadamente 2,4 mg/kg, al menos aproximadamente 2,6 mg/kg, al menos aproximadamente 2,7 mg/kg, al menos aproximadamente 2,8 mg/kg o al menos 3,0 mg/kg. En una realización adicional, el paciente humano es un adulto.

En otra realización del método, la cantidad eficaz administrada al paciente humano es de entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 3,0 mg/kg. En otra realización del método, la cantidad eficaz administrada es de entre aproximadamente 0,2 mg/kg y aproximadamente 0,8 mg/kg. En otra realización del método, la cantidad de proteína de fusión hGH-XTEN administrada es eficaz para mantener la SDS-IGF-I sérica del sujeto entre aproximadamente -1,5 y aproximadamente 1,5 durante al menos aproximadamente 15 o al menos aproximadamente 20 días después de la administración de una dosis única de la proteína de fusión. Por ejemplo, en la Figura 6 se muestra la SDS de IGF-I promedio por grupo de dosis después de la administración de VRS-317. En una realización adicional, el paciente humano es un adulto.

Los usos médicos de la presente invención proporcionan una ventaja particular, en tanto que la administración de la proteína de fusión hGH-XTEN proporciona una respuesta de IGF-I observable y prolongada en el paciente humano (por ejemplo, medida mediante la SDS DE IGF-I) que no va acompañada de o a expensas de, la sobreexposición a altos niveles de IGF-I, lo que es indeseable. En otras palabras, se mantiene la respuesta de IGF-I a un nivel elevado que se sigue considerando aceptable según los estándares actuales, por ejemplo, indicado por una SDS de IGF-I de 1,5 o menos o una SDS de IGF-I de 2,0 o menos.

En una realización, la invención proporciona un método para lograr un efecto beneficioso en un paciente humano con deficiencia de hormona del crecimiento, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una proteína de fusión hGH-XTEN, en donde dicha administración da como resultado la mejora de uno o más parámetros bioquímicos o fisiológicos o criterios de valoración clínica asociados con una enfermedad, trastorno o afección relacionado con la hormona del crecimiento. La cantidad eficaz produce un efecto beneficioso para ayudar a tratar (por ejemplo, curar o reducir la gravedad) los efectos perjudiciales de una enfermedad, trastorno o afección relacionado con la hormona del crecimiento. En algunos casos, el método para lograr un efecto beneficioso incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de proteína de fusión hGH-XTEN para tratar a un sujeto con una enfermedad, trastorno o afección relacionado con la hormona del crecimiento, incluyendo, pero sin limitación, deficiencia congénita o adquirida de GH en adultos (incluyendo adultos que experimentaron un trastorno relacionado con la hormona del crecimiento cuando eran niños, tales como el síndrome de Turner, el síndrome de Prader-Willi, baja estatura idiopática o retraso del crecimiento intrauterino); y adultos que experimentan insuficiencia renal crónica, emaciación por SIDA, obesidad, esclerosis múltiple, envejecimiento, fibromialgia, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, distrofia muscular, baja masa muscular (por ejemplo, culturismo), baja densidad ósea o cualquier otra indicación para la cual se puede utilizar la GH (pero para la cual los niveles de hormona del crecimiento endógeno en un sujeto no son necesariamente deficientes). En una realización adicional, el paciente humano es un adulto.

Los métodos de la invención incluyen la administración a un paciente humano de dosis sucesivas o consecutivas de una cantidad terapéuticamente eficaz de la hGH-XTEN durante un período de tiempo suficiente para lograr y/o mantener el parámetro o efecto clínico deseado y dichas dosis consecutivas de una cantidad terapéuticamente eficaz establece el régimen de dosis terapéuticamente eficaz para la hGH-XTEN; es decir, la pauta para las dosis administradas consecutivamente de la composición de proteína de fusión, en donde las dosis se administran en cantidades terapéuticamente eficaces para dar como resultado un efecto beneficioso sostenido sobre cualquier signo clínico o síntoma, aspecto, parámetro medido o característica de una patología o afección metabólica, incluyendo, pero sin limitación, las descritas en el presente documento. En una realización del método, los parámetros incluyen,

pero sin limitación la concentración de IGF-I, la relación de IGF-I/IGFBP-3, la concentración de IGFBP3, cambio en el peso, masa corporal magra, cambio en el índice de masa corporal, grasa corporal total (grasa/tejido adiposo), grasa del tronco, respuesta a la exposición a insulina, velocidad de división de condrocitos, número de condrocitos, densidad ósea, edad ósea, crecimiento óseo, recambio óseo, aumento del ancho de la placa epifisaria, reducción del colesterol, reducción de los triglicéridos y reducción en las LDL. En una realización adicional, el paciente humano es un adulto.

En una realización, la composición farmacéutica se administra a una dosis terapéuticamente eficaz. En otra realización, la composición farmacéutica se administra utilizando múltiples dosis consecutivas utilizando una pauta posológica terapéuticamente eficaz (como se define en el presente documento) durante la duración del período de dosificación.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de la hGH-XTEN varía de acuerdo con factores tales como la patología, la edad, el sexo y el peso del individuo y la capacidad del anticuerpo o la porción de anticuerpo para generar una respuesta deseada en el individuo. Una cantidad terapéuticamente eficaz es también una en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial de la hGH-XTEN se ve superado por los efectos terapéuticamente beneficiosos.

En una realización, el método comprende administrar a un paciente humano con GHD al menos dos dosis en bolo ajustadas al peso corporal terapéuticamente eficaces de una proteína de fusión hGH-XTEN de la hormona del crecimiento humana que tiene al menos aproximadamente un 90 % o al menos aproximadamente un 95 % o al menos aproximadamente un 96 % o al menos aproximadamente un 97 % o al menos aproximadamente un 98 % o al menos aproximadamente un 99 % de identidad de secuencia con la secuencia como se expone en la FIG. 1 (SEQ ID NO: 1), en donde dicha administración de dichas dosis en bolo están separadas por al menos aproximadamente 7 días, al menos aproximadamente 10 días, al menos aproximadamente 14 días, al menos aproximadamente 21 días, al menos aproximadamente 28 días o al menos aproximadamente mensualmente y en donde la dosis en bolo ajustada al peso corporal terapéuticamente eficaz de la proteína de fusión hGH-XTEN se selecciona entre el grupo que consiste en: aproximadamente 0,05 mg/kg, aproximadamente 0,1 mg/kg, aproximadamente 0,2 mg/kg, aproximadamente 0,4 mg/kg, aproximadamente 0,8 mg/kg, aproximadamente 1,0 mg/kg, aproximadamente 1,2 mg/kg, aproximadamente 1,4 mg/kg, aproximadamente 1,6 mg/kg, aproximadamente 1,8 mg/kg, aproximadamente 2,0 mg/kg, aproximadamente 2,2 mg/kg, aproximadamente 2,4 mg/kg, aproximadamente 2,6 mg/kg, aproximadamente 2,7 mg/kg, aproximadamente 2,8 mg/kg y 3,0 mg/kg. En una realización adicional, el paciente humano es un adulto.

En otra realización, las dosis en bolo ajustadas al peso corporal terapéuticamente eficaces de la proteína de fusión de hGH se administran por vía subcutánea al paciente humano. En algunas realizaciones, el paciente humano tiene una puntuación de desviación estándar (SD) de IGF-I en suero de más de aproximadamente -2,0, más de aproximadamente -1,5, más de aproximadamente -1,0, más de aproximadamente -0,5 o más de aproximadamente 0, más de aproximadamente 0,5, más de aproximadamente 1,0, más de aproximadamente 1,5, más de aproximadamente 1,6, más de aproximadamente 1,7, más de aproximadamente 1,8 o más de aproximadamente 1,9 después de la administración de la hGH-XTEN. En una realización, la proteína de fusión hGH-XTEN tiene la secuencia de aminoácidos mostrada como se expone en la FIG. 1 (SEQ ID NO: 1). En una realización adicional, el paciente humano es un adulto.

En una realización, la divulgación proporciona un método para tratar la deficiencia de la hormona del crecimiento humana (GHD) en un sujeto humano, que comprende administrar al sujeto con GHD una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de proteína de fusión hGH-XTEN que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en la FIG. 1 (SEQ ID NO: 1), en donde dicha cantidad es al menos aproximadamente 0,05 mg/kg en una dosis única en bolo y adicionalmente en donde dicha cantidad es eficaz para mantener la puntuación de IGF-I SD sérica del sujeto entre aproximadamente -1,5 y aproximadamente 1,5 durante al menos 10 días después de la administración de la dosis en bolo individual de la proteína de fusión. En una realización adicional del método, la cantidad administrada es de al menos 0,2 mg/kg. En otra realización del método, la cantidad administrada es de entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 3,0 mg/kg. En otra realización del método, la cantidad administrada es de entre aproximadamente 0,2 mg/kg y aproximadamente 0,8 mg/kg. En otra realización del método, la cantidad administrada es eficaz para mantener la puntuación sérica IGF-I SD del sujeto entre aproximadamente -1,5 y aproximadamente 1,5 durante al menos 20 días después de la administración de una dosis única de la proteína de fusión. En una realización adicional, el paciente humano es un adulto.

En otra realización, la divulgación proporciona un método para tratar la deficiencia de la hormona del crecimiento humana (GHD) en un sujeto humano, que comprende administrar al sujeto con GHD una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de proteína de fusión hGH-XTEN que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en la FIG. 1 (SEQ ID NO: 1) en donde dicha cantidad es de al menos 0,05 mg/kg en una sola dosis en bolo y es eficaz para mantener una concentración en plasma de dicha proteína de fusión en más de aproximadamente 10 ng/ml durante un período de al menos 10 días después de la administración de la dosis en bolo único de la proteína de fusión. En una realización adicional del método, la cantidad administrada es de al menos 0,2 mg/kg. En otra realización del método, la cantidad administrada es de entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 3,0 mg/kg. En otra realización del método, la cantidad administrada es de entre aproximadamente 0,2 mg/kg y aproximadamente 0,8 mg/kg. En otra realización del método, la cantidad administrada es eficaz para mantener una concentración

plasmática de dicha proteína de fusión a más de aproximadamente 10 ng/ml durante un período de al menos 20 días después de la administración de la dosis en bolo único de la proteína de fusión. En otra realización del método, la cantidad administrada es eficaz para mantener una concentración plasmática de dicha proteína de fusión a más de aproximadamente 10 ng/ml durante un período de al menos 30 días después de la administración de la dosis en bolo

5 único de la proteína de fusión. En otra realización del método, la cantidad administrada es eficaz para mantener una concentración plasmática de dicha proteína de fusión a más de aproximadamente 100 ng/ml durante un período de al menos 10 días después de la administración de la dosis en bolo único de la proteína de fusión. En una realización adicional, el paciente humano es un adulto.

10 En una realización, la divulgación proporciona un método para tratar la deficiencia de la hormona del crecimiento humana (GHD) en un sujeto humano que comprende administrar al sujeto con GHD una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de proteína de fusión hGH-XTEN que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en la FIG. 1 (SEQ ID NO: 1) en donde dicha cantidad es de al menos 0,05 mg/kg en una sola dosis en bolo y es eficaz para aumentar la puntuación plasmática de IGF-I SD del sujeto en al menos 0,5 por encima de la puntuación basal de IGF-I SD del sujeto sin provocar un nivel clínicamente significativo de efectos secundarios seleccionados entre el grupo

15 que consisten en cefalea, artralgia, mialgia, edema, náuseas y fatiga muscular después de la administración de la dosis en bolo único de la proteína de fusión. Como se usa en el presente documento, "nivel clínicamente significativo de efectos secundarios" significa que los efectos secundarios no son inesperados o no son eventos adversos graves. Los efectos secundarios que son leves y transitorios, incluso si son uno de cefalea, artralgia, mialgia, edema, náuseas

20 y fatiga muscular o aquellos por lo demás conocidos por estar asociados con la administración de hormona del crecimiento, no se considerarán un nivel clínicamente significativo. En otra realización del método para tratar la GHD, la cantidad administrada es de al menos aproximadamente 0,2 mg/kg. En otra realización del método para tratar la GHD, la cantidad administrada es de entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 3,0 mg/kg. En otra realización del método para tratar la GHD, la cantidad administrada es de entre aproximadamente 0,2 mg/kg y

25 aproximadamente 0,8 mg/kg. En otra realización del método para tratar la GHD, la cantidad administrada es de entre aproximadamente 0,2 mg/kg y aproximadamente 3,0 mg/kg. En otra realización del método para tratar la GHD, La dosis única en bolo se administra por vía subcutánea. En otra realización del método para tratar la GHD, La composición farmacéutica que comprende la proteína de fusión hGH-XTEN se administra utilizando dos o más dosis consecutivas. En una realización adicional, el paciente humano es un adulto.

30 En otro aspecto diferente, los métodos de la presente divulgación relacionados con regímenes terapéuticos mejorados para la terapia de la GHD comprenden mejorar parámetros del metabolismo lipídico en un sujeto que lo necesite, por ejemplo, un paciente humano con GHD. En una realización, el método para mejorar parámetros lipídicos en un sujeto que lo necesite comprende administrar al menos dos dosis en bolo ajustadas al peso corporal terapéuticamente

35 eficaces de una proteína de fusión hGH-XTEN, en donde la administración de dichas dosis en bolo se separa al menos aproximadamente 7 días o al menos aproximadamente 10 días, al menos aproximadamente 14 días, al menos aproximadamente 21 días, al menos aproximadamente 28 días o al menos aproximadamente mensualmente y en donde las dosis en bolo proporcionan una mejora en los parámetros lipídicos en dicho sujeto. En una realización, la mejora en los parámetros lipídicos es una mejora seleccionada entre el grupo que consiste en niveles más bajos de triglicéridos, menores niveles de colesterol y menores niveles de LDL. En una realización adicional, el paciente humano es un adulto.

45 La divulgación proporciona métodos para establecer una pauta posológica para las composiciones farmacéuticas de hGH-XTEN de la divulgación para pacientes humanos. Los métodos incluyen la administración de dosis consecutivas de una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición de hGH-XTEN utilizando periodos variables de tiempo entre dosis para determinar el intervalo de dosificación suficiente para lograr y/o mantener el parámetro deseado, nivel sanguíneo o efecto clínico; dichas dosis consecutivas de una cantidad terapéuticamente eficaz en el intervalo efectivo establecen la pauta posológica terapéuticamente eficaz para la hGH-XTEN para una afección de GHD. Por lo tanto, en un aspecto, la divulgación proporciona una composición de hGH-XTEN para su uso en un régimen de tratamiento

50 que es terapéuticamente eficaz para la deficiencia de la hormona del crecimiento humana (GHD). En una realización adicional, el paciente humano es un adulto.

En otro aspecto, la invención proporciona una proteína de fusión hGH-XTEN para su uso en un régimen de tratamiento para la deficiencia de la hormona del crecimiento humana (GHD), comprendiendo dicho régimen administrar una

55 proteína de fusión hGH-XTEN a un paciente humano, tal como se define en las reivindicaciones.

En una realización, la pauta posológica comprende administrar una dosis en bolo de la proteína de fusión hGH-XTEN al paciente humano. En otra realización, la dosis en bolo es (i) una dosis en bolo ajustada al peso corporal terapéuticamente eficaz; y/o (ii) entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 3,0 mg/kg. En otra realización

60 diferente, la pauta posológica comprende administrar la dosis en bolo cada semana, cada dos semanas, cada tres semanas o mensualmente. En una realización adicional, la pauta posológica comprende la administración subcutánea de la dosis en bolo. En una realización adicional, el paciente humano es un adulto.

En una realización, el régimen comprende administrar al menos dos dosis en bolo de la proteína de fusión hGH-XTEN a un paciente humano en donde la dosis es de aproximadamente 0,05 mg/kg, aproximadamente 0,1 mg/kg, aproximadamente 0,2 mg/kg, aproximadamente 0,4 mg/kg, aproximadamente 0,8 mg/kg, aproximadamente 1,0 mg/kg, aproximadamente 1,2 mg/kg, aproximadamente 1,4 mg/kg, aproximadamente 1,6 mg/kg,

65

aproximadamente 1,8 mg/kg, aproximadamente 2,0 mg/kg, aproximadamente 2,2 mg/kg, aproximadamente 2,4 mg/kg, aproximadamente 2,6 mg/kg, aproximadamente 2,7 mg/kg, aproximadamente 2,8 mg/kg y 3,0 mg/kg. En una realización adicional, el paciente humano es un adulto. En otra realización, la dosis se administra como al menos dos dosis en bolo, en donde la administración de dichas dosis en bolo está separada por al menos aproximadamente 7 días o al menos aproximadamente 10 días, al menos aproximadamente 14 días, al menos aproximadamente 21 días, al menos aproximadamente 28 días o al menos aproximadamente mensualmente.

En el presente documento también se analiza un régimen de tratamiento, donde la administración de dichas dosis en bolo está separada por al menos aproximadamente un mes, al menos aproximadamente 31 días, al menos aproximadamente 30 días, al menos aproximadamente 29 días, al menos aproximadamente 28 días, al menos aproximadamente 27 días, al menos aproximadamente 26 días, al menos aproximadamente 25 días, al menos aproximadamente 24 días, al menos aproximadamente 23 días, al menos aproximadamente 22 días, al menos aproximadamente 21 días, al menos aproximadamente 20 días, al menos aproximadamente 19 días, al menos aproximadamente 18 días, al menos aproximadamente 12 días, al menos aproximadamente 11 días, al menos aproximadamente 10 días, al menos aproximadamente 9 días, al menos aproximadamente 8 días, al menos aproximadamente 7 días, al menos aproximadamente 6 días, al menos aproximadamente 5 días, al menos aproximadamente 4 días, al menos aproximadamente 3 días o al menos aproximadamente 2 días. En otra realización, la presente divulgación proporciona una pauta posológica consecutiva, en donde cada dosis en bolo se administra cada semana (o semanalmente), cada dos semanas, cada tres semanas, cada cuatro semanas o mensualmente.

En una realización de la composición de hGH-XTEN para su uso en un régimen de tratamiento, la proteína de fusión hGH-XTEN comprende la secuencia de aminoácidos mostrada como se expone en la FIG. 1 (SEQ ID NO: 1). En una realización, el régimen de tratamiento terapéuticamente eficaz comprende la administración de al menos dos dosis en bolo ajustadas al peso corporal terapéuticamente eficaces a un sujeto, en donde las dosis se administran por vía subcutánea.

En general, una "dosis en bolo" es una dosis administrada en un corto periodo de tiempo. En otra realización, la dosis en bolo se administra en de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 minutos, de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 minutos, de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 minutos, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 minutos o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 minutos. En una realización, la dosis en bolo se administra en de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 minutos. En otra realización diferente, la dosis en bolo es una dosis en bolo subcutánea.

En otro aspecto, el régimen de tratamiento da como resultado que el paciente humano muestre una mejora en la puntuación de desviación estándar (SDS) de IGF-I sérica después de la administración de una dosis en bolo. En una realización, la SDS de IGF-I es de entre aproximadamente -2,0 y aproximadamente 2,0 en el paciente después de la administración de la dosis en bolo. En otra realización, la SDS de IGF-I se selecciona entre el grupo que consiste en más de aproximadamente -2,0, más de aproximadamente -1,5, más de aproximadamente -1,0, más de aproximadamente -0,5, más de aproximadamente 0, más de aproximadamente 0,5, más de aproximadamente 1,0 y más de aproximadamente 1,5. En una realización adicional, el paciente humano presenta dicha SDS de IGF-I después de la administración de la dosis en bolo, en donde la administración se selecciona entre el grupo que consiste en semanalmente, cada dos semanas, cada tres semanas y mensualmente.

En otro aspecto, el régimen de tratamiento da como resultado la normalización de la concentración de IGF-I en el paciente humano después de la administración. En una realización, el régimen da como resultado una concentración de IGF-I que se normaliza durante al menos aproximadamente 7 días o al menos aproximadamente 10 días o al menos aproximadamente 14 días, al menos aproximadamente 16 días, al menos aproximadamente 17 días o al menos aproximadamente 21 días después de la administración de la primera o la segunda dosis.

En una realización, el régimen da como resultado una concentración sérica de IGF-I que se normaliza durante al menos aproximadamente 7 días o al menos aproximadamente 10 días o al menos aproximadamente 14 días, al menos aproximadamente 17 días o al menos aproximadamente 21 días después de la administración de la primera o la segunda dosis. Tal como apreciará un experto habitual en la materia, "normalizado" variaría dependiendo de factores tales como la patología, la edad, el sexo y el peso del individuo. En otra realización, el régimen da como resultado una puntuación de desviación estándar (SD) de IGF-I en es de más de aproximadamente -2,0, más de aproximadamente -1,5, más de aproximadamente -1,0, más de aproximadamente -0,5 o más de aproximadamente 0 después de la administración de la primera o la segunda dosis.

En otro aspecto diferente, el régimen de tratamiento da como resultado una reducción clínicamente significativa en el paciente en al menos un parámetro relacionado con la evaluación de GHD después de la administración de una dosis en bolo. En una realización, el régimen de tratamiento da como resultado una reducción en el paciente de al menos un parámetro seleccionado entre colesterol en suero, triglicéridos en suero y lipoproteínas de baja densidad (LDL) en suero después de la administración de la dosis en bolo. En otra realización, el régimen de tratamiento comprende la administración de una dosis en bolo semanalmente, cada dos semanas, cada tres semanas o mensualmente.

En otra realización, el régimen da como resultado una reducción clínicamente significativa en el paciente de al menos

un parámetro seleccionado entre colesterol en suero, triglicéridos en suero y LDL séricos después de la administración de la primera o segunda dosis en bolo. En otra realización, el régimen da como resultado una ABC de al menos aproximadamente 11.861 ng-h/ml o al menos aproximadamente 33.375 ng-h/ml o al menos aproximadamente 91.006 ng-h/ml o al menos aproximadamente 241.288 ng-h/ml o al menos aproximadamente 402.543 ng-h/ml después de la administración de la primera o segunda dosis en bolo. En otra realización del régimen, el paciente humano logra una mejora después de dos o más dosis en bolo en al menos un parámetro seleccionado entre densidad ósea, crecimiento óseo y aumento en el ancho de la placa epifisaria. En otra realización diferente, las mejoras anteriores son de al menos aproximadamente un 10 % o al menos aproximadamente un 20 % o al menos aproximadamente un 30 % o al menos aproximadamente un 40 % o al menos aproximadamente un 50 % o al menos aproximadamente un 60 % o al menos aproximadamente un 70 % o al menos aproximadamente un 80 % o al menos aproximadamente un 90 %. En otra realización, los % de mejora anteriores son similares a o no inferiores a, una mejora lograda mediante una hGH no ligada a XTEN y administrada diariamente usando cantidades equivalentes de dosis diaria de hGH.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona métodos para tratar la deficiencia de la hormona del crecimiento humana (GHD) con una cantidad terapéuticamente eficaz de una proteína de fusión hGH-XTEN en una dosis equivalente o equivalente a menos de, una cantidad eficaz de una hGH correspondiente (no vinculada a XTEN) administrada diariamente. En una realización, la presente divulgación proporciona métodos para tratar la deficiencia de la hormona del crecimiento humana (GHD), que comprenden administrar a un paciente humano una cantidad terapéuticamente eficaz de una proteína de hormona del crecimiento humana (hGH)-XTEN, en donde la dosis de la proteína de fusión de hGH es equivalente a una cantidad que es menor de aproximadamente 2 µg de hGH/kg/día a aproximadamente 12 µg de hGH/kg/día. En una realización, el paciente humano es un adulto.

En un aspecto adicional, la presente divulgación proporciona métodos para tratar la deficiencia de la hormona del crecimiento humana (GHD), que comprende administrar a un paciente humano con GHD una proteína de fusión hGH-XTEN en una dosis inferior o inferior a una dosis diaria equivalente de hGH recombinante (por ejemplo, una dosis diaria recomendada de rhGH).

En una realización, el método comprende administrar una proteína de fusión hGH-XTEN en forma de una dosis en bolo que es equivalente a menos de una dosis de hGH/kg/día que es de (i) entre aproximadamente 2 µg de hGH/kg/día y aproximadamente 20 µg de hGH/kg/día; o (ii) entre aproximadamente 2 µg hGH/kg/día y aproximadamente 12 µg hGH/kg/día.

En un aspecto, la dosis en bolo se puede administrar en un intervalo de dosis que son equivalentes a menos de una dosis de hGH/kg/día. Cabe destacar que cuando se hace referencia a una dosis en bolo que es equivalente a menos de una dosis de hGH/kg/día que es de entre aproximadamente un primer µg de hGH/kg/día y aproximadamente un segundo µg de hGH/kg/día, la expresión "primer µg de hGH/kg/día" puede incluir el primer valor de µg de hGH/kg/día y la expresión "segundo µg de hGH/kg/día" puede incluir el segundo valor de µg de hGH/kg/día.

En otra realización, la dosis en bolo es una dosis en bolo ajustada al peso corporal terapéuticamente eficaz de la proteína de fusión hGH-XTEN. En otra realización diferente, la dosis en bolo es equivalente a menos de una dosis de hGH/kg/día administrada durante aproximadamente 7 días, aproximadamente 14 días, aproximadamente 21 días, aproximadamente 28 días o aproximadamente 30 días. En una realización, la presente divulgación proporciona métodos para tratar la deficiencia de la hormona del crecimiento humana (GHD), que comprende administrar a un paciente humano con GHD al menos dos dosis en bolo ajustadas al peso corporal terapéuticamente eficaces de una proteína de fusión de hormona del crecimiento humana hGH-XTEN, en donde la administración de dichas dosis en bolo se separa al menos aproximadamente una semana y en donde la dosis de la proteína de fusión hGH-XTEN es equivalente a (i) menos de aproximadamente 0,3 µg de hGH/kg/día a aproximadamente 18,0 µg de hGH/kg/día; o (ii) menos de aproximadamente 0,3 µg de hGH/kg/día a aproximadamente 18,6 µg de hGH/kg/día. En otra realización, la dosis de la proteína de fusión hGH-XTEN es equivalente a (i) menos de aproximadamente 2 µg de hGH/kg/día a aproximadamente 12 µg de hGH/kg/día; o (ii) menos de aproximadamente 2 µg de hGH/kg/día a aproximadamente 20 µg de hGH/kg/día. En otra realización, la administración de dichas dosis en bolo está separada por al menos aproximadamente 7 días, al menos aproximadamente 10 días, al menos aproximadamente 14 días, al menos aproximadamente 21 días, al menos aproximadamente 28 días o al menos aproximadamente mensualmente. En una realización, la dosis equivalente a la dosis de hGH es inferior a aproximadamente 4,8 µg/kg/día. En una realización adicional, el paciente humano es un adulto.

En otra realización, la dosis en bolo es equivalente a una dosis de hGH/kg/día que es menor de aproximadamente 2 µg de hGH/kg/día. En otra realización, la dosis es equivalente a menos de aproximadamente 0,3 µg de hGH/kg/día, aproximadamente 0,6 µg de hGH/kg/día, aproximadamente 1,2 µg de hGH/kg/día, aproximadamente 2,0 µg de hGH/kg/día, aproximadamente 2,4 µg de hGH/kg/día, aproximadamente 4,0 µg de hGH/kg/día, aproximadamente 4,8 µg de hGH/kg/día, aproximadamente 6,0 µg de hGH/kg/día, aproximadamente 6,2 µg de hGH/kg/día, aproximadamente 7,4 µg de hGH/kg/día, aproximadamente 8,0 µg de hGH/kg/día, aproximadamente 8,6 µg de hGH/kg/día, aproximadamente 9,8 µg de hGH/kg/día, aproximadamente 10 µg de hGH/kg/día, aproximadamente 11,1 µg de hGH/kg/día, aproximadamente 12 µg de hGH/kg/día, aproximadamente 12,4 µg de hGH/kg/día, aproximadamente 13,6 µg de hGH/kg/día, aproximadamente 14 µg de hGH/kg/día, aproximadamente 14,8 µg de hGH/kg/día, aproximadamente 16,0 µg de hGH/kg/día, aproximadamente 16,8 µg de hGH/kg/día, aproximadamente

17,4 µg de hGH/kg/día, aproximadamente 18 µg de hGH/kg/día, aproximadamente 18,6 µg de hGH/kg/día o aproximadamente 20 µg de hGH/kg/día. En una realización adicional, el paciente humano es un adulto.

5 En otra realización diferente, la dosis en bolo es equivalente a menos de una dosis de hGH/kg/día administrada durante aproximadamente 7 días, aproximadamente 14 días, aproximadamente 21 días, aproximadamente 28 días o aproximadamente 30 días.

10 En otra realización diferente, el método comprende administrar al paciente una dosis en bolo ajustada al peso corporal terapéuticamente eficaz de una proteína de fusión de hormona del crecimiento humana-XTEN (hGH-XTEN) que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 90 % de identidad de secuencia con la secuencia expuesta en la FIG. 1 (SEQ ID NO: 1), en donde la masa de hormona del crecimiento humana administrada al paciente es equivalente a menos de 0,006 mg/kg/día. En otra realización, la masa de hormona del crecimiento humana administrada al paciente es equivalente a entre aproximadamente 0,0003 mg/kg/día y aproximadamente 0,005 mg/kg/día. En otra realización diferente, el método comprende la dosificación mensual al paciente de la hGH-XTEN. En una realización adicional, el paciente humano es un adulto.

En otra realización más, la proteína de fusión hGH-XTEN comprende una secuencia de aminoácidos mostrada como se expone en la FIG. 1 (SEQ ID NO: 1). En otras realizaciones, la administración es administración subcutánea.

20 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona métodos para normalizar los niveles séricos de IGF-I en un sujeto que lo necesite. En una realización, el método comprende administrar la proteína de fusión hGH-XTEN a un paciente humano en forma de una dosis en bolo que es eficaz para aumentar la SDS de IGF-I del paciente en al menos 0,5 o al menos 1,0 por encima de la SDS de IGF-I de referencia del sujeto. En otra realización, el aumento de la SDS de IGF-I se logra en ausencia de un nivel clínicamente significativo de efectos secundarios seleccionados entre el grupo que consiste en cefalea, artralgia, mialgia, edema, náuseas y fatiga muscular después de la administración de la dosis en bolo. En una realización adicional, la dosis en bolo es (i) una dosis en bolo ajustada al peso corporal terapéuticamente eficaz; y/o (ii) se administra por vía subcutánea.

30 En otra realización diferente, el método comprende administrar al sujeto con GHD al menos dos dosis en bolo ajustadas al peso corporal terapéuticamente eficaces de una proteína de fusión hGH-XTEN de la hormona del crecimiento humana, en donde la dosis en bolo proporciona un nivel sérico normal de IGF-I en dicho sujeto. En otra realización, la administración de dichas dosis en bolo se separa al menos aproximadamente 7 días o al menos aproximadamente 10 días, al menos aproximadamente 14 días, al menos aproximadamente 21 días, al menos aproximadamente 28 días o al menos aproximadamente mensualmente. En otra realización diferente del método, la administración de dichas dosis en bolo da como resultado una normalización de los niveles séricos de IGF-I en el sujeto durante al menos aproximadamente 5 días o al menos aproximadamente 10 días o al menos aproximadamente 14 días o al menos aproximadamente 17 días o al menos aproximadamente 21 días. La FIG. 6 proporciona una ilustración de la normalización de IGF-I en varios pacientes. En otra realización diferente, un nivel de IGF-I en suero normal se caracteriza por una desviación estándar (SD) de IGF-I en suero que es superior a aproximadamente -2,0; superior a aproximadamente -1,5; superior a aproximadamente -1,0; superior a aproximadamente 0; superior a aproximadamente 0,5; superior a aproximadamente 1,0; o superior a aproximadamente 1,5. En otra realización, un nivel de IGF-I normal en suero se caracteriza por una desviación estándar (SD) de IGF-I en suero que es de entre aproximadamente -1,5 y aproximadamente 1,5; entre aproximadamente -1,5 y aproximadamente 1,0; entre aproximadamente -1,5 y aproximadamente 0,5; entre aproximadamente -1,5 y aproximadamente 0; entre aproximadamente -1,5 y aproximadamente -0,5; y entre aproximadamente -1,5 y aproximadamente -1,0. En una realización adicional, el paciente humano es un adulto.

50 En otra realización, el sujeto es un sujeto humano que tiene GHD. En una realización adicional, la administración es administración subcutánea. En otra realización diferente, la dosis en bolo ajustada al peso corporal terapéuticamente eficaz de la proteína de fusión hGH-XTEN se selecciona entre el grupo que consiste en: aproximadamente 0,05 mg/kg, aproximadamente 0,1 mg/kg, aproximadamente 0,2 mg/kg, aproximadamente 0,4 mg/kg, aproximadamente 0,8 mg/kg, aproximadamente 1,0 mg/kg, aproximadamente 1,2 mg/kg, aproximadamente 1,4 mg/kg, aproximadamente 1,6 mg/kg, aproximadamente 1,8 mg/kg, aproximadamente 2,0 mg/kg, aproximadamente 2,2 mg/kg, aproximadamente 2,4 mg/kg, aproximadamente 2,6 mg/kg, aproximadamente 2,7 mg/kg, aproximadamente 2,8 mg/kg y 3,0 mg/kg. En una realización adicional, el paciente humano es un adulto. En una realización adicional, el grado de normalización de los niveles séricos de IGF-I depende de la dosis del bolo ajustada al peso corporal terapéuticamente eficaz de la proteína de fusión hGH. En otra realización diferente, la duración de la normalización de IGF-I aumenta con la dosis en bolo ajustada con el peso corporal terapéuticamente eficaz de la proteína de fusión hGH.

60 En otra realización, la presente divulgación proporciona una proteína de fusión hGH-XTEN para su uso como medicamento o para el tratamiento de la GHD. En otra realización, la presente divulgación proporciona el uso de una proteína de fusión hGH-XTEN para la fabricación de un medicamento para tratar la GHD en un paciente humano con GHD. En otra realización diferente, la presente divulgación proporciona el uso de la proteína de fusión que tiene la secuencia expuesta en la FIG. 1 (SEQ ID NO: 1) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la GHD. En otras realizaciones, La proteína de fusión hGH-XTEN se proporciona en una dosis ajustada al peso corporal

terapéuticamente eficaz adecuada para la administración en bolo. En algunas realizaciones, la dosis en bolo ajustada al peso corporal terapéuticamente eficaz de la proteína de fusión hGH-XTEN se selecciona entre el grupo que consiste en: aproximadamente 0,05 mg/kg, aproximadamente 0,1 mg/kg, aproximadamente 0,2 mg/kg, aproximadamente 0,4 mg/kg, aproximadamente 0,8 mg/kg, aproximadamente 1,0 mg/kg, aproximadamente 1,2 mg/kg, aproximadamente 1,4 mg/kg, aproximadamente 1,6 mg/kg, aproximadamente 1,8 mg/kg, aproximadamente 2,0 mg/kg, aproximadamente 2,2 mg/kg, aproximadamente 2,4 mg/kg, aproximadamente 2,6 mg/kg, aproximadamente 2,7 mg/kg, aproximadamente 2,8 mg/kg y 3,0 mg/kg. En una realización adicional, el paciente humano es un adulto. En otra realización, el bolo ajustado al peso corporal terapéuticamente eficaz de la proteína de fusión hGH-XTEN se administra por vía subcutánea. En algunas realizaciones, el paciente humano tiene una puntuación de desviación estándar (SD) de IGF-I en suero de más de aproximadamente -2,0, más de aproximadamente -1,5, más de aproximadamente -1,0, más de aproximadamente -0,5, más de aproximadamente 0, más de aproximadamente 0,5, más de aproximadamente 1,0, más de aproximadamente 1,5, más de aproximadamente 1,6, más de aproximadamente 1,7, más de aproximadamente 1,8 o más de aproximadamente 1,9 después de la administración de la proteína de fusión hGH-XTEN. En una realización, la proteína de fusión hGH-XTEN comprende una secuencia de aminoácidos mostrada como se expone en la FIG. 1 (SEQ ID NO: 1).

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona agentes terapéuticos basados en la proteína de fusión hGH-XTEN para tratar enfermedades o afecciones relacionadas con la deficiencia de la hormona del crecimiento (GHD). Para la prevención, el tratamiento o la reducción de la gravedad de una enfermedad o afección dada, la dosis adecuada de un agente terapéutico de la divulgación dependerá del tipo de enfermedad o afección que se vaya a tratar, como se ha definido anteriormente, la gravedad y la evolución de la enfermedad o afección, de si el agente se administra con fines preventivos o terapéuticos, de la terapia previa, del historial clínico del paciente y de la respuesta al agente y del criterio del médico a cargo del tratamiento.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para retrasar o ralentizar la progresión de una enfermedad o afección relacionada con la GHD. En una realización, el método comprende administrar al sujeto al que se le diagnostica la enfermedad, la afección o el trastorno, una cantidad eficaz de una proteína de fusión hGH-XTEN. En otro aspecto, la divulgación proporciona un método para tratar o mejorar los signos de una enfermedad o afección relacionada con la GHD. En una realización, el método comprende administrar una cantidad eficaz de una proteína de fusión hGH-XTEN a un sujeto en riesgo de la enfermedad o afección, en donde la proteína de fusión hGH-XTEN es eficaz contra el desarrollo de indicios de la enfermedad o afección.

En un aspecto adicional, las proteínas de fusión hGH-XTEN proporcionan un efecto de mejora contra el desarrollo o la progresión de, indicios clínicos y/o histológicos y/o bioquímicos y/o patológicos (incluyendo tanto síntomas como signos) de enfermedades o afecciones relacionadas con GHD en un sujeto humano. En una realización, la enfermedad o afección es GHD. En una realización, los indicios incluyen un nivel aumentado de grasa corporal (especialmente adiposidad central o del tronco, es decir, la cintura), ansiedad y depresión, letargia, cambios en el estado de ánimo, sentimientos de aislamiento de los demás, una falta de motivación, niveles elevados de colesterol en sangre (por ejemplo, niveles anormalmente altos de lipoproteínas de baja densidad en comparación con las lipoproteínas de alta densidad), niveles elevados de triglicéridos en la sangre, disminución de la función y el interés sexual, fatiga, disminución de la masa muscular magra, disminución del volumen de fluido extracelular, disminución de la fuerza muscular, disminución de la energía física y la estamina y densidad ósea reducida. En otra realización, el sujeto se encuentra en riesgo de una enfermedad o afección relacionada con la GHD. En general, un sujeto en riesgo habrá sufrido previamente cierto grado de daño en la glándula pituitaria y/o el hipotálamo. En una realización, se diagnosticó previamente que el sujeto en riesgo tiene un tumor asociado con la glándula pituitaria y/o se ha sometido a cirugía, quimioterapia o radioterapia para tratar el tumor. En otra realización, el sujeto en riesgo ha tenido previamente o tiene en la actualidad un suministro de sangre reducido en la glándula pituitaria. En otra realización diferente, el sujeto en riesgo se sometió previamente a ablación craneal o ha tenido un historial de traumatismo craneoencefálico. En algunas realizaciones, el sujeto en riesgo ha sufrido previamente o sufre en la actualidad una enfermedad o trastorno del hipotálamo-pituitaria.

La eficacia del tratamiento de las enfermedades y afecciones descritas en el presente documento (incluida la GHD) se puede medir mediante diversas evaluaciones que se utilizan comúnmente en la evaluación de la GHD. Por ejemplo, puede evaluarse la salud de las glándulas secretoras de hormonas mediante, pero sin limitación, por ejemplo, la puntuación de desviación estándar (SDS) de IGF-I, prueba de estimulación con hormona del crecimiento (GHST), la hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH), pruebas de estimulación, monitorización o medición de los pulsos de hGH endógenos, niveles de IGF-I, niveles de proteína de unión a IGF-I, otras pruebas de sangre o bioquímicas (por ejemplo, colesterol total, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDL), colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDL), triglicéridos y lípidos).

En un aspecto adicional, la presente divulgación proporciona métodos para aumentar la eficacia de la terapia con hormona del crecimiento humana (hGH) en un paciente humano. En otro aspecto, la presente divulgación proporciona métodos para determinar una dosis posterior de una proteína de fusión hGH-XTEN administrada durante un período de dosificación posterior cuando se trata a un paciente humano con GHD con la proteína de fusión hGH-XTEN. El "período de dosificación" significa el tiempo entre la administración de una dosis en bolo (por ejemplo, la dosis inicial) y la siguiente administración sucesiva de una dosis en bolo (por ejemplo, la dosis posterior). El período de dosificación

puede cambiar con una o más dosis o dosis sucesivas adicionales o puede permanecer constante.

En una realización, los métodos anteriores para aumentar la eficacia comprenden la etapa de monitorizar la puntuación de desviación estándar (SDS) de IGF-I en una muestra de plasma o suero obtenida del paciente durante un período de dosificación inicial de administración de una dosis inicial de proteína de fusión de hormona del crecimiento humana-XTEN (hGH-XTEN). En una realización, la proteína de fusión hGH-XTEN comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 1. En otra realización, el método comprende además la etapa de determinar una dosis posterior de proteína de fusión hGH-XTEN administrada durante un período de dosificación posterior basándose en la SDS de IGF-I observada durante el período de dosificación inicial. En una realización adicional, el método comprende además administrar la dosis posterior a lo largo de un período de dosificación posterior. En otra realización diferente, la dosis posterior mejora la eficacia del tratamiento durante el período de dosificación posterior. En otra realización, la dosis posterior es mayor, menor o equivalente a la dosis inicial. La dosis inicial o la dosis posterior pueden ser cualquiera de las dosis en bolo descritas en el presente documento. En una realización adicional, el período de dosificación posterior es más largo, más corto o equivalente al período de dosificación inicial. El período de dosificación inicial o el período de dosificación posterior puede ser cualquiera de los períodos de tiempo descritos en el presente documento (por ejemplo, semanalmente, cada dos semanas, etc. o cada 7 días, cada 10 días, cada 14 días, etc.).

VII). FORMAS FARMACÉUTICAS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona dosis en bolo o formas farmacéuticas que comprenden una proteína de fusión hGH-XTEN descrita en el presente documento.

En una realización, la dosis en bolo o la dosis de una proteína de fusión hGH-XTEN comprende una dosis en bolo ajustada al peso corporal terapéuticamente eficaz para un paciente humano. En otra realización diferente, la dosis en bolo o la dosis comprende entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 3,0 mg/kg de proteína de fusión hGH-XTEN. En una realización adicional, el paciente humano es un adulto.

En otra realización diferente, la dosis en bolo o la dosis de la proteína de fusión hGH-XTEN se selecciona entre el grupo que consiste en aproximadamente 0,05 mg/kg, aproximadamente 0,1 mg/kg, aproximadamente 0,2 mg/kg, aproximadamente 0,4 mg/kg, aproximadamente 0,8 mg/kg, aproximadamente 1,0 mg/kg, aproximadamente 1,2 mg/kg, aproximadamente 1,4 mg/kg, aproximadamente 1,6 mg/kg, aproximadamente 1,8 mg/kg, aproximadamente 2,0 mg/kg, aproximadamente 2,2 mg/kg, aproximadamente 2,4 mg/kg, aproximadamente 2,6 mg/kg, aproximadamente 2,7 mg/kg, aproximadamente 2,8 mg/kg y 3,0 mg/kg. En una realización adicional, el paciente humano es un adulto.

En otras realizaciones, la dosis en bolo o la dosis es (i) para su uso en el tratamiento de la GHD humana en un sujeto que lo necesite, por ejemplo, un paciente humano; y/o (ii) se formula para administración subcutánea. En otra realización diferente, la proteína de fusión hGH-XTEN comprende la secuencia de aminoácidos mostrada como se expone en la FIG. 1 (SEQ ID NO: 1). En una realización, la dosis en bolo o la forma farmacéutica es una composición farmacéutica que comprende la proteína de fusión que tiene la secuencia como se expone en la FIG. 1 (SEQ ID NO: 1) y un portador farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la divulgación proporciona kits, que comprenden material de acondicionamiento y al menos un primer contenedor que comprende la composición farmacéutica de la realización anterior y un marcador que identifica la composición farmacéutica y las condiciones de almacenamiento y manipulación y la hoja de instrucciones para la preparación y/o administración de las composiciones farmacéuticas a un sujeto.

En un aspecto adicional, la presente divulgación proporciona composiciones, composiciones farmacéuticas y cantidades de dosis de una proteína de fusión de hGH-XTEN. En otra realización diferente, la composición farmacéutica o la cantidad de dosis comprende una proteína de fusión que tiene la secuencia expuesta en la FIG. 1 (SEQ ID NO: 1) o una secuencia que tenga al menos aproximadamente un 90 % de identidad de secuencia con la secuencia de la SEC ID NO: 1. En otra realización, la cantidad de dosis es para un paciente humano basándose en el peso del paciente. En otra realización diferente, el paciente humano es un adulto. el peso del paciente humano adulto puede oscilar de aproximadamente 45 kg a aproximadamente 120 kg. En una realización adicional, la proteína de fusión hGH-XTEN se proporciona en la composición farmacéutica, composición o cantidad de dosis como una cierta cantidad. En otra realización, la proteína de fusión hGH-XTEN se proporciona en una cantidad de (i) entre aproximadamente 2,25 mg y aproximadamente 6 mg; (ii) entre aproximadamente 4,5 mg y aproximadamente 12 mg; (iii) entre aproximadamente 9 mg y aproximadamente 24 mg; (iv) entre aproximadamente 18 mg y aproximadamente 48 mg; (v) entre aproximadamente 36 mg y aproximadamente 96 mg; (vi) entre aproximadamente 45 mg y aproximadamente 120 mg; (vii) entre aproximadamente 54 mg y aproximadamente 144 mg; (viii) entre aproximadamente 63 mg y aproximadamente 168 mg; (ix) entre aproximadamente 72 mg y aproximadamente 192 mg; (x) entre aproximadamente 81 mg y aproximadamente 216 mg; (xi) entre aproximadamente 90 mg y aproximadamente 240 mg; (xii) entre aproximadamente 99 mg y aproximadamente 264 mg; (xiii) entre aproximadamente 108 mg y aproximadamente 288 mg; (xiv) entre aproximadamente 117 mg y aproximadamente 312 mg; (xv) entre aproximadamente 121,5 mg y aproximadamente 324 mg; (xvi) entre aproximadamente 126 mg y aproximadamente

336 mg; o (xvii) entre aproximadamente 135 mg y aproximadamente 360 mg. En otra realización, la composición farmacéutica o la cantidad de dosis comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Cabe señalar que cuando se hace referencia a una composición, composición farmacéutica o cantidad de dosis que comprende una cantidad de proteína de fusión hGH-XTEN entre aproximadamente un primer mg y aproximadamente un segundo mg, el término de "primer mg" puede incluir el primer valor de mg y el término de "segundo mg" puede incluir el segundo valor de mg.

10 VIII). ARTÍCULOS DE FABRICACIÓN

10 En un aspecto, la presente divulgación también proporciona kits y artículos de fabricación que contienen materiales útiles para el tratamiento, la prevención y/o el diagnóstico de enfermedades (por ejemplo, GHD). En otra realización, la divulgación proporciona kits, que comprenden material de acondicionamiento y al menos un primer contenedor que comprende una forma farmacéutica o composición farmacéutica de la realización anterior y un marcador que identifica la forma farmacéutica o la composición farmacéutica y las condiciones de almacenamiento y manipulación y la hoja de instrucciones para la reconstitución y/o administración de la forma farmacéutica o las composiciones farmacéuticas a un sujeto. En otra realización diferente, el kit incluye un envase y una etiqueta, que puede estar ubicada en el envase o asociada con el envase. El envase puede ser una botella, un vial, jeringa, cartucho (incluyendo cartuchos de autoinyector) o cualquier otro envase adecuado y puede estar formado por diversos materiales, tales como vidrio o plástico. El envase contiene una composición que tiene una proteína de fusión hGH-XTEN como se describe en el presente documento y puede tener un puerto de acceso estéril. Los ejemplos de envases incluyen un vial con un tapón que puede perforarse con una aguja de inyección hipodérmica. Los kits pueden tener envases adicionales que contienen diversos reactivos, por ejemplo, diluyentes, conservantes y tampones. La etiqueta puede proporcionar una descripción de la composición, así como instrucciones para el uso previsto.

25 En otro aspecto diferente, el envase es una jeringa precargada. En una realización, la jeringa se llena previamente con una composición que tiene una proteína de fusión hGH-XTEN como se describe en el presente documento. En un aspecto adicional, la presente divulgación proporciona envases de la composición que tienen una proteína de fusión hGH-XTEN como se describe en el presente documento, en donde el envase es adecuado para la autoinyección de la composición. En una realización, el envase es un cartucho. En otra realización, el envase es un cartucho en un bolígrafo de autoinyección. Los expertos en la técnica apreciarán que se pueden usar otros dispositivos de autoinyección adecuados para la presente invención. En algunas realizaciones, el dispositivo de autoinyección comprende una jeringa con resorte dentro de una carcasa cilíndrica que protege la punta de la aguja antes de la inyección. En una realización, el paciente presiona un botón en el dispositivo y la aguja de la jeringa se inserta automáticamente para administrar su contenido.

30 En otra realización, el dispositivo es un dispositivo de autoinyección de chorro de gas. En otras realizaciones, el dispositivo de chorro de gas comprende un cilindro de gas a presión, pero la aguja está ausente. Tras la activación, el dispositivo impulsa un chorro fino de líquido a través de la piel sin el uso de una aguja. En otra realización diferente, el dispositivo es un dispositivo de iontoforesis o dispositivo de administración de medicamentos por electrodos (EMDA) (por ejemplo, el uso de una pequeña carga eléctrica para administrar un agente a través de la piel sin el uso de una aguja).

45 El kit tiene al menos un envase que incluye una molécula que comprende una proteína de fusión hGH-XTEN descrita en el presente documento como agente activo. El envase puede comprender una forma farmacéutica o composición farmacéutica de la proteína de fusión hGH-XTEN. Puede proporcionarse una etiqueta que indica que la forma farmacéutica o la composición pueden usarse para tratar una enfermedad. La etiqueta también puede proporcionar instrucciones para su administración a un sujeto que necesite tratamiento. El kit puede contener además un envase adicional que tiene un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWFI), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Por último, el kit también puede contener cualquier otro material adecuado, que incluye otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringas.

50 En el presente documento también se divulga un kit que comprende un envase que contiene una composición farmacéutica para la administración a un paciente humano que comprende una proteína de fusión de la hormona del crecimiento humana-XTEN (hGH-XTEN). En una realización, la proteína de fusión hGH-XTEN comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente un 90 % de identidad de secuencia con la secuencia expuesta en la FIG. 1 (SEQ ID NO: 1). En otra realización, el kit comprende además un prospecto asociado con dicho envase. En otra realización diferente, el prospecto indica que dicha composición es para el tratamiento de la deficiencia de la hormona del crecimiento mediante la administración de más de una dosis de la composición. En una realización, la administración es una administración de una dosis inicial de entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 3,0 mg/kg de hGH-XTEN y una pluralidad de dosis posteriores de hGH-XTEN en una cantidad de entre aproximadamente 0,05 mg/kg y aproximadamente 3,0 mg/kg. En otra realización, las dosis se separan en el tiempo entre sí por al menos aproximadamente 7 días. El prospecto puede indicar además diferentes dosis, intervalos de dosis y tiempos entre dosis como se describe en el presente documento. En una realización adicional, el paciente humano es un adulto.

65

Los siguientes son ejemplos de formulaciones, pautas posológicas y composiciones de la divulgación. Se entiende que pueden ponerse en práctica varias realizaciones diferentes, dada la descripción general proporcionada anteriormente.

5 Ejemplos

EJEMPLO 1 - Resultados preliminares de la fase I

10 Se ha completado un ensayo de fase 1 de seguridad, farmacocinética (PK) y farmacodinámica (PD) de una sola dosis de un análogo de hormona del crecimiento humana (VRS-317) para administración subcutánea en adultos con
deficiencia de hormona del crecimiento. VRS-317, una proteína de fusión rhGH de acción prolongada, cuya secuencia
se presenta en la FIG. 1, se evaluó en 50 adultos con GHD en un estudio de dosis única ascendente controlado por
placebo (PBO) aleatorizado con doble enmascaramiento de 60 días de 0,05, 0,10, 0,20, 0,40 y 0,80 mg de VRS-317
(ClinicalTrials.gov NCT01359488). VRS-317 tiene ~ 5 veces la masa de rhGH debido a la adición de los aminoácidos
15 XTEN N y C-terminales para prolongar la semivida de rhGH. En monos, VRS-317 tiene biodisponibilidad completa,
absorción rápida, una semivida de ~110 h, y produce una respuesta sostenida de IGF-I durante un mes después de
una dosis única.

20 Inicialmente, a los sujetos se les administró rhGH a diario (mínimo de 28 días; intervalo de dosis de 0,2-1,2 mg/día)
hasta que su puntuación de desviación estándar (SD) de IGF-I en suero se mantuvo estable en el intervalo de -1,5 y
+1,5. Después, se retiró la rhGH a los sujetos hasta que la SDS de IGF-I era < -1 y había disminuido en $\geq 0,75$ antes
del tratamiento con VRS-317. Se sometió a los sujetos a observación durante 48 horas después de recibir VRS-317 o
PBO. Se midieron la PK, la PD (IGF-I) y la glucosa en ayunas/posprandial emparejada antes de la dosis y en diversos
instantes a lo largo de 30 días después de una sola dosis de VRS-317 o PBO. Se evaluaron los resultados preliminares
25 del ensayo, incluyendo datos de seguridad para 28 sujetos y de PK/PD para 24 sujetos tratados con VRS-317 o con
PBO. Los sujetos de PK/PD (15M, 9F) tenían una edad media (SD) de 46 (12) años y un IMC de 32 (7) kg/m².

30 VRS-317 logra un T_{max} 2-3 días después de una dosis SC y tiene una vida media en circulación larga, potencialmente
suficiente para la dosificación mensual. Los aumentos máximos medios en SDS de IGF-I fueron de 0,33, 0,32, 0,96*
y 1,32 ** en los grupos de dosificación de PBO, de 0,05, 0,10 y de 0,20 mg/kg/mes, respectivamente (*p = 0,012, **p
= 0,0005 (frente a PBO)). Los porcentajes de sujetos con SDS de IGF-I por encima de los niveles previos a VRS-317
durante las dos semanas iniciales fueron 16, 66 y 100% para los grupos de 0,05, 0,10 y 0,20 mg/kg/mes,
respectivamente. Estas dosis únicas de VRS-317 son equivalentes a 0,31, 0,62 y 1,24 µg de hGH/kg/día (el intervalo
de dosis de AGHD típico para rhGH diario es de 2-12 µg/kg/d).

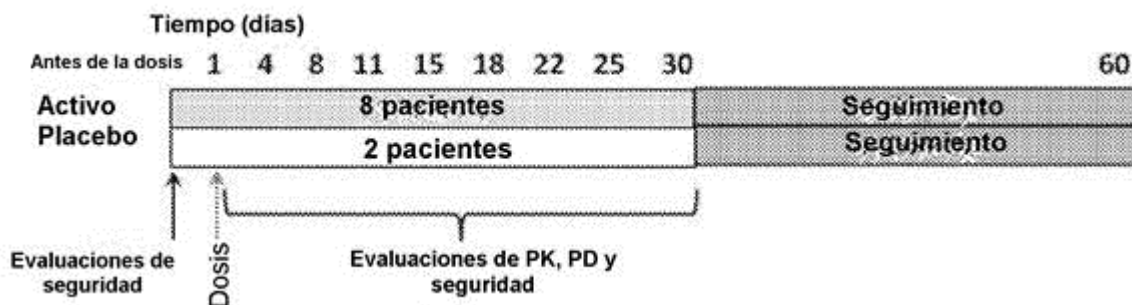
35 No hubo eventos adversos graves relacionados con el fármaco, retiradas después de la dosificación o eventos
adversos relacionados no expertos. La glucosa media en ayunas, la glucosa postprandial y el cambio respecto de en
ayunas a postprandial en los sujetos no mostraron cambios significativos después de la dosis en los sujetos. No se
observaron señales de laboratorio de seguridad en los sujetos. En resumen, en este ensayo de una sola dosis SC de
40 VRS-317 en adultos con GHD, se obtuvieron respuestas graduadas de la generación de IGF-I a dosis menores que
las usadas normalmente con la administración diaria de rhGH a lo largo de un mes.

EJEMPLO 2 - Finalización del ensayo de fase I

45 El ejemplo 1 describe los resultados preliminares de un ensayo de seguridad de fase 1, Farmacocinética (PK) y
Farmacodinámica (DP) de una dosis única de un nuevo análogo de hormona del crecimiento humano (VRS-317) para
la administración subcutánea mensual en adultos con deficiencia de hormona del crecimiento. El ensayo ha concluido
y los resultados finales se comunican en el presente documento.

50 Se estudió VRS-317 en 50 adultos (10 placebo/40 tratados de forma activa) con GHD en un estudio de dosis única
ascendente controlado por placebo (PBO) aleatorizado con doble enmascaramiento de 60 días de 0,05, 0,10, 0,20,
0,40 y 0,80 mg de VRS-317 (ClinicalTrials.gov NCT01359488). El diseño del ensayo se resume como se muestra a
continuación.

55



Los pacientes se mantuvieron en la unidad clínica durante las primeras 48 horas después de la administración. La inmunogenicidad (muestras de anticuerpos) se evaluó en los siguientes puntos de tiempo: antes de la dosis, 30 días y 60 días después de la dosis. La FIG. 2 representa las fases de estudio para el ensayo de fase 1.

Objetivos: Los objetivos del estudio incluyen lo siguiente: evaluar la seguridad y tolerabilidad de una sola dosis subcutánea (SC) en pacientes con GHD; determinar la farmacocinética de una sola dosis de VRS-317 administrado SC; evaluar evidencias de la bioactividad de VRS-317 mediante cambios respecto de los basales en el factor de crecimiento insulínico-1 (IGF-I) y la proteína de unión (IGFBP-3) y el recambio óseo (fosfatasa alcalina ósea); y determinar la dosis para mantener un intervalo normal (para una edad/género adecuados) para los niveles de IGF-I en pacientes adultos durante un mes después de la administración de una sola dosis.

Dosificación: Debido a una mejora demostrada de la potencia *in vivo* de la GH en monos que reciben VRS-317 (Cleland et al. 2012, anteriormente citado) el intervalo de dosis de VRS-317 para la primera dosis en humanos se seleccionó para aproximarse a las dosis diarias de rhGH en la mitad inferior del intervalo de dosis típico para cada intervalo de 30 días (es decir, de 0,03 a 0,5 mg de rhGH/día o aproximadamente de 0,3 a 5,0 µg/kg/día). Las dosis seleccionadas de VRS-317 fueron de 0,05, 0,10, 0,20, 0,40 y 0,80 mg/kg administradas como una única inyección subcutánea.

Como se muestra en la tabla 2.1 a continuación, los niveles de una sola dosis SC de VRS-317 fueron de o menores a la dosis de rhGH diaria media para adultos con GHD de 5 µg/kg/día.

Tabla 2.1

Nivel de dosis	Dosis de VRS-317 (mg/kg - una dosis)	Equivalente de rhGH (µg/kg/día x 30 días)
1	0,05	0,31
2	0,10	0,62
3	0,20	1,24
4	0,40	2,48
5	0,80	4,97

Disposición de pacientes: Los sujetos inscritos tenían deficiencia de hormona del crecimiento (GHD), confirmada por una respuesta negativa a la insulina (pico de GH <5,0 ng/ml), arginina-GHRH (pico de GH basado en el IMC) (Molitch ME, et al. 2011. J Clin Endocrinol Metab 96(6):1587-1609; Cook DM, et al. 2009. Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists 15 Suppl 2:1-29), glucagón (pico de GH < 3,0 ng/ml) (Yuen KC, et al. 2009. J Clin Endocrinol Metab 94(8):2702-2707) o al menos 3 deficiencias de hormonas hipofisarias distintas y un bajo IGF-I para la edad y el género (Molitch ME, et al. 2011, anteriormente citado). Cuando la GHD se debía a una lesión de la región silla, los escáneres mostraron al menos 6 meses de estabilidad. Los tratamientos para otras deficiencias de hormonas hipofisarias fueron estables durante 2 meses antes de la administración del fármaco del estudio. T4 libre se encontraba en el intervalo normal para todos los sujetos cuando se administró VRS-317. Cada sujeto que no tomase tratamiento diario con glucocorticoides tuvo respuestas normales a una dosis estándar (250 µg) de prueba de ACTH para descartar la insuficiencia suprarrenal secundaria. Para pacientes femeninos que recibían estrógenos, se usó tratamiento transdérmico y se mantuvo durante el estudio. Las respuestas de IGF-I a rhGH diaria se caracterizaron en todos los sujetos antes de la administración del fármaco del estudio. Los criterios de exclusión clave incluyeron la presencia de enfermedad concurrente significativa (por ejemplo, diabetes), neoplasia maligna activa, anticuerpos anti-hGH en la exploración inicial, embarazo, lactancia o uso de estrógenos orales.

La FIG. 3 resume la disposición de pacientes en el estudio. Ningún paciente abandonó el estudio después del tratamiento con VRS-317 (o placebo).

Procedimientos de estudio y método de estudio: Inicialmente, todos los sujetos se mantuvieron con rhGH diaria durante un mínimo de 28 días y hasta dos puntuaciones sucesivas de desviación estándar de IGF-I (SDS), extraídas con al menos una semana de diferencia, estuvieron dentro del intervalo de -1,5 a 1,5 (+ 2,0 para hombres). Después, se privó a los sujetos de rhGH diaria hasta que su SDS de IGF-I se redujo en al menos 0,75 y había caído a $\leq -1,0$. Se asignó aleatoriamente a los sujetos a la cohorte de tratamiento que reclutase en ese momento. En el día 1, todos los sujetos recibieron una única dosis subcutánea (SC) de VRS-317 o un placebo administrada con una jeringa para insulina con una aguja del calibre 29. Las muestras farmacocinéticas y farmacodinámicas (PK/PD) se recogieron antes de la dosis y 0,5, 1,0, 2, 4, 8, 12, 24, 36 y 48 horas después de la dosificación. Se realizó un muestreo adicional de PK/PD en los días 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25 y 30 después de la dosificación. El metabolismo de la glucosa y los lípidos se evaluó antes de la dosis y en los días 8, 15, 22, 30, 44 y 60 después de la dosificación. Las pruebas de anticuerpos anti-VRS-317 se realizaron antes de la dosis y en los días 30 y 60 después de la dosificación. Antes de pasar al siguiente nivel de dosificación, se revisaron los datos de seguridad. Las evaluaciones de seguridad de laboratorio se realizaron antes y en momentos seleccionados después de la dosificación. Las pruebas incluían recuentos sanguíneos estándar, bioquímicas, glucosa posprandial, hemoglobina A1c (HbA1c) y niveles en ayunas de glucemia, colesterol, LDL, HDL y triglicéridos.

Definición de poblaciones de pacientes: La población de seguridad consistió en los 50 sujetos asignados aleatoriamente. La población de PK/PD consistió en 48 sujetos que recibieron VRS-317 o placebo y se excluyó a dos sujetos que recibieron dosis no adecuadas para su peso (un sujeto en el grupo de dosis de 0,80 mg/kg y un sujeto en el grupo de placebo).

Ensayos: Las concentraciones de VRS-317 en el plasma recogido se midieron utilizando un ELISA. El ensayo utiliza anticuerpos de captura y detección para los dominios de XTEN y rhGH, respectivamente, para asegurar la detección de la molécula intacta. Los anticuerpos anti-VRS-317 se midieron en muestras tomadas antes de la dosis y en los días 30 y 60. Debido al potencial de interferencia de altas concentraciones de VRS-317, las muestras se tomaron al final del intervalo de dosificación y los ensayos se realizaron mediante extracción en fase sólida con disociación ácida, seguido de un ensayo electroquimioluminiscente directo. Los anticuerpos anti-rhGH se midieron en un ELISA directo. El IGF-I se midió con patrones bioanalíticos utilizando la extracción en ácido, radioinmunoensayo de bloqueo de IGF-II (RIA), realizado por Esoterix, Inc. (Calabasas Hills, CA). El límite inferior de cuantificación para el ensayo de IGF-I es de 15 ng/ml. IGFBP-3 también se midió mediante RIA en Esoterix. El límite inferior de cuantificación para el ensayo IGFBP-3 es de 0,3 mg/l. Las puntuaciones de desviación estándar (SDS) específicas para el ensayo para IGF-I e IGFBP-3 se desarrollaron usando datos normativos transformados de potencia (Esoterix, Calabasas Hills, CA) para los ensayos en uso.

Análisis PK/PD: Los parámetros de VRS-317 PK se estimaron con técnicas no compartimentales utilizando Win-NonLin™ professional v5.3 (Pharsight Corporation, Mountain View, CA). El área bajo la curva de IGF-I después de una sola dosis SC de VRS-317 se calculó utilizando la regla trapezoidal lineal y el promedio de IGF-I se dividió dividiendo la ABC de IGF-I entre el tiempo del intervalo de dosificación.

Análisis Estadístico: Las estadísticas descriptivas y los análisis multivariados se realizaron de acuerdo con un plan de análisis estadístico finalizado antes del bloqueo de la base de datos. Se analizaron los cambios de los parámetros de laboratorio respecto de los basales antes de la dosis mediante ANCOVA con el cambio como variable dependiente, tratamiento como cofactor y valor basal como covariable. Los valores de $P < 0,05$ definieron la significación estadística.

RESULTADOS

Disposición y características de pacientes: Se seleccionó a sesenta y nueve sujetos para su reclutamiento; se produjeron 19 fallos de exploración y se asignó aleatoriamente a 50 sujetos a cinco grupos, comprendiendo cada uno en 8 sujetos tratados con principio activo y 2 tratados con placebo. No hubo abandonos de los sujetos después de la asignación aleatoria; los 50 sujetos asignados aleatoriamente completaron el período de evaluación de dosis de 60 días. Había 21 mujeres y 29 hombres con una edad media de 44,7 años (tabla 2.2). Las distribuciones de edad fueron similares en cada una de las cinco cohortes de dosificación; sin embargo, se produjo algún desequilibrio de género entre los brazos de dosificación (las cohortes de placebo y 0,10 mg/kg incluyeron 6 hombres, 2 mujeres; la cohorte de 0,80 mg/kg tuvo 3 hombres y 5 mujeres). Las dosis diarias de rhGH en la fase de estabilidad se encontraron en el intervalo de 0,4 a 0,6 mg/día (4,1-5,8 $\mu\text{g/kg/día}$) de media en todos los grupos de dosis. Para los sujetos asignados al azar a VRS-317, el cambio medio en la SDS de IGF-I después de la retirada de rhGH varió de -1,7 a -2,4.

La tabla 2.2 a continuación proporciona las características de los sujetos aleatorizados. Los valores son medias (mínimo, máximo) excepto como se indica. El valor basal se define como la última medida antes de la administración del fármaco del estudio.

Tabla 2.2

Grupo de tratamiento	0,05 mg/kg n = 8	0,10 mg/kg n = 8	0,20 mg/kg n = 8	0,40 mg/kg n = 8	0,80 mg/kg n = 8	Placebo n = 10
Edad en años (intervalo)	41,41 (29, 57)	55,5 (48, 64)	37,1 (27, 59)	44,6 (29, 58)	43,1 (26, 59)	46,3 (26, 66)
Hombres, n (%)	4 (50)	6 (75)	5 (62,5)	5 (62,5)	3 (37,5)	6 (60)
IMC, kg/m ² (intervalo)	34,2 (23, 45)	29,5 (20, 43)	33,7 (27, 44)	30,8 (23, 38)	27,5 (19, 34)	30,0 (23, 39)
Altura, cm (intervalo)	173,1 (160.180)	175,8 (160.185)	173,1 (151.183)	169,1 (153.178)	170,0 (159, 188)	172,9 (159.191)
Peso, kg (intervalo)	103,2 (58.138)	90,9 (61, 124)	101,3 (70, 130)	88,1 (66.115)	80,7 (49.119)	90,9 (61.144)
Dosis de rhGH, µg/kg/día (intervalo)	5,1 (1,5, 9,6)	4,1 (2,5, 7,3)	5,0 (1,9, 7,9)	5,2 (2,5, 10,5)	5,8 (2,5, 10,2)	5,2 (2,3, 10,3)
IGF-ISDS en la fase diaria de rhGH (intervalo)	0,11 (-0,54,1,4)	0,17 (-1,1,1,5)	-0,21 (1,5,0,9)	-0,63 (-1,4, -0,1)	0,02 (1,3, 1,6)	-0,12 (-1,2, 0,9)
SDS de IGF-I en la fase de abstinencia (intervalo)	-1,65 (-2,2, -1,3)	-2,00 (-3,0, -1,4)	-1,92 (-2,7, -1,1)	-2,19 (-2,8, -1,0)	-1,64 (-2,4,-1,0)	-1,63 (-2,8,-1,2)
Cambio en SDS de IGF-I (Diaria hasta abstinencia)	1,76	2,17	1,71	1,56	1,62	1,51
SDS de IGF-I al inicio (intervalo)	-1,74 (-2,3, -0,8)	-2,27 (-2,9, -1,8)	-2,09 (-3,0, -1,4)	-2,30 (-2,9, -0,7)	-1,75 (-2,9,-1,1)	-1,52 (-3,1, -0,67)

Farmacocinética: La FIG. 4 muestra el perfil farmacocinético (PK) humano para varias dosis únicas de VRS-317. La Figura 4 muestra el curso temporal de las concentraciones medias de VRS-317 en sujetos con GHD de adultos que recibieron una dosis subcutánea en el día 1. Las barras de varianza se omiten para mayor claridad; el coeficiente de variación medio (SD/Media) en C_{max} para VRS-317 fue del 57% (todas las dosis). La tabla 2.3 a continuación proporciona los parámetros farmacocinéticos (media ± desviación típica) de VRS-317 en adultos con deficiencia de hormona del crecimiento después de una única inyección subcutánea. Una sola dosis SC dio como resultado una absorción rápida y una exposición sérica prolongada a VRS-317 (figura 4). Las concentraciones plasmáticas máximas medias de VRS-317 (C_{max}) se alcanzaron a las 44 a 82 horas (tabla 2.3). La exposición a VRS-317 fue directamente proporcional a la dosis. Hubo una tendencia general al aumento de la semivida de eliminación (t_{1/2}) de VRS-317 con el aumento de la dosis. La t_{1/2} media fue de 131 horas a la dosis más alta ensayada (0,80 mg/kg) (tabla 2.3). En análisis multivariable, la ABC_{0-t} para VRS-317 estaba altamente correlacionada con la dosis (p < 0,0001) pero no se observó un efecto significativo para la edad o el género en esta población.

Tabla 2.3: Parámetros farmacocinéticos resultantes de la administración de VRS-317

Dosis (mg/kg)	C _{max} (ng/ml*)	T _{max} (h*)	ABC _{0-t} (ng.h/ml)	ABC _{0-∞} (ng.h/ml*)	t _{1/2} (h*)
0,05	92 ± 29	46 ± 27	11.161 ± 3.395	11.706 ± 3.499	68 ± 18
0,10	354 ± 368	44 ± 21	33.365 ± 16.410	33.822 ± 16.343	85 ± 34
0,20	889 ± 606	50 ± 19	86.429 ± 67.201	87.291 ± 67.068	90 ± 50
0,40	1.968 ± 676	48 ± 17	241.280 ± 121.549	244.601 ± 125.167	109 ± 57
0,80	2.887 ± 1.345	82 ± 39	402.541 ± 124.653	407.421 ± 124.915	131 ± 62

*unidades ± SD.

C_{max} = concentración máxima; T_{max} = tiempo hasta la concentración máxima; ABC_{0-t} = área bajo la curva desde el tiempo cero hasta el último punto de tiempo medible; ABC_{0-∞} = área bajo la curva desde el tiempo cero hasta el infinito; t_{1/2} = semivida terminal. Los coeficientes de correlación de proporcionalidad de la dosis (log:log) fueron de 0,87 para C_{max} y de 0,93 para ABC_{0-t}.

No se observó ningún efecto PK basado en el género. Se observó un aumento lineal significativo ($p = 0,016$) en la $t_{1/2}$ con el aumento de la dosis. Se observó un aumento proporcional a la dosis en la $C_{m\acute{a}x}$ y la ABC.

Farmacodinamia: La concentración de IGF-I fue el marcador farmacodinámico primario empleado para este estudio. La amplitud y la duración de la exposición a IGF-I fueron directamente proporcionales a la dosis de VRS-317 (figura 5, tabla 2.4). La FIG. 5 ilustra un cambio de dosis-respuesta en la SDS media de IGF-I para 0,05, 0,10, 0,20, 0,40 y 0,80 mg de VRS-317/kg. La figura 5 muestra el cambio medio en la SDS de IGF-I para placebo y 5 grupos de dosis activos (nota: un sujeto en el grupo de dosis de 0,80 mg/kg se omitió de esta figura debido a un error en la administración de la dosis). Las barras de varianza se omiten para mayor claridad; la desviación estándar en $C_{m\acute{a}x}$ para SDS de IGF-I para los cinco grupos de dosis activa varió de 0,7 a 1,3.

Tabla 2.4

Dosis (mg/kg)	N	IGF-I en Estabilidad (ng/ml*)	IGF-I en el valor basal (ng/ml*)	$C_{m\acute{a}x}$ de IGF-I (ng/ml*)	$C_{m\acute{a}x}$ de IGF-I (SDS*)	$T_{m\acute{a}x}$ de IGF-I (días*)	ABC_{0-t} de IGF-I (ng·h/ml*)	IGF-I promedio (ng/ml*)
Placebo	9	188 ± 49	106 ± 47	ND	ND	ND	ND	102 ± 49
0,05	8	212 ± 41	97 ± 47	137 ± 58	-1,1 ± 0,7	6,4 ± 6,5	2837 ± 1330	95 ± 44
0,10	8	170 ± 30	57 ± 18	105 ± 43	-1,2 ± 0,9	5,0 ± 2,9	2214 ± 855	74 ± 29
0,20	8	214 ± 68	86 ± 30	196 ± 58	-0,5 ± 0,9	4,1 ± 1,8	3541 ± 1260	118 ± 42
0,40	8	165 ± 44	70 ± 40	248 ± 87	0,9 ± 1,4	4,5 ± 1,4	3771 ± 1524	126 ± 51
0,80	7	197 ± 76	89 ± 31	280 ± 103	1,4 ± 1,3	5,7 ± 2,1	4884 ± 915	163 ± 31

*unidades ± SD.

La estabilidad se refiere al tiempo durante el que se administró tratamiento con rhGH diario. Los valores basales se refieren al día 1, antes de la dosis de VRS-317 o placebo. $C_{m\acute{a}x}$ = concentración máxima; $T_{m\acute{a}x}$ = tiempo hasta la concentración máxima; ABC_{0-t} = área bajo la curva desde el tiempo cero hasta el último punto de tiempo medible. La ABC de IGF-I se calculó usando la regla de trapezoide lineal. El IGF-I medio se calculó dividiendo la ABC entre el intervalo de observación de 29 días. ND = No determinado. Los coeficientes de correlación de proporcionalidad de la dosis (log:log) fueron de 0,76 para la $C_{m\acute{a}x}$ corregida respecto de la basal y de 0,76 para el ABC_{0-t} corregida respecto de la basal.

La FIG. 6 ilustra una respuesta sostenida de IGF-I a una dosis única de VRS-317 (pacientes con SDS de IGF-I basal inferior a -1,5). La figura 6 muestra el grado de normalización de la SDS de IGF-I después de la administración de una dosis SC única de VRS-317 (nota: los datos de 5 de los 39 sujetos en la figura 4 se excluyeron de las figuras 5-6 debido a que su SDS de IGF-I basal fue $\geq -1,5$ y su inclusión tendría una duración exagerada de la normalización de la SDS DE IGF-I).

Una observación importante fue que los máximos para los cambios medios en las concentraciones de IGF-I e SDS de IGF-I parecían similares para los grupos de 0,40 mg/kg y 0,80 mg/kg. La similitud puede estar causada por una distribución no uniforme de las características del sujeto que afectan a las respuestas de IGF-I del sujeto a VRS-317. Por lo tanto, se usó una ANCOVA para examinar el conjunto de todos los valores de concentración de IGF-I después de la dosis respecto de su dependencia en la edad, el género, el día de tratamiento, la dosis de VRS-317, la interacción de tratamiento por día (como factores) y la concentración basal (antes de la dosis) de IGF-I (como covariable). La dosis, el día y la interacción de dosis y tratamiento por día fueron todos significativos ($p < 0,0001$) al igual que la edad ($p = 0,0034$) y el género ($p = 0,0224$). Las dosis mayores, el género masculino y una edad más joven se asociaron con mayores respuestas de IGF-I.

El grado y la duración de la normalización de SDS de IGF-I también fueron dependientes de la dosis de VRS-317. Un análisis de sujetos que tenían una SDS de IGF-I por debajo de -1,5 en el momento de la dosificación indicó que VRS-317 aumentó la SDS de IGF-I en el intervalo normal de -1,5 a 1,5 de una manera dependiente de la dosis (figura 6). La SDS de IGF-I se normalizó durante una media de aproximadamente 3 semanas para el grupo de 0,80 mg/kg. Esta duración prolongada de la normalización no se produjo a expensas de la sobreexposición al IGF-I. Los cuarenta pacientes tratados con VRS-317 tenían un total de 513 determinaciones de SDS con IGF-I después de la dosis y solo 8 valores (1,6%) en 6 pacientes estaban por encima del intervalo normal ($SDS > + 2$). Los valores individuales de SDS de IGF-I por encima de + 2 variaron de 2,01 a 3,59, se produjeron solo en los grupos de 0,40 y 0,80 mg/kg, se observaron normalmente en las 72 horas después de la dosis y se habían normalizado para el tiempo de muestreo

posterior.

Las IGFBP-3 SDS fueron bajas en la evaluación inicial (media de -1,28, SD 1,82) pero aumentó con la dosis de VRS-317. El curso temporal del cambio en IGFBP-3 fue similar al de IGF-I. Las respuestas máximas de IGFBP-3 se observaron generalmente en el día 4 o el día 8. Los cambios en IGFBP-3 fueron dependientes de la dosis. En el día 8, los cambios medios de mínimos cuadrados en IGFBP-3 fueron de 0,05, 0,17, 0,55, 0,80 y 1,41 mg/l (SDS de IGFBP-3 Cmax de -0,6 a 2,6) para los grupos de dosis de 0,05, 0,10, 0,20, 0,40 y 0,80 mg/kg, respectivamente. En la ANCOVA, las respuestas de IGFBP-3 dependían de la dosis de VRS-317, el día y el valor de referencia (todos $p < 0,0001$) pero no se observaron efectos de edad o género. Al inicio del estudio, la relación molar de IGF-I/IGFBP-3 fue de $0,22 \pm 0,05$ y no fue estadísticamente diferente entre los grupos de dosis ($p = 0,49$). Los valores medios de la relación molar máxima se observaron en el día 4 y aumentaron al aumentar la dosis de VRS-317 ($p < 0,0001$). La relación molar media máxima para el grupo de 0,80 mg/kg fue de $0,47 \pm 0,11$. El valor de la relación molar máxima para cualquier sujeto fue de 0,65.

15 **Resultados de seguridad:**

Después de revisar los datos de seguridad de un mínimo de 8 pacientes expuestos durante un mínimo de 7 días, los pacientes se reclutaron en los cinco niveles de dosificación planificados y no hubo eventos adversos inesperados (EA) relacionados con el fármaco del estudio. Los EA no de laboratorio considerados relacionados con el fármaco del estudio por los investigadores fueron transitorios y leves (CTCAE de grado 1 excepto 2 casos de grado 2) y ocurrieron en una minoría de sujetos (figura 7).

La figura 7 proporciona eventos adversos emergentes por el tratamiento posiblemente, probablemente o definitivamente relacionados con la administración del fármaco del estudio en la población de seguridad ($n = 50$) de los adultos con GHD. Las reacciones en el sitio de inyección y los eventos de laboratorio se analizan en el presente documento. Muchos eventos relacionados (cefalea (4), artralgia (3), mialgia (1) y edema (1)) fueron del tipo que se observa normalmente cuando se inicia la rhGH en pacientes adultos con GHD. Los grupos de dosificación de 0,40 y 0,80 mg/kg tuvieron el mayor número de EA relacionados (7 en cada grupo), pero ningún evento específico tuvo una relación clara con la dosis.

Las reacciones en el sitio de inyección fueron el evento adverso relacionado con el fármaco más comúnmente informado. Se observó eritema en el sitio de inyección en un 30 % de los sujetos tratados con VRS-317 y en un 10 % de los tratados con placebo. Se observó edema en el sitio de inyección en un 10 % de los sujetos tratados con VRS-317 y en un 10 % de los sujetos tratados con placebo. Se observó dolor o sensibilidad en el lugar de la inyección en un 15 % de los sujetos tratados con VRS-317. En general, para pacientes tratados con placebo y tratados con fármacos, las reacciones en el lugar de la inyección aparecieron dentro de las 24 horas y fueron leves (Draize I, apenas perceptibles) y transitorias. No hubo casos de lipoatrofia o hipersensibilidad en el sitio de inyección a los 60 días de la observación posterior al tratamiento.

40 Metabolismo de glucosa y lípidos: La seguridad de la rhGH se ha caracterizado ampliamente en animales y seres humanos y se ha observado y reportado intolerancia a la glucosa a ciertas dosis de rhGH. Después de la administración de VRS-317, se evaluó regularmente el metabolismo de la glucosa y lípidos, incluyendo durante el periodo de seguimiento. No se observaron cambios significativos por día o dosis (glucosa en ayunas, glucosa posprandial, insulina en ayunas y HbA1c). Se observó una reducción clínicamente significativa en el colesterol, los triglicéridos y LDL en la dosis de VRS-317 de 0,8 mg/kg (datos no mostrados). No se informaron eventos de seguridad ni cambios clínicamente significativos relacionados con ningún parámetro del metabolismo de la glucosa. Ningún paciente tuvo un resultado de glucosa en el intervalo diabético (ayuno ≥ 126 mg/dl, postprandial ≥ 200 mg/dl). Todos los valores medios e individuales para HbA1c se mantuvieron dentro del intervalo normal. No se observaron cambios clínicamente significativos ($\geq 0,2$ %) en el cambio de la HbA1c inicial frente a placebo en ningún grupo de tratamiento. Un paciente de cada grupo de dosis de 0,10 y 0,20 mg/kg tuvo un empeoramiento de los niveles previamente elevados de colesterol en suero, LDL y triglicéridos como AE posiblemente relacionados. Sin embargo, a la dosis más alta de VRS-317 (0,80 mg/kg), hubo un patrón temporal de reducción del colesterol, LDL y triglicéridos, máxima en el día 8 y persistiendo hasta el día 22. El porcentaje máximo de disminuciones desde el inicio fue de 11,3 ($p = 0,0026$), 14,6 ($p = 0,014$) y 14,5% ($p = 0,19$) para el colesterol, LDL y triglicéridos, respectivamente. En resumen, ningún dato observado relacionado con la glucosa y el metabolismo de los lípidos dio lugar a problemas de seguridad.

Evaluaciones de anticuerpos: Se observó unión no específica en el ensayo de anticuerpos anti-hGH. Ningún sujeto tuvo un título significativo ($\geq 1:10$) de anticuerpos específicos anti-rhGH en la exploración y ningún sujeto dio un resultado positivo a los 7 días después de la retirada de rhGH diaria. Una sola administración subcutánea de VRS-317 a pacientes con GHD adultos tratados previamente con rhGH a diario dio como resultado una minoría de sujetos (4 de 40) que generaron una respuesta de anticuerpo anti-VRS-317 a un título bajo (3 de 4 sujetos a 1:5, un sujeto a 1:25). Tres de estos 4 tenían una unión no específica en el ensayo de anticuerpos anti-hGH. El análisis de efectos de anticuerpos potenciales en los criterios de valoración clínicos o farmacológicos se vio impedido por el bajo número de sujetos con resultados positivos para anti-VRS-317; no hubo diferencias notables en las respuestas de IGF-I de estos cuatro sujetos.

En resumen, este estudio en pacientes adultos con GHD proporciona cierta información de seguridad, farmacocinética

y farmacodinamia (PD) acerca de VRS-317. Se observó que las dosis únicas de VRS-317 eran seguras y se toleraban bien (véase la FIG. 7). Con respecto al perfil PK, se observó que la ABC, la $C_{máx}$ y la semivida de VRS-317 eran proporcionales a la dosis. Además, se observó que la duración de la exposición a VRS-317 aumentaba con el aumento de la dosis. Con respecto al perfil PD, el IGF-I sérico se normalizó de una manera dependiente de la dosis y la duración de la normalización de IGF-I aumenta con el aumento de la dosis. Además, la dosificación hasta el punto medio del intervalo de dosis diarias de rhGH dio lugar a la normalización de IG-1 durante hasta 3 semanas.

VRS-317 contiene dominios XTEN que aumentan el radio hidrodinámico y reducen la afinidad de unión al receptor de GH (GHR), *in vitro*. A pesar de la reducida afinidad de unión, se observan respuestas farmacodinámicas duraderas, *in vivo*, posiblemente relacionadas con tasas reducidas de eliminación mediada por receptores de VRS-317 (Cleland et al. 2012, anteriormente citado). La reducida tasa de eliminación prolonga los tiempos de residencia en suero de VRS-317, dando como resultado un mayor tiempo de ligando sobre la diana. La semivida terminal de eliminación de VRS-317 a la dosis más alta fue de 131 horas; esto representa un aumento de 30 a 60 veces con respecto a los reportados en los prospectos para productos de rhGH diarios.

El estudio actual fue el primero en humanos para VRS-317 y amplía el conocimiento previo sobre la rhGH de acción prolongada porque representa la duración más prolongada de la acción de cualquier análogo de rhGH en el tratamiento de adultos con GHD. Todos los sujetos eran adultos con GHD diagnosticados de acuerdo con las pautas de consenso actuales de The Endocrine Society, la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y la Sociedad de Investigación de Hormonas de Crecimiento. Hubo una ligera preponderancia de sujetos masculinos (29M, 21F) pero los números de cada género fueron adecuados para evaluar los efectos de género en la distribución de los medicamentos y los efectos farmacodinámicos. Cada sujeto se estabilizó inicialmente con inyecciones diarias de rhGH y, para lograr puntuaciones de IGF-I SD estables dentro del intervalo normal, había estado tomando de 0,2 a 1,0 mg de hGH/día (media de 0,6 mg/día) o de 1,5 a 10,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$. Después de interrumpir rhGH diaria, la SDS de IGF-I disminuyó en todos los sujetos con disminuciones medias de grupo de 1,7 a 2,5 SD. Se excluyó de este primer estudio de dosificación de VRS-317 a los sujetos que requirieron medicación diaria que podrían alterar la sensibilidad a rhGH (por ejemplo, insulina, estrógenos orales, dosis antiinflamatorias de glucocorticoides).

A lo largo del intervalo de dosificación de VRS-317, los parámetros de exposición a fármaco ($C_{máx}$ y ABC) fueron directa y altamente proporcionales a la dosis. En general, tanto la amplitud como la duración de la exposición aumenta a medida que aumenta la dosis de VRS-317. No se detectaron efectos de género o edad en la relación de exposición a la dosis de VRS-317. VRS-317 fue seguro y bien tolerado en todos los niveles de dosis, lo que sugiere que se pueden explorar mayores exposiciones a dosis futuras en estudios en seres humanos. Las respuestas farmacodinámicas (IGF-I e IGFBP-3) a VRS-317 también fueron directamente proporcionales a la dosis, aumentando la amplitud y la duración con el aumento de la dosis. En la dosis más alta, la media de SDS de IGF-I se mantuvo por encima de -1,5 durante aproximadamente 3 semanas. Dada la proporcionalidad demostrada entre dosis y duración, la duración de la normalización de IGF-I podría extenderse mediante dosis aumentadas de VRS-317. Sobre el intervalo de dosis evaluado en este estudio, los resultados confirman que la duración de la normalización de IGF-I no se produce a expensas de la sobreexposición a IGF-I: solo el 1,6% de las SDS de IGF-I observadas fueron ≥ 2 y estas elevaciones fueron transitorias. Hubo efectos de edad y género en las respuestas de IGF-I a VRS-317, de modo que las mujeres y los sujetos de mayor edad tuvieron una menor capacidad de respuesta que los hombres. Basándose en estos análisis, se anticipa que las mujeres y los sujetos de mayor edad tendrán menores respuestas de IGF-I a VRS-317. Las diferencias de género para la inducción de IGF-I son bien conocidas para la rhGH diaria y es probable que se deban a los efectos del estrógeno en las células productoras de IGF-I. De manera similar a los efectos de la rhGH diaria, la inducción de IGF-I por VRS-317 en adultos puede ser menor en mujeres que en hombres.

Se administró VRS-317 en dosis que oscilaron entre 0,05 y 0,80 mg/kg; aproximadamente dosis diarias de rhGH de 0,3 a 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ a lo largo de 30 días. En este intervalo, una sola dosis de VRS-317 fue segura y bien tolerada. No se produjeron eventos adversos graves emergentes por el tratamiento o reacciones adversas graves inesperadas sospechosas. Ningún sujeto se retiró del estudio después de la dosificación; todos los sujetos completaron el período de observación de seguridad de 60 días especificado en el protocolo. El evento adverso más comúnmente informado fue un eritema mínimo y transitorio en los sitios de inyección. Otros eventos considerados como posiblemente, probablemente o definitivamente relacionados con el fármaco del estudio fueron los típicos observados cuando los pacientes adultos con GHD reciben la terapia de reemplazo. Estos eventos fueron transitorios y se clasificaron como de leves a moderados. No se observó lipatrofia en el sitio de inyección. La vigilancia de las alteraciones de VRS-317 en el metabolismo de los carbohidratos incluyó mediciones en serie de glucosa e insulina en ayunas, glucosa postprandial y HbA1c. No se observaron cambios temporales o relacionados con la dosis clínicamente significativos en ninguno de estos parámetros, lo que indica que la acción prolongada y el aclaramiento retardado de VRS-317 no confirieron ningún riesgo adicional para la seguridad glucémica general en estos pacientes. Estos hallazgos son de conformidad con estudios previos con rhGH diaria a baja dosis (Yuen KC et al. 2009, anteriormente citado; Spina LDC, et al. 2004. Growth Hormone & IGF Research 14(1):45-51; Hana V, et al. 2004, Clinical Endocrinology 60(4):442-450; Bulow B et al. 2004. Clinical Endocrinology 61(6):683-691; Yuen KC et al. 2007, Diabetes, Obesity & Metabolism 9 (1): 11-22) pero a diferencia de otros estudios que muestran niveles elevados de glucosa e insulina con índices de sensibilidad a la insulina disminuidos durante el tratamiento diario a largo plazo con rhGH (Boguszewski CL et al. 2005 European Journal of Endocrinology 152(1):67-75; Moller N et al. 2009. Endocrine Reviews 30(2):152-177; Christopher M et al. 1998. J Clin Endocrinol Metab 83(5):1668-1681). Aunque dos sujetos en un grupo de dosis más baja tuvieron

5 aumentos en niveles previamente elevados de LDL, colesterol total y triglicéridos, hubo un patrón temporal de disminución de estos parámetros en el nivel de dosis más alto de VRS-317 (0,80 mg/kg). Se considera probable que la dosis de rhGH y los efectos de la duración así como la susceptibilidad individual influyan en las respuestas de glucosa, lípidos e insulina. La vigilancia continua respecto de alteraciones en parámetros de lípidos y glucosa se garantiza durante los ensayos clínicos de dosificación crónica posteriores.

10 Cuatro de los 40 sujetos tratados con VRS-317 tenían anticuerpos anti-VRS-317 detectables que aparecían en el día 30 y/o 60 después de la administración de VRS-317. Estos sujetos habían recibido dosis de VRS-317 de 0,2 mg/kg (1 sujeto), 0,40 mg/kg (2 sujetos) o 0,80 mg/kg (1 sujeto). Tres de estos cuatro habían tenido unión no específica en el ensayo de exploración de anticuerpo anti-rhGH.

15 En conclusión, la administración de una sola dosis de VRS-317 es segura y bien tolerada a lo largo del intervalo de dosis estudiadas y proporciona una normalización prolongada de las respuestas de IGF-I en adultos con GHD. Los perfiles de seguridad y PK/PD sugieren que las dosis de VRS-317 pueden incrementarse aún más para prolongar las respuestas de IGF-I en esta población. Dada su eliminación retardada, VRS-317 tiene potencial para dosificación mensual en adultos con GHD.

LISTADO DE SECUENCIAS

20 <110> AMUNIX OPERATING INC.

<120> TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE HORMONA DEL CRECIMIENTO HUMANA

25 <130> 32808-738.601

<140>

<141>

30 <150> 61/763.753

<151> 12/02/2013

<150> 61/663.475

<151> 22/06/2012

35 <150> 61/689.390

<151> 05/06/2012

<160> 85

40 <170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 1250

<212> PRT

45 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> Fuente

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

50

<400> 1

ES 2 733 220 T3

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 115 120 125

Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
 130 135 140

Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Pro Ala
 145 150 155 160

Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 165 170 175

Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 180 185 190

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala
 195 200 205

Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu
 210 215 220

Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 225 230 235 240

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr
 245 250 255

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 260 265 270

Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
 275 280 285

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr
 290 295 300

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 305 310 315 320

Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
 325 330 335

Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu
 340 345 350

Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly
 355 360 365

ES 2 733 220 T3

Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
 370 375 380

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr
 385 390 395 400

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu
 405 410 415

Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 420 425 430

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr
 435 440 445

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
 450 455 460

Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 465 470 475 480

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro
 485 490 495

Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 500 505 510

Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
 515 520 525

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr
 530 535 540

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 545 550 555 560

Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
 565 570 575

Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala
 580 585 590

Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 595 600 605

Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 610 615 620

ES 2 733 220 T3

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro
625 630 635 640

Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
645 650 655

Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
660 665 670

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr
675 680 685

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
690 695 700

Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
705 710 715 720

Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu
725 730 735

Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
740 745 750

Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
755 760 765

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu
770 775 780

Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
785 790 795 800

Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
805 810 815

Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Glu Pro
820 825 830

Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
835 840 845

Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
850 855 860

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Glu Pro

ES 2 733 220 T3

865		870		875		880
Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro		885		890		895
Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro		900		905		910
Gly Phe Pro Thr Ile Pro Leu Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Met Leu		915		920		925
Arg Ala His Arg Leu His Gln Leu Ala Phe Asp Thr Tyr Gln Glu Phe		930		935		940
Glu Glu Ala Tyr Ile Pro Lys Glu Gln Lys Tyr Ser Phe Leu Gln Asn		945		950		955
Pro Gln Thr Ser Leu Cys Phe Ser Glu Ser Ile Pro Thr Pro Ser Asn		965		970		975
Arg Glu Glu Thr Gln Gln Lys Ser Asn Leu Glu Leu Leu Arg Ile Ser		980		985		990
Leu Leu Leu Ile Gln Ser Trp Leu Glu Pro Val Gln Phe Leu Arg Ser		995		1000		1005
Val Phe Ala Asn Ser Leu Val Tyr Gly Ala Ser Asp Ser Asn Val		1010		1015		1020
Tyr Asp Leu Leu Lys Asp Leu Glu Glu Gly Ile Gln Thr Leu Met		1025		1030		1035
Gly Arg Leu Glu Asp Gly Ser Pro Arg Thr Gly Gln Ile Phe Lys		1040		1045		1050
Gln Thr Tyr Ser Lys Phe Asp Thr Asn Ser His Asn Asp Asp Ala		1055		1060		1065
Leu Leu Lys Asn Tyr Gly Leu Leu Tyr Cys Phe Arg Lys Asp Met		1070		1075		1080
Asp Lys Val Glu Thr Phe Leu Arg Ile Val Gln Cys Arg Ser Val		1085		1090		1095
Glu Gly Ser Cys Gly Phe Gly Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro		1100		1105		1110

ES 2 733 220 T3

Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala
 1115 1120 1125

 Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr
 1130 1135 1140

 Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu
 1145 1150 1155

 Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu
 1160 1165 1170

 Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly
 1175 1180 1185

 Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr
 1190 1195 1200

 Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu
 1205 1210 1215

 Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
 1220 1225 1230

 Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala
 1235 1240 1245

 Pro Gly
 1250

<210> 2
 <211> 191
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 2

ES 2 733 220 T3

Phe Pro Thr Ile Pro Leu Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Met Leu Arg
 1 5 10 15

Ala His Arg Leu His Gln Leu Ala Phe Asp Thr Tyr Gln Glu Phe Glu
 20 25 30

Glu Ala Tyr Ile Pro Lys Glu Gln Lys Tyr Ser Phe Leu Gln Asn Pro
 35 40 45

Gln Thr Ser Leu Cys Phe Ser Glu Ser Ile Pro Thr Pro Ser Asn Arg
 50 55 60

Glu Glu Thr Gln Gln Lys Ser Asn Leu Glu Leu Leu Arg Ile Ser Leu

65 70 75 80

Leu Leu Ile Gln Ser Trp Leu Glu Pro Val Gln Phe Leu Arg Ser Val
 85 90 95

Phe Ala Asn Ser Leu Val Tyr Gly Ala Ser Asp Ser Asn Val Tyr Asp
 100 105 110

Leu Leu Lys Asp Leu Glu Glu Gly Ile Gln Thr Leu Met Gly Arg Leu
 115 120 125

Glu Asp Gly Ser Pro Arg Thr Gly Gln Ile Phe Lys Gln Thr Tyr Ser
 130 135 140

Lys Phe Asp Thr Asn Ser His Asn Asp Asp Ala Leu Leu Lys Asn Tyr
 145 150 155 160

Gly Leu Leu Tyr Cys Phe Arg Lys Asp Met Asp Lys Val Glu Thr Phe
 165 170 175

Leu Arg Ile Val Gln Cys Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe
 180 185 190

5 <210> 3
 <211> 1071
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"

15 <400> 3

ES 2 733 220 T3

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

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

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

Ser Pro Gly Pro Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly Ser Ala Ser Pro
50 55 60

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

Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly

ES 2 733 220 T3

				85					90					95			
Ser	Ala	Ser	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr	Pro	Glu	Ser	Gly	Ser	Ala	Ser	Pro		
			100					105					110				
Gly	Ser	Glu	Pro	Ala	Thr	Ser	Gly	Ser	Glu	Thr	Pro	Gly	Thr	Ser	Glu		
		115					120					125					
Ser	Ala	Thr	Pro	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Ser	Pro	Ala	Gly	Ser	Pro	Thr		
	130					135					140						
Ser	Thr	Glu	Glu	Gly	Thr	Ser	Thr	Glu	Pro	Ser	Glu	Gly	Ser	Ala	Pro		
145					150					155					160		
Gly	Thr	Ser	Glu	Ser	Ala	Thr	Pro	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr		
				165					170					175			
Glu	Pro	Ser	Glu	Gly	Ser	Ala	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr	Glu	Pro	Ser	Glu		
			180					185					190				
Gly	Ser	Ala	Pro	Gly	Ser	Pro	Ala	Gly	Ser	Pro	Thr	Ser	Thr	Glu	Glu		
		195					200					205					
Gly	Thr	Ser	Thr	Glu	Pro	Ser	Glu	Gly	Ser	Ala	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr		
	210					215						220					
Glu	Pro	Ser	Glu	Gly	Ser	Ala	Pro	Gly	Thr	Ser	Glu	Ser	Ala	Thr	Pro		
225					230					235					240		
Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Thr	Ser	Glu	Ser	Ala	Thr	Pro	Glu	Ser	Gly	Pro		
				245					250					255			
Gly	Thr	Ser	Thr	Glu	Pro	Ser	Glu	Gly	Ser	Ala	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr		
			260					265						270			
Glu	Pro	Ser	Glu	Gly	Ser	Ala	Pro	Gly	Thr	Ser	Glu	Ser	Ala	Thr	Pro		
		275					280					285					
Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr	Glu	Pro	Ser	Glu	Gly	Ser	Ala	Pro		
	290					295					300						
Gly	Ser	Glu	Pro	Ala	Thr	Ser	Gly	Ser	Glu	Thr	Pro	Gly	Ser	Pro	Ala		
305					310					315					320		
Gly	Ser	Pro	Thr	Ser	Thr	Glu	Glu	Gly	Ser	Ser	Thr	Pro	Ser	Gly	Ala		
				325					330					335			

ES 2 733 220 T3

Thr Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro
 340 345 350

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

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu
 370 375 380

Gly Ser Ala Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
 385 390 395 400

Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala
 405 410 415

Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu
 420 425 430

Gly Ser Ala Pro Gly Ala Ser Ala Ser Gly Ala Pro Ser Thr Gly Gly
 435 440 445

Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly
 450 455 460

Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser
 465 470 475 480

Thr Glu Glu Gly Ser Thr Ser Ser Thr Ala Glu Ser Pro Gly Pro Gly
 485 490 495

Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly Thr Ser Pro Ser
 500 505 510

Gly Glu Ser Ser Thr Ala Pro Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser
 515 520 525

Ser Ser Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly
 530 535 540

Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala
 545 550 555 560

Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu
 565 570 575

Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly
 580 585 590

ES 2 733 220 T3

Ser Thr Ser Ser Thr Ala Glu Ser Pro Gly Pro Gly Ser Thr Ser Ser
595 600 605

Thr Ala Glu Ser Pro Gly Pro Gly Thr Ser Pro Ser Gly Glu Ser Ser
610 615 620

Thr Ala Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly
625 630 635 640

Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Thr Glu
645 650 655

Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Thr Ser Ser Thr Ala Glu Ser
660 665 670

Pro Gly Pro Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly Ser Ala Ser Pro Gly
675 680 685

Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu
690 695 700

Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly
705 710 715 720

Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly
725 730 735

Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Pro Ser
740 745 750

Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr
755 760 765

Gly Ser Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly
770 775 780

Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly
785 790 795 800

Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr
805 810 815

Gly Ser Pro Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly
820 825 830

Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Thr Ser Glu Ser
835 840 845

ES 2 733 220 T3

Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly
850 855 860

Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly
865 870 875 880

Phe Pro Thr Ile Pro Leu Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Met Leu Arg
885 890 895

Ala His Arg Leu His Gln Leu Ala Phe Asp Thr Tyr Gln Glu Phe Glu
900 905 910

Glu Ala Tyr Ile Pro Lys Glu Gln Lys Tyr Ser Phe Leu Gln Asn Pro
915 920 925

Gln Thr Ser Leu Cys Phe Ser Glu Ser Ile Pro Thr Pro Ser Asn Arg
930 935 940

Glu Glu Thr Gln Gln Lys Ser Asn Leu Glu Leu Leu Arg Ile Ser Leu
945 950 955 960

Leu Leu Ile Gln Ser Trp Leu Glu Pro Val Gln Phe Leu Arg Ser Val
965 970 975

Phe Ala Asn Ser Leu Val Tyr Gly Ala Ser Asp Ser Asn Val Tyr Asp
980 985 990

Leu Leu Lys Asp Leu Glu Glu Gly Ile Gln Thr Leu Met Gly Arg Le
995 1000 1005

Glu Asp Gly Ser Pro Arg Thr Gly Gln Ile Phe Lys Gln Thr Tyr
1010 1015 1020

Ser Lys Phe Asp Thr Asn Ser His Asn Asp Asp Ala Leu Leu Lys
1025 1030 1035

Asn Tyr Gly Leu Leu Tyr Cys Phe Arg Lys Asp Met Asp Lys Val
1040 1045 1050

Glu Thr Phe Leu Arg Ile Val Gln Cys Arg Ser Val Glu Gly Ser
1055 1060 1065

Cys Gly Phe
1070

5 <210> 4
<211> 3213
<212> ADN

ES 2 733 220 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> Fuente

5 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 4

```

ggtgggtctc caggtacttc tactgaaccg tctgaaggca ggcaccagg tagcgaaccg      60
gctacttcog gttctgaaac cccaggtagc ccagcaggtt ctccaacttc tactgaagaa      120
ggttctacca gctctaccgc agaatctcct ggtccaggta cctctactcc ggaaagcggc      180
tctgcatctc caggttctac tagcgaatct ccttctggca ctgcaccagg ttctactagc      240
gaatccccgt ctggtactgc tocaggtact tctactoctg aaagcggttc cgcttctcca      300
ggtacctota ctccggaaag cggttotgca tctccaggta gogaaccggc aaacctccggc      360
tctgaaaacc caggtacctc tgaagcgct actcctgaat cggcccagg tagcccggca      420
ggttctccga cttccactga ggaaggtacc tctactgaac cttctgaggg cagcgetcca      480
ggtacttctg aaagcgctac cccggagtcc ggtccaggta cttctactga accgtccgaa      540
ggtagcgcac caggtacttc taccgaaccg tccgagggta ggcaccagg tagcccagca      600
ggttctcota cctccaaccga ggaaggtact tctaccgaac cgtccgaggg tagcgcacca      660
ggtacttota ccgaaccttc cgagggcagc gcaccaggta cttctgaaag cgctaccocct      720
gagtccggcc caggtacttc tgaagcgct actcctgaat cgggtccagg tacctctact      780
gaaccttcog aaggcagcgc tccaggtacc tctaccgaac cgtccgaggg cagcgcacca      840
ggtacttctg aaagcgcaac ccctgaatcc ggtccaggta cttctactga accttccgaa      900
ggtagcgctc caggtagcga acctgctact tctggttctg aaaccccagg tagcccggct      960
ggctctccga cctccaaccga ggaaggtagc tctaccccggt ctggtgctac tggttctcca     1020
ggtactccgg gcagcggtag tgcttcttcc tctccaggta gctctacccc ttctggtgct     1080
actggtcttc caggtacctc tacogaaccg tccgagggta ggcaccagg tacctctact     1140
gaacggtctg agggtagcgc tccaggtagc gaaccggcaa cctccggttc tgaaactcca     1200
ggtagccctg ctggctctcc gacttctact gaggaaggta gcccggctgg ttctccgact     1260
tctactgagg aaggtacttc taccgaacct tccgaaggta gcgctccagg tgcaagcgca     1320
agcggcgcgc caagcaocggg aggtacttct gaaagcgcta ctctgagtc cggcccagggt     1380
agcccggctg gctctccgac ttccaaccgag gaaggtagcc cggctggctc tccaacttot     1440
actgaagaag gttctaccag ctctaccgct gaatctoctg gccaggttc tactagcga     1500
tctccgtctg gcaccgcacc aggtacttcc cctagcgggtg aatcttctac tgcaccagggt     1560
accctggca gcggtaccgc ttcttctctc ccaggtagct ctaccccgtc tgggtgctact     1620

```

ES 2 733 220 T3

ggctctccag gttctagccc gtctgcatct acoggtaccg gcccaggtag cgaaccggca 1680
 acctcoggct ctgaaactcc aggtacttct gaaagcgcta ctccggaatc cggcccaggt 1740
 agcgaacogg ctacttcogg ctctgaaacc ccaggttcca ccagctctac tgcagaatct 1800
 cccggcccag gttctactag ctctactgca gaatctccgg gtccaggtac ttctcctagc 1860
 ggcgaatctt ctaccgctcc aggtagcga cgggcaacct ctggctctga aactccaggt 1920
 agcgaacctg caacctcogg ctctgaaacc ccaggtactt ctactgaacc ttctgagggc 1980
 agcgcaccag gttctaccag ctctaccgca gaatctoctg gtccaggtac ctctactccg 2040
 gaaagoggct ctgcatctcc aggttctact agogaatctc cttctggcac tgcaccaggt 2100
 acttctaccg aacogtccga aggcagcgt ccaggtacct ctactgaacc ttccgagggc 2160
 agcgtctccag gtacctctac cgaaccttct gaaggtagcg caccaggtag ctctactccg 2220
 tctggtgcaa ccggctcccc aggttctagc ccgtctgctt ccactggtac tggcccaggt 2280
 gcttccccgg gcaccagctc tactggttct ccaggtagcg aacctgctac ctccggttct 2340
 gaaaccccag gtacctctga aagcgcaact ccggagtctg gtccaggtag ccctgcaggt 2400
 tctoctaact ccactgagga aggtagctct actccgtctg gtgcaaccgg ctccccaggt 2460
 tctagccogt ctgcttccac tggtagctggc ccaggtgctt ccccgggcac cagctctact 2520
 gggtctccag gtacctctga aagcgtact ccggagtctg gccaggtac ctctactgaa 2580
 ccgtctgagg gtagecctcc aggtacttct actgaaccgt ccgaaggtag cgcaccaggt 2640
 tttccgacta ttccgctgtc tcgtctggtt gataatgcta tgctgcgtgc gcaccgtctg 2700
 caccagctgg cctttgatac ttaocaggaa tttgagaag cctacattcc taaagagcag 2760
 aagtactctt tcctgcaaaa ccacagact tctctctgct tcagcgaatc tattccgacg 2820
 ccttccaatc gcgaggaaac tcagcaaaag tccaatctgg aactactccg ctttctctg 2880
 cttctgattc agagctggct agaaccagtg caatttctgc gttccgtctt cgccaatagc 2940
 ctagtttatg ggcgatccga cagcaacgta tacgatctcc tgaaagatct cgaggaaggc 3000
 attcagacct tgatgggtcg tctcgaggat ggctctccgc gtactggtca gatcttcaag 3060
 cagacttact ctaaatttga tactaacagc cacaatgacg atgcgcttct aaaaaactat 3120
 ggtctgctgt attgttttog taaagatatg gacaaagttg aaaccttct gcgtattggt 3180
 cagtgtcgtt ccggtgaggg cagctgtggt ttc 3213

<210> 5
 <211> 768
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"

5

10

ES 2 733 220 T3

<400> 5

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

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

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

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

Glu Gly Gly Gly Glu Gly Ser Glu Gly Glu Gly Ser Gly Glu Gly Gly
65 70 75 80

Glu Gly Glu Gly Ser Glu Gly Gly Ser Glu Gly Glu Gly Gly Ser Glu
85 90 95

Gly Gly Glu Gly Glu Gly Ser Glu Gly Ser Gly Glu Gly Glu Gly Ser
100 105 110

Glu Gly Gly Ser Glu Gly Glu Gly Ser Glu Gly Gly Ser Glu Gly Glu
115 120 125

Gly Ser Glu Gly Ser Gly Glu Gly Glu Gly Ser Glu Gly Ser Gly Glu
130 135 140

Gly Glu Gly Ser Glu Gly Ser Gly Glu Gly Glu Gly Ser Glu Gly Ser
145 150 155 160

Gly Glu Gly Glu Gly Ser Glu Gly Gly Ser Glu Gly Glu Gly Gly Ser
165 170 175

Glu Gly Ser Glu Gly Glu Gly Ser Gly Glu Gly Ser Glu Gly Glu Gly
180 185 190

Gly Ser Glu Gly Ser Glu Gly Glu Gly Gly Gly Glu Gly Ser Glu Gly
195 200 205

Glu Gly Ser Gly Glu Gly Ser Glu Gly Glu Gly Gly Ser Glu Gly Ser
210 215 220

Glu Gly Glu Gly Gly Ser Glu Gly Ser Glu Gly Glu Gly Gly Glu Gly
225 230 235 240

ES 2 733 220 T3

Ser Gly Glu Gly Glu Gly Ser Glu Gly Ser Gly Glu Gly Glu Gly Ser
 245 250 255

Gly Glu Gly Ser Glu Gly Glu Gly Ser Glu Gly Ser Gly Glu Gly Glu
 260 265 270

Gly Ser Glu Gly Ser Gly Glu Gly Glu Gly Gly Ser Glu Gly Ser Glu
 275 280 285

Gly Glu Gly Ser Gly Glu Gly Ser Glu Gly Glu Gly Ser Glu Gly Ser
 290 295 300

Gly Glu Gly Glu Gly Ser Glu Gly Ser Gly Glu Gly Glu Gly Gly Ser
 305 310 315 320

Glu Gly Ser Glu Gly Glu Gly Gly Ser Glu Gly Ser Glu Gly Glu Gly
 325 330 335

Gly Ser Glu Gly Ser Glu Gly Glu Gly Gly Glu Gly Ser Gly Glu Gly
 340 345 350

Glu Gly Ser Glu Gly Ser Gly Glu Gly Glu Gly Ser Gly Glu Gly Ser
 355 360 365

Glu Gly Glu Gly Ser Glu Gly Ser Gly Glu Gly Glu Gly Ser Glu Gly
 370 375 380

Ser Gly Glu Gly Glu Gly Gly Ser Glu Gly Ser Glu Gly Glu Gly Ser
 385 390 395 400

Glu Gly Ser Gly Glu Gly Glu Gly Gly Glu Gly Ser Gly Glu Gly Glu
 405 410 415

Gly Ser Gly Glu Gly Ser Glu Gly Glu Gly Gly Gly Glu Gly Ser Glu
 420 425 430

Gly Glu Gly Ser Glu Gly Ser Gly Glu Gly Glu Gly Ser Glu Gly Ser
 435 440 445

Gly Glu Gly Glu Gly Ser Glu Gly Gly Ser Glu Gly Glu Gly Gly Ser
 450 455 460

Glu Gly Ser Glu Gly Glu Gly Ser Glu Gly Gly Ser Glu Gly Glu Gly
 465 470 475 480

Ser Glu Gly Gly Ser Glu Gly Glu Gly Ser Glu Gly Ser Gly Glu Gly
 485 490 495

ES 2 733 220 T3

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

ES 2 733 220 T3

740

745

750

Phe Leu Arg Ile Val Gln Cys Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe
 755 760 765

5 <210> 6
 <211> 2304
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 6

```

ggtgaggggt ctggcgaagg ttccgaaggt gagggctccg aaggatctgg cgaaggtgag      60
ggttccgaag gttctggcga aggtgaaggc ggttctgagg gatccgaagg tgaaggctcc      120
gaaggatctg gcgaaggtga aggtggtgaa ggttctggcg aaggtagagg atctggcgaa      180
ggctctgaag gtgaaggtgg tggtagaaggc tctgaaggtg aaggatctgg tgaaggtggc      240
gaaggtgagg gatctgaagg cggctccgaa ggtgaaggcg gatctgaagg cggcgaaggt      300
gaaggttccg aaggttctgg tgaaggtgaa ggatctgaag gtggctccga aggtgaagga      360
totgaaggcg gttccgaagg tgagggctct gaaggttctg gcgaaggtga aggctctgaa      420
ggatctggtg aaggtgaagg ttccgaaggt tctggtgaag gtgaaggttc cgaaggttct      480
ggcgaaggtg aaggttctga aggtggctct gaaggtgaag ggggctctga aggatccgaa      540
ggtgaaggtt ctggtgaagg ctctgaaggt gaaggcggct ctgagggttc cgaaggtgaa      600
ggcggaggcg aaggttctga aggtgaggga tctggtgaag gttctgaagg tgaaggcggc      660
tctgaaggtt ccgaaggtga aggtggctct gagggatccg aaggtgaagg tggcgaagga      720
tctggtgaag gtgaaggttc tgaaggttct ggcgaaggtg aggttctgag cgaaggttcc      780
gaaggtgagg gctccgaagg atctggcgaa ggtgaggggt ccgaaggttc tggcgaaggt      840
gaaggcgggt ctgagggatc cgaaggtgag ggttctggcg aaggttccga aggtgagggc      900
tccgaaggat ctggcgaagg tgagggttcc gaaggttctg gcgaaggtga aggcggttct      960
gagggatccg aaggtgaagg cggttctgaa ggttccgaag gtgaaggtgg ctctgagggg     1020
tccgaaggtg aaggtggcga aggatctggt gaaggtgaag gttctgaagg ttctggcgaa     1080
ggtgaggggt ctggcgaagg ttccgaaggt gagggctccg aaggatctgg cgaaggtgag     1140
ggttccgaag gttctggcga aggtgaaggc ggttctgagg gatccgaagg tgaaggctcc     1200
gaaggatctg gcgaaggtga aggtggtgaa ggttctggcg aaggtagagg atctggcgaa     1260
ggctctgaag gtgaaggtgg tggtagaaggc tctgaaggtg aaggttccga aggttctggt     1320
gaaggtgaag gttccgaagg ttctggcgaa ggtgaaggtt ctgaaggtgg ctctgaaggt     1380
    
```

gaagggcggct ctgaaggatc cgaagggtgaa ggatctgaag gtggctccga aggtgaagga 1440
 tctgaaggcg gttccgaagg tgagggctct gaaggttctg gcgaagggtga aggctctgaa 1500
 ggatctgggtg aagggtgaagg atctggcgaa ggctccgaag gtgaaggcgg ttctgaaggt 1560
 ggcgaagggtg aaggatctga aggtggttcc gaagggtgagg gatctgaagg tggctctgaa 1620
 ggtgaagggtg gcgaaggttc tggcgaagggt gaagggtggag gcgaaggttc tgaagggtgaa 1680
 ggttccgaag gttctggtga aggtgagggga tctggcgaag gttotgaagg ttttccgact 1740
 attccgctgt ctctgtctgtt tgataacgct atgctgcgtg cgcaccgtct gcaccagctg 1800
 gcgttcgaca cttaccagga atttgaagaa gcgtacattc ogaaggaaca gaagtactct 1860
 ttctgcaaaa acccgcagac ctccctgtgc ttcagcgaat ctattccgac tccgtccaat 1920
 cgtgaagaaa ctcagcaaaa gtccaatctg gagctgctgc gcatctctct gctgctgatt 1980
 cagagctggc tggagcctgt tcagtttctg cgttccgtct togccaacag cctgggtttat 2040
 ggtgcttccg acagcaacgt atacgatctg ctgaaagatc tggagaagg cattcagacc 2100
 ctgatgggtc gcttggaaga tggttctccg cgtactggtc agatottcaa acaaacttac 2160
 tccaaatttg atactaacag ccataacgac gatgctctgc tgaaaaacta tggctctgctg 2220
 tattgcttcc gcaaggatat ggacaaagtt gaaaccttcc tgcgtattgt gcagtgtcgt 2280
 tccgttgagg gcagctgtgg tttc 2304

5 <210> 7
 <211> 1104
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 7

Ala	Glu	Pro	Ala	Gly	Ser	Pro	Thr	Ser	Thr	Glu	Glu	Gly	Thr	Pro	Gly
1				5					10					15	
Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Pro	Gly	Ser	Ser	Thr	Pro	Ser	Gly	Ala
			20					25					30		
Thr	Gly	Ser	Pro	Gly	Ala	Ser	Pro	Gly	Thr	Ser	Ser	Thr	Gly	Ser	Pro
		35					40					45			
Gly	Ser	Pro	Ala	Gly	Ser	Pro	Thr	Ser	Thr	Glu	Glu	Gly	Thr	Ser	Glu
	50					55					60				
Ser	Ala	Thr	Pro	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr	Glu	Pro	Ser	Glu
65						70				75					80

15

ES 2 733 220 T3

Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
85 90 95

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr
100 105 110

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
115 120 125

Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
130 135 140

Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Pro Ala
145 150 155 160

Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
165 170 175

Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
180 185 190

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala
195 200 205

Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu
210 215 220

Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
225 230 235 240

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr
245 250 255

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
260 265 270

Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
275 280 285

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr
290 295 300

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
305 310 315 320

Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro

ES 2 733 220 T3

				325						330						335
Gly	Ser	Pro	Ala	Gly	Ser	Pro	Thr	Ser	Thr	Glu	Glu	Gly	Thr	Ser	Glu	
			340					345					350			
Ser	Ala	Thr	Pro	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Ser	Glu	Pro	Ala	Thr	Ser	Gly	
		355					360					365				
Ser	Glu	Thr	Pro	Gly	Thr	Ser	Glu	Ser	Ala	Thr	Pro	Glu	Ser	Gly	Pro	
370						375					380					
Gly	Thr	Ser	Thr	Glu	Pro	Ser	Glu	Gly	Ser	Ala	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr	
385					390					395					400	
Glu	Pro	Ser	Glu	Gly	Ser	Ala	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr	Glu	Pro	Ser	Glu	
				405					410					415		
Gly	Ser	Ala	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr	Glu	Pro	Ser	Glu	Gly	Ser	Ala	Pro	
			420					425					430			
Gly	Thr	Ser	Thr	Glu	Pro	Ser	Glu	Gly	Ser	Ala	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr	
		435					440					445				
Glu	Pro	Ser	Glu	Gly	Ser	Ala	Pro	Gly	Ser	Pro	Ala	Gly	Ser	Pro	Thr	
450						455					460					
Ser	Thr	Glu	Glu	Gly	Thr	Ser	Thr	Glu	Pro	Ser	Glu	Gly	Ser	Ala	Pro	
465					470					475					480	
Gly	Thr	Ser	Glu	Ser	Ala	Thr	Pro	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Ser	Glu	Pro	
				485					490					495		
Ala	Thr	Ser	Gly	Ser	Glu	Thr	Pro	Gly	Thr	Ser	Glu	Ser	Ala	Thr	Pro	
			500					505					510			
Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Ser	Glu	Pro	Ala	Thr	Ser	Gly	Ser	Glu	Thr	Pro	
		515					520					525				
Gly	Thr	Ser	Glu	Ser	Ala	Thr	Pro	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr	
530						535					540					
Glu	Pro	Ser	Glu	Gly	Ser	Ala	Pro	Gly	Thr	Ser	Glu	Ser	Ala	Thr	Pro	
545					550					555					560	
Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Ser	Pro	Ala	Gly	Ser	Pro	Thr	Ser	Thr	Glu	Glu	
				565					570					575		

ES 2 733 220 T3

Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala
580 585 590

Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
595 600 605

Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
610 615 620

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro
625 630 635 640

Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
645 650 655

Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
660 665 670

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr
675 680 685

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
690 695 700

Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
705 710 715 720

Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu
725 730 735

Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
740 745 750

Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
755 760 765

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu
770 775 780

Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
785 790 795 800

Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
805 810 815

Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Glu Pro
820 825 830

ES 2 733 220 T3

Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
835 840 845

Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
850 855 860

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Glu Pro
865 870 875 880

Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
885 890 895

Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
900 905 910

Gly Phe Pro Thr Ile Pro Leu Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Met Leu
915 920 925

Arg Ala His Arg Leu His Gln Leu Ala Phe Asp Thr Tyr Gln Glu Phe
930 935 940

Glu Glu Ala Tyr Ile Pro Lys Glu Gln Lys Tyr Ser Phe Leu Gln Asn
945 950 955 960

Pro Gln Thr Ser Leu Cys Phe Ser Glu Ser Ile Pro Thr Pro Ser Asn
965 970 975

Arg Glu Glu Thr Gln Gln Lys Ser Asn Leu Glu Leu Leu Arg Ile Ser
980 985 990

Leu Leu Leu Ile Gln Ser Trp Leu Glu Pro Val Gln Phe Leu Arg Ser
995 1000 1005

Val Phe Ala Asn Ser Leu Val Tyr Gly Ala Ser Asp Ser Asn Val
1010 1015 1020

Tyr Asp Leu Leu Lys Asp Leu Glu Glu Gly Ile Gln Thr Leu Met
1025 1030 1035

Gly Arg Leu Glu Asp Gly Ser Pro Arg Thr Gly Gln Ile Phe Lys
1040 1045 1050

Gln Thr Tyr Ser Lys Phe Asp Thr Asn Ser His Asn Asp Asp Ala
1055 1060 1065

Leu Leu Lys Asn Tyr Gly Leu Leu Tyr Cys Phe Arg Lys Asp Met
1070 1075 1080

ES 2 733 220 T3

Asp Lys Val Glu Thr Phe Leu Arg Ile Val Gln Cys Arg Ser Val
 1085 1090 1095

Glu Gly Ser Cys Gly Phe
 1100

5 <210> 8
 <211> 3318
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 8

atggctgaac	ctgctggctc	tccaacctcc	actgaggaag	gtaccccggg	tagcggctact	60
gcttcttctc	ctccaggtag	ctctacctcc	tctggtgcaa	ccggtctctc	aggtgctttc	120
ccgggcacca	gctctaccgg	ttctccaggt	agcccggtg	gctctctac	ctctactgag	180
gaaggtactt	ctgaaagcgc	tactctgag	tctggccag	gtacctctac	tgaaccgtcc	240
gaaggtagcg	ctccaggtag	cccagcaggc	tctccgactt	ccactgagga	aggtacttct	300
actgaacctt	ccgaaggcag	cgcaccaggt	acctctactg	aaccttctga	gggcagcgct	360
ccaggtactt	ctgaaagcgc	tacctcgaa	tctggcccag	gtagcgaacc	ggctacttct	420
ggttctgaaa	ccccaggtag	cgaaccggct	acctccggtt	ctgaaactcc	aggtagcccg	480
gcaggctctc	cgacctctac	tgaggaaggt	acttctgaaa	gcgcaacccc	ggagtccggc	540
ccaggtacct	ctaccgaacc	gtctgagggc	agcgcaccag	gtacttctac	cgaaccgtcc	600
gagggtagcg	caccaggtag	cccagcaggt	tctctacct	ccaccgagga	aggtacttct	660
accgaaccgt	ccgagggtag	cgcaccaggt	acctctactg	aaccttctga	gggcagcgct	720
ccaggtactt	ctgaaagcgc	tacctcgag	tccggtccag	gtacttctac	tgaaccgtcc	780
gaaggtagcg	caccaggtac	ttctgaaagc	gcaaccctgt	aatccggtcc	aggtagcgaa	840
ccggtactt	ctggctctga	gactccaggt	acttctaccg	aaccgtccga	aggtagcgca	900
ccaggtactt	ctactgaacc	gtctgaaggt	agcgcaccag	gtacttctga	aagcgcaacc	960
ccggaatccg	gccaggtac	ctctgaaagc	gcaaccocgg	agtccggccc	aggtagccct	1020
gctggctctc	caacctocac	cgaagaaggt	acctctgaaa	gogcaacccc	tgaatccggc	1080
ccaggtagcg	aaccggcaac	ctccggttct	gaaaccocag	gtacctctga	aagcgctact	1140
ccggagtctg	gccaggtac	ctctactgaa	ccgtctgagg	gtagcgctcc	aggtacttct	1200
actgaaccgt	ccgaaggtag	cgcaccaggt	acttctaccg	aaccgtccga	aggcagcgct	1260

15

ES 2 733 220 T3

ccaggtacct ctactgaacc ttccgagggc agcgctccag gtacctctac cgaaccttot 1320
 gaaggtagcg caccaggtac ttctaccgaa ccgtccgagg gtagcgcacc aggtagocca 1380
 gcaggttctc ctacctocac cgaggaaggt acttctaccg aaccgtccga gggtagcgca 1440
 ccaggtacct ctgaaagcgc aactcctgag tctggcccag gtagcgaacc tgctacctcc 1500
 ggctctgaga ctccaggtac ctctgaaagc gcaaccccg g aatctggtcc aggtagcgaa 1560
 cctgcaacct ctggctctga aaccccaggt acctctgaaa gcgctactcc tgaatctggc 1620
 ccaggtactt ctactgaacc gtccgagggc agcgcaccag gtacttctga aagcgctact 1680
 cctgagtccg gccaggtag cccggctggc tctccgactt ccaccgagga aggtagcccg 1740
 gctggctctc caacttotac tgaagaaggt agcccggcag gctctccgac ctctactgag 1800
 gaaggtactt ctgaaagcgc aaccccggag tccggcccag gtacctctac cgaacctct 1860
 gagggcagcg caccaggtac ctctgaaagc gcaactcctg agtctggccc aggtagcgaa 1920
 cctgctacct ccggtctga gactccaggt acctctgaaa gcgcaacccc ggaatctggt 1980
 ccaggtagcg aacctgcaac ctctggctct gaaaccccag gtacctctga aagcgctact 2040
 cctgaatctg gccaggtac ttctactgaa ccgtccgagg gcagcgcacc aggtagccot 2100
 gctggctctc caacctocac cgaagaaggt acctctgaaa gcgcaacccc tgaatccggc 2160
 ccaggtagcg aaccggcaac ctccggttct gaaaccccag gtacttctga aagcgctact 2220
 cctgagtccg gccaggtag cccggctggc tctccgactt ccaccgagga aggtagcccg 2280
 gctggctctc caacttotac tgaagaaggt acttctaccg aaccttccga gggcagcgca 2340
 ccaggtactt ctgaaagcgc taccctgag tccggcccag gtacttctga aagcgctact 2400
 cctgaatccg gtccaggtac ttctgaaagc gtaaccccg aatctggccc aggtagcgaa 2460
 ccggtactt ctggttctga aaccccaggt agcgaaccgg ctacctccgg ttctgaaact 2520
 ccaggtagcc cagcaggctc tccgacttcc actgaggaag gtacttctac tgaaccttcc 2580
 gaagcagcg caccaggtac ctctactgaa ccttctgagg gcagcgtcc aggtagcgaa 2640
 cctgcaacct ctggctctga aaccccaggt acctctgaaa gcgctactcc tgaatctggc 2700
 ccaggtactt ctactgaacc gtccgagggc agcgcaccag gttttccgac tattccgctg 2760
 tctcgtctgt ttgataatgc tatgctgcgt gcgcaccgct tgcaccagct ggcctttgat 2820
 acttaccagg aatttgaaga agcotacatt cctaaagagc agaagtactc tttcctgcaa 2880
 aaccacaga cttctctctg cttcagcgaa tctattccga cgccttcaa tcgcgaggaa 2940
 actcagcaaa agtccaatct ggaactactc cgcatttctc tgcttctgat tcagagctgg 3000
 ctagaaccag tgcaatttct gcgttccgctc ttcgccaata gcctagtta tggcgcaccc 3060
 gacagcaacy tatacgatct cctgaaagat ctcgaggaag gcattcagac cctgatgggt 3120
 cgtctcgagg atggctctcc gogtactggt cagatcttca agcagactta ctctaaattt 3180

ES 2 733 220 T3

gataactaaca gccacaatga cgatgcgctt ctaaaaaact atggctctgct gtattgtttt 3240
 cgtaaagata tggacaaagt tgaaaccttc ctgcgtattg ttcagtgtcg ttcogttgag 3300
 ggcagctgtg gtttctaa 3318

5 <210> 9
 <211> 1250
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"
 <400> 9

Ala Glu Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala
 20 25 30
 Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro
 35 40 45
 Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu
 50 55 60
 Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu
 65 70 75 80
 Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
 85 90 95
 Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr
 100 105 110
 Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 115 120 125
 Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
 130 135 140
 Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Pro Ala
 145 150 155 160
 Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 165 170 175

15

ES 2 733 220 T3

Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 180 185 190

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala
 195 200 205

Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu
 210 215 220

Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 225 230 235 240

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr
 245 250 255

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 260 265 270

Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
 275 280 285

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr
 290 295 300

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 305 310 315 320

Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
 325 330 335

Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu
 340 345 350

Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly
 355 360 365

Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
 370 375 380

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr
 385 390 395 400

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu
 405 410 415

Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 420 425 430

ES 2 733 220 T3

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr
 435 440 445

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
 450 455 460

Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 465 470 475 480

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro
 485 490 495

Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 500 505 510

Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
 515 520 525

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr
 530 535 540

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 545 550 555 560

Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
 565 570 575

Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala
 580 585 590

Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 595 600 605

Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 610 615 620

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro
 625 630 635 640

Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 645 650 655

Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
 660 665 670

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr
 675 680 685

ES 2 733 220 T3

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
 690 695 700
 Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
 705 710 715 720
 Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu
 725 730 735
 Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
 740 745 750
 Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
 755 760 765
 Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu
 770 775 780
 Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 785 790 795 800
 Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
 805 810 815
 Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Glu Pro
 820 825 830
 Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
 835 840 845
 Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 850 855 860
 Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Glu Pro
 865 870 875 880
 Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 885 890 895
 Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 900 905 910
 Gly Phe Pro Thr Ile Pro Leu Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Met Leu
 915 920 925
 Arg Ala His Arg Leu His Gln Leu Ala Phe Asp Thr Tyr Gln Glu Phe

ES 2 733 220 T3

930		935		940
Glu 945	Glu Ala Tyr Ile	Pro Lys Glu Gln Lys Tyr Ser Phe Leu Gln Asn 960		
		950		955
Pro 965	Gln Thr Ser Leu Cys Phe Ser Glu Ser Ile Pro Thr Pro Ser Asn 975			
		965		970
Arg 980	Glu Glu Thr Gln Gln Lys Ser Asn Leu Glu Leu Leu Arg Ile Ser 990			
		980		985
Leu 995	Leu Leu Ile Gln Ser Trp Leu Glu Pro Val Gln Phe Leu Arg Ser 1005			
		995		1000
Val 1010	Phe Ala Asn Ser Leu Val Tyr Gly Ala Ser Asp Ser Asn Val 1020			
		1015		1020
Tyr 1025	Asp Leu Leu Lys Asp Leu Glu Glu Gly Ile Gln Thr Leu Met 1035			
		1030		1035
Gly 1040	Arg Leu Glu Asp Gly Ser Pro Arg Thr Gly Gln Ile Phe Lys 1050			
		1045		1050
Gln 1055	Thr Tyr Ser Lys Phe Asp Thr Asn Ser His Asn Asp Asp Ala 1065			
		1060		1065
Leu 1070	Leu Lys Asn Tyr Gly Leu Leu Tyr Cys Phe Arg Lys Asp Met 1080			
		1075		1080
Asp 1085	Lys Val Glu Thr Phe Leu Arg Ile Val Gln Cys Arg Ser Val 1095			
		1090		1095
Glu 1100	Gly Ser Cys Gly Phe Gly Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro 1110			
		1105		1110
Glu 1115	Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala 1125			
		1120		1125
Pro 1130	Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr 1140			
		1135		1140
Ser 1145	Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu 1155			
		1150		1155
Pro 1160	Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu 1170			
		1165		1170

ES 2 733 220 T3

Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly
 1175 1180 1185

Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr
 1190 1195 1200

Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu
 1205 1210 1215

Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
 1220 1225 1230

Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala
 1235 1240 1245

Pro Gly
 1250

<210> 10
 <211> 3753
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 10

```

atggetgaac ctgctggctc tccaacctcc actgaggaag gtaccccggg tagcggtact      60
gcttottcct ctccaggtag ctctaccct tctggtgcaa cgggtctoc aggtgottct      120
ccgggcacca gctctaccgg ttctccaggt agcccggtg gctctcctac ctctactgag      180
gaaggtactt ctgaaagcgc tactoctgag tctggtccag gtacctctac tgaaccgtcc      240
gaaggtagcg ctccaggtag cccagcagge tctccgactt cactgagga aggtacttct      300
actgaacctt ccgaaggcag cgcaccaggt acctctactg aaccttctga gggcagcgct      360
ccaggtactt ctgaaagcgc taccocggaa tctggcccag gtagcgaacc ggctacttct      420
ggttctgaaa ccccaggtag cgaaccggct acctccggtt ctgaaactoc aggtagcccg      480
gcaggctctc cgacctctac tgaggaaggt acttctgaaa gcgcaaccoc ggagtccggc      540
ccaggtacct ctaccgaacc gtctgagggc agcgcaccag gtacttctac cgaaccgtcc      600
gagggtagcg caccaggtag cccagcaggt tctcctacct ccaccgagga aggtacttct      660
accgaaccgt ccgagggtag cgcaccaggt acctctactg aaccttctga gggcagcgct      720
ccaggtactt ctgaaagcgc taccocggag tcoggtccag gtacttctac tgaaccgtcc      780
gaaggtagcg caccaggtac ttctgaaagc gcaaccocctg aatccggtoc aggtagcgaa      840
    
```


ES 2 733 220 T3

ccggctactt ctggctctga gactccaggt acttctaccg aaccgtccga aggtagcgca 900
 ccaggtagctt ctactgaacc gtctgaaggt agcgcaccag gtacttotga aagcgcaacc 960
 ccggaatcog gccaggtac ctctgaaagc gcaaccccg agtcogggcc aggtagccct 1020
 gctggctctc caacctccac cgaagaaggt acctctgaaa gcgcaacccc tgaatccggc 1080
 ccaggtagcg aaccggcaac ctccggttct gaaacccag gtacctctga aagcgctact 1140
 ccggagtctg gccaggtac ctctactgaa ccgtctgagg gtagcgctcc aggtacttct 1200
 actgaaccgt cogaaggtag cgcaccaggt acttctaccg aaccgtccga aggcagcgct 1260
 ccaggtagctt ctactgaacc ttccgagggc agcgcctccag gtacctctac cgaaccttct 1320
 gaaggtagcg caccaggtac ttctaccgaa ccgtccgagg gtagcgcaacc aggtagccca 1380
 gcaggttctc ctacctccac cgaggaaggt acttctaccg aaccgtccga gggtagcgca 1440
 ccaggtagctt ctgaaagcgc aactcctgag tctggcccag gtagcgaacc tgctacctcc 1500
 ggctctgaga ctccaggtac ctctgaaagc gcaaccccg aatctggctc aggtagcgaa 1560
 cctgcaacct ctggctctga aacccaggt acctctgaaa gcgctaactc tgaatctggc 1620
 ccaggtagctt ctactgaacc gtccgagggc agcgcaccag gtacttotga aagcgctact 1680
 cctgagtcog gccaggtag cccggctggc tctccgactt ccaccgagga aggtagcccg 1740
 gctggctctc caacttctac tgaagaaggt agcccgagc gctctccgac ctctactgag 1800
 gaaggtactt ctgaaagcgc aaccccgag tccggcccag gtacctctac cgaaccgtct 1860
 gagggcagcg caccaggtac ctctgaaagc gcaactcctg agtctggccc aggtagcgaa 1920
 cctgtagctt ccggctctga gactccaggt acctctgaaa gcgcaacccc ggaatctggt 1980
 ccaggtagcg aacctgcaac ctctggctct gaaacccag gtacctctga aagcgctact 2040
 cctgaaatctg gccaggtac ttctactgaa ccgtccgagg gcagcgcaacc aggtagccct 2100
 gctggctctc caacctccac cgaagaaggt acctctgaaa gcgcaacccc tgaatccggc 2160
 ccaggtagcg aaccggcaac ctccggttct gaaacccag gtacttotga aagcgctact 2220
 cctgagtcog gccaggtag cccggctggc tctccgactt ccaccgagga aggtagcccg 2280
 gctggctctc caacttctac tgaagaaggt acttctaccg aaccttccga gggcagcgca 2340
 ccaggtagctt ctgaaagcgc taccctgag tccggcccag gtacttotga aagcgctact 2400
 cctgaaatcog gtccaggtac ttctgaaagc gtaaccccg aatctggccc aggtagcgaa 2460
 ccggctactt ctggttctga aacccaggt agcgaaccgg ctacctcogg ttctgaaact 2520
 ccaggtagcc cagcaggctc tccgacttc actgaggaag gtacttctac tgaaccttc 2580
 gaaggcagcg caccaggtac ctctactgaa ccttctgagg gcagcgctcc aggtagcgaa 2640
 cctgcaacct ctggctctga aacccaggt acctctgaaa gcgctaactc tgaatctggc 2700
 ccaggtagctt ctactgaacc gtccgagggc agcgcaccag gttttccgac tattccgctg 2760

tctcgtctgt ttgataatgc tatgctgogt gcgcacogtc tgcaccagct ggcctttgat 2820
 acttaccagg aatttgaaga agcotacatt cctaaagagc agaagtactc tttcctgcaa 2880
 aaccacacaga cttctctctg cttcagcgaa tctattccga cgccttccaa tcgcgaggaa 2940
 actcagcaaa agtccaatct ggaactactc cgcatttctc tgcttctgat tcagagctgg 3000
 ctagaaccag tgcaatttct gcgttcogtc ttcgccaata gcctagtta tggcgcaccc 3060
 gacagcaacg tatacgatct cctgaaagat ctcgaggaag gcattcagac cctgatgggt 3120
 cgtctcgagg atggctctcc gogtaotggc cagatcttca agcagactta ctctaaatct 3180
 gatactaaca gccacaatga cgatgcogct ctaaaaaact atggctctgct gtattgtttt 3240
 cgtaaagata tggacaaagt tgaaacctc ctgcgtattg ttcagtgtcg ttccggtgag 3300
 ggcagctgtg gtttctaagg tggtagcgaa ccggcaactt ccggctctga aaccccaggt 3360
 acttctgaaa gcgctactcc tgagtctggc ccaggtagcg aacctgctac ctctggctct 3420
 gaaaccccag gtagcccggc aggctctccg acttccaccg aggaaggtac ctctactgaa 3480
 ccttctgagg gtagcgctcc aggtagcgaa ccggcaacct ctggctctga aaccccaggt 3540
 agcgaacctg ctacctcgg ctctgaaact ccaggtagcg aaccggctac ttccggttct 3600
 gaaactccag gtacctctac cgaaccttcc gaaggcagcg caccaggtac ttctgaaagc 3660
 gcaaccccctg aatccggctc aggtagcgaa ccggctactt ctggctctga gactccaggt 3720
 acttctaccg aaccgtccga aggtagcgca cca 3753

5 <210> 11
 <211> 1394
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 11

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

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

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

Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu
 50 55 60

15

ES 2 733 220 T3

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

Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
85 90 95

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr
100 105 110

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
115 120 125

Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
130 135 140

Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Pro Ala
145 150 155 160

Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
165 170 175

Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
180 185 190

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala
195 200 205

Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu
210 215 220

Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
225 230 235 240

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr
245 250 255

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
260 265 270

Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
275 280 285

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr
290 295 300

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
305 310 315 320

ES 2 733 220 T3

Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
 325 330 335
 Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu
 340 345 350
 Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly
 355 360 365
 Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
 370 375 380
 Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr
 385 390 395 400
 Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu
 405 410 415
 Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 420 425 430
 Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr
 435 440 445
 Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
 450 455 460
 Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 465 470 475 480
 Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro
 485 490 495
 Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 500 505 510
 Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
 515 520 525
 Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr
 530 535 540
 Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 545 550 555 560
 Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
 565 570 575

ES 2 733 220 T3

Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala
580 585 590

Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
595 600 605

Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
610 615 620

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro
625 630 635 640

Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
645 650 655

Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
660 665 670

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr
675 680 685

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
690 695 700

Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
705 710 715 720

Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu
725 730 735

Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
740 745 750

Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
755 760 765

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu
770 775 780

Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
785 790 795 800

Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
805 810 815

Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Glu Pro

ES 2 733 220 T3

			820						825							830
Ala	Thr	Ser	Gly	Ser	Glu	Thr	Pro	Gly	Ser	Pro	Ala	Gly	Ser	Pro	Thr	
		835					840					845				
Ser	Thr	Glu	Glu	Gly	Thr	Ser	Thr	Glu	Pro	Ser	Glu	Gly	Ser	Ala	Pro	
	850					855					860					
Gly	Thr	Ser	Thr	Glu	Pro	Ser	Glu	Gly	Ser	Ala	Pro	Gly	Ser	Glu	Pro	
865					870					875					880	
Ala	Thr	Ser	Gly	Ser	Glu	Thr	Pro	Gly	Thr	Ser	Glu	Ser	Ala	Thr	Pro	
				885					890					895		
Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr	Glu	Pro	Ser	Glu	Gly	Ser	Ala	Pro	
			900					905					910			
Gly	Phe	Pro	Thr	Ile	Pro	Leu	Ser	Arg	Leu	Phe	Asp	Asn	Ala	Met	Leu	
		915					920					925				
Arg	Ala	His	Arg	Leu	His	Gln	Leu	Ala	Phe	Asp	Thr	Tyr	Gln	Glu	Phe	
	930					935					940					
Glu	Glu	Ala	Tyr	Ile	Pro	Lys	Glu	Gln	Lys	Tyr	Ser	Phe	Leu	Gln	Asn	
945					950					955					960	
Pro	Gln	Thr	Ser	Leu	Cys	Phe	Ser	Glu	Ser	Ile	Pro	Thr	Pro	Ser	Asn	
				965					970						975	
Arg	Glu	Glu	Thr	Gln	Gln	Lys	Ser	Asn	Leu	Glu	Leu	Leu	Arg	Ile	Ser	
			980					985					990			
Leu	Leu	Leu	Ile	Gln	Ser	Trp	Leu	Glu	Pro	Val	Gln	Phe	Leu	Arg	Ser	
		995					1000					1005				
Val	Phe	Ala	Asn	Ser	Leu	Val	Tyr	Gly	Ala	Ser	Asp	Ser	Asn	Val		
	1010					1015					1020					
Tyr	Asp	Leu	Leu	Lys	Asp	Leu	Glu	Glu	Gly	Ile	Gln	Thr	Leu	Met		
	1025					1030					1035					
Gly	Arg	Leu	Glu	Asp	Gly	Ser	Pro	Arg	Thr	Gly	Gln	Ile	Phe	Lys		
	1040					1045					1050					
Gln	Thr	Tyr	Ser	Lys	Phe	Asp	Thr	Asn	Ser	His	Asn	Asp	Asp	Ala		
	1055					1060					1065					

ES 2 733 220 T3

Leu Leu Lys Asn Tyr Gly Leu Leu Tyr Cys Phe Arg Lys Asp Met
 1070 1075 1080

Asp Lys Val Glu Thr Phe Leu Arg Ile Val Gln Cys Arg Ser Val
 1085 1090 1095

Glu Gly Ser Cys Gly Phe Gly Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 1100 1105 1110

Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr
 1115 1120 1125

Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser
 1130 1135 1140

Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser
 1145 1150 1155

Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu
 1160 1165 1170

Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu
 1175 1180 1185

Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser
 1190 1195 1200

Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser
 1205 1210 1215

Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
 1220 1225 1230

Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu
 1235 1240 1245

Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr
 1250 1255 1260

Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser
 1265 1270 1275

Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 1280 1285 1290

Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr
 1295 1300 1305

Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser
1310 1315 1320

Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu
1325 1330 1335

Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu
1340 1345 1350

Gly Ser Ala Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr
1355 1360 1365

Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr
1370 1375 1380

Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly
1385 1390

<210> 12
<211> 4185
5 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
10 <221> Fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 12

```

atggetgaac ctgctggctc tccaacctcc actgaggaag gtaccccggt tagcgggtact      60
gettettcct ctccaggtag ctctaccctc tctggtgcaa ccggetctcc aggtgcttct      120
ccgggcacca gctctaccgg ttctccaggt agcccggtg gctctctac ctctactgag      180
gaaggtactt ctgaaagcgc tactcctgag tctggtcag gtacctctac tgaaccgtcc      240
gaaggtagcg ctccaggtag cccagcaggc tctccgactt cactgagga aggtacttct      300
actgaacctt ccgaaggcag cgcaccaggt acctctactg aaccttctga gggcagcgct      360
ccaggtactt ctgaaagcgc taccocggaa tctggcccag gtagcgaacc ggctacttct      420
ggttctgaaa ccccaggtag cgaaccggct acctccggtt ctgaaactcc aggtagcccg      480
gcaggtcttc cgacctctac tgaggaaggt acttctgaaa gcgcaacccc ggagtccggc      540
ccaggtacct ctaccgaacc gtctgagggc agcgcaccag gtacttctac cgaaccgtcc      600
gagggtagcg caccaggtag cccagcaggt tctcctacct ccaccgagga aggtacttct      660
accgaaccgt ccgagggtag cgcaccaggt acctctactg aaccttctga gggcagcgct      720
ccaggtactt ctgaaagcgc taccocggag tccggtcag gtacttctac tgaaccgtcc      780
gaaggtagcg caccaggtac ttctgaaagc gcaaccctg aatccggtcc aggtagcga      840
    
```

15

ES 2 733 220 T3

ccggctactt ctggctctga gactccaggt acttctaccg aaccgtccga aggtagcgca 900
 ccaggctactt ctactgaacc gtctgaaggt agcgcaaccag gtacttctga aagcgcaacc 960
 ccggaatccg gccaggtac ctctgaaagc gcaaccccg agtccggccc aggtagccct 1020
 gctggctctc caacctccac ogaagaaggt acctctgaaa gcgcaacccc tgaatccggc 1080
 ccaggtagcg aaccggcaac ctccggttct gaaaccccag gtacctctga aagcgctact 1140
 ccggagtctg gccaggtac ctctactgaa ccgtctgagg gtagcgctcc aggtacttct 1200
 actgaaccgt ccgaaggtag cgcaccaggt acttctaccg aaccgtccga aggcagcgct 1260
 ccaggctactt ctactgaacc ttccgagggc agcgctccag gtacctctac cgaaccttct 1320
 gaaggtagcg caccaggtac ttctaccgaa ccgtccgagg gtagcgcacc aggtagccca 1380
 gcaggttctc ctacctccac cgaggaaggt acttctaccg aaccgtccga gggtagcgca 1440
 ccaggctactt ctgaaagcgc aactcctgag tctggcccag gtagcgaacc tgctacctcc 1500
 ggctctgaga ctccaggtac ctctgaaagc gcaaccccg aatctggctc aggtagcgaa 1560
 cctgcaacct ctggctctga aaccccaggt acctctgaaa gogctactcc tgaatctggc 1620
 ccaggctactt ctactgaacc gtccgagggc agcgcaaccag gtacttctga aagcgctact 1680
 cctgagtccg gccaggtag cccggctggc tctccgactt ccaccgagga aggtagcccg 1740
 gctggctctc caacttctac tgaagaaggt agcccggcag gctctccgac ctctactgag 1800
 gaaggtactt ctgaaagcgc aaccccggag tccggcccag gtacctctac cgaaccgtct 1860
 gagggcagcg caccaggtac ctctgaaagc gcaactcctg agtctggccc aggtagcgaa 1920
 cctgctactt ccggctctga gactccaggt acctctgaaa gcgcaacccc ggaatctggc 1980
 ccaggtagcg aacctgcaac ctctggctct gaaaccccag gtacctctga aagcgctact 2040
 cctgaatctg gccaggtac ttctactgaa ccgtccgagg gcagcgcacc aggtagccct 2100
 gctggctctc caacctccac ogaagaaggt acctctgaaa gcgcaacccc tgaatccggc 2160
 ccaggtagcg aaccggcaac ctccggttct gaaaccccag gtacttctga aagcgctact 2220
 cctgagtccg gccaggtag cccggctggc tctccgactt ccaccgagga aggtagcccg 2280
 gctggctctc caacttctac tgaagaaggt acttctaccg aaccttccga gggcagcgca 2340
 ccaggctactt ctgaaagcgc taccctgag tcggcccag gtacttctga aagcgctact 2400
 cctgaatccg gtccaggtac ttctgaaagc gctaccccg aatctggccc aggtagcgaa 2460
 ccggctactt ctggtctga aaccccaggt agcgaaccgg ctacctccgg ttctgaaact 2520
 ccaggtagcc cagcaggtc tcgacttcc actgaggaag gtacttctac tgaaccttcc 2580
 gaaggcagcg caccaggtac ctctactgaa cctctgagg gcagcgctcc aggtagcgaa 2640
 cctgcaacct ctggctctga aaccccaggt acctctgaaa gogctactcc tgaatctggc 2700

ES 2 733 220 T3

ccaggtactt ctactgaacc gtccgagggc agcgcaccag gttttccgac tattccgctg 2760
tctcgtctgt ttgataatgc tatgctgogt gcgcaccogtc tgcaccagct ggcttttgat 2820
acttaccagg aatttgaaga agcctacatt cctaaagagc agaagtactc tttcctgcaa 2880
aaccacacaga cttctctctg cttcagcgaa tctattccga cgccttccaa tcgcgaggaa 2940
actcagcaaa agtccaatct ggaactactc cgcatttctc tgcttctgat tcagagctgg 3000
ctagaaccag tgcaatttct gcgttcogtc ttcgccaata gcctagttta tggcgcaccc 3060
gacagcaacg tatacgatct cctgaaagat ctcgaggaag gcattcagac cctgatgggt 3120
cgtctcgagg atggctctcc gcgtactggt cagatcttca agcagactta ctctaaattt 3180
gatactaaca gccacaatga cgatgogott ctaaaaaact atggtotgct gtattgtttt 3240
cgtaaagata tggacaaagt tgaaaccttc ctgcgtattg ttcagtgtcg ttcogttgag 3300
ggcagctgtg gtttctaagg tggtaacctc gaaagcgcaa ctctgagtc tggcccaggt 3360
agcgaacctg ctacctcgg ctctgagact ccaggtacct ctgaaagcgc aaccccggaa 3420
tctggtccag gtagcgaacc tgcaacctct ggctctgaaa ccccaggtac ctctgaaagc 3480
gctactcctg aatctggccc aggtacttct actgaacctg ccgagggcag cgcaccaggt 3540
agcctgctg gctctccaac ctccaccgaa gaaggtacct ctgaaagcgc aaccctgaa 3600
tccggcccag gtagcgaacc ggcaacctcc ggttctgaaa ccccaggtac ttctgaaagc 3660
gctactcctg agtccggccc aggtagcccg gctggctctc cgacttccac cgaggaaggt 3720
agcccggctg gctctccaac ttctactgaa gaaggtactt ctaccgaacc ttccgagggc 3780
agcgcaccag gtacttctga aagcgtacc cctgagtcog gccaggtac ttctgaaagc 3840
gctactcctg aatccggctc aggtacttct gaaagcgtc ccccggaatc tggcccaggt 3900
agcgaaccgg ctacttctgg ttctgaaacc ccaggtagcg aacoggctac ctccggttct 3960
gaaactccag gtagcccagc aggtctctcc acttccactg aggaaggtac ttctactgaa 4020
ccttccgaag gcagcgcacc aggtacctct actgaacctt ctgagggcag cgtccaggt 4080
agcgaacctg caacctctgg ctctgaaacc ccaggtacct ctgaaagcgc tactcctgaa 4140
tctggcccag gtacttctac tgaacctctc gagggcagcg cacca 4185

<210> 13
<211> 1067
5 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
10 <221> Fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 13

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Glu Pro

15

ES 2 733 220 T3

1				5						10					15
Ala	Thr	Ser	Gly	Ser	Glu	Thr	Pro	Gly	Ser	Pro	Ala	Gly	Ser	Pro	Thr
			20					25					30		
Ser	Thr	Glu	Glu	Gly	Ser	Thr	Ser	Ser	Thr	Ala	Glu	Ser	Pro	Gly	Pro
		35					40					45			
Gly	Thr	Ser	Thr	Pro	Glu	Ser	Gly	Ser	Ala	Ser	Pro	Gly	Ser	Thr	Ser
	50					55					60				
Glu	Ser	Pro	Ser	Gly	Thr	Ala	Pro	Gly	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Pro	Ser
65					70					75					80
Gly	Thr	Ala	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr	Pro	Glu	Ser	Gly	Ser	Ala	Ser	Pro
				85					90					95	
Gly	Thr	Ser	Thr	Pro	Glu	Ser	Gly	Ser	Ala	Ser	Pro	Gly	Ser	Glu	Pro
			100				105						110		
Ala	Thr	Ser	Gly	Ser	Glu	Thr	Pro	Gly	Thr	Ser	Glu	Ser	Ala	Thr	Pro
		115					120						125		
Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Ser	Pro	Ala	Gly	Ser	Pro	Thr	Ser	Thr	Glu	Glu
	130					135					140				
Gly	Thr	Ser	Thr	Glu	Pro	Ser	Glu	Gly	Ser	Ala	Pro	Gly	Thr	Ser	Glu
145					150					155					160
Ser	Ala	Thr	Pro	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr	Glu	Pro	Ser	Glu
				165					170					175	
Gly	Ser	Ala	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr	Glu	Pro	Ser	Glu	Gly	Ser	Ala	Pro
			180					185					190		
Gly	Ser	Pro	Ala	Gly	Ser	Pro	Thr	Ser	Thr	Glu	Glu	Gly	Thr	Ser	Thr
		195					200						205		
Glu	Pro	Ser	Glu	Gly	Ser	Ala	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr	Glu	Pro	Ser	Glu
	210					215						220			
Gly	Ser	Ala	Pro	Gly	Thr	Ser	Glu	Ser	Ala	Thr	Pro	Glu	Ser	Gly	Pro
225					230					235					240
Gly	Thr	Ser	Glu	Ser	Ala	Thr	Pro	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr
				245					250						255

ES 2 733 220 T3

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu
 260 265 270

Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
 275 280 285

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Glu Pro
 290 295 300

Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
 305 310 315 320

Ser Thr Glu Glu Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro
 325 330 335

Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ser Ser Thr
 340 345 350

Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu
 355 360 365

Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 370 375 380

Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Pro Ala
 385 390 395 400

Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
 405 410 415

Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 420 425 430

Gly Ala Ser Ala Ser Gly Ala Pro Ser Thr Gly Gly Thr Ser Glu Ser
 435 440 445

Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser
 450 455 460

Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly
 465 470 475 480

Ser Thr Ser Ser Thr Ala Glu Ser Pro Gly Pro Gly Ser Thr Ser Glu
 485 490 495

Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly Thr Ser Pro Ser Gly Glu Ser Ser
 500 505 510

Thr Ala Pro Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly
 515 520 525

Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Pro Ser
 530 535 540

Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser
 545 550 555 560

Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly
 565 570 575

Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Thr Ser Ser
 580 585 590

Thr Ala Glu Ser Pro Gly Pro Gly Ser Thr Ser Ser Thr Ala Glu Ser
 595 600 605

Pro Gly Pro Gly Thr Ser Pro Ser Gly Glu Ser Ser Thr Ala Pro Gly
 610 615 620

Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Glu Pro Ala
 625 630 635 640

Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly
 645 650 655

Ser Ala Pro Gly Ser Thr Ser Ser Thr Ala Glu Ser Pro Gly Pro Gly
 660 665 670

Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly Ser Ala Ser Pro Gly Ser Thr Ser Glu
 675 680 685

Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly
 690 695 700

Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly
 705 710 715 720

Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Ser Thr Pro
 725 730 735

Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr Gly
 740 745 750

Thr Gly Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly
 755 760 765

ES 2 733 220 T3

Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser
 770 775 780
 Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser
 785 790 795 800
 Thr Glu Glu Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly
 805 810 815
 Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Ala Ser Pro Gly
 820 825 830
 Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu
 835 840 845
 Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly
 850 855 860
 Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Phe Pro Thr Ile
 865 870 875 880
 Pro Leu Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Met Leu Arg Ala His Arg Leu
 885 890 895
 His Gln Leu Ala Phe Asp Thr Tyr Gln Glu Phe Glu Glu Ala Tyr Ile
 900 905 910
 Pro Lys Glu Gln Lys Tyr Ser Phe Leu Gln Asn Pro Gln Thr Ser Leu
 915 920 925
 Cys Phe Ser Glu Ser Ile Pro Thr Pro Ser Asn Arg Glu Glu Thr Gln
 930 935 940
 Gln Lys Ser Asn Leu Glu Leu Leu Arg Ile Ser Leu Leu Leu Ile Gln
 945 950 955 960
 Ser Trp Leu Glu Pro Val Gln Phe Leu Arg Ser Val Phe Ala Asn Ser
 965 970 975
 Leu Val Tyr Gly Ala Ser Asp Ser Asn Val Tyr Asp Leu Leu Lys Asp
 980 985 990
 Leu Glu Glu Gly Ile Gln Thr Leu Met Gly Arg Leu Glu Asp Gly Ser
 995 1000 1005
 Pro Arg Thr Gly Gln Ile Phe Lys Gln Thr Tyr Ser Lys Phe Asp

ES 2 733 220 T3

1010		1015		1020
Thr Asn Ser His Asn Asp Asp Ala Leu Leu Lys Asn Tyr Gly Leu				
1025		1030		1035
Leu Tyr Cys Phe Arg Lys Asp Met Asp Lys Val Glu Thr Phe Leu				
1040		1045		1050
Arg Ile Val Gln Cys Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe				
1055		1060		1065

5 <210> 14
 <211> 3204
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 14

```

ggtacttcta ctgaaccgtc tgaaggcagc gcaccaggta gcgaaccggc tacttccggt      60
tctgaaaccc caggtagccc agcaggttct ccaacttota ctgaagaagg ttctaccagc      120
tctacgcagc aatctcctgg tccaggtagc tctactccgg aaagcggctc tgcattctcca      180
ggttctacta gcgaatctcc ttctggcact gcaccagggt ctactagcga atccccgtct      240
ggtactgctc caggtacttc tactcctgaa agcggttccg cttctccagg tacctctact      300
ccggaagcgc gttctgcata tccaggtagc gaaccggcaa cctccggctc tgaaacccca      360
ggtacctctg aaagcgcctac tcctgaatcc ggcccaggta gccccggcagg ttctccgact      420
tccactgagg aaggtacctc tactgaacct tctgagggca gcgctccagg tactttctgaa      480
agcgcctacc cggagtcagg tccaggtagc tctactgaac cgtccgaagg tagcgcacca      540
ggtacttcta ccgaaccgtc cgagggtagc gcaccaggta gccccaggagg ttctcctacc      600
tccaccgagg aaggtacttc taccgaaccg tccgagggta ggcaccagg tactttctacc      660
gaaccttccg agggcagcgc accaggtagc tctgaaagcg ctaccocctga gtcgggccca      720
ggtacttctg aaagcgcctac tcctgaatcc ggtccaggta cctctactga accttccgaa      780
ggcagcgcctc caggtacctc taccgaaccg tccgagggca ggcaccagg tactttctgaa      840
agcgcgaacc ctgaatccgg tccaggtagc tctactgaac cttccgaagg tagcgcctcca      900
ggtagcgaac ctgctacttc tggttctgaa accccaggta gccccggctgg ctctccgacc      960
tccaccgagg aaggtagctc taccocgtct ggtgctactg gttctccagg tactccgggc     1020
agcggtagctg cttcttctcc tccaggtagc tctaccocct ctggtgctac tggctctcca     1080
ggtacctcta ccgaaccgtc cgagggtagc gcaccaggta cctctactga accgtctgag     1140
  
```

ES 2 733 220 T3

ggtagcgctc caggtagcga accggcaacc tcoggttctg aaactocagg tagccctgct 1200
 ggctctccga cttctactga ggaaggtagc ccggotggtt ctccgacttc tactgaggaa 1260
 ggtacttota ccgaacottc cgaaggtagc gctccaggtg caagcgcaag cggcgcgcca 1320
 agcacgggag gtacttctga aagcgtact cctgagtccg gccaggtag cccggctggc 1380
 tctccgactt ccaccgagga aggtagcccg gctggctctc caacttctac tgaagaaggt 1440
 tctaccagct ctaccgctga atctcctggc ccaggttcta ctagcgaatc tccgtctggc 1500
 accgcaccag gtacttcccc tagcggtgaa tcttctactg caccaggtac ccctggcagc 1560
 ggtaccgott cttcctctcc aggtagctct acccogtctg gtgctactgg ctctccaggt 1620
 tctagcccgt ctgcatctac cggtagccgc ccaggtagcg aaccggcaac ctccggctct 1680
 gaaactocag gtacttctga aagcgtact ccggaatccg gccaggtag cgaaccggct 1740
 acttccggct ctgaaacccc aggttccacc agctctactg cagaatctcc gggcccaggt 1800
 tctactagct ctactgcaga atctccgggt ccaggtactt ctctagcgg cgaatcttct 1860
 accgctccag gtagcgaacc ggcaacctct ggctotgaaa ctccaggtag cgaacctgca 1920
 acctccggct ctgaaacccc aggtacttct actgaacctt ctgagggcag cgcaccaggt 1980
 tctaccagct ctaccgcaga atctcctggt ccaggtacct ctactccgga aagcggctct 2040
 gcatctccag gttctactag cgaatctcct tctggcactg caccaggtac ttctaccgaa 2100
 ccgtccgaag gcagcgtcc aggtacctct actgaacctt ccgagggcag cgctccaggt 2160
 acctctaccg aaccttctga aggtagcgca ccaggtagct ctactccgtc tgggtgcaacc 2220
 ggctccccag gttctagccc gtctgcttcc actggctactg gccaggtgc tccccgggc 2280
 accagctcta ctggttctcc aggtagcgaa cctgctacct ccggttctga aaccccaggt 2340
 acctctgaaa gcgcaactcc ggagtctggt ccaggtagcc ctgcaggttc tcctacctcc 2400
 actgaggaag gtagctctac tccgtctggt gcaaccggct cccaggttc tagccogtct 2460
 gttccactg gtactggccc aggtgcttcc ccgggcacca getctactgg ttctccaggt 2520
 acctctgaaa gcgctactcc ggagtctggc ccaggtacct ctactgaacc gtctgaggg 2580
 agcgtccag gtacttctac tgaaccgtcc gaaggtagcg caccaggtt tccgactatt 2640
 ccgctgtctc gtctgtttga taatgctatg ctgcgtgcgc accgtctgca ccagctggcc 2700
 tttgatactt accaggaatt tgaagaagcc tacattccta aagagcagaa gtactctttc 2760
 ctgcaaaacc cacagacttc tctctgcttc agcgaatcta ttccgacgcc ttccaatcgc 2820
 gaggaaactc agcaaaagtc caatctggaa ctactccgca tttctctgct tctgattcag 2880
 agctggctag aaccagtgc atttctgcgt tccgtcttcg ccaatagcct agtttatggc 2940
 gcatccgaca gcaacgtata cgatctcctg aaagatctcg aggaaggcat tcagaccctg 3000

ES 2 733 220 T3

atggggtcgtc tcgaggatgg ctctccgogt actgggcaga tottcaagca gacttactct 3060
 aaatttgata ctaacagcca caatgacgat gcgcttctaa aaaactatgg tctgctgtat 3120
 tgttttcgta aagatatgga caaagttgaa accttcctgc gtattgttca gtgtcgttcc 3180
 gttgagggca gctgtggttt ctaa 3204

5 <210> 15
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"

<400> 15

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

15 <210> 16
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"

25 <400> 16

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

30 <210> 17
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"

<400> 17

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

40 <210> 18
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"

50 <400> 18

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

ES 2 733 220 T3

<210> 19
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"
 10 <400> 19

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

 <210> 20
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"
 20 <400> 20

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

 <210> 21
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"
 30 <400> 21

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

 <210> 22
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"
 40 <400> 22

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

 <210> 23
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 50
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"
 55 <400> 23

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

 <210> 23
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>

ES 2 733 220 T3

<221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"

<400> 23

5

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

<210> 24
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"

15

<400> 24

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

20

<210> 25
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"

30

<400> 25

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

35

<210> 26
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"

<400> 26

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

45

<210> 27
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50

<220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"

55

<400> 27

ES 2 733 220 T3

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

5 <210> 28
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"

<400> 28

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

15 <210> 29
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"

25 <400> 29

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

30 <210> 30
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"

<400> 30

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

40 <210> 31
 <211> 48
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"

50 <400> 31

ES 2 733 220 T3

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

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

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

<210> 32
 <211> 48
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 32

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

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

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

<210> 33
 <211> 144
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 33

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

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

Ser Glu Thr Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu

ES 2 733 220 T3

	35		40		45														
	Gly	Thr	Ser	Thr	Glu	Pro	Ser	Glu	Gly	Ser	Ala	Pro	Gly	Ser	Glu	Pro			
	50						55					60							
	Ala	Thr	Ser	Gly	Ser	Glu	Thr	Pro	Gly	Ser	Glu	Pro	Ala	Thr	Ser	Gly			
	65				70						75					80			
	Ser	Glu	Thr	Pro	Gly	Ser	Glu	Pro	Ala	Thr	Ser	Gly	Ser	Glu	Thr	Pro			
					85					90					95				
	Gly	Thr	Ser	Thr	Glu	Pro	Ser	Glu	Gly	Ser	Ala	Pro	Gly	Thr	Ser	Glu			
				100					105					110					
	Ser	Ala	Thr	Pro	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Ser	Glu	Pro	Ala	Thr	Ser	Gly			
			115					120					125						
	Ser	Glu	Thr	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr	Glu	Pro	Ser	Glu	Gly	Ser	Ala	Pro			
	130						135					140							

<210> 34
 <211> 144
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"

10

<400> 34

ES 2 733 220 T3

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

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

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

Gly Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly Ser Thr Ser
 50 55 60

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

Ser Thr Ala Pro Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly Ser Ala Ser Pro
 85 90 95

Gly Ser Thr Ser Ser Thr Ala Glu Ser Pro Gly Pro Gly Thr Ser Pro
 100 105 110

Ser Gly Glu Ser Ser Thr Ala Pro Gly Thr Ser Pro Ser Gly Glu Ser
 115 120 125

Ser Thr Ala Pro Gly Thr Ser Pro Ser Gly Glu Ser Ser Thr Ala Pro
 130 135 140

- 5 <210> 35
 <211> 288
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"
- 15 <400> 35

ES 2 733 220 T3

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro
 1 5 10 15
 Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 20 25 30
 Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
 35 40 45
 Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr
 50 55 60
 Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
 65 70 75 80
 Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
 85 90 95
 Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu
 100 105 110
 Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
 115 120 125
 Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
 130 135 140
 Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu
 145 150 155 160
 Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro

ES 2 733 220 T3

Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Xaa Pro
50 55 60

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

Thr Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro
85 90 95

Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser
115 120 125

Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro
130 135 140

Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ser Ser Thr
145 150 155 160

Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser
165 170 175

Thr Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro
180 185 190

Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Xaa Pro
195 200 205

Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr
210 215 220

Gly Thr Gly Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro
225 230 235 240

Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro
245 250 255

Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser
260 265 270

Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro
275 280 285

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

ES 2 733 220 T3

290 295 300

Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser
 305 310 315 320

Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro
 325 330 335

Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Thr Pro Gly
 340 345 350

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

Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro
 370 375 380

Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Thr
 385 390 395 400

Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala
 405 410 415

Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro
 420 425 430

Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ser Ser Thr
 435 440 445

Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala
 450 455 460

Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro
 465 470 475 480

Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Ala Ser Pro
 485 490 495

Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro
 500

<210> 37
 <211> 540
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"

10

<400> 37

ES 2 733 220 T3

Gly Ser Thr Ser Ser Thr Ala Glu Ser Pro Gly Pro Gly Ser Thr Ser
 1 5 10 15
 Ser Thr Ala Glu Ser Pro Gly Pro Gly Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser
 20 25 30
 Gly Thr Ala Pro Gly Ser Thr Ser Ser Thr Ala Glu Ser Pro Gly Pro
 35 40 45
 Gly Ser Thr Ser Ser Thr Ala Glu Ser Pro Gly Pro Gly Thr Ser Thr
 50 55 60
 Pro Glu Ser Gly Ser Ala Ser Pro Gly Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser
 65 70 75 80
 Gly Thr Ala Pro Gly Thr Ser Pro Ser Gly Glu Ser Ser Thr Ala Pro
 85 90 95
 Gly Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly Ser Thr Ser
 100 105 110
 Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly Thr Ser Pro Ser Gly Glu Ser
 115 120 125
 Ser Thr Ala Pro Gly Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro
 130 135 140
 Gly Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly Thr Ser Pro
 145 150 155 160
 Ser Gly Glu Ser Ser Thr Ala Pro Gly Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser
 165 170 175
 Gly Thr Ala Pro Gly Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro
 180 185 190
 Gly Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly Thr Ser Thr
 195 200 205
 Pro Glu Ser Gly Ser Ala Ser Pro Gly Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser
 210 215 220
 Gly Thr Ala Pro Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly Ser Ala Ser Pro
 225 230 235 240

ES 2 733 220 T3

Gly Ser Thr Ser Ser Thr Ala Glu Ser Pro Gly Pro Gly Ser Thr Ser
 245 250 255

Ser Thr Ala Glu Ser Pro Gly Pro Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly
 260 265 270

Ser Ala Ser Pro Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly Ser Ala Ser Pro
 275 280 285

Gly Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly Thr Ser Thr
 290 295 300

Pro Glu Ser Gly Ser Ala Ser Pro Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly
 305 310 315 320

Ser Ala Ser Pro Gly Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro
 325 330 335

Gly Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly Ser Thr Ser
 340 345 350

Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly Ser Thr Ser Ser Thr Ala Glu
 355 360 365

Ser Pro Gly Pro Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly Ser Ala Ser Pro
 370 375 380

Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly Ser Ala Ser Pro Gly Ser Thr Ser
 385 390 395 400

Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser
 405 410 415

Gly Thr Ala Pro Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly Ser Ala Ser Pro
 420 425 430

Gly Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly Ser Thr Ser
 435 440 445

Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly
 450 455 460

Ser Ala Ser Pro Gly Thr Ser Pro Ser Gly Glu Ser Ser Thr Ala Pro
 465 470 475 480

Gly Ser Thr Ser Ser Thr Ala Glu Ser Pro Gly Pro Gly Thr Ser Pro
 485 490 495

ES 2 733 220 T3

Ser Gly Glu Ser Ser Thr Ala Pro Gly Ser Thr Ser Ser Thr Ala Glu
500 505 510

Ser Pro Gly Pro Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly Ser Ala Ser Pro
515 520 525

Gly Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro
530 535 540

<210> 38
<211> 576
5 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
10 <221> Fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 38

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

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

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

Gly Ser Ser Glu Ser Gly Ser Ser Glu Gly Gly Pro Gly Ser Ser Glu
50 55 60

Ser Gly Ser Ser Glu Gly Gly Pro Gly Ser Ser Glu Ser Gly Ser Ser
65 70 75 80

Glu Gly Gly Pro Gly Glu Ser Pro Gly Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ser
85 90 95

Gly Ser Glu Gly Ser Ser Gly Pro Gly Glu Ser Ser Gly Ser Ser Glu
100 105 110

Ser Gly Ser Ser Glu Gly Gly Pro Gly Ser Ser Glu Ser Gly Ser Ser
115 120 125

Glu Gly Gly Pro Gly Ser Ser Glu Ser Gly Ser Ser Glu Gly Gly Pro
130 135 140

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

ES 2 733 220 T3

Gly Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ser Gly Glu Ser Pro Gly Gly Ser Ser
 165 170 175

Gly Ser Glu Ser Gly Ser Gly Gly Glu Pro Ser Glu Ser Gly Ser Ser
 180 185 190

Gly Ser Ser Glu Ser Gly Ser Ser Glu Gly Gly Pro Gly Ser Gly Gly
 195 200 205

Glu Pro Ser Glu Ser Gly Ser Ser Gly Ser Gly Gly Glu Pro Ser Glu
 210 215 220

Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Gly Ser Ser Gly Pro Gly Glu Ser Ser
 225 230 235 240

Gly Glu Ser Pro Gly Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ser Gly Ser Gly Gly
 245 250 255

Glu Pro Ser Glu Ser Gly Ser Ser Gly Ser Gly Gly Glu Pro Ser Glu
 260 265 270

Ser Gly Ser Ser Gly Ser Gly Gly Glu Pro Ser Glu Ser Gly Ser Ser
 275 280 285

Gly Ser Ser Glu Ser Gly Ser Ser Glu Gly Gly Pro Gly Glu Ser Pro
 290 295 300

Gly Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ser Gly Glu Ser Pro Gly Gly Ser Ser
 305 310 315 320

Gly Ser Glu Ser Gly Glu Ser Pro Gly Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ser
 325 330 335

Gly Glu Ser Pro Gly Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ser Gly Glu Ser Pro
 340 345 350

Gly Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ser Gly Ser Ser Glu Ser Gly Ser Ser
 355 360 365

Glu Gly Gly Pro Gly Ser Gly Gly Glu Pro Ser Glu Ser Gly Ser Ser
 370 375 380

Gly Ser Glu Gly Ser Ser Gly Pro Gly Glu Ser Ser Gly Ser Ser Glu
 385 390 395 400

Ser Gly Ser Ser Glu Gly Gly Pro Gly Ser Gly Gly Glu Pro Ser Glu
 405 410 415

Ser Gly Ser Ser Gly Ser Ser Glu Ser Gly Ser Ser Glu Gly Gly Pro
 420 425 430

Gly Ser Gly Gly Glu Pro Ser Glu Ser Gly Ser Ser Gly Glu Ser Pro
 435 440 445

Gly Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ser Gly Glu Ser Pro Gly Gly Ser Ser
 450 455 460

Gly Ser Glu Ser Gly Ser Ser Glu Ser Gly Ser Ser Glu Gly Gly Pro
 465 470 475 480

Gly Ser Gly Gly Glu Pro Ser Glu Ser Gly Ser Ser Gly Ser Ser Glu
 485 490 495

Ser Gly Ser Ser Glu Gly Gly Pro Gly Ser Gly Gly Glu Pro Ser Glu
 500 505 510

Ser Gly Ser Ser Gly Ser Gly Gly Glu Pro Ser Glu Ser Gly Ser Ser
 515 520 525

Gly Glu Ser Pro Gly Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ser Gly Ser Glu Gly
 530 535 540

Ser Ser Gly Pro Gly Glu Ser Ser Gly Ser Ser Glu Ser Gly Ser Ser
 545 550 555 560

Glu Gly Gly Pro Gly Ser Glu Gly Ser Ser Gly Pro Gly Glu Ser Ser
 565 570 575

<210> 39
 <211> 576
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 39

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

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

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

5

10

15

ES 2 733 220 T3

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr
 50 55 60

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

Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
 85 90 95

Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Pro Ala
 100 105 110

Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 115 120 125

Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 130 135 140

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala
 145 150 155 160

Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu
 165 170 175

Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 180 185 190

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr
 195 200 205

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 210 215 220

Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
 225 230 235 240

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr
 245 250 255

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 260 265 270

Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
 275 280 285

Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu

ES 2 733 220 T3

290		295		300											
Ser 305	Ala	Thr	Pro	Glu	Ser 310	Gly	Pro	Gly	Ser	Glu 315	Pro	Ala	Thr	Ser	Gly 320
Ser	Glu	Thr	Pro	Gly 325	Thr	Ser	Glu	Ser	Ala 330	Thr	Pro	Glu	Ser	Gly 335	Pro
Gly	Thr	Ser	Thr 340	Glu	Pro	Ser	Glu	Gly 345	Ser	Ala	Pro	Gly	Thr 350	Ser	Thr
Glu	Pro	Ser 355	Glu	Gly	Ser	Ala	Pro 360	Gly	Thr	Ser	Thr	Glu 365	Pro	Ser	Glu
Gly	Ser 370	Ala	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr 375	Glu	Pro	Ser	Glu 380	Gly	Ser	Ala	Pro
Gly 385	Thr	Ser	Thr	Glu	Pro 390	Ser	Glu	Gly	Ser	Ala 395	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr 400
Glu	Pro	Ser	Glu	Gly 405	Ser	Ala	Pro	Gly	Ser	Pro 410	Ala	Gly	Ser	Pro 415	Thr
Ser	Thr	Glu	Glu 420	Gly	Thr	Ser	Thr	Glu 425	Pro	Ser	Glu	Gly	Ser 430	Ala	Pro
Gly	Thr	Ser 435	Glu	Ser	Ala	Thr	Pro 440	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly 445	Ser	Glu	Pro
Ala	Thr	Ser	Gly	Ser	Glu	Thr 455	Pro	Gly	Thr	Ser	Glu 460	Ser	Ala	Thr	Pro
Glu 465	Ser	Gly	Pro	Gly	Ser	Glu 470	Pro	Ala	Thr	Ser 475	Gly	Ser	Glu	Thr	Pro 480
Gly	Thr	Ser	Glu	Ser 485	Ala	Thr	Pro	Glu	Ser 490	Gly	Pro	Gly	Thr	Ser 495	Thr
Glu	Pro	Ser	Glu	Gly 500	Ser	Ala	Pro	Gly 505	Thr	Ser	Glu	Ser	Ala 510	Thr	Pro
Glu	Ser	Gly 515	Pro	Gly	Ser	Pro	Ala 520	Gly	Ser	Pro	Thr	Ser 525	Thr	Glu	Glu
Gly 530	Ser	Pro	Ala	Gly	Ser	Pro 535	Thr	Ser	Thr	Glu	Glu 540	Gly	Ser	Pro	Ala

Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 545 550 555 560

Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 565 570 575

<210> 40
 <211> 576
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 40

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

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

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

Gly Ser Thr Ser Ser Thr Ala Glu Ser Pro Gly Pro Gly Thr Ser Thr
 50 55 60

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

Gly Thr Ala Pro Gly Thr Ser Pro Ser Gly Glu Ser Ser Thr Ala Pro
 85 90 95

Gly Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly Ser Thr Ser
 100 105 110

Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly Thr Ser Pro Ser Gly Glu Ser
 115 120 125

Ser Thr Ala Pro Gly Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro
 130 135 140

Gly Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly Thr Ser Pro
 145 150 155 160

Ser Gly Glu Ser Ser Thr Ala Pro Gly Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser
 165 170 175

5

10

15

ES 2 733 220 T3

Gly Thr Ala Pro Gly Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro
180 185 190

Gly Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly Thr Ser Thr
195 200 205

Pro Glu Ser Gly Ser Ala Ser Pro Gly Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser
210 215 220

Gly Thr Ala Pro Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly Ser Ala Ser Pro
225 230 235 240

Gly Ser Thr Ser Ser Thr Ala Glu Ser Pro Gly Pro Gly Ser Thr Ser
245 250 255

Ser Thr Ala Glu Ser Pro Gly Pro Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly
260 265 270

Ser Ala Ser Pro Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly Ser Ala Ser Pro
275 280 285

Gly Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly Thr Ser Thr
290 295 300

Pro Glu Ser Gly Ser Ala Ser Pro Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly
305 310 315 320

Ser Ala Ser Pro Gly Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro
325 330 335

Gly Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly Ser Thr Ser
340 345 350

Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly Ser Thr Ser Ser Thr Ala Glu
355 360 365

Ser Pro Gly Pro Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly Ser Ala Ser Pro
370 375 380

Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly Ser Ala Ser Pro Gly Ser Thr Ser
385 390 395 400

Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser
405 410 415

Gly Thr Ala Pro Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly Ser Ala Ser Pro
420 425 430

ES 2 733 220 T3

Gly Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly Ser Thr Ser
 435 440 445

Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly
 450 455 460

Ser Ala Ser Pro Gly Thr Ser Pro Ser Gly Glu Ser Ser Thr Ala Pro
 465 470 475 480

Gly Ser Thr Ser Ser Thr Ala Glu Ser Pro Gly Pro Gly Thr Ser Pro
 485 490 495

Ser Gly Glu Ser Ser Thr Ala Pro Gly Ser Thr Ser Ser Thr Ala Glu
 500 505 510

Ser Pro Gly Pro Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly Ser Ala Ser Pro
 515 520 525

Gly Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly Ser Thr Ser
 530 535 540

Ser Thr Ala Glu Ser Pro Gly Pro Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly
 545 550 555 560

Ser Ala Ser Pro Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly Ser Ala Ser Pro
 565 570 575

5 <210> 41
 <211> 625
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 41

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

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

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

Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser
 50 55 60

15

ES 2 733 220 T3

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

Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu
 85 90 95

Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser
 100 105 110

Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr
 115 120 125

Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr
 130 135 140

Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Pro
 145 150 155 160

Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr
 165 170 175

Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala
 180 185 190

Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro
 195 200 205

Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser
 210 215 220

Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala
 225 230 235 240

Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser
 245 250 255

Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr
 260 265 270

Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr
 275 280 285

Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser
 290 295 300

Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr
 305 310 315 320

ES 2 733 220 T3

Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly
 325 330 335

Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser
 340 345 350

Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser
 355 360 365

Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly
 370 375 380

Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser
 385 390 395 400

Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser
 405 410 415

Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala
 420 425 430

Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser
 435 440 445

Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro
 450 455 460

Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala
 465 470 475 480

Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu
 485 490 495

Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr
 500 505 510

Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr
 515 520 525

Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser
 530 535 540

Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr
 545 550 555 560

Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu

ES 2 733 220 T3

565 570 575

Glu Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro
580 585 590

Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr
595 600 605

Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala
610 615 620

Pro
625

- <210> 42
- <211> 836
- 5 <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <221> Fuente
- 10 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"
- <400> 42

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

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

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

Gly Glu Ser Pro Gly Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ser Gly Glu Ser Pro
50 55 60

Gly Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ser Gly Ser Ser Glu Ser Gly Ser Ser
65 70 75 80

Glu Gly Gly Pro Gly Ser Ser Glu Ser Gly Ser Ser Glu Gly Gly Pro
85 90 95

Gly Ser Ser Glu Ser Gly Ser Ser Glu Gly Gly Pro Gly Glu Ser Pro
100 105 110

Gly Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ser Gly Glu Ser Pro Gly Gly Ser Ser
115 120 125

Gly Ser Glu Ser Gly Glu Ser Pro Gly Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ser

15

ES 2 733 220 T3

130	135	140
Gly 145	Ser Ser 150	Glu Ser Ser 155
Ser Gly Ser Ser 165	Glu Gly Gly Pro 170	Gly Gly Pro Gly Ser Ser 175
Glu Gly Gly Pro 180	Gly Ser Ser Glu Ser 185	Gly Gly Pro 190
Gly Ser Ser 195	Glu Ser Ser Glu Gly Gly Pro 200	Gly Ser Ser Glu 205
Ser Gly Ser Ser 210	Glu Gly Gly Pro Gly Ser Gly Gly 215	Glu Pro Ser Glu 220
Ser Gly Ser Ser 225	Gly Glu Ser Pro Gly Gly Ser Ser Gly Ser 230	Gly Ser Glu Ser 235
Gly Glu Ser Pro 245	Gly Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ser Gly Ser 250	Gly Ser Gly Gly 255
Glu Pro Ser 260	Glu Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Gly Ser Ser 265	Gly Ser Gly Pro 270
Gly Glu Ser Ser 275	Gly Ser Ser Glu Ser Gly Ser Ser Glu Gly Gly Pro 280	Gly Gly Pro 285
Gly Ser Gly Gly 290	Glu Pro Ser Ser Glu Ser Gly Ser Ser Gly Ser Ser 295	Gly Ser Glu Gly 300
Ser Ser Gly Pro 305	Gly Glu Ser Ser Gly Ser Ser Gly Ser Ser Glu Ser Gly Ser Ser 310	Gly Ser Ser 315
Glu Gly Gly Pro 325	Gly Ser Gly Gly Glu Pro Ser Glu Ser Gly Ser Ser 330	Gly Ser Ser 335
Gly Glu Ser Pro 340	Gly Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly 345	Gly Ser Gly Gly 350
Glu Pro Ser 355	Glu Ser Gly Ser Ser Gly Ser Ser Gly Ser Gly Gly Glu Pro Ser Glu 360	Glu Pro Ser Glu 365
Ser Gly Ser Ser 370	Gly Ser Ser Glu Ser Gly Ser Ser Gly Ser Ser Glu Gly Gly Pro 375	Gly Gly Pro 380

ES 2 733 220 T3

Gly Ser Gly Gly Glu Pro Ser Glu Ser Gly Ser Ser Gly Ser Gly Gly
 385 390 395 400

Glu Pro Ser Glu Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Gly Ser Ser Gly Pro
 405 410 415

Gly Glu Ser Ser Gly Glu Ser Pro Gly Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ser
 420 425 430

Gly Ser Glu Gly Ser Ser Gly Pro Gly Glu Ser Ser Gly Ser Glu Gly
 435 440 445

Ser Ser Gly Pro Gly Glu Ser Ser Gly Ser Gly Gly Glu Pro Ser Glu
 450 455 460

Ser Gly Ser Ser Gly Ser Ser Glu Ser Gly Ser Ser Glu Gly Gly Pro
 465 470 475 480

Gly Ser Ser Glu Ser Gly Ser Ser Glu Gly Gly Pro Gly Glu Ser Pro
 485 490 495

Gly Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ser Gly Ser Gly Gly Glu Pro Ser Glu
 500 505 510

Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Gly Ser Ser Gly Pro Gly Glu Ser Ser
 515 520 525

Gly Glu Ser Pro Gly Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ser Gly Ser Glu Gly
 530 535 540

Ser Ser Gly Pro Gly Ser Ser Glu Ser Gly Ser Ser Glu Gly Gly Pro
 545 550 555 560

Gly Ser Gly Gly Glu Pro Ser Glu Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Gly
 565 570 575

Ser Ser Gly Pro Gly Glu Ser Ser Gly Ser Glu Gly Ser Ser Gly Pro
 580 585 590

Gly Glu Ser Ser Gly Ser Glu Gly Ser Ser Gly Pro Gly Glu Ser Ser
 595 600 605

Gly Ser Gly Gly Glu Pro Ser Glu Ser Gly Ser Ser Gly Ser Gly Gly
 610 615 620

Glu Pro Ser Glu Ser Gly Ser Ser Gly Glu Ser Pro Gly Gly Ser Ser
 625 630 635 640

ES 2 733 220 T3

Gly Ser Glu Ser Gly Glu Ser Pro Gly Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ser
645 650 655

Gly Ser Gly Gly Glu Pro Ser Glu Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Gly
660 665 670

Ser Ser Gly Pro Gly Glu Ser Ser Gly Glu Ser Pro Gly Gly Ser Ser
675 680 685

Gly Ser Glu Ser Gly Ser Ser Glu Ser Gly Ser Ser Glu Gly Gly Pro
690 695 700

Gly Ser Ser Glu Ser Gly Ser Ser Glu Gly Gly Pro Gly Ser Ser Glu
705 710 715 720

Ser Gly Ser Ser Glu Gly Gly Pro Gly Ser Gly Gly Glu Pro Ser Glu
725 730 735

Ser Gly Ser Ser Gly Ser Ser Glu Ser Gly Ser Ser Glu Gly Gly Pro
740 745 750

Gly Glu Ser Pro Gly Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ser Gly Ser Gly Gly
755 760 765

Glu Pro Ser Glu Ser Gly Ser Ser Gly Ser Ser Glu Ser Gly Ser Ser
770 775 780

Glu Gly Gly Pro Gly Glu Ser Pro Gly Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ser
785 790 795 800

Gly Ser Gly Gly Glu Pro Ser Glu Ser Gly Ser Ser Gly Glu Ser Pro
805 810 815

Gly Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ser Gly Ser Gly Gly Glu Pro Ser Glu
820 825 830

Ser Gly Ser Ser
835

<210> 43
<211> 864
5 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> Fuente
10 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 43

ES 2 733 220 T3

Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu
 1 5 10 15
 Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu
 20 25 30
 Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
 35 40 45
 Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr
 50 55 60
 Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 65 70 75 80
 Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
 85 90 95
 Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Pro Ala
 100 105 110
 Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 115 120 125
 Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 130 135 140
 Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala
 145 150 155 160
 Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu
 165 170 175
 Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 180 185 190
 Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr
 195 200 205
 Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 210 215 220
 Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
 225 230 235 240
 Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr
 245 250 255

ES 2 733 220 T3

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 260 265 270

Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
 275 280 285

Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu
 290 295 300

Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly
 305 310 315 320

Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
 325 330 335

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr
 340 345 350

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu
 355 360 365

Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 370 375 380

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr
 385 390 395 400

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
 405 410 415

Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 420 425 430

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro
 435 440 445

Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 450 455 460

Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
 465 470 475 480

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr
 485 490 495

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro

ES 2 733 220 T3

				500						505						510		
Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Ser	Pro	Ala	Gly	Ser	Pro	Thr	Ser	Thr	Glu	Glu			
		515					520							525				
Gly	Ser	Pro	Ala	Gly	Ser	Pro	Thr	Ser	Thr	Glu	Glu	Gly	Ser	Pro	Ala			
		530					535							540				
Gly	Ser	Pro	Thr	Ser	Thr	Glu	Glu	Gly	Thr	Ser	Glu	Ser	Ala	Thr	Pro			
		545					550							555				560
Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr	Glu	Pro	Ser	Glu	Gly	Ser	Ala	Pro			
				565										570				575
Gly	Thr	Ser	Glu	Ser	Ala	Thr	Pro	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Ser	Glu	Pro			
				580										585				590
Ala	Thr	Ser	Gly	Ser	Glu	Thr	Pro	Gly	Thr	Ser	Glu	Ser	Ala	Thr	Pro			
			595											600				605
Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Ser	Glu	Pro	Ala	Thr	Ser	Gly	Ser	Glu	Thr	Pro			
		610												615				620
Gly	Thr	Ser	Glu	Ser	Ala	Thr	Pro	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr			
		625												630				635
Glu	Pro	Ser	Glu	Gly	Ser	Ala	Pro	Gly	Ser	Pro	Ala	Gly	Ser	Pro	Thr			
				645										650				655
Ser	Thr	Glu	Glu	Gly	Thr	Ser	Glu	Ser	Ala	Thr	Pro	Glu	Ser	Gly	Pro			
				660										665				670
Gly	Ser	Glu	Pro	Ala	Thr	Ser	Gly	Ser	Glu	Thr	Pro	Gly	Thr	Ser	Glu			
				675										680				685
Ser	Ala	Thr	Pro	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Ser	Pro	Ala	Gly	Ser	Pro	Thr			
				690										695				700
Ser	Thr	Glu	Glu	Gly	Ser	Pro	Ala	Gly	Ser	Pro	Thr	Ser	Thr	Glu	Glu			
				705										710				715
Gly	Thr	Ser	Thr	Glu	Pro	Ser	Glu	Gly	Ser	Ala	Pro	Gly	Thr	Ser	Glu			
				725										730				735
Ser	Ala	Thr	Pro	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Thr	Ser	Glu	Ser	Ala	Thr	Pro			
				740										745				750

ES 2 733 220 T3

Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
755 760 765

Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Glu Pro
770 775 780

Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
785 790 795 800

Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
805 810 815

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Glu Pro
820 825 830

Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
835 840 845

Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
850 855 860

- <210> 44
- <211> 875
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <221> Fuente
- <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (430)..(432)
- <223> Cualquier aminoácido
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (443)..(446)
- <223> Cualquier aminoácido
- <400> 44

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

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

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

Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly Ser Ala Ser Pro Gly Thr Ser Thr

25

ES 2 733 220 T3

50						55										60
Pro	Glu	Ser	Gly	Ser	Ala	Ser	Pro	Gly	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Pro	Ser	
65					70					75					80	
Gly	Thr	Ala	Pro	Gly	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Pro	Ser	Gly	Thr	Ala	Pro	
				85					90					95		
Gly	Thr	Ser	Pro	Ser	Gly	Glu	Ser	Ser	Thr	Ala	Pro	Gly	Ser	Thr	Ser	
			100					105					110			
Glu	Ser	Pro	Ser	Gly	Thr	Ala	Pro	Gly	Thr	Ser	Pro	Ser	Gly	Glu	Ser	
		115					120					125				
Ser	Thr	Ala	Pro	Gly	Thr	Ser	Pro	Ser	Gly	Glu	Ser	Ser	Thr	Ala	Pro	
	130					135					140					
Gly	Ser	Thr	Ser	Ser	Thr	Ala	Glu	Ser	Pro	Gly	Pro	Gly	Thr	Ser	Pro	
145					150					155					160	
Ser	Gly	Glu	Ser	Ser	Thr	Ala	Pro	Gly	Thr	Ser	Pro	Ser	Gly	Glu	Ser	
				165					170					175		
Ser	Thr	Ala	Pro	Gly	Ser	Thr	Ser	Ser	Thr	Ala	Glu	Ser	Pro	Gly	Pro	
			180					185					190			
Gly	Thr	Ser	Thr	Pro	Glu	Ser	Gly	Ser	Ala	Ser	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr	
		195					200					205				
Pro	Glu	Ser	Gly	Ser	Ala	Ser	Pro	Gly	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Pro	Ser	
	210					215					220					
Gly	Thr	Ala	Pro	Gly	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Pro	Ser	Gly	Thr	Ala	Pro	
225					230					235					240	
Gly	Thr	Ser	Thr	Pro	Glu	Ser	Gly	Ser	Ala	Ser	Pro	Gly	Ser	Thr	Ser	
				245					250					255		
Ser	Thr	Ala	Glu	Ser	Pro	Gly	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr	Pro	Glu	Ser	Gly	
			260					265					270			
Ser	Ala	Ser	Pro	Gly	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Pro	Ser	Gly	Thr	Ala	Pro	
		275					280					285				
Gly	Thr	Ser	Pro	Ser	Gly	Glu	Ser	Ser	Thr	Ala	Pro	Gly	Ser	Thr	Ser	
	290					295					300					

ES 2 733 220 T3

Ser Thr Ala Glu Ser Pro Gly Pro Gly Thr Ser Pro Ser Gly Glu Ser
305 310 315 320

Ser Thr Ala Pro Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly Ser Ala Ser Pro
325 330 335

Gly Ser Thr Ser Ser Thr Ala Glu Ser Pro Gly Pro Gly Ser Thr Ser
340 345 350

Ser Thr Ala Glu Ser Pro Gly Pro Gly Ser Thr Ser Ser Thr Ala Glu
355 360 365

Ser Pro Gly Pro Gly Ser Thr Ser Ser Thr Ala Glu Ser Pro Gly Pro
370 375 380

Gly Thr Ser Pro Ser Gly Glu Ser Ser Thr Ala Pro Gly Ser Thr Ser
385 390 395 400

Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser
405 410 415

Gly Thr Ala Pro Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly Pro Xaa Xaa Xaa
420 425 430

Gly Ala Ser Ala Ser Gly Ala Pro Ser Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Glu
435 440 445

Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser Gly
450 455 460

Thr Ala Pro Gly Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly
465 470 475 480

Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly Ser Thr Ser Glu
485 490 495

Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser Gly
500 505 510

Thr Ala Pro Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly Ser Ala Ser Pro Gly
515 520 525

Thr Ser Pro Ser Gly Glu Ser Ser Thr Ala Pro Gly Thr Ser Pro Ser
530 535 540

Gly Glu Ser Ser Thr Ala Pro Gly Ser Thr Ser Ser Thr Ala Glu Ser
545 550 555 560

ES 2 733 220 T3

Pro Gly Pro Gly Thr Ser Pro Ser Gly Glu Ser Ser Thr Ala Pro Gly
 565 570 575

Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly Ser Ala Ser Pro Gly Ser Thr Ser Glu
 580 585 590

Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser Gly
 595 600 605

Thr Ala Pro Gly Thr Ser Pro Ser Gly Glu Ser Ser Thr Ala Pro Gly
 610 615 620

Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly Thr Ser Thr Pro
 625 630 635 640

Glu Ser Gly Ser Ala Ser Pro Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly Ser
 645 650 655

Ala Ser Pro Gly Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly
 660 665 670

Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly Ser Ala Ser Pro Gly Ser Thr Ser Ser
 675 680 685

Thr Ala Glu Ser Pro Gly Pro Gly Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser Gly
 690 695 700

Thr Ala Pro Gly Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly
 705 710 715 720

Thr Ser Pro Ser Gly Glu Ser Ser Thr Ala Pro Gly Ser Thr Ser Ser
 725 730 735

Thr Ala Glu Ser Pro Gly Pro Gly Thr Ser Pro Ser Gly Glu Ser Ser
 740 745 750

Thr Ala Pro Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly Ser Ala Ser Pro Gly
 755 760 765

Thr Ser Pro Ser Gly Glu Ser Ser Thr Ala Pro Gly Thr Ser Pro Ser
 770 775 780

Gly Glu Ser Ser Thr Ala Pro Gly Thr Ser Pro Ser Gly Glu Ser Ser
 785 790 795 800

Thr Ala Pro Gly Ser Thr Ser Ser Thr Ala Glu Ser Pro Gly Pro Gly
 805 810 815

ES 2 733 220 T3

Ser Thr Ser Ser Thr Ala Glu Ser Pro Gly Pro Gly Thr Ser Pro Ser
820 825 830

Gly Glu Ser Ser Thr Ala Pro Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr Gly
835 840 845

Thr Gly Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly
850 855 860

Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro
865 870 875

<210> 45

<211> 864

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> Fuente

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

<400> 45

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

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

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

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

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

Thr Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro
85 90 95

Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser
115 120 125

Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro
130 135 140

15

ES 2 733 220 T3

Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ser Ser Thr
145 150 155 160

Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser
165 170 175

Thr Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro
180 185 190

Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Pro
195 200 205

Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr
210 215 220

Gly Thr Gly Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro
225 230 235 240

Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro
245 250 255

Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser
260 265 270

Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro
275 280 285

Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ala Ser Pro
290 295 300

Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser
305 310 315 320

Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro
325 330 335

Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Thr Pro Gly
340 345 350

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

Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro
370 375 380

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

385 390 395 400

 Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala
 405 410 415

 Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro
 420 425 430

 Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ser Ser Thr
 435 440 445

 Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala
 450 455 460

 Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro
 465 470 475 480

 Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Ala Ser Pro
 485 490 495

 Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser
 500 505 510

 Thr Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro
 515 520 525

 Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Thr Gly Ala Ser Pro
 530 535 540

 Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser
 545 550 555 560

 Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro
 565 570 575

 Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ser Ser Thr
 580 585 590

 Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala
 595 600 605

 Ser Ser Ser Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro
 610 615 620

 Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ser Ser Thr
 625 630 635 640

ES 2 733 220 T3

Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala
645 650 655

Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro
660 665 670

Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Ala Ser Pro
675 680 685

Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala
690 695 700

Ser Ser Ser Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro
705 710 715 720

Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Ser Ser Pro
725 730 735

Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser
740 745 750

Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro
755 760 765

Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Pro
770 775 780

Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser
785 790 795 800

Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro
805 810 815

Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ser Ser Thr
820 825 830

Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala
835 840 845

Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro
850 855 860

<210> 46
 <211> 875
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"

10

<400> 46

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

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

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

Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly Ser Ala Ser Pro Gly Ser Thr Ser
 50 55 60

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

Gly Thr Ala Pro Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly Ser Ala Ser Pro
 85 90 95

Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly Ser Ala Ser Pro Gly Ser Glu Pro
 100 105 110

Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 115 120 125

Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
 130 135 140

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu
 145 150 155 160

Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu
 165 170 175

Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 180 185 190

Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr
 195 200 205

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu
 210 215 220

Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
 225 230 235 240

ES 2 733 220 T3

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

ES 2 733 220 T3

Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly Thr Ser Pro Ser Gly Glu Ser Ser
500 505 510

Thr Ala Pro Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly
515 520 525

Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Pro Ser
530 535 540

Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser
545 550 555 560

Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly
565 570 575

Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Thr Ser Ser
580 585 590

Thr Ala Glu Ser Pro Gly Pro Gly Ser Thr Ser Ser Thr Ala Glu Ser
595 600 605

Pro Gly Pro Gly Thr Ser Pro Ser Gly Glu Ser Ser Thr Ala Pro Gly
610 615 620

Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Glu Pro Ala
625 630 635 640

Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly
645 650 655

Ser Ala Pro Gly Ser Thr Ser Ser Thr Ala Glu Ser Pro Gly Pro Gly
660 665 670

Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly Ser Ala Ser Pro Gly Ser Thr Ser Glu
675 680 685

Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly
690 695 700

Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly
705 710 715 720

Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Ser Thr Pro
725 730 735

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

ES 2 733 220 T3

			740					745					750			
Thr	Gly	Pro	Gly	Ala	Ser	Pro	Gly	Thr	Ser	Ser	Thr	Gly	Ser	Pro	Gly	
		755					760					765				
Ser	Glu	Pro	Ala	Thr	Ser	Gly	Ser	Glu	Thr	Pro	Gly	Thr	Ser	Glu	Ser	
	770					775					780					
Ala	Thr	Pro	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Ser	Pro	Ala	Gly	Ser	Pro	Thr	Ser	
785					790					795					800	
Thr	Glu	Glu	Gly	Ser	Ser	Thr	Pro	Ser	Gly	Ala	Thr	Gly	Ser	Pro	Gly	
				805					810						815	
Ser	Ser	Pro	Ser	Ala	Ser	Thr	Gly	Thr	Gly	Pro	Gly	Ala	Ser	Pro	Gly	
			820						825					830		
Thr	Ser	Ser	Thr	Gly	Ser	Pro	Gly	Thr	Ser	Glu	Ser	Ala	Thr	Pro	Glu	
		835					840						845			
Ser	Gly	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr	Glu	Pro	Ser	Glu	Gly	Ser	Ala	Pro	Gly	
	850					855					860					
Thr	Ser	Thr	Glu	Pro	Ser	Glu	Gly	Ser	Ala	Pro						
865					870					875						

<210> 47
 <211> 913
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"

10

<400> 47

ES 2 733 220 T3

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

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

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

Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser
50 55 60

Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser

ES 2 733 220 T3

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

ES 2 733 220 T3

Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly
 325 330 335

Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser
 340 345 350

Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser
 355 360 365

Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly
 370 375 380

Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser
 385 390 395 400

Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser
 405 410 415

Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala
 420 425 430

Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser
 435 440 445

Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro
 450 455 460

Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala
 465 470 475 480

Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu
 485 490 495

Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr
 500 505 510

Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr
 515 520 525

Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser
 530 535 540

Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr
 545 550 555 560

Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu
 565 570 575

ES 2 733 220 T3

Glu Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro
 580 585 590

Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr
 595 600 605

Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala
 610 615 620

Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu
 625 630 635 640

Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr
 645 650 655

Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr
 660 665 670

Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser
 675 680 685

Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro
 690 695 700

Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly
 705 710 715 720

Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser
 725 730 735

Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro
 740 745 750

Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu
 755 760 765

Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser
 770 775 780

Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr
 785 790 795 800

Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly
 805 810 815

Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Glu
 820 825 830

ES 2 733 220 T3

Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro
 835 840 845

Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala
 850 855 860

Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Glu
 865 870 875 880

Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr
 885 890 895

Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala
 900 905 910

Pro

5 <210> 48
 <211> 924
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 48

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

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

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

Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Glu
 50 55 60

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

Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ser Thr Ser Ser Thr Ala Glu Ser Pro Gly
 85 90 95

15 Pro Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly Ser Ala Ser Pro Gly Ser Thr
 100 105 110

ES 2 733 220 T3

Ser Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly Ser Thr Ser Glu Ser Pro
115 120 125

Ser Gly Thr Ala Pro Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly Ser Ala Ser
130 135 140

Pro Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly Ser Ala Ser Pro Gly Ser Glu
145 150 155 160

Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr
165 170 175

Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu
180 185 190

Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser
195 200 205

Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser
210 215 220

Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala
225 230 235 240

Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser
245 250 255

Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser
260 265 270

Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly
275 280 285

Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser
290 295 300

Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser
305 310 315 320

Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly
325 330 335

Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Glu
340 345 350

Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro

ES 2 733 220 T3

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

ES 2 733 220 T3

Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
610 615 620

Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Thr Ser
625 630 635 640

Ser Thr Ala Glu Ser Pro Gly Pro Gly Ser Thr Ser Ser Thr Ala Glu
645 650 655

Ser Pro Gly Pro Gly Thr Ser Pro Ser Gly Glu Ser Ser Thr Ala Pro
660 665 670

Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Glu Pro
675 680 685

Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu
690 695 700

Gly Ser Ala Pro Gly Ser Thr Ser Ser Thr Ala Glu Ser Pro Gly Pro
705 710 715 720

Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly Ser Ala Ser Pro Gly Ser Thr Ser
725 730 735

Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu
740 745 750

Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
755 760 765

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Ser Thr
770 775 780

Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr
785 790 795 800

Gly Thr Gly Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro
805 810 815

Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu
820 825 830

Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
835 840 845

Ser Thr Glu Glu Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro
850 855 860

ES 2 733 220 T3

Gly Ser Ser Pro Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Ala Ser Pro
865 870 875 880

Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
885 890 895

Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
900 905 910

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
915 920

<210> 49

<211> 1318

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> Fuente

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

<400> 49

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

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

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

Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly Ser Ala Ser Pro Gly Ser Thr Ser
50 55 60

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

Gly Thr Ala Pro Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly Ser Ala Ser Pro
85 90 95

Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly Ser Ala Ser Pro Gly Ser Glu Pro
100 105 110

Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
115 120 125

Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
130 135 140

ES 2 733 220 T3

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu
 145 150 155 160
 Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu
 165 170 175
 Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 180 185 190
 Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr
 195 200 205
 Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu
 210 215 220
 Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
 225 230 235 240
 Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr
 245 250 255
 Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu
 260 265 270
 Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
 275 280 285
 Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Glu Pro
 290 295 300
 Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
 305 310 315 320
 Ser Thr Glu Glu Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro
 325 330 335
 Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala Ser Ser Ser Pro Gly Ser Ser Thr
 340 345 350
 Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu
 355 360 365
 Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 370 375 380
 Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Pro Ala
 385 390 395 400

Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
 405 410 415

Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 420 425 430

Gly Pro Glu Pro Thr Gly Pro Ala Pro Ser Gly Gly Ser Glu Pro Ala
 435 440 445

Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu
 450 455 460

Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly
 465 470 475 480

Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly
 485 490 495

Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser
 500 505 510

Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly
 515 520 525

Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala Gly
 530 535 540

Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ser Thr Ser Ser Thr Ala Glu Ser
 545 550 555 560

Pro Gly Pro Gly Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly
 565 570 575

Thr Ser Pro Ser Gly Glu Ser Ser Thr Ala Pro Gly Ser Thr Ser Glu
 580 585 590

Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser Gly
 595 600 605

Thr Ala Pro Gly Thr Ser Pro Ser Gly Glu Ser Ser Thr Ala Pro Gly
 610 615 620

Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser
 625 630 635 640

Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu

ES 2 733 220 T3

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

ES 2 733 220 T3

Ala Pro Gly Ser Thr Ser Ser Thr Ala Glu Ser Pro Gly Pro Gly Thr
 900 905 910

Ser Pro Ser Gly Glu Ser Ser Thr Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala
 915 920 925

Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser
 930 935 940

Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser
 945 950 955 960

Ser Pro Ser Ala Ser Thr Gly Thr Gly Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser
 965 970 975

Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly
 980 985 990

Ser Pro Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly Ser Ala Ser Pro Gly T
 995 1000 1005

Ser Pro Ser Gly Glu Ser Ser Thr Ala Pro Gly Thr Ser Pro Ser
 1010 1015 1020

Gly Glu Ser Ser Thr Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 1025 1030 1035

Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr
 1040 1045 1050

Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser
 1055 1060 1065

Thr Ser Glu Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly Ser Thr Ser Glu
 1070 1075 1080

Ser Pro Ser Gly Thr Ala Pro Gly Thr Ser Thr Pro Glu Ser Gly
 1085 1090 1095

Ser Ala Ser Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu
 1100 1105 1110

Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr
 1115 1120 1125

Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly
 1130 1135 1140

ES 2 733 220 T3

Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 1145 1150 1155

Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr
 1160 1165 1170

Pro Gly Ser Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ala
 1175 1180 1185

Ser Pro Gly Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Ser Ser Thr Pro
 1190 1195 1200

Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ser Thr Ser Glu Ser Pro Ser
 1205 1210 1215

Gly Thr Ala Pro Gly Thr Ser Pro Ser Gly Glu Ser Ser Thr Ala
 1220 1225 1230

Pro Gly Ser Thr Ser Ser Thr Ala Glu Ser Pro Gly Pro Gly Ser
 1235 1240 1245

Ser Thr Pro Ser Gly Ala Thr Gly Ser Pro Gly Ala Ser Pro Gly
 1250 1255 1260

Thr Ser Ser Thr Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Gly Thr Ala
 1265 1270 1275

Ser Ser Ser Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu
 1280 1285 1290

Glu Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr
 1295 1300 1305

Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 1310 1315

<210> 50
 <211> 864
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 50

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

ES 2 733 220 T3

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

ES 2 733 220 T3

Pro Gly Ser Ala Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Pro Gly Ser Ala
 275 280 285

Gly Ser Gly Ala Ser Glu Pro Thr Ser Thr Glu Pro Gly Ser Glu Pro
 290 295 300

Ala Thr Ser Gly Thr Glu Pro Ser Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly
 305 310 315 320

Thr Glu Pro Ser Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Thr Glu Pro Ser
 325 330 335

Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Thr Glu Pro Ser Gly Thr Ser Thr
 340 345 350

Glu Pro Ser Glu Pro Gly Ser Ala Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly
 355 360 365

Thr Glu Pro Ser Gly Ser Gly Ala Ser Glu Pro Thr Ser Thr Glu Pro
 370 375 380

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Pro Gly Ser Ala Gly Ser Glu Pro
 385 390 395 400

Ala Thr Ser Gly Thr Glu Pro Ser Gly Ser Gly Ala Ser Glu Pro Thr
 405 410 415

Ser Thr Glu Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Pro Gly Ser Ala
 420 425 430

Gly Ser Gly Ala Ser Glu Pro Thr Ser Thr Glu Pro Gly Ser Glu Pro
 435 440 445

Ala Thr Ser Gly Thr Glu Pro Ser Gly Ser Gly Ala Ser Glu Pro Thr
 450 455 460

Ser Thr Glu Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Thr Glu Pro Ser
 465 470 475 480

Gly Ser Gly Ala Ser Glu Pro Thr Ser Thr Glu Pro Gly Thr Ser Thr
 485 490 495

Glu Pro Ser Glu Pro Gly Ser Ala Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly
 500 505 510

Thr Glu Pro Ser Gly Ser Gly Ala Ser Glu Pro Thr Ser Thr Glu Pro

ES 2 733 220 T3

	515						520									525
Gly	Thr	Ser	Thr	Glu	Pro	Ser	Glu	Pro	Gly	Ser	Ala	Gly	Ser	Glu	Pro	
	530						535									540
Ala	Thr	Ser	Gly	Thr	Glu	Pro	Ser	Gly	Thr	Ser	Thr	Glu	Pro	Ser	Glu	
	545						550									560
Pro	Gly	Ser	Ala	Gly	Ser	Glu	Pro	Ala	Thr	Ser	Gly	Thr	Glu	Pro	Ser	
				565								570				575
Gly	Thr	Ser	Thr	Glu	Pro	Ser	Glu	Pro	Gly	Ser	Ala	Gly	Thr	Ser	Thr	
				580												590
Glu	Pro	Ser	Glu	Pro	Gly	Ser	Ala	Gly	Thr	Ser	Thr	Glu	Pro	Ser	Glu	
								600								605
Pro	Gly	Ser	Ala	Gly	Thr	Ser	Thr	Glu	Pro	Ser	Glu	Pro	Gly	Ser	Ala	
								615								620
Gly	Thr	Ser	Thr	Glu	Pro	Ser	Glu	Pro	Gly	Ser	Ala	Gly	Thr	Ser	Thr	
								630								640
Glu	Pro	Ser	Glu	Pro	Gly	Ser	Ala	Gly	Thr	Ser	Glu	Pro	Ser	Thr	Ser	
																655
Glu	Pro	Gly	Ala	Gly	Ser	Gly	Ala	Ser	Glu	Pro	Thr	Ser	Thr	Glu	Pro	
																670
Gly	Thr	Ser	Thr	Glu	Pro	Ser	Glu	Pro	Gly	Ser	Ala	Gly	Thr	Ser	Thr	
																685
Glu	Pro	Ser	Glu	Pro	Gly	Ser	Ala	Gly	Thr	Ser	Thr	Glu	Pro	Ser	Glu	
																700
Pro	Gly	Ser	Ala	Gly	Ser	Glu	Pro	Ala	Thr	Ser	Gly	Thr	Glu	Pro	Ser	
																720
Gly	Ser	Gly	Ala	Ser	Glu	Pro	Thr	Ser	Thr	Glu	Pro	Gly	Ser	Glu	Pro	
																735
Ala	Thr	Ser	Gly	Thr	Glu	Pro	Ser	Gly	Ser	Glu	Pro	Ala	Thr	Ser	Gly	
																750
Thr	Glu	Pro	Ser	Gly	Ser	Glu	Pro	Ala	Thr	Ser	Gly	Thr	Glu	Pro	Ser	
																765

ES 2 733 220 T3

Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Thr Glu Pro Ser Gly Thr Ser Glu
770 775 780

Pro Ser Thr Ser Glu Pro Gly Ala Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly
785 790 795 800

Thr Glu Pro Ser Gly Ser Gly Ala Ser Glu Pro Thr Ser Thr Glu Pro
805 810 815

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Pro Gly Ser Ala Gly Ser Glu Pro
820 825 830

Ala Thr Ser Gly Thr Glu Pro Ser Gly Ser Gly Ala Ser Glu Pro Thr
835 840 845

Ser Thr Glu Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Pro Gly Ser Ala
850 855 860

5 <210> 51
<211> 864
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<221> Fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 51

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

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

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

Gly Ser Glu Thr Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Ala Gly Ser Glu Thr
50 55 60

Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Ala Gly Thr Ser Thr Glu Ala Ser Glu
65 70 75 80

Gly Ser Ala Ser Gly Thr Ser Thr Glu Ala Ser Glu Gly Ser Ala Ser
85 90 95

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Ser Glu Ser Gly Ala Gly Ser Glu Thr
100 105 110

ES 2 733 220 T3

Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Ala Gly Thr Ser Thr Glu Ala Ser Glu
115 120 125

Gly Ser Ala Ser Gly Ser Thr Ala Gly Ser Glu Thr Ser Thr Glu Ala
130 135 140

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Ser Glu Ser Gly Ala Gly Thr Ser Glu
145 150 155 160

Ser Ala Thr Ser Glu Ser Gly Ala Gly Ser Glu Thr Ala Thr Ser Gly
165 170 175

Ser Glu Thr Ala Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Ser Glu Ser Gly Ala
180 185 190

Gly Thr Ser Thr Glu Ala Ser Glu Gly Ser Ala Ser Gly Ser Glu Thr
195 200 205

Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Ala Gly Ser Glu Thr Ala Thr Ser Gly
210 215 220

Ser Glu Thr Ala Gly Thr Ser Thr Glu Ala Ser Glu Gly Ser Ala Ser
225 230 235 240

Gly Ser Thr Ala Gly Ser Glu Thr Ser Thr Glu Ala Gly Thr Ser Glu
245 250 255

Ser Ala Thr Ser Glu Ser Gly Ala Gly Thr Ser Thr Glu Ala Ser Glu
260 265 270

Gly Ser Ala Ser Gly Ser Glu Thr Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Ala
275 280 285

Gly Ser Thr Ala Gly Ser Glu Thr Ser Thr Glu Ala Gly Ser Thr Ala
290 295 300

Gly Ser Glu Thr Ser Thr Glu Ala Gly Ser Glu Thr Ala Thr Ser Gly
305 310 315 320

Ser Glu Thr Ala Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Ser Glu Ser Gly Ala
325 330 335

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Ser Glu Ser Gly Ala Gly Ser Glu Thr
340 345 350

Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Ala Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Ser
355 360 365

ES 2 733 220 T3

Glu Ser Gly Ala Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Ser Glu Ser Gly Ala
 370 375 380
 Gly Ser Glu Thr Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Ala Gly Ser Glu Thr
 385 390 395 400
 Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Ala Gly Thr Ser Thr Glu Ala Ser Glu
 405 410 415
 Gly Ser Ala Ser Gly Ser Thr Ala Gly Ser Glu Thr Ser Thr Glu Ala
 420 425 430
 Gly Ser Glu Thr Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Ala Gly Thr Ser Glu
 435 440 445
 Ser Ala Thr Ser Glu Ser Gly Ala Gly Ser Thr Ala Gly Ser Glu Thr
 450 455 460
 Ser Thr Glu Ala Gly Ser Thr Ala Gly Ser Glu Thr Ser Thr Glu Ala
 465 470 475 480
 Gly Ser Thr Ala Gly Ser Glu Thr Ser Thr Glu Ala Gly Thr Ser Thr
 485 490 495
 Glu Ala Ser Glu Gly Ser Ala Ser Gly Ser Thr Ala Gly Ser Glu Thr
 500 505 510
 Ser Thr Glu Ala Gly Ser Thr Ala Gly Ser Glu Thr Ser Thr Glu Ala
 515 520 525
 Gly Thr Ser Thr Glu Ala Ser Glu Gly Ser Ala Ser Gly Ser Thr Ala
 530 535 540
 Gly Ser Glu Thr Ser Thr Glu Ala Gly Ser Glu Thr Ala Thr Ser Gly
 545 550 555 560
 Ser Glu Thr Ala Gly Thr Ser Thr Glu Ala Ser Glu Gly Ser Ala Ser
 565 570 575
 Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Ser Glu Ser Gly Ala Gly Ser Glu Thr
 580 585 590
 Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Ala Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Ser
 595 600 605
 Glu Ser Gly Ala Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Ser Glu Ser Gly Ala
 610 615 620

ES 2 733 220 T3

Gly Ser Glu Thr Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Ala Gly Thr Ser Glu
625 630 635 640

Ser Ala Thr Ser Glu Ser Gly Ala Gly Ser Glu Thr Ala Thr Ser Gly
645 650 655

Ser Glu Thr Ala Gly Thr Ser Thr Glu Ala Ser Glu Gly Ser Ala Ser
660 665 670

Gly Thr Ser Thr Glu Ala Ser Glu Gly Ser Ala Ser Gly Ser Thr Ala
675 680 685

Gly Ser Glu Thr Ser Thr Glu Ala Gly Ser Thr Ala Gly Ser Glu Thr
690 695 700

Ser Thr Glu Ala Gly Ser Glu Thr Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Ala
705 710 715 720

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Ser Glu Ser Gly Ala Gly Thr Ser Glu
725 730 735

Ser Ala Thr Ser Glu Ser Gly Ala Gly Ser Glu Thr Ala Thr Ser Gly
740 745 750

Ser Glu Thr Ala Gly Ser Glu Thr Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Ala
755 760 765

Gly Ser Glu Thr Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Ala Gly Thr Ser Thr
770 775 780

Glu Ala Ser Glu Gly Ser Ala Ser Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Ser
785 790 795 800

Glu Ser Gly Ala Gly Ser Glu Thr Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Ala
805 810 815

Gly Ser Glu Thr Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Ala Gly Thr Ser Glu
820 825 830

Ser Ala Thr Ser Glu Ser Gly Ala Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Ser
835 840 845

Glu Ser Gly Ala Gly Ser Glu Thr Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Ala
850 855 860

<210> 52
<211> 912
<212> PRT

ES 2 733 220 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> Fuente

5 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 52

```

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

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

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

Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu
          50          55          60

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

Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
          85          90          95

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr
          100          105          110

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
          115          120          125

Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
          130          135          140

Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Pro Ala
145          150          155          160

Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
          165          170          175

Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
          180          185          190

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala
          195          200          205

Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu

```


ES 2 733 220 T3

210		215		220												
Gly 225	Ser	Ala	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr	Glu	Pro	Ser	Glu	Gly	Ser	Ala	Pro	240
Gly	Thr	Ser	Glu	Ser	Ala	Thr	Pro	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr	255
				245					250							
Glu	Pro	Ser	Glu	Gly	Ser	Ala	Pro	Gly	Thr	Ser	Glu	Ser	Ala	Thr	Pro	270
			260					265					270			
Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Ser	Glu	Pro	Ala	Thr	Ser	Gly	Ser	Glu	Thr	Pro	
		275					280					285				
Gly	Thr	Ser	Thr	Glu	Pro	Ser	Glu	Gly	Ser	Ala	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr	
	290					295					300					
Glu	Pro	Ser	Glu	Gly	Ser	Ala	Pro	Gly	Thr	Ser	Glu	Ser	Ala	Thr	Pro	320
305					310					315						
Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Thr	Ser	Glu	Ser	Ala	Thr	Pro	Glu	Ser	Gly	Pro	
				325					330					335		
Gly	Ser	Pro	Ala	Gly	Ser	Pro	Thr	Ser	Thr	Glu	Glu	Gly	Thr	Ser	Glu	
			340					345					350			
Ser	Ala	Thr	Pro	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Ser	Glu	Pro	Ala	Thr	Ser	Gly	
		355					360					365				
Ser	Glu	Thr	Pro	Gly	Thr	Ser	Glu	Ser	Ala	Thr	Pro	Glu	Ser	Gly	Pro	
	370					375					380					
Gly	Thr	Ser	Thr	Glu	Pro	Ser	Glu	Gly	Ser	Ala	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr	400
385					390					395						
Glu	Pro	Ser	Glu	Gly	Ser	Ala	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr	Glu	Pro	Ser	Glu	
				405					410					415		
Gly	Ser	Ala	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr	Glu	Pro	Ser	Glu	Gly	Ser	Ala	Pro	
			420					425					430			
Gly	Thr	Ser	Thr	Glu	Pro	Ser	Glu	Gly	Ser	Ala	Pro	Gly	Thr	Ser	Thr	
		435					440					445				
Glu	Pro	Ser	Glu	Gly	Ser	Ala	Pro	Gly	Ser	Pro	Ala	Gly	Ser	Pro	Thr	
450						455					460					

Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 465 470 475 480

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro
 485 490 495

Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 500 505 510

Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
 515 520 525

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr
 530 535 540

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 545 550 555 560

Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
 565 570 575

Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala
 580 585 590

Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 595 600 605

Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 610 615 620

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro
 625 630 635 640

Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 645 650 655

Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
 660 665 670

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr
 675 680 685

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
 690 695 700

Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
 705 710 715 720

ES 2 733 220 T3

Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu
 725 730 735

Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
 740 745 750

Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
 755 760 765

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu
 770 775 780

Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 785 790 795 800

Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
 805 810 815

Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Glu Pro
 820 825 830

Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
 835 840 845

Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 850 855 860

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Glu Pro
 865 870 875 880

Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 885 890 895

Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 900 905 910

<210> 53
 <211> 146
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 53

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

ES 2 733 220 T3

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

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

Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser
 50 55 60

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

Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala
 85 90 95

Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser
 100 105 110

Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro
 115 120 125

Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala
 130 135 140

Pro Gly
 145

5 <210> 54
 <211> 48
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 54

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

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

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

20 <210> 55
 <211> 48
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 733 220 T3

<220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"

5 <400> 55

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

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

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

10 <210> 56
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"

<400> 56

20 **Leu Thr Pro Arg Ser Leu Leu Val**
1 5

25 <210> 57
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"

<400> 57

Leu Thr Pro Arg Ser Leu Leu Val
1 5

35 <210> 58
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"

<400> 58

45 **Lys Leu Thr Arg Val Val Gly Gly**
1 5

50 <210> 59
 <211> 8
 <212> PRT

ES 2 733 220 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> Fuente

5 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"

<400> 59

Thr Met Thr Arg Ile Val Gly Gly
1 5

10

<210> 60

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> Fuente

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

20

<400> 60

Ser Pro Phe Arg Ser Thr Gly Gly
1 5

25

<210> 61

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> Fuente

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

<400> 61

Leu Gln Val Arg Ile Val Gly Gly
1 5

35

<210> 62

<211> 8

<212> PRT

40

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> Fuente

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

45

<400> 62

Pro Leu Gly Arg Ile Val Gly Gly
1 5

50

<210> 63

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55

<220>

<221> Fuente

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

ES 2 733 220 T3

<400> 63

Ile Glu Gly Arg Thr Val Gly Gly
1 5

5 <210> 64
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<221> Fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"

<400> 64

15 **Leu Thr Pro Arg Ser Leu Leu Val**
1 5

20 <210> 65
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<221> Fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"

<400> 65

Leu Gly Pro Val Ser Gly Val Pro
1 5

30 <210> 66
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<221> Fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"

40 <400> 66

Val Ala Gly Asp Ser Leu Glu Glu
1 5

45 <210> 67
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<221> Fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"

<400> 67

55 **Gly Pro Ala Gly Leu Gly Gly Ala**
1 5

<210> 68
<211> 8

ES 2 733 220 T3

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<221> Fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"

10 <220>
<221> VARIANTE
<222> (2)..(2)
<223> /reemplazar = "Ala"

15 <220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> /nota = "El resto dado en la secuencia no tiene preferencia respecto al resto en la anotación para dicha posición"

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Cualquier aminoácido

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Cualquier aminoácido

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Cualquier aminoácido

35 <400> 68

Gly Pro Xaa Gly Leu Xaa Gly Xaa
1 5

40 <210> 69
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<221> Fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"

<400> 69

Gly Pro Ala Gly Leu Arg Gly Ala
1 5

50 <210> 70
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

55 <220>
<221> Fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"

60 <220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Cualquier aminoácido

ES 2 733 220 T3

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 5 <223> Cualquier aminoácido

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (7)..(7)
 10 <223> /reemplazar = "Ala"

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 15 <223> /nota = "El resto dado en la secuencia no tiene preferencia respecto al resto en la anotación para dicha posición"

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 20 <223> Cualquier aminoácido

<400> 70

25 **Gly Pro Xaa Gly Leu Xaa Gly Xaa**
1 5

<210> 71
 <211> 8
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"
 35

<400> 71

40 **Ala Pro Leu Gly Leu Arg Leu Arg**
1 5

<210> 72
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"

<400> 72

50 **Pro Ala Leu Pro Leu Val Ala Gln**
1 5

<210> 73
 <211> 7
 <212> PRT
 55 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> Fuente
 60 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"

ES 2 733 220 T3

<400> 73

Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly
1 5

5 <210> 74
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<221> Fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"

<400> 74

15 **Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ser**
1 5

20 <210> 75
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<221> Fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"

<400> 75

Asp Asp Asp Lys Ile Val Gly Gly
1 5

30 <210> 76
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<221> Fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"

40 <400> 76

Asp Asp Asp Lys Ile Val Gly Gly
1 5

45 <210> 77
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<221> Fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"

<400> 77

Leu Glu Val Leu Phe Gln Gly Pro
1 5

55 <210> 78

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

5

<220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"

10

Leu Glu Val Leu Phe Gln Gly Pro
1 5

<210> 79
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"

20

<400> 79

Leu Pro Lys Thr Gly Ser Glu Ser
1 5

25

<210> 80
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"

35

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (3)..(3)
 <223> /reemplazar = "Glu" o "Ala" o "Asp"

40

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> /nota = "El resto dado en la secuencia no tiene preferencia respecto a aquellos en la anotación para dicha posición"

45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Cualquier aminoácido

50

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (7)..(7)
 <223> /reemplazar = "Lys" o "Ser"

55

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> /nota = "El resto dado en la secuencia no tiene preferencia respecto a aquellos en la anotación para dicha posición"

60

<400> 80

ES 2 733 220 T3

Leu Pro Lys Thr Gly Xaa Glu Ser
1 5

5 <210> 81
 <211> 47
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 81

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

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

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

15 <210> 82
 <211> 47
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"

25 <400> 82

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

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

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

30 <210> 83
 <211> 912
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 83

ES 2 733 220 T3

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

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

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

Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu
 50 55 60

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

Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
 85 90 95

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr
 100 105 110

ES 2 733 220 T3

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 115 120 125

Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
 130 135 140

Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Pro Ala
 145 150 155 160

Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 165 170 175

Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 180 185 190

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala
 195 200 205

Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu
 210 215 220

Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 225 230 235 240

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr
 245 250 255

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 260 265 270

Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
 275 280 285

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr
 290 295 300

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 305 310 315 320

Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
 325 330 335

Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu
 340 345 350

Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly
 355 360 365

ES 2 733 220 T3

Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
 370 375 380

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr
 385 390 395 400

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu
 405 410 415

Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 420 425 430

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr
 435 440 445

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
 450 455 460

Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 465 470 475 480

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro
 485 490 495

Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 500 505 510

Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
 515 520 525

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr
 530 535 540

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 545 550 555 560

Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
 565 570 575

Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala
 580 585 590

Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 595 600 605

Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 610 615 620

ES 2 733 220 T3

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro
625 630 635 640

Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
645 650 655

Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
660 665 670

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr
675 680 685

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
690 695 700

Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
705 710 715 720

Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu
725 730 735

Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
740 745 750

Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
755 760 765

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu
770 775 780

Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
785 790 795 800

Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
805 810 815

Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Glu Pro
820 825 830

Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
835 840 845

Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
850 855 860

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Glu Pro

ES 2 733 220 T3

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

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

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

Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu
50 55 60

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

Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
85 90 95

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr
100 105 110

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
115 120 125

Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
130 135 140

Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Pro Ala
145 150 155 160

Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro

ES 2 733 220 T3

Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 420 425 430

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr
 435 440 445

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
 450 455 460

Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 465 470 475 480

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro
 485 490 495

Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 500 505 510

Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
 515 520 525

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr
 530 535 540

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 545 550 555 560

Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
 565 570 575

Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala
 580 585 590

Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 595 600 605

Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 610 615 620

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro
 625 630 635 640

Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 645 650 655

Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
 660 665 670

ES 2 733 220 T3

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr
675 680 685

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
690 695 700

Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
705 710 715 720

Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu
725 730 735

Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
740 745 750

Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
755 760 765

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu
770 775 780

Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
785 790 795 800

Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
805 810 815

Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Glu Pro
820 825 830

Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
835 840 845

Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
850 855 860

Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Glu Pro
865 870 875 880

Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
885 890 895

Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
900 905 910

Gly

ES 2 733 220 T3

<210> 85
 <211> 144
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> Fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"

10

<400> 85

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

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

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

Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu
 50 55 60

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

Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly
 85 90 95

Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu
 100 105 110

Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser
 115 120 125

Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly
 130 135 140

REIVINDICACIONES

1. Una proteína de fusión de hormona de crecimiento humana-XTEN (hGH-XTEN) que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 1,
 5 para su uso en un método para tratar la deficiencia de la hormona del crecimiento humana en adultos (AGHD) en un paciente humano,
 en donde el método comprende administrar al paciente humano con AGHD dosis sucesivas en bolo ajustadas al peso corporal terapéuticamente eficaces de entre 0,05 mg/kg y 3,0 mg/kg de la proteína de fusión hGH-XTEN,
 10 en donde el periodo de dosificación entre la dosis en bolo inicial y una administración sucesiva de una dosis en bolo es de 17, 16, 15, 14 o 13 días,
 en donde las dosis sucesivas en bolo de la proteína de fusión hGH-XTEN son:
- (i) eficaces para mantener la puntuación de desviación estándar (SDS) de IGF-I sérica del paciente entre -2,0 y +2,0 durante al menos 7 días después de la administración de las dosis en bolo; o
 15 (ii) eficaces para mantener una concentración plasmática de dicha proteína de fusión en el paciente de más de 10 ng/ml durante un periodo de al menos 10 días después de la administración de las dosis en bolo.
2. La proteína de fusión hGH-XTEN para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las dosis en bolo de la proteína de fusión hGH-XTEN son de entre 0,05 mg/kg y 0,8 mg/kg o de entre 0,8 mg/kg y 1,2 mg/kg o de entre
 20 0,05 mg/kg y 3,0 mg/kg.
3. La proteína de fusión hGH-XTEN para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las dosis en bolo de la proteína de fusión hGH-XTEN se seleccionan entre el grupo que consiste en 0,05 mg/kg, 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg,
 25 0,4 mg/kg, 0,8 mg/kg, 1,0 mg/kg, 1,2 mg/kg, 1,4 mg/kg, 1,6 mg/kg, 1,8 mg/kg, 2,0 mg/kg, 2,2 mg/kg, 2,4 mg/kg, 2,6 mg/kg, 2,7 mg/kg, 2,8 mg/kg y 3,0 mg/kg.
4. La proteína de fusión hGH-XTEN para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la dosis inicial y la al menos una dosis posterior se encuentran cada una en una cantidad de (i) entre 2,25 mg a 6 mg; (ii) entre 4,5 mg y 12 mg; (iii) entre 9 mg y 24 mg; (iv) entre 18 mg y 48 mg; (v) entre 36 mg y 96 mg; (vi) entre 45 mg y 120 mg; (vii) entre
 30 54 mg y 144 mg; (viii) entre 63 mg y 168 mg; (ix) entre 72 mg y 192 mg; (x) entre 81 mg y 216 mg; (xi) entre 90 mg y 240 mg; (xii) entre 99 mg y 264 mg; (xiii) entre 108 mg y 288 mg; (xiv) entre 117 mg y 312 mg; (xv) entre 121,5 mg y 324 mg; (xvi) entre 126 mg y 336 mg; o (xvii) entre 135 mg y 360 mg.
5. La proteína de fusión hGH-XTEN para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde las dosis en bolo se administran por vía subcutánea.
 35
6. La proteína de fusión hGH-XTEN para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el paciente humano tiene una puntuación de desviación estándar (SDS) de IGF-I en suero de entre -2,0 y 2,0 después de la administración.
7. La proteína de fusión hGH-XTEN para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el paciente humano tiene una SDS de IGF-I seleccionada entre el grupo que consiste en más de -2,0, más de -1,5, más de -1,0, más de -0,5, más de 0, más de 0,5, más de 1,0 y más de 1,5.
 40
8. La proteína de fusión hGH-XTEN para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la administración de la dosis en bolo da como resultado la normalización de SDS de IGF-I en el paciente humano durante al menos 7 días, al menos 10 días, al menos 14 días, al menos 16 días o al menos 21 días.
 45
9. La proteína de fusión hGH-XTEN para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las dosis sucesivas en bolo de la proteína de fusión de hGH-XTEN son eficaces para aumentar la SDS de IGF-I del paciente en al menos 0,5 o al menos 1,0 por encima de la SDS de IGF-I basal del sujeto en ausencia de un nivel clínicamente significativo de efectos secundarios seleccionado entre el grupo que consiste en cefalea, artralgia, mialgia, edema, náuseas y fatiga muscular después de la administración de la dosis en bolo.
 50
10. La proteína de fusión hGH-XTEN para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la proteína de fusión hGH-XTEN comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1.
 55
11. La proteína de fusión de hGH-XTEN para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 (i) o la reivindicación 2 como dependiente de la reivindicación 1 (i), en donde dichas dosis en bolo son eficaces para mantener la SDS de IGF-I sérica del paciente entre -2,0 y 2,0 durante al menos 20 días después de la administración de las dosis en bolo.
 60
12. La proteína de fusión de hGH-XTEN para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 (ii) o la reivindicación 2 como dependiente de la reivindicación 1 (ii), en donde dichas dosis en bolo son eficaces para mantener una concentración en plasma de dicha proteína de fusión en el paciente a más de 100 ng/ml durante un período de al menos 10 días después de la administración de la dosis en bolo.
 65
13. La proteína de fusión hGH-XTEN para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el paciente humano

tiene una reducción clínicamente significativa en al menos un parámetro seleccionado entre colesterol en suero, triglicéridos en suero y LDL sérico después de la administración de las dosis en bolo.

FIG. 1

AEPAGSPTSTEEGTPGSGTASSSPGSSTPSGATGSPGASPGTSSTGSPGSPAGSPTSTEE
 GTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAP
 GTSESATPESGPGSEPATSGSETPGSEPATSGSETPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGP
 GTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAP
 GTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSTEPSEGSAP
 GTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAP
 GSEPATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAP
 GTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAP
 GTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGP
 GSEPATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGP
 GSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAP
 GTSESATPESGPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGSEPATSGSETP
 GSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSEPATSGSETPGTSESATPESGP
 GTSTEPSEGSAPG**FPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAFDTYQEFEEAYIPKEQKYSFLQN**
PQTSLCFSESIPTPSNREETQOKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFNLSLVYGASD
SNVYDLLKLEEGIQTLMGRLEDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDALLKNYGLLYCFR
KDMDKVETFLRIVQCRSVEGSCGFGGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGS
 A
 PGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGTSTEPSEGS
 A
 PGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPG (SEQ ID
 NO:1)

FIG. 2

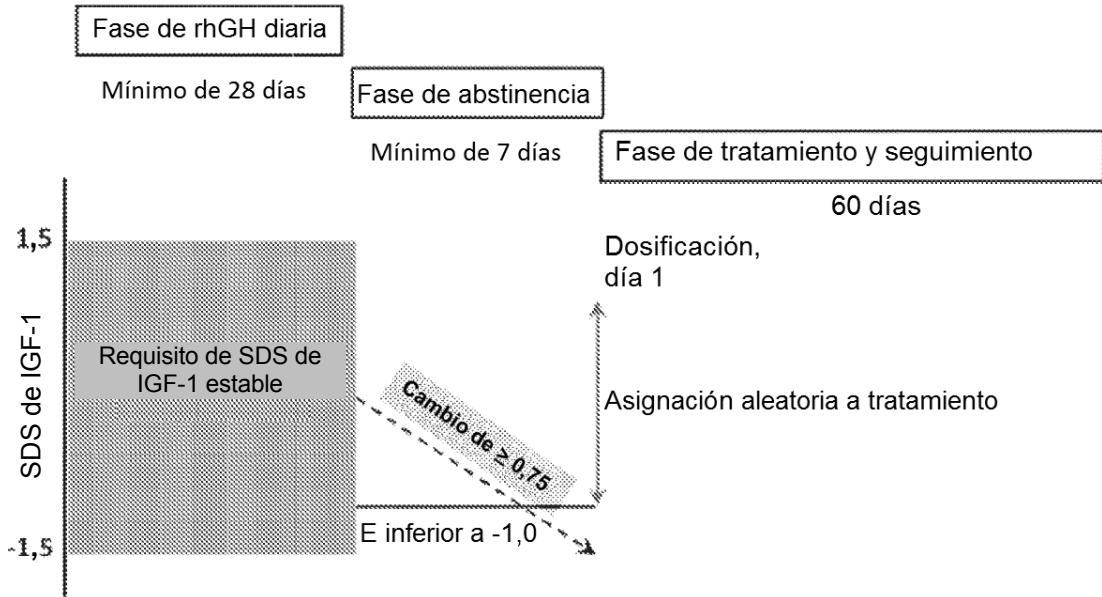


FIG. 3

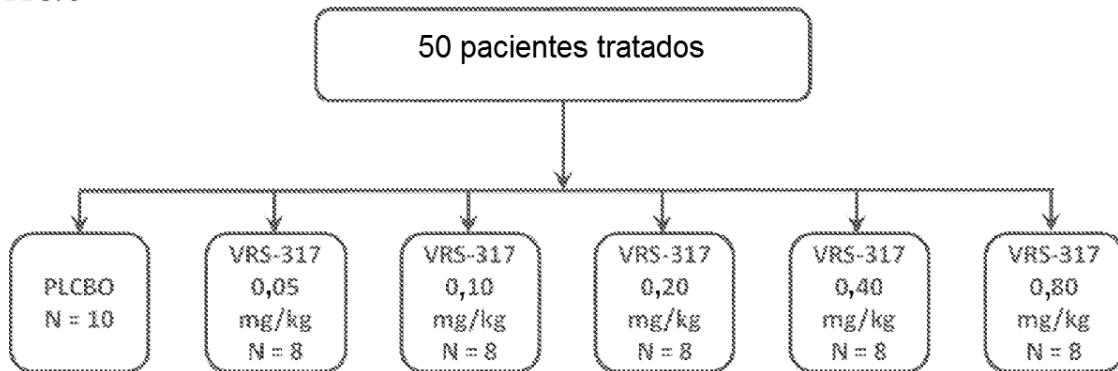


FIG. 4

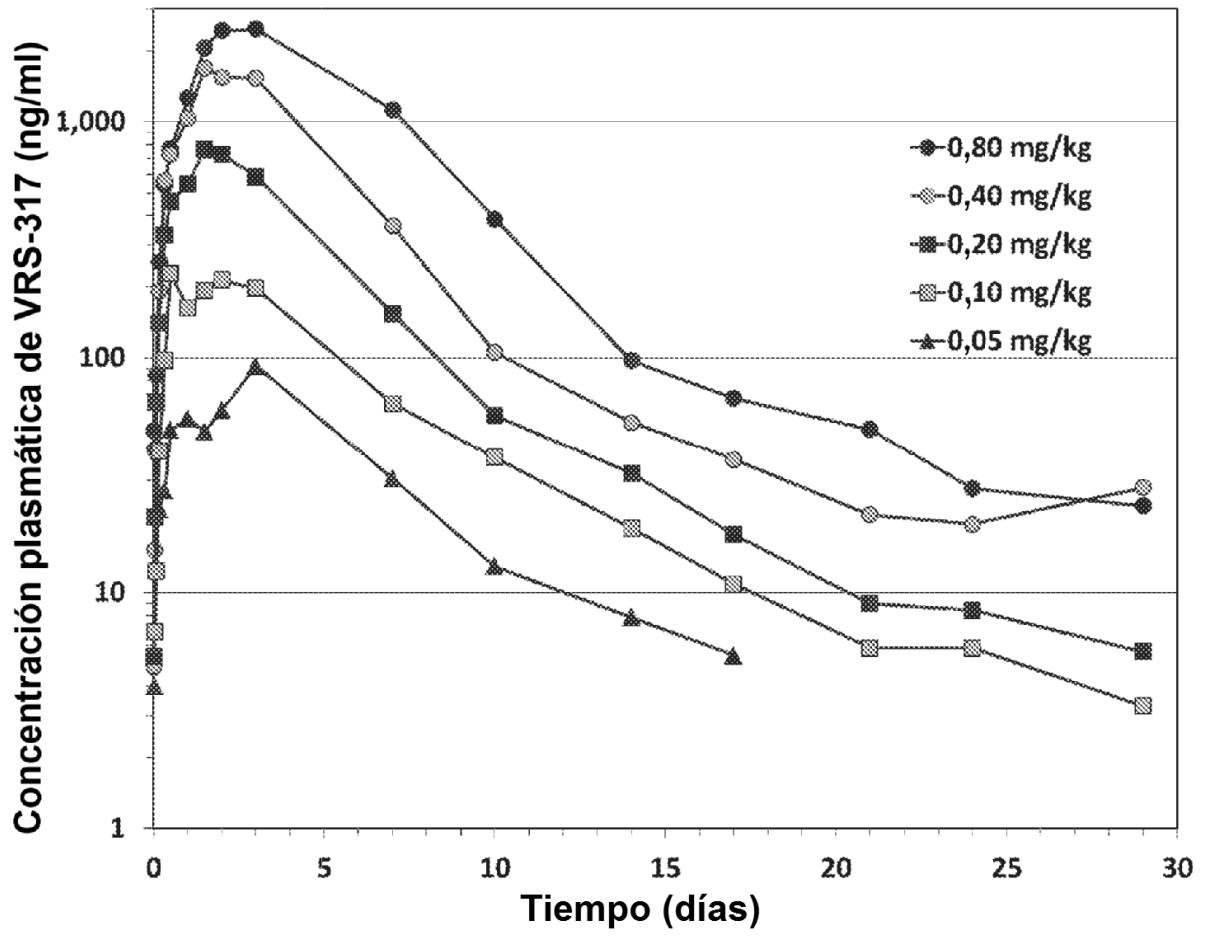


FIG. 5

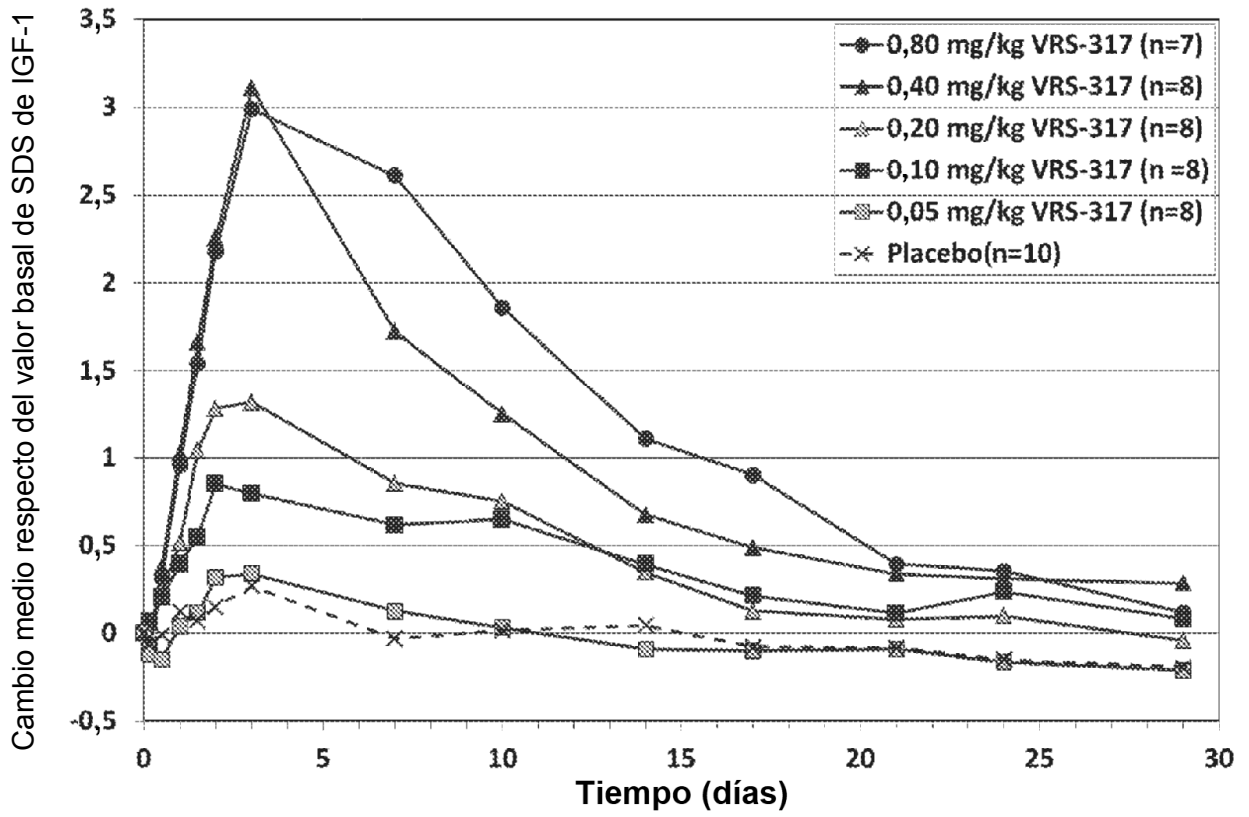


FIG. 6

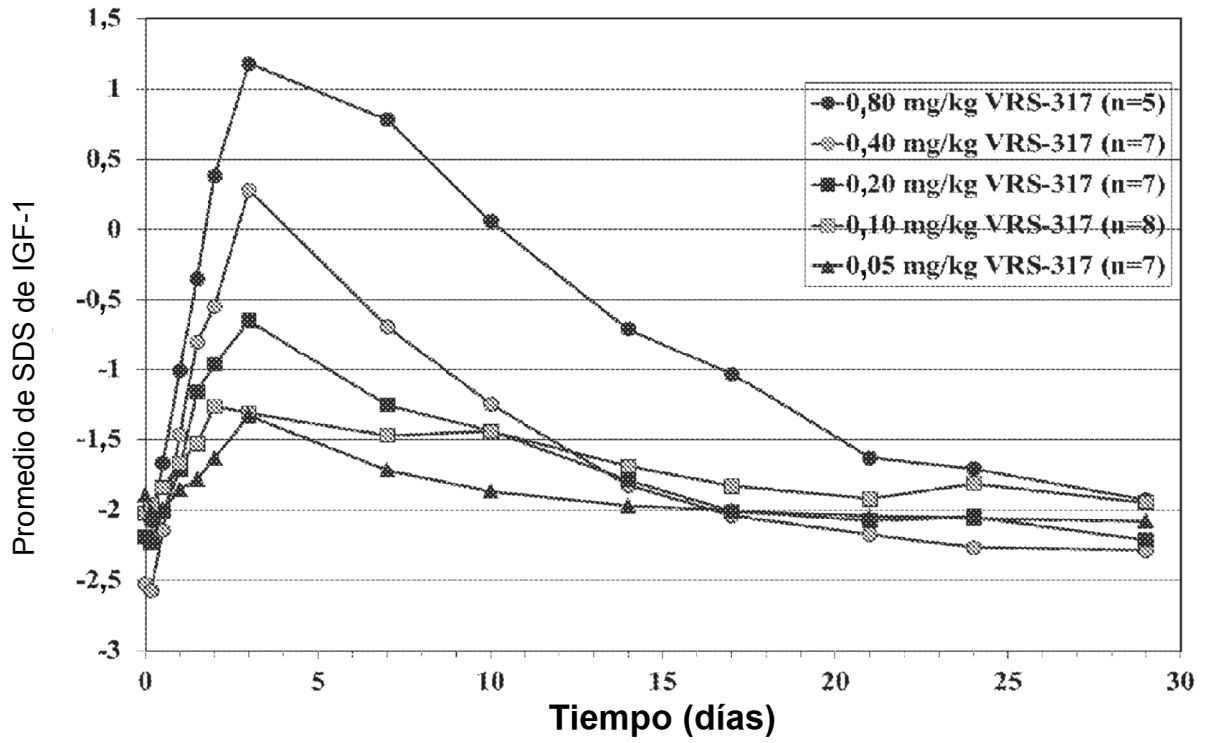


FIG. 7

Dosis	Placebo	0,05 mg/kg	0,10 mg/kg	0,20 mg/kg	0,40 mg/kg	0,80 mg/kg
N.º de sujetos	10	8	8	8	8	8
N.º de sujetos con cualquier evento	2	1	4	4	7	7
N.º de eventos	2	1	2	3	4	6
Cefalea	0	0	1	1	2	0
Trastorno cognitivo	1	0	0	0	0	0
Náuseas	1	0	0	0	1	0
Artralgia	0	0	1	0	0	2
Mialgia	0	0	0	0	0	1
Fatiga muscular	0	0	0	0	0	1
Edema	0	0	0	0	0	1
Eccema	0	0	0	1	1	0
Prurito generalizado	0	1	0	0	0	0
Parestesia	0	0	0	1	0	0
Piel caliente	0	0	0	0	0	1