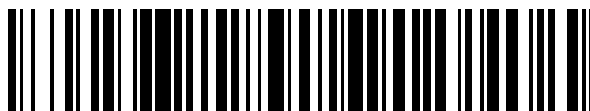


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 784 261**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)

C07K 14/82 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.11.2015** **PCT/US2015/062269**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.06.2016** **WO16085904**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.11.2015** **E 15807756 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2020** **EP 3223850**

54 Título: **Receptores de células T anti-KRAS mutado**

30 Prioridad:

26.11.2014 US 201462084654 P

05.06.2015 US 201562171321 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.09.2020

73 Titular/es:

**THE UNITED STATES OF AMERICA, AS
REPRESENTED BY THE SECRETARY,
DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN
SERVICES (100.0%)**

**Office of Technology Transfer, National Institutes
of Health, 6011 Executive Boulevard, Suite 325,
MSC 7660
Bethesda, MD 20892-7660, US**

72 Inventor/es:

**WANG, QIONG J.;
YU, ZHIYA y
YANG, JAMES C.**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 784 261 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

Receptores de células T anti-KRAS mutado

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud de patente reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional estadounidense n.º 62/084.654, presentada el 26 de noviembre de 2014 y la solicitud de patente provisional estadounidense n.º 62/171.321, presentada el 5 de junio de 2015.

10 Incorporación por referencia del material presentado electrónicamente

Se incorpora mediante la referencia en su totalidad en el presente documento un listado de secuencias de nucleótidos/aminoácidos legible por ordenador presentado simultáneamente con el presente documento e identificado tal como sigue: Un archivo ASCII (Texto) de 231.164 bites nombrado "722261_ST25.txt", fechado el 20 de noviembre de 2015.

Antecedentes de la invención

Algunos cánceres pueden tener opciones de tratamiento muy limitadas, particularmente cuando el cáncer se vuelve metastásico e inextirpable. A pesar de los avances en tratamientos tales como, por ejemplo, cirugía, quimioterapia y radioterapia, el pronóstico para muchos cánceres tales como, por ejemplo, cánceres pancreático, colorrectal, pulmonar, endometrial, ovárico y prostático, puede ser malo. Por consiguiente, existe una necesidad no cumplida de tratamientos adicionales para el cáncer.

El documento US 7 709 002 B1 notifica un(os) epítipo(s) de CTL CD8+ humano(s) que refleja(n) una mutación puntual específica en el oncogén K-ras en el codón 12 y un péptido anidado de 10 meros [es decir, ras5-14 (Asp12)], que se mostró que se unía a HLA-A2 y presenta una capacidad funcional específica para la expansión de los precursores CTL CD8+ sensibilizados *in vivo*.

El documento GB 2 328 680 A notifica un péptido capaz de inducir respuestas de células T citotóxicas específicas (CD8+) que comprende de 8 a 10 aminoácidos de la proteína protooncogénica p21 ras que incluye la posición 12, 13 o 61 en la que se ha realizado una sustitución de aminoácidos en la última posición y da a conocer que estos péptidos pueden usarse como vacunas contra el cáncer y en composiciones para el tratamiento contra el cáncer.

Abrams *et al.*, European Journal of Immunology 26 (2): 435-443 (1996)) examinaron la capacidad de un péptido mutante de K-ras de 9 meros para inducir linfocitos T citotóxicos (CTL) CD8+ *in vivo*. El péptido elegido reflejó las posiciones 4-12 de la secuencia de mutación puntual del oncogén K-ras que codifica para la sustitución de Gly a Val en el codón 12.

<http://ibis.internal.epo.org/exam/dbfetch.jsp?id=UNIPROT:Q5R1F9> y <http://ibis.internal.epo.org/exam/dbfetch.jsp?id=UNIPROT:A0A075B5I2> dan a conocer la secuencia de aminoácidos de TRAV3D-3 y Trbv4 de *Mus musculus*, respectivamente.

El documento WO 2008/089053 A2 da a conocer células humanas, particularmente células T humanas, que comprenden un receptor de células T (TCR) murino que tiene especificidad de antígeno para los aminoácidos 154-162 de gp100, así como también se proporcionan adicionalmente polipéptidos, proteínas, ácidos nucleicos, vectores de expresión recombinantes, células huésped, poblaciones de células, anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, conjugados y composiciones farmacéuticas relacionados.

Gaudernack *et al.*, Immunotechnology 2 (1): 3-0 (1996) notifican las respuestas de las células T contra ras mutantes como base para vacunas contra el cáncer novedosas.

55 Breve resumen de la invención

Una realización de la invención proporciona un receptor de células T (TCR) aislado que tiene especificidad antigénica para un epítipo mutado presentado en el contexto de una molécula de HLA-A11, consistiendo el epítipo mutado en VVVGAVGVGK (SEQ ID NO: 33) o VVGAVGVGK (SEQ ID NO: 35) en el que el TCR comprende una CDR 1 de cadena α que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 125, una CDR2 de cadena α que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 126, una CDR3 de cadena α que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 127, una CDR1 de cadena β que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 128, una CDR2 de cadena β que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 129 y una CDR3 de cadena β que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130.

La invención proporciona además polipéptidos y proteínas relacionados, así como ácidos nucleicos relacionados, vectores de expresión recombinante, células huésped, poblaciones de células y composiciones farmacéuticas relacionadas con los TCR de la invención.

5

Se proporcionan además por la invención métodos *in vitro* de detección de la presencia de cáncer en un mamífero y células huésped o poblaciones de células para su uso en métodos de tratamiento o prevención del cáncer en un mamífero.

10 Descripción detallada de la invención

El homólogo del oncogén viral de sarcoma de rata Kristen (KRAS), también denominado GTPasa KRas, oncogén viral de sarcoma de rata Kristen V-Ki-Ras2 o KRAS2, es un miembro de la superfamilia de GTPasa pequeña. Existen dos variantes de transcrito de KRAS: la variante de KRAS A y la variante de KRAS B. A continuación en el presente documento, las referencias a "KRAS" (mutado o no mutado) se refieren tanto a la variante A como a la variante B, a menos que se especifique de otra manera. Sin querer restringirse a una teoría o mecanismo particular, se considera que, cuando está mutado, KRAS puede estar implicado en la transducción de señales tempranamente en la oncogénesis de muchos cánceres humanos. Una sola sustitución de aminoácido puede activar la mutación. Cuando está activado, KRAS mutado se une a guanosina-5'-trifosfato (GTP) y convierte el GTP en guanosina-5'-difosfato (GDP). El producto de proteína KRAS mutada puede activarse constitutivamente. La proteína de KRAS mutado puede expresarse en cualquiera de una variedad de cánceres humanos tales como, por ejemplo, cánceres pancreático (por ejemplo, carcinoma pancreático), colorrectal, pulmonar (por ejemplo, adenocarcinoma pulmonar), endometrial, ovárico (por ejemplo, cáncer ovárico epitelial) y prostático.

Una realización de la invención proporciona un TCR aislado que tiene especificidad antigénica para KRAS humano mutado (a continuación en el presente documento, "KRAS mutado"). A continuación en el presente documento, las referencias a un "TCR" se refieren también a porciones funcionales y variantes funcionales del TCR, a menos que se especifique de otra manera. El TCR dado a conocer puede tener especificidad antigénica para cualquier proteína, polipéptido o péptido de KRAS mutado. En una realización de la divulgación, el TCR tiene especificidad antigénica para una proteína de KRAS mutado que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, 32, 122 o 123. Las secuencias de aminoácidos de la proteína de la variante A de KRAS mutado de cada una de SEQ ID Nos.: 1 y 32 corresponden en general a las posiciones 1-189 de la secuencia de aminoácidos de la variante A de proteína de KRAS no mutado, de tipo natural (WT) de SEQ ID NO: 29 con la excepción de que en SEQ ID Nos.: 1 y 32, la glicina en la posición 12 se sustituye con ácido aspártico o valina, respectivamente. Las secuencias de aminoácidos de la proteína de la variante B de KRAS mutado de cada una de SEQ ID Nos.: 122 y 123 corresponden en general a las posiciones 1 a 188 de la secuencia de aminoácidos de la variante B de la proteína de KRAS no mutado, de WT de SEQ ID NO: 121 con la excepción de que en SEQ ID Nos.: 122 y 123, la glicina en la posición 12 se sustituye con ácido aspártico o valina, respectivamente. El TCR de la invención tiene especificidad antigénica para un péptido de KRAS mutado que consiste en la secuencia de aminoácidos de VVVGAVGVGK (SEQ ID NO: 33) o VVGAVGVGK (SEQ ID NO: 35). Las secuencias de aminoácidos de KRAS mutado VVVGAVGVGK (SEQ ID NO: 33) y VVGAVGVGK (SEQ ID NO: 35) también se denominan en el presente documento "KRAS G12V". Las secuencias de aminoácidos de KRAS mutado VVVGADGVGK (SEQ ID NO: 2) y VVGADGVGK (SEQ ID NO: 34) también se denominan en el presente documento "KRAS G12D".

Las secuencias de aminoácidos del epítipo de KRAS mutado descritas en el presente documento se encuentran también en otros dos oncogenes mutados en cáncer humano, el homólogo del oncogén viral de RAS (V-Ras) de neuroblastoma (NRAS) y el homólogo del oncogén viral de sarcoma de rata Harvey (HRAS). Las secuencias de aminoácidos de NRAS humano mutado y de HRAS humano mutado contienen las secuencias del epítipo de KRAS humano mutado descritas en el presente documento. Por consiguiente, en una realización de la invención, los TCR de la invención tienen también especificidad antigénica para NRAS y HRAS humanos mutados. KRAS humano mutado, NRAS humano mutado y HRAS humano mutado se denominan colectivamente en el presente documento "diana(s) mutada(s)".

Los TCR de la invención tienen la capacidad de reconocer la diana mutada, por ejemplo, KRAS mutado, de manera dependiente del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I. "De manera dependiente del MHC de clase I", tal como se utiliza en el presente documento, significa que el TCR provoca una respuesta inmunitaria al unirse a la diana mutada, por ejemplo, KRAS mutado, dentro del contexto de una molécula de MHC de clase I. El TCR de la invención tiene especificidad antigénica para el epítipo mutado presentado en el contexto de una molécula de HLA-A11.

Los TCR de la invención proporcionan muchas ventajas, incluyendo cuando se expresan por células usadas para transferencia celular adoptiva. KRAS mutado, NRAS mutado y HRAS mutado se expresan por células cancerosas y no se expresan por células normales no cancerosas. Sin querer restringirse a una teoría o mecanismo particular, se cree que los TCR de la invención seleccionan como diana ventajosamente la destrucción de células cancerosas mientras minimizan o eliminan la destrucción de células normales no

cancerosas, reduciendo de ese modo la toxicidad, por ejemplo, minimizándola o eliminándola. Además, ventajosamente, los TCR de la invención pueden tratar o prevenir con éxito uno o más de los cánceres positivos para KRAS mutado, cánceres positivos para NRAS mutado y cánceres positivos para HRAS mutado que no responden a otros tipos de tratamientos tales como, por ejemplo, quimioterapia, cirugía o radiación.

Adicionalmente, los TCR de la invención pueden proporcionar un reconocimiento de alta avidez de uno o más de KRAS mutado, NRAS mutado y HRAS mutado, lo cual puede proporcionar la capacidad para reconocer células tumorales no manipuladas (por ejemplo, las células tumorales que no se han tratado con interferón (IFN)- γ , transfectadas con un vector que codifica para uno de, o tanto para KRAS mutado como para HLA-A11, pulsadas con el péptido de KRAS₇₋₁₆ o KRAS₈₋₁₆ mutado, o una combinación de los mismos).

La frase "especificidad antigénica", tal como se utiliza en el presente documento, significa que el TCR puede unirse específicamente a, y reconocer inmunológicamente, la diana mutada, por ejemplo, KRAS mutado, con alta avidez. Por ejemplo, puede considerarse que un TCR tiene "especificidad antigénica" para la diana mutada si las células T que expresan el TCR secretan al menos aproximadamente 200 pg/ml o más (por ejemplo, 200 pg/ml o más, 300 pg/ml o más, 400 pg/ml o más, 500 pg/ml o más, 600 pg/ml o más, 700 pg/ml o más, 1000 pg/ml o más, 5.000 pg/ml o más, 7.000 pg/ml o más, 10.000 pg/ml o más, 20.000 pg/ml o más, o un intervalo definido por dos cualesquiera de los valores anteriores) de IFN- γ al cocultivarse con (a) células diana HLA-A11⁺ negativas para el antígeno pulsadas con una baja concentración del péptido diana mutado (por ejemplo, de aproximadamente 0,05 ng/ml a aproximadamente 5 ng/ml, 0,05 ng/ml, 0,1 ng/ml, 0,5 ng/ml, 1 ng/ml, 5 ng/ml, o un intervalo definido por dos cualesquiera de los valores anteriores) o (b) células diana HLA-A11⁺ negativas para el antígeno en las cuales se ha introducido una secuencia de nucleótidos que codifica para la diana mutada de tal manera que la célula diana expresa la diana mutada. Las células que expresan los TCR de la invención también pueden secretar IFN- γ al cocultivarse con células diana HLA-A11⁺ negativas para el antígeno pulsadas con concentraciones más altas del péptido diana mutado.

Alternativa o adicionalmente, puede considerarse que un TCR tiene "especificidad antigénica" para una diana mutada si las células T que expresan el TCR secretan al menos el doble del IFN- γ al cocultivarse con (a) células diana HLA-A11⁺ negativas para el antígeno pulsadas con una baja concentración del péptido diana mutado o (b) células diana HLA-A11⁺ negativas para el antígeno en las cuales se ha introducido una secuencia de nucleótidos que codifica para la diana mutada de tal manera que la célula diana expresa la diana mutada en comparación con la cantidad del IFN- γ expresado por un control negativo. El control negativo puede ser, por ejemplo, (i) células T que expresan el TCR, cocultivadas con (a) células diana HLA-A11⁺ negativas para el antígeno pulsadas con la misma concentración de un péptido irrelevante (por ejemplo, algún otro péptido con una secuencia diferente al péptido diana mutado) o (b) células diana HLA-A11⁺ negativas para el antígeno en las cuales se ha introducido una secuencia de nucleótidos que codifica para un péptido irrelevante de tal manera que la célula diana expresa el péptido irrelevante, o (ii) células T no transducidas (por ejemplo, derivadas de PBMC, que no expresan el TCR) cocultivadas con (a) células diana HLA-A11⁺ negativas para el antígeno pulsadas con la misma concentración del péptido diana mutado o (b) células diana HLA-A11⁺ negativas para el antígeno en las cuales se ha introducido una secuencia de nucleótidos que codifica para la diana mutada de tal manera que la célula diana expresa la diana mutada. La secreción del IFN- γ puede medirse mediante métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, análisis inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA).

Alternativa o adicionalmente, puede considerarse que un TCR tiene "especificidad antigénica" para una diana mutada si al menos el doble del número de células T que expresan el TCR secretan el IFN- γ al cocultivarse con (a) células diana HLA-A11⁺ negativas para el antígeno pulsadas con una baja concentración del péptido diana mutado o (b) células diana HLA-A11⁺ negativas para el antígeno en las cuales se ha introducido una secuencia de nucleótidos que codifica para la diana mutada de tal manera que la célula diana expresa la diana mutada en comparación con el número de células T de control negativo que secretan IFN- γ . La concentración del péptido y del control negativo puede ser tal como se describe en el presente documento con respecto a otros aspectos de la invención. El número de células que secretan IFN- γ puede medirse mediante métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, ELISPOT.

La invención proporciona un TCR que comprende dos polipéptidos (es decir, cadenas de polipéptido), tales como una cadena alfa (α) de un TCR, una cadena beta (β) de un TCR, una cadena gamma (γ) de un TCR, una cadena delta (δ) de un TCR, o una combinación de las mismas.

El TCR de la invención comprende una primera cadena de polipéptido que comprende una CDR1 de cadena α del TCR G12V anti-KRAS que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 125, una CDR2 de cadena α del TCR G12V anti-KRAS que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 126, una CDR3 de cadena α del TCR G12V anti-KRAS que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 127, y una segunda cadena de polipéptidos que comprende una CDR1 de cadena β del TCR G12V anti-KRAS que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 128, una CDR2 de cadena β del TCR G12V anti-KRAS que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 129 y una CDR3 de cadena β del TCR G12V anti-KRAS que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130. En este aspecto, el TCR de la invención comprende las secuencias de aminoácidos de todas de SEQ ID Nos.: 125-130.

En una realización de la invención, el TCR comprende una secuencia de aminoácidos de una región variable de un TCR que comprende las CDR expuestas anteriormente. En este aspecto, el TCR puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 131 (la región variable de cadena α del TCR G12V anti-KRAS); SEQ ID NO: 132 (la región variable de cadena β del TCR G12V anti-KRAS); o ambas SEQ ID Nos.: 131 y 132. Preferiblemente, el TCR de la invención comprende las secuencias de aminoácidos de ambas SEQ ID Nos.: 131 y 132.

En una realización de la invención, el TCR comprende además una secuencia de aminoácidos de una región constante de un TCR. En este aspecto, el TCR puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 (la región constante de cadena α del TCR G12D anti-KRAS), SEQ ID NO: 14 (la región constante de cadena β del TCR G12D anti-KRAS), ambas SEQ ID Nos.: 13 y 14; SEQ ID NO: 135 (la región constante de cadena α del TCR G12V anti-KRAS), SEQ ID NO: 136 (la región constante de cadena β del TCR G12V anti-KRAS), ambas SEQ ID Nos.: 135 y 136; SEQ ID NO: 147 (la región constante de cadena α del TCR G12V anti-KRAS), SEQ ID NO: 148 (la región constante de cadena β del TCR G12V anti-KRAS), ambas SEQ ID Nos.: 147 y 148; SEQ ID NO: 159 (la región constante de cadena α del TCR G12D anti-KRAS), SEQ ID NO: 160 (la región constante de cadena β del TCR G12D anti-KRAS), o ambas SEQ ID Nos.: 159 y 160. Preferiblemente, el TCR de la invención comprende las secuencias de aminoácidos de ambas SEQ ID Nos.: 13 y 14; ambas SEQ ID Nos.: 135 y 136; ambas SEQ ID Nos.: 147 y 148; ambas SEQ ID Nos.: 159 y 160.

En una realización de la invención, el TCR de la invención puede comprender una combinación de una región variable y una región constante. En este aspecto, el TCR puede comprender: una cadena α que comprende las secuencias de aminoácidos tanto de SEQ ID NO: 131 (la región variable de cadena α) como de SEQ ID NO: 135 (la región constante de cadena α); una cadena β que comprende las secuencias de aminoácidos tanto de SEQ ID NO: 132 (la región variable de cadena β) como de SEQ ID NO: 136 (la región constante de cadena β); o las secuencias de aminoácidos de todas de SEQ ID Nos.: 131, 132, 135 y 136. Preferiblemente, el TCR de la invención comprende las secuencias de aminoácidos de todas de SEQ ID Nos.: 131, 132, 135 y 136.

En una realización de la invención, el TCR de la invención puede comprender una combinación de las secuencias de aminoácidos de todas de SEQ ID Nos.: 125 a 127 y 135; una cadena β que comprende las secuencias de aminoácidos de todas de SEQ ID Nos.: 128-130 y 136; o las secuencias de aminoácidos de todas de SEQ ID Nos.: 125-130 y 135-136.

En una realización de la invención, el TCR de la invención puede comprender una cadena α de un TCR y una cadena β de un TCR. En este aspecto, la cadena α del TCR de la invención puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 133 (la cadena α del TCR G12V anti-KRAS). Una cadena α de este tipo puede emparejarse con cualquier cadena β de un TCR. En este aspecto, la cadena β del TCR de la invención puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134 (la cadena β del TCR G12V anti-KRAS). Por tanto, el TCR de la invención puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 134, o ambas SEQ ID Nos.: 133 y 134. Preferiblemente, el TCR de la invención comprende las secuencias de aminoácidos de ambas SEQ ID Nos.: 133 y 134.

En una realización de la invención, los TCR de la invención reconocen la diana mutada, por ejemplo, KRAS mutado, ya sea (i) en presencia de CD4 y en ausencia de CD8 o (ii) en presencia de CD8 y en ausencia de CD4. En una realización preferida, un TCR que comprende las secuencias de aminoácidos de (i) SEQ ID Nos.: 131-132; o (ii) SEQ ID Nos.: 133-134 reconoce la diana mutada, por ejemplo, KRAS mutado, ya sea (i) en presencia de CD4 y en ausencia de CD8 o (ii) en presencia de CD8 y en ausencia de CD4. Por consiguiente, estos TCR de la invención pueden reconocer, ventajosamente, la diana mutada, por ejemplo, KRAS mutado, cuando se expresan por células ya sea CD4+ o CD8+.

En una realización de la invención, el TCR es un TCR murino. Tal como se usa en el presente documento, el término "murino", cuando se refiere a un TCR o a cualquier componente de un TCR descrito en el presente documento (por ejemplo, una región determinante de complementariedad (CDR), una región variable, una región constante, una cadena α y/o una cadena β), significa un TCR (o un componente del mismo) que se deriva de un ratón, es decir, un TCR (o un componente del mismo) que se originó de o, en un momento, se expresó por una célula T de ratón. En una realización de la invención, un TCR que comprende (i) todas de SEQ ID Nos.: 125-130; (ii) SEQ ID Nos.: 131 y 132; (iii) SEQ ID Nos.: 133 y 134; (iv) todas de SEQ ID Nos.: 125-130 y 135-136; o (v) todas de SEQ ID Nos.: 131, 132, 135 y 136; es un TCR murino.

Se incluyen en el alcance de la invención variantes funcionales de los TCR de la invención descritos en el presente documento. El término "variante funcional", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un TCR, polipéptido o proteína que tiene una identidad o similitud de secuencia sustancial o significativa para un TCR, polipéptido o proteína original, variante funcional que retiene la actividad biológica del TCR, polipéptido o proteína del cual es una variante. Las variantes funcionales abarcan, por ejemplo, aquellas variantes del TCR,

polipéptido o proteína descritos en el presente documento (el TCR, polipéptido o proteína original) que retienen la capacidad de unirse específicamente a la diana mutada, por ejemplo, KRAS mutado para el cual el TCR original tiene especificidad antigénica o al cual se une específicamente el polipéptido o proteína original, en un grado similar, el mismo grado o a un grado mayor, que el TCR, polipéptido o proteína original. En referencia al TCR, polipéptido o proteína original, la variante funcional puede ser, por ejemplo, al menos aproximadamente el 30%, 50%, 75%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o más idéntica en la secuencia de aminoácidos al TCR, polipéptido o proteína original.

La variante funcional puede comprender, por ejemplo, la secuencia de aminoácidos del TCR, polipéptido o proteína original con al menos una sustitución de aminoácido conservativa. Las sustituciones de aminoácido conservativas se conocen en la técnica e incluyen sustituciones de aminoácido en las cuales un aminoácido que tiene ciertas propiedades físicas y/o químicas se intercambia por otro aminoácido que tiene las mismas propiedades químicas o físicas. Por ejemplo, la sustitución de aminoácido conservativa puede ser un aminoácido ácido sustituido por otro aminoácido ácido (por ejemplo, Asp o Glu), un aminoácido con una cadena lateral no polar sustituido por otro aminoácido con una cadena lateral no polar (por ejemplo, Ala, Gly, Val, Ile, Leu, Met, Phe, Pro, Trp, Val, etc.), un aminoácido básico sustituido por otro aminoácido básico (Lys, Arg, etc.), un aminoácido con una cadena lateral polar sustituido por otro aminoácido con una cadena lateral polar (Asn, Cys, Gln, Ser, Thr, Tyr, etc.), etc.

Alternativa o adicionalmente, las variantes funcionales pueden comprender la secuencia de aminoácidos del TCR, polipéptido o proteína original con al menos una sustitución de aminoácido no conservativa. En este caso, es preferible que la sustitución de aminoácido no conservativa no interfiera con, ni inhiba la actividad biológica de la variante funcional. Preferiblemente, la sustitución de aminoácido no conservativa potencia la actividad biológica de la variante funcional, de tal manera que la actividad biológica de la variante funcional se aumenta en comparación con el TCR, polipéptido o proteína original. En una realización de la divulgación, la variante funcional es un TCR, polipéptido o proteína sustituido que comprende (i) la CDR3 α sustituida, una región variable de la cadena α o la secuencia de aminoácidos de longitud completa de la cadena α de una cualquiera de SEQ ID Nos.: 46-56 y 207, 70-80 y 208 y 94-104 y 209, respectivamente; (ii) la CDR3 β sustituida, una región variable de la cadena β o la secuencia de aminoácidos de longitud completa de la cadena β de una cualquiera de SEQ ID Nos.: 57-69, 81-93 y 105-117, respectivamente; o (iii) un par de una cualquiera de las secuencias de aminoácidos de (i) en combinación con una cualquiera de las secuencias de aminoácidos de (ii).

Por ejemplo, en una realización de la divulgación, un TCR, polipéptido o proteína sustituido puede comprender uno o ambos de (a) una secuencia de aminoácidos de CDR3 α sustituida de una cualquiera de SEQ ID Nos.: 46-56 y 207 (tabla I) y (b) una secuencia de aminoácidos de CDR3 β sustituida de una cualquiera de SEQ ID Nos.: 57-69 (tabla II). Una realización de la divulgación proporciona un TCR, polipéptido o proteína que tiene una cualquiera o más de las secuencias de aminoácidos de CDR1 α , CDR2 α , CDR1 β , CDR2 β y CDR3 β nativas no sustituidas descritas en el presente documento con respecto a otros aspectos de la invención en combinación con una cualquiera de las secuencias de aminoácidos de CDR3 α sustituidas de SEQ ID Nos.: 46-56 y 207. En este aspecto, una realización de la divulgación proporciona un TCR sustituido que comprende las secuencias de aminoácidos de todas de SEQ ID Nos.: 149-150, 207 y 152-154. Otra realización de la divulgación proporciona un TCR, polipéptido o proteína que tiene una cualquiera o más de las secuencias de aminoácidos de CDR1 α , CDR2 α , CDR3 α , CDR1 β y CDR2 β nativas no sustituidas descritas en el presente documento con respecto a otros aspectos de la invención en combinación con una cualquiera de las secuencias de aminoácidos de CDR3 β sustituidas de SEQ ID Nos.: 57-69.

TABLA I

CDR3 α sustituido – versión 1	CXLRGNAGAKLTF En donde X es arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina (SEQ ID NO: 46)
CDR3 α sustituido – versión 2	CAXRGNAGAKLTF En donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina (SEQ ID NO: 47)
CDR3 α sustituido – versión 3	CALXGNAGAKLTF En donde X es alanina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina (SEQ ID NO: 48)
CDR3 α sustituido – versión 4	CALRXNAGAKLTF En donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina (SEQ ID NO: 49)
CDR3 α sustituido –	CALRGXAGAKLTF

versión 5	En donde X es alanina, arginina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina (SEQ ID NO: 50)
CDR3 α sustituido – versión 6	CALRGN <u>X</u> GAKLTF En donde X es arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina (SEQ ID NO: 51)
CDR3 α sustituido – versión 7	CALRGN <u>A</u> XAKLTF En donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina (SEQ ID NO: 52)
CDR3 α sustituido – versión 8	CALRGNAG <u>X</u> KLTF En donde X es arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina (SEQ ID NO: 53)
CDR3 α sustituido – versión 9	CALRGNAG <u>A</u> KLTF En donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina (SEQ ID NO: 54)
CDR3 α sustituido – versión 10	CALRGNAGAK <u>X</u> TF En donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina (SEQ ID NO: 55)
CDR3 α sustituido – versión 11	CALRGNAGAKL <u>X</u> F En donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, triptófano, tirosina o valina (SEQ ID NO: 56)
CDR3 α sustituido – versión 12	CAADSSNTXYQN <u>F</u> YF En donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina (SEQ ID NO: 207). En una realización preferida, X es alanina en SEQ ID NO: 207.

TABLA II

CDR3 β sustituido – versión 1	CXSSSRDWSAETLYF En donde X es arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina (SEQ ID NO: 57)
CDR3 β sustituido – versión 2	CAXSSRDWSAETLYF En donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, treonina, triptófano, tirosina o valina (SEQ ID NO: 58)
CDR3 β sustituido – versión 3	CASXSRDWSAETLYF En donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, treonina, triptófano, tirosina o valina (SEQ ID NO: 59)
CDR3 β sustituido – versión 4	CASSXRDWSAETLYF En donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, treonina, triptófano, tirosina o valina (SEQ ID NO: 60)
CDR3 β sustituido – versión 5	CASSSXDSWAETLYF En donde X es alanina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina (SEQ ID NO: 61)
CDR3 β sustituido – versión 6	CASSSRXWSAETLYF En donde X es alanina, arginina, asparagina, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina (SEQ ID NO: 62)
CDR3 β sustituido – versión 7	CASSSRDXSAETLYF En donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina (SEQ ID NO: 63)
CDR3 β sustituido – versión 8	CASSSRDWXAETLYF En donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido

	glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, treonina, triptófano, tirosina o valina (SEQ ID NO: 64)
CDR3 β sustituido – versión 9	CASSSRDWSXETLYF En donde X es arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina (SEQ ID NO: 65)
CDR3 β sustituido – versión 10	CASSSRDWSAXTLYF En donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina (SEQ ID NO: 66)
CDR3 β sustituido – versión 11	CASSSRDWSAEXLYF En donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, triptófano, tirosina o valina (SEQ ID NO: 67)
CDR3 β sustituido – versión 12	CASSSRDWSAETXYF En donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina (SEQ ID NO: 68)
CDR3 β sustituido – versión 13	CASSSRDWSAETLXF En donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano o valina (SEQ ID NO: 69)

En una realización de la divulgación, cada una de las secuencias de aminoácidos de CDR3 α sustituidas de SEQ ID Nos.: 46-56 no comprende la secuencia de aminoácidos de CDR3 α nativa no sustituida de SEQ ID NO: 5. En una realización de la divulgación, la secuencia de aminoácidos de CDR3 α sustituida de SEQ ID NO: 207 no comprende la secuencia de aminoácidos de CDR3 α nativa no sustituida de SEQ ID NO: 151. De manera similar, en una realización de la divulgación, cada una de las secuencias de aminoácidos de CDR3 β sustituidas de SEQ ID Nos.: 57-69 no comprende la secuencia de aminoácidos de CDR3 β nativa no sustituida de SEQ ID NO: 8.

Una realización de la divulgación proporciona un TCR, polipéptido o proteína sustituido que comprende uno o ambos de (i) una región variable sustituida de una cadena α que comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de SEQ ID Nos.: 70-80 y 208 (tabla III) y (ii) una región variable sustituida de una cadena β que comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de SEQ ID Nos.: 81-93 (tabla IV). Una realización de la divulgación proporciona un TCR, polipéptido o proteína que tiene cualquiera de las regiones variables nativas no sustituidas de la cadena β descritas en el presente documento con respecto a otros aspectos de la invención en combinación con una cualquiera de las secuencias de aminoácidos de región variable sustituida de cadena α de SEQ ID Nos.: 70-80 y 208. Otra realización de la invención proporciona un TCR, polipéptido o proteína que tiene cualquiera de las regiones variables nativas no sustituidas de la cadena α descritas en el presente documento con respecto a otros aspectos de la invención en combinación con una cualquiera de las secuencias de aminoácidos de región variable sustituida de cadena β de SEQ ID Nos.: 81-93.

TABLA III

Región α variable sustituida – versión 1	SEQ ID NO: 70, en donde X es arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina
Región α variable sustituida – versión 2	SEQ ID NO: 71, en donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina
Región α variable sustituida – versión 3	SEQ ID NO: 72, en donde X es alanina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina
Región α variable sustituida – versión 4	SEQ ID NO: 73, en donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina
Región α variable sustituida – versión 5	SEQ ID NO: 74, en donde X es alanina, arginina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina
Región α variable sustituida – versión 6	SEQ ID NO: 75, en donde X es arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina
Región α variable sustituida –	SEQ ID NO: 76, en donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina,

versión 7	prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina
Región α variable sustituida – versión 8	SEQ ID NO: 77, en donde X es arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina
Región α variable sustituida – versión 9	SEQ ID NO: 78, en donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina
Región α variable sustituida – versión 10	SEQ ID NO: 79, en donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina
Región α variable sustituida – versión 11	SEQ ID NO: 80, en donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, triptófano, tirosina o valina
Región α variable sustituida – versión 12	SEQ ID NO: 208, en donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina. En una realización preferida, X es alanina en SEQ ID NO: 208.

TABLA IV

Región β variable sustituida – versión 1	SEQ ID NO: 81, en donde X es arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina
Región β variable sustituida – versión 2	SEQ ID NO: 82, En donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, treonina, triptófano, tirosina o valina
Región β variable sustituida – versión 3	SEQ ID NO: 83, en donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, treonina, triptófano, tirosina o valina
Región β variable sustituida – versión 4	SEQ ID NO: 84, en donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, treonina, triptófano, tirosina o valina
Región β variable sustituida – versión 5	SEQ ID NO: 85, en donde X es alanina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina
Región β variable sustituida – versión 6	SEQ ID NO: 86, en donde X es alanina, arginina, asparagina, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina
Región β variable sustituida – versión 7	SEQ ID NO: 87, en donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, tirosina o valina
Región β variable sustituida – versión 8	SEQ ID NO: 88, en donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, treonina, triptófano, tirosina o valina
Región β variable sustituida – versión 9	SEQ ID NO: 89, en donde X es arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina
Región β variable sustituida – versión 10	SEQ ID NO: 90, en donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina
Región β variable sustituida – versión 11	SEQ ID NO: 91, en donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, triptófano, tirosina o valina
Región β variable sustituida – versión 12	SEQ ID NO: 92, en donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina
Región β variable sustituida – versión 13	SEQ ID NO: 93, en donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano o valina

5 En una realización de la divulgación, cada una de las secuencias de aminoácidos de región variable sustituida de cadena α de SEQ ID Nos.: 70-80 no comprende la secuencia de aminoácidos de región variable nativa no sustituida de cadena α de SEQ ID NO: 9. En una realización de la divulgación, la secuencia de aminoácidos de

región variable sustituida de cadena α de SEQ ID NO: 208 no comprende la secuencia de aminoácidos de región variable nativa no sustituida de cadena α de SEQ ID NO: 155. De manera similar, en una realización de la divulgación, cada una de las secuencias de aminoácidos de región variable sustituida de cadena β de SEQ ID Nos.: 81-93 no comprende la secuencia de aminoácidos de región variable nativa no sustituida de cadena β de SEQ ID NO: 10.

Una realización de la invención proporciona un TCR, polipéptido o proteína sustituido que comprende uno o ambos de (i) una cadena α sustituida de longitud completa que comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de SEQ ID Nos.: 94-104 y 209 (tabla V) y (ii) una cadena β sustituida de longitud completa que comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de SEQ ID Nos.: 105-117 (tabla VI). Una realización de la divulgación proporciona un TCR, polipéptido o proteína que tiene una cualquiera de las secuencias nativas no sustituidas de longitud completa de cadena β descritas en el presente documento con respecto a otros aspectos de la invención en combinación con una cualquiera de las secuencias de aminoácidos sustituidas de longitud completa de cadena α de SEQ ID Nos.: 94-104 y 209. Otra realización de la invención proporciona un TCR, polipéptido o proteína que tiene una cualquiera de las cadenas α nativas no sustituidas de longitud completa descritas en el presente documento con respecto a otros aspectos de la invención en combinación con una cualquiera de las secuencias sustituidas de longitud completa de cadena β de SEQ ID Nos.: 105-117.

TABLA V

Cadena α de longitud completa sustituida – versión 1	SEQ ID NO: 94, en donde X es arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina
Cadena α de longitud completa sustituida – versión 2	SEQ ID NO: 95, en donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina
Cadena α de longitud completa sustituida – versión 3	SEQ ID NO: 96, en donde X es alanina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina
Cadena α de longitud completa sustituida – versión 4	SEQ ID NO: 97, en donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina
Cadena α de longitud completa sustituida – versión 5	SEQ ID NO: 98, en donde X es alanina, arginina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina
Cadena α de longitud completa sustituida – versión 6	SEQ ID NO: 99, en donde X es arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina
Cadena α de longitud completa sustituida – versión 7	SEQ ID NO: 100, en donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina
Cadena α de longitud completa sustituida – versión 8	SEQ ID NO: 101, en donde X es arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina
Cadena α de longitud completa sustituida – versión 9	SEQ ID NO: 102, en donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina
Cadena α de longitud completa sustituida – versión 10	SEQ ID NO: 103, en donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina
Cadena α de longitud completa sustituida – versión 11	SEQ ID NO: 104, en donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, triptófano, tirosina o valina

Cadena α de longitud completa sustituida – versión 12	SEQ ID NO: 209, en donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina. En una realización preferida, X es alanina en SEQ ID NO: 209
--	---

TABLA VI

Cadena β de longitud completa sustituida – versión 1	SEQ ID NO: 105, en donde X es arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina
Cadena β de longitud completa sustituida – versión 2	SEQ ID NO: 106, en donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, treonina, triptófano, tirosina o valina
Cadena β de longitud completa sustituida – versión 3	SEQ ID NO: 107, en donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, treonina, triptófano, tirosina o valina
Cadena β de longitud completa sustituida – versión 4	SEQ ID NO: 108, en donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, treonina, triptófano, tirosina o valina
Cadena β de longitud completa sustituida – versión 5	SEQ ID NO: 109, en donde X es alanina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina
Cadena β de longitud completa sustituida – versión 6	SEQ ID NO: 110, en donde X es alanina, arginina, asparagina, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina
Cadena β de longitud completa sustituida – versión 7	SEQ ID NO: 111, en donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, tirosina o valina
Cadena β de longitud completa sustituida – versión 8	SEQ ID NO: 112, en donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, treonina, triptófano, tirosina o valina
Cadena β de longitud completa sustituida – versión 9	SEQ ID NO: 113, en donde X es arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina
Cadena β de longitud completa sustituida – versión 10	SEQ ID NO: 114, en donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina
Cadena β de longitud completa sustituida – versión 11	SEQ ID NO: 115, en donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, triptófano, tirosina o valina
Cadena β de longitud completa sustituida – versión 12	SEQ ID NO: 116, en donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina
Cadena β de longitud completa sustituida – versión 13	SEQ ID NO: 117, en donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano o valina

- 5 En una realización de la divulgación, cada una de las secuencias de aminoácidos sustituidas de longitud completa de cadena α de SEQ ID Nos.: 94-104 no comprende la secuencia de aminoácidos nativa no sustituida de longitud completa de cadena α de SEQ ID NO: 11. En una realización de la divulgación, la secuencia de aminoácidos sustituida de longitud completa de cadena α de SEQ ID NO: 209 no comprende la secuencia de

aminoácidos nativa no sustituida de longitud completa de cadena α de SEQ ID NO: 157. De manera similar, en una realización de la divulgación, cada una de las secuencias de aminoácidos sustituidas de longitud completa de cadena β de SEQ ID Nos.: 105-117 no comprende la secuencia de aminoácidos nativa no sustituida de longitud completa de cadena β de SEQ ID NO: 12.

El TCR, polipéptido o proteína puede consistir esencialmente en la secuencia o secuencias de aminoácidos especificadas descritas en el presente documento, de tal manera que otros componentes del TCR, polipéptido o proteína, por ejemplo, otros aminoácidos, no cambien materialmente la actividad biológica del TCR, polipéptido o proteína. En este aspecto, el TCR, polipéptido o proteína de la invención, por ejemplo, puede consistir esencialmente en la secuencia de aminoácidos de ambas SEQ ID Nos.: 133 y 134. También, por ejemplo, los TCR, polipéptidos o proteínas de la invención pueden consistir esencialmente en las secuencias de aminoácidos de ambas SEQ ID Nos.: 131 y 132. Además, los TCR, polipéptidos o proteínas de la invención pueden consistir esencialmente en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nos.: 125-130.

También se proporciona por la invención un polipéptido que comprende una porción funcional de cualquiera de los TCR descritos en el presente documento. El término "polipéptido" tal como se usa en el presente documento incluye oligopéptidos y se refiere a una sola cadena de aminoácidos conectada por uno o más enlaces peptídicos.

Con respecto a los polipéptidos dados a conocer, la porción funcional puede ser cualquier porción que comprende los aminoácidos contiguos del TCR del cual es parte, siempre que la porción funcional se una específicamente a la diana mutada, por ejemplo, KRAS mutado. El término "porción funcional" cuando se usa en referencia a un TCR se refiere a cualquier parte o fragmento del TCR de la invención, parte o fragmento que retiene la actividad biológica del TCR del cual es parte (el TCR original). Las porciones funcionales abarcan, por ejemplo, aquellas partes de un TCR que retienen la capacidad para unirse específicamente a la diana mutada, por ejemplo, KRAS mutado, de manera dependiente de HLA-A11, o detectan, tratan o previenen el cáncer, en un grado similar, al mismo grado o a un grado mayor, que el TCR original. En referencia al TCR original, la porción funcional puede comprender, por ejemplo, aproximadamente el 10%, 25%, 30%, 50%, 68%, 80%, 90%, 95%, o más, del TCR original.

La porción funcional puede comprender aminoácidos adicionales en el extremo amino o carboxilo terminal de la porción, o en ambos extremos terminales, aminoácidos adicionales que no se encuentran en la secuencia de aminoácidos del TCR original. De manera deseable, los aminoácidos adicionales no interfieren con la función biológica de la porción funcional, por ejemplo, unirse específicamente a la diana mutada, por ejemplo, KRAS mutado; y/o tener la capacidad para detectar el cáncer, para tratar o prevenir el cáncer, etc. De manera más deseable, los aminoácidos adicionales aumentan la actividad biológica, en comparación con la actividad biológica del TCR original o variante funcional del mismo.

El polipéptido de la invención comprende una porción funcional que comprende las secuencias de aminoácidos de todas de SEQ ID Nos. 125-130.

En una realización de la invención, el polipéptido de la invención puede comprender, por ejemplo, la región variable del TCR de la invención o una variante funcional del mismo que comprende una combinación de las regiones CDR expuestas anteriormente. En este aspecto, el polipéptido puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nos.: 131 y 132.

En una realización de la invención, el polipéptido de la invención puede comprender además la región constante del TCR de la invención o una variante funcional del mismo expuesta anteriormente. En este aspecto, el polipéptido puede comprender la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13 (una región constante de cadena α), SEQ ID NO: 14 (una región constante de cadena β), SEQ ID NO: 135 (una región constante de cadena α), SEQ ID NO: 136 (una región constante de cadena β), SEQ ID NO: 147 (una región constante de cadena α), SEQ ID NO: 148 (una región constante de cadena β), SEQ ID NO: 159 (una región constante de cadena α), SEQ ID NO: 160 (una región constante de cadena β), ambas SEQ ID Nos.: 13 y 14, ambas SEQ ID Nos.: 135 y 136, ambas SEQ ID Nos.: 147 y 148, o ambas SEQ ID Nos.: 159 y 160. Preferiblemente, el polipéptido comprende las secuencias de aminoácidos de ambas SEQ ID Nos.: 13 y 14, ambas SEQ ID Nos.: 135 y 136, ambas SEQ ID Nos.: 147 y 148, o ambas SEQ ID Nos.: 159 y 160.

En una realización de la invención, el polipéptido de la invención puede comprender una combinación de una región variable y una región constante del TCR de la invención o variante funcional del mismo. En este aspecto, el polipéptido puede comprender todas de SEQ ID Nos.: 131, 132, 135 y 136.

En una realización de la invención, el polipéptido de la invención puede comprender una combinación de las regiones CDR descritas en el presente documento y una región constante del TCR de la invención. En este aspecto, el polipéptido puede comprender las secuencias de aminoácidos de todas las SEQ ID Nos.: 125-130 y 135-136.

En una realización de la invención, el polipéptido de la invención puede comprender la longitud completa de una cadena α o β del TCR descrito en el presente documento. En este aspecto, el polipéptido de la invención puede comprender la secuencia de aminoácidos de ambas SEQ ID Nos.: 133 y 134.

5

La invención proporciona además una proteína que comprende al menos uno de los polipéptidos descritos en el presente documento. Por "proteína" se entiende una molécula que comprende una o más cadenas de polipéptido.

- 10 En una realización, la proteína de la invención comprende una primera cadena de polipéptido que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID Nos.: 125-127 y una segunda cadena de polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID Nos.: 128-130. Alternativa o adicionalmente, la proteína de la invención puede comprender una primera cadena de polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 131 y una segunda cadena de polipéptidos que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:
- 15 132. La proteína puede comprender, por ejemplo, una primera cadena de polipéptido que comprende las secuencias de aminoácidos de ambas SEQ ID Nos.: 131 y 135 o todas de SEQ ID Nos.: 125-127 y 135 y una segunda cadena de polipéptido que comprende las secuencias de aminoácidos de ambas SEQ ID Nos.: 132 y 136 o todas de SEQ ID Nos.: 128-130 y 136. Alternativa o adicionalmente, la proteína de la invención puede comprender una primera cadena de polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:
- 20 133 y una segunda cadena de polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134. En este caso, la proteína de la invención puede ser un TCR. Alternativamente, si la primera y/o la segunda cadena(s) de polipéptido de la proteína comprende(n) además otras secuencias de aminoácidos, por ejemplo, una secuencia de aminoácidos que codifica para una inmunoglobulina o una porción de la misma, entonces la proteína de la invención puede ser una proteína de fusión. En este aspecto, la divulgación proporciona también
- 25 una proteína de fusión que comprende al menos uno de los polipéptidos de la invención descritos en el presente documento junto con al menos otro polipéptido. El otro polipéptido puede existir como un polipéptido separado de la proteína de fusión, o puede existir como un polipéptido, que se expresa en marco (en tándem) con uno de los polipéptidos de la invención descrito en el presente documento. El otro polipéptido puede codificar para cualquier molécula peptídica o proteínica, o una porción de la misma, incluyendo, pero sin limitarse a una inmunoglobulina,
- 30 CD3, CD4, CD8, una molécula de MHC, una molécula de CD1, por ejemplo, CD1a, CD1b, CD1c, CD1d, etc.

La proteína de fusión puede comprender una o más copias del polipéptido dado a conocer y/o una o más copias del otro polipéptido. Por ejemplo, la proteína de fusión puede comprender 1, 2, 3, 4, 5, o más, copias del polipéptido dado a conocer y/o del otro polipéptido. Los métodos adecuados para producir proteínas de fusión se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, métodos recombinantes.

35

En algunas realizaciones de la invención, los TCR, polipéptidos y proteínas de la invención pueden expresarse como una sola proteína que comprende un péptido enlazador que enlaza la cadena α y la cadena β . En este aspecto, los TCR, polipéptidos y proteínas de la invención que comprenden ambas SEQ ID Nos.: 133 y 134,

40 ambas SEQ ID Nos.: 131 y 132, todas de SEQ ID Nos.: 125-130, todas de SEQ ID Nos.: 131, 132, 135 y 136, o todas de SEQ ID Nos.: 125-130 y 135-136, pueden comprender además un péptido enlazador. El péptido enlazador puede facilitar ventajosamente la expresión de un TCR, polipéptido y/o proteína recombinante en una célula huésped. El péptido enlazador puede comprender cualquier secuencia de aminoácidos adecuada. En una realización de la invención, el TCR, polipéptido o proteína comprende un péptido enlazador viral autoescindible.

45 Por ejemplo, el péptido enlazador puede comprender SEQ ID NO: 28. Tras la expresión del constructo que incluye el péptido enlazador por una célula huésped, el péptido enlazador puede escindir, dando como resultado cadenas α y β separadas. En una realización de la invención, el TCR, polipéptido o proteína puede comprender una secuencia de aminoácidos que comprende una cadena α de longitud completa, una cadena β de longitud completa y un péptido enlazador colocado entre las cadenas α y β (por ejemplo, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 201 (TCR G12V anti-KRAS) o SEQ ID NO: 203 (TCR G12V anti-KRAS)).

50

La proteína de la divulgación puede ser un anticuerpo recombinante que comprende al menos uno de los polipéptidos de la invención descritos en el presente documento. Tal como se usa en el presente documento, "anticuerpo recombinante" se refiere a una proteína recombinante (por ejemplo, modificada por ingeniería

55 genética) que comprende al menos uno de los polipéptidos de la invención y una cadena de polipéptido de un anticuerpo, o una porción del mismo. El polipéptido de un anticuerpo, o porción del mismo, puede ser una cadena pesada, una cadena ligera, una región variable o constante de cadena pesada o ligera, un fragmento variable de cadena sencilla (scFv), o un fragmento Fc, Fab o F(ab)2' de un anticuerpo, etc. La cadena de polipéptido de un anticuerpo, o porción del mismo, puede existir como un polipéptido separado del anticuerpo recombinante. Alternativamente, la cadena de polipéptido de un anticuerpo, o porción del mismo, puede existir como un polipéptido, que se expresa en marco (en tándem) con el polipéptido de la invención. El polipéptido de un anticuerpo, o porción del mismo, puede ser un polipéptido de cualquier anticuerpo o fragmento de anticuerpo, incluyendo cualquiera de los anticuerpos y fragmentos de anticuerpo descritos en el presente documento.

60

65 Los TCR, polipéptidos y proteínas de la divulgación (incluyendo variantes funcionales de los mismos) pueden ser

de cualquier longitud, es decir, pueden comprender cualquier número de aminoácidos, siempre que los TCR, polipéptidos o proteínas (o variantes funcionales de los mismos) retengan su actividad biológica, por ejemplo, la capacidad para enlazarse específicamente a la diana mutada, por ejemplo, KRAS mutado; para detectar el cáncer en un mamífero; o tratar o prevenir el cáncer en un mamífero, etc. Por ejemplo, el polipéptido puede encontrarse en el intervalo de desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 5000 aminoácidos de longitud, tal como 50, 70, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 o más aminoácidos de longitud. En este aspecto, los polipéptidos de la invención incluyen también oligopéptidos.

Los TCR, polipéptidos y proteínas de la invención pueden comprender aminoácidos sintéticos en lugar de uno o más aminoácidos que se producen de manera natural. Tales aminoácidos sintéticos se conocen en la técnica, e incluyen, por ejemplo, ácido aminociclohexanocarboxílico, norleucina, ácido α -amino-n-decanoico, homoserina, S-acetilaminometil-cisteína, trans-3- y trans-4-hidroxiprolina, 4-aminofenilalanina, 4-nitrofenilalanina, 4-clorofenilalanina, 4-carboxifenilalanina, β -fenilserina β -hidroxifenilalanina, fenilglicina, α -naftilalanina, ciclohexilalanina, ciclohexilglicina, ácido indolina-2-carboxílico, ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico, ácido aminomalónico, monoamida de ácido aminomalónico, N'-bencil-N'-metil-lisina, N',N'-dibencil-lisina, 6-hidroxilisina, ornitina, ácido α -aminociclopentanocarboxílico, ácido α -aminociclohexanocarboxílico, ácido α -aminocicloheptanocarboxílico, ácido α -(2-amino-2-norbornano)-carboxílico, ácido α,γ -diaminobutírico, ácido α,β -diaminopropiónico, homofenilalanina y α -terc-butilglicina.

Los TCR, polipéptidos y proteínas de la invención (incluyendo variantes funcionales de los mismos) pueden estar glicosilados, amidados, carboxilados, fosforilados, esterificados, N-acilados, ciclados a través de, por ejemplo, un puente bisulfuro, o convertidos en una sal de adición de ácido y/u opcionalmente dimerizados o polimerizados o conjugados.

El TCR, polipéptido y/o proteína de la invención puede obtenerse mediante métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, síntesis *de novo*. Además, los polipéptidos y las proteínas pueden producirse de manera recombinante usando los ácidos nucleicos descritos en el presente documento usando métodos recombinantes convencionales. Véase, por ejemplo, Green y Sambrook, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 4ª ed., Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY (2012). Alternativamente, los TCR, polipéptidos y/o proteínas descritos en el presente documento (incluyendo variantes funcionales de los mismos) pueden sintetizarse comercialmente por empresas tales como Synpep (Dublín, CA), Peptide Technologies Corp. (Gaithersburg, MD) y Multiple Peptide Systems (San Diego, CA). En este aspecto, los TCR, polipéptidos y proteínas de la invención pueden ser sintéticos, recombinantes, aislados y/o purificados.

Se incluyen en el alcance de la invención conjugados, por ejemplo, bioconjugados, que comprenden cualquiera de los TCR, polipéptidos o proteínas de la invención, ácidos nucleicos, vectores de expresión recombinantes, células huésped y poblaciones de células huésped. Los conjugados, así como los métodos para sintetizar conjugados en general, se conocen en la técnica.

Una realización de la invención proporciona un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica para cualquiera de los TCR, polipéptidos o proteínas descritos en el presente documento. "Ácido nucleico", tal como se usa en el presente documento, incluye "polinucleótido", "oligonucleótido" y "molécula de ácido nucleico", y significa en general un polímero de ADN o ARN, que puede ser monocatenario o bicatenario, sintetizado u obtenido (por ejemplo, aislado y/o purificado) a partir de fuentes naturales, que puede contener nucleótidos naturales, no naturales o alterados, y que puede contener un enlace internucleótido natural, no natural o alterado, tal como un enlace fosforamidato o un enlace fosforotioato, en lugar del fosfodiéster encontrado entre los nucleótidos de un oligonucleótido no modificado. En una realización, el ácido nucleico comprende ADN complementario (ADNc). En general, se prefiere que el ácido nucleico no comprenda ninguna inserción, delección, inversión y/o sustitución. Sin embargo, puede ser adecuado en algunos casos, tal como se comenta en el presente documento, que el ácido nucleico comprenda una o más inserciones, delecciones, inversiones y/o sustituciones.

Preferiblemente, los ácidos nucleicos de la invención son recombinantes. Tal como se usa en el presente documento, el término "recombinante" se refiere a (i) moléculas que se construyen fuera de células vivas uniendo segmentos de ácido nucleico naturales o sintéticos a moléculas de ácido nucleico que pueden replicarse en una célula viva, o (ii) moléculas que son el resultado de la replicación de aquellas descritas en (i) anteriormente. Para los propósitos en el presente documento, la replicación puede ser replicación *in vitro* o replicación *in vivo*.

Los ácidos nucleicos pueden construirse basándose en reacciones de síntesis química y/o ligación enzimática utilizando procedimientos conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Green y Sambrook et al., citado anteriormente. Por ejemplo, un ácido nucleico puede sintetizarse químicamente utilizando nucleótidos que se producen de manera natural o nucleótidos variadamente modificados diseñados para aumentar la estabilidad biológica de las moléculas o para aumentar la estabilidad física del dúplex formado tras la hibridación (por ejemplo, derivados de fosforotioato y nucleótidos sustituidos con acridina). Los ejemplos de nucleótidos modificados que pueden usarse para generar los ácidos nucleicos incluyen, pero no se limitan a, 5-fluorouracilo,

5-bromouracilo, 5-clouracilo, 5-yodouracilo, hipoxantina, xantina, 4-acetilcitosina, 5-(carboxihidroximetil)uracilo, 5-carboximetilaminometil-2-tiouridina, 5-carboximetilaminometiluracilo, dihidrouracilo, beta-D-galactosilqueosina, inosina, N⁶-isopenteniladenina, 1-metilguanina, 1-metilinosina, 2,2-dimetilguanina, 2-metiladenina, 2-metilguanina, 3-metilcitosina, 5-metilcitosina, adenina N⁶-substituida, 7-metilguanina, 5-metilaminometiluracilo, 5-metoxiaminometil-2-tiouracilo, beta-D-manosilqueosina, 5'-metoxycarboximetiluracilo, 5-metoxiuracilo, 2-metil-2-tiouracilo, 2-tiouracilo, 4-tiouracilo, 5-metiluracilo, metiléster del ácido uracil-5-oxiacético, 3-(3-amino-3-N-2-carboxipropil)uracilo y 2,6-diaminopurina. Alternativamente, uno o más de los ácidos nucleicos de la invención pueden adquirirse de empresas tales como Macromolecular Resources (Fort Collins, CO) y Synthegen (Houston, TX).

El ácido nucleico puede comprender cualquier secuencia de nucleótidos que codifique para cualquiera de los TCR, polipéptidos o proteínas descritos en el presente documento. En una realización de la invención, el ácido nucleico comprende la secuencia de nucleótidos de todas de SEQ ID Nos.: 177-182. En una realización de la invención, el ácido nucleico puede comprender las secuencias de nucleótidos de todas de SEQ ID Nos.: 183 y 184. En otra realización de la invención, el ácido nucleico puede comprender la secuencia de nucleótidos de ambas de SEQ ID Nos.: 185 y 186.

En una realización de la invención, el ácido nucleico comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica para la región constante de un TCR de cadena α o β . En este aspecto, cualquiera de los ácidos nucleicos descritos en el presente documento puede comprender además la secuencia de nucleótidos de (a) SEQ ID NO: 19 (la región constante de la cadena α del TCR G12D anti-KRAS); SEQ ID NO: 20 (la región constante de la cadena β del TCR G12D anti-KRAS); o ambas SEQ ID Nos.: 19 y 20; (b) SEQ ID NO: 174 (la región constante de la cadena α del TCR G12D anti-KRAS); SEQ ID NO: 175 (la región constante de la cadena β del TCR G12D anti-KRAS); o ambas SEQ ID Nos.: 174 y 175; (c) SEQ ID NO: 187 (la región constante de la cadena α del TCR G12V anti-KRAS); SEQ ID NO: 188 (la región constante de la cadena β del TCR G12V anti-KRAS); o ambas SEQ ID Nos.: 187 y 188; o (d) SEQ ID NO: 199 (la región constante de la cadena α del TCR G12V anti-KRAS); SEQ ID NO: 200 (la región constante de la cadena β del TCR G12V anti-KRAS); o ambas SEQ ID Nos.: 199 y 200. Preferiblemente, el ácido nucleico comprende la secuencia de nucleótidos de todas de SEQ ID Nos.: 183-184 y 187-188; o todas de SEQ ID Nos.: 177-182 y 187-188. En una realización específicamente preferida, el ácido nucleico comprende las secuencias de nucleótidos de todas de.

Cualquiera de los ácidos nucleicos descritos en el presente documento puede comprender además una secuencia de nucleótidos que codifica para un péptido enlazador. La secuencia de nucleótidos que codifica para el péptido enlazador puede comprender cualquier secuencia de nucleótidos adecuada. Por ejemplo, la secuencia de nucleótidos que codifica para un péptido enlazador puede comprender la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 44.

En una realización de la invención, un ácido nucleico que comprende la secuencia de nucleótidos de todas de SEQ ID Nos.: 177-182; ambas de SEQ ID Nos.: 183-184; ambas de SEQ ID Nos.: 185-186; todas de SEQ ID Nos.: 177-182 y 187-188; o todas de SEQ ID Nos.: 183-184 y 187-188; codifica para un TCR murino.

La divulgación también proporciona un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que es complementaria a la secuencia de nucleótidos de cualquiera de los ácidos nucleicos descritos en el presente documento o una secuencia de nucleótidos que se hibrida en condiciones rigurosas con la secuencia de nucleótidos de cualquiera de los ácidos nucleicos descritos en el presente documento.

La secuencia de nucleótidos que se hibrida en condiciones rigurosas se hibrida preferiblemente en condiciones de alta rigurosidad. Por "condiciones de alta rigurosidad" se entiende que la secuencia de nucleótidos se hibrida específicamente con una secuencia diana (la secuencia de nucleótidos de cualquiera de los ácidos nucleicos descritos en el presente documento) en una cantidad que es detectablemente más fuerte que en la hibridación no específica. Las condiciones de alta rigurosidad incluyen condiciones que distinguirían un polinucleótido con una secuencia complementaria exacta, o uno que contiene solamente unos pocos apareamientos erróneos dispersos de una secuencia aleatoria que resulta que tiene unas pocas regiones pequeñas (por ejemplo, 3-10 bases) que coinciden con la secuencia de nucleótidos. Tales regiones de complementariedad pequeñas se funden más fácilmente que un complemento de longitud completa de 14-17 o más bases, y la hibridación de alta rigurosidad las hace fácilmente distinguibles. Las condiciones de rigurosidad relativamente alta incluirían, por ejemplo, condiciones de baja sal y/o alta temperatura, tales como las proporcionadas por NaCl aproximadamente 0,02-0,1 M o el equivalente, a temperaturas de aproximadamente 50-70°C. Tales condiciones de alta rigurosidad toleran pocos apareamientos erróneos, si los hay, entre la secuencia de nucleótidos y la hebra molde o diana, y son particularmente adecuadas para detectar la expresión de cualquiera de los TCR de la invención. Generalmente se aprecia que las condiciones pueden hacerse más rigurosas mediante la adición de cantidades crecientes de formamida.

La divulgación también proporciona un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que es al

menos aproximadamente el 70% o más, por ejemplo, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 91%, aproximadamente el 92%, aproximadamente el 93%, aproximadamente el 94%, aproximadamente el 95%, aproximadamente el 96%, aproximadamente el 97%, aproximadamente el 98%, o aproximadamente el 99% idéntica a cualquiera de los ácidos nucleicos descritos en el presente documento. En este aspecto, el ácido nucleico puede consistir esencialmente en cualquiera de las secuencias de nucleótidos descritas en el presente documento.

Los ácidos nucleicos de la invención pueden incorporarse en un vector de expresión recombinante. En este aspecto, la invención proporciona un vector de expresión recombinante que comprende cualquiera de los ácidos nucleicos de la invención. En una realización de la invención, el vector de expresión recombinante comprende una secuencia de nucleótidos que codifica para la cadena α , la cadena β y el péptido enlazador. Por ejemplo, en una realización, el vector de expresión recombinante comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 176 (que codifica para las cadenas α y β de SEQ ID Nos.: 133 y 134 con un enlazador colocado entre las mismas).

Para los propósitos en el presente documento, el término “vector de expresión recombinante” significa un constructo genéticamente modificado de oligonucleótido o polinucleótido que permite la expresión de un ARNm, proteína, polipéptido o péptido por una célula huésped, cuando el constructo comprende una secuencia de nucleótidos que codifica para el ARNm, proteína, polipéptido o péptido, y el vector se pone en contacto con la célula en condiciones suficientes para tener el ARNm, proteína, polipéptido o péptido expresado dentro de la célula. Los vectores de la invención no se producen de manera natural en su totalidad. Sin embargo, partes de los vectores pueden producirse de manera natural. Los vectores de expresión recombinantes de la invención pueden comprender cualquier tipo de nucleótido, incluyendo, pero sin limitarse a ADN y ARN, que pueden ser monocatenarios o bicatenarios, sintetizados u obtenidos en parte de fuentes naturales, y que pueden contener nucleótidos naturales, no naturales o alterados. Los vectores de expresión recombinantes pueden comprender enlaces internucleotídicos que se producen de manera natural, de manera no natural o ambos tipos de enlaces. Preferiblemente, los nucleótidos o los enlaces internucleotídicos que se producen de manera no natural o alterados no dificultan la transcripción o la replicación del vector.

El vector de expresión recombinante de la invención puede ser cualquier vector de expresión recombinante adecuado, y puede usarse para transformar o transfectar cualquier célula huésped adecuada. Los vectores adecuados incluyen aquellos diseñados para la propagación y la expansión o para la expresión o ambos, tales como plásmidos y virus. El vector puede seleccionarse del grupo que consiste en la serie pUC (Fermentas Life Sciences), la serie pBluescript (Stratagene, La Jolla, CA), la serie pET (Novagen, Madison, WI), la serie pGEX (Pharmacia Biotech, Uppsala, Suecia) y la serie pEX (Clontech, Palo Alto, CA). También pueden utilizarse vectores de bacteriófagos, tales como λ GT10, λ GT11, λ ZapII (Stratagene), λ EMBL4 y λ NM1149. Los ejemplos de vectores de expresión vegetales incluyen pBI01, pBI101.2, pBI101.3, pBI121 y pBIN19 (Clontech). Los ejemplos de vectores de expresión animales incluyen pEUK-CI, pMAM y pMAMneo (Clontech). Preferiblemente, el vector de expresión recombinante es un vector viral, por ejemplo, un vector retroviral. En una realización específicamente preferida, el vector de expresión recombinante es un vector MSGV1.

Los vectores de expresión recombinantes de la invención pueden prepararse usando técnicas convencionales de ADN recombinante descritas, por ejemplo, en Green y Sambrook *et al.*, citado anteriormente. Pueden prepararse constructos de vectores de expresión, que son circulares o lineales, para que contengan un sistema de replicación funcional en una célula huésped procariota o eucariota. Los sistemas de replicación pueden derivarse, por ejemplo, de ColEI, plásmido 2 μ , λ , SV40, virus de papiloma bovino, y similares.

De manera deseable, el vector de expresión recombinante comprende secuencias regulatorias, tales como los codones de iniciación y terminación de la transcripción y traducción, que son específicos para el tipo de célula huésped (por ejemplo, bacteria, hongo, planta o animal) en la cual va a introducirse el vector, según sea apropiado y teniendo en consideración si el vector se basa en ADN o ARN.

El vector de expresión recombinante puede incluir uno o más genes marcadores, lo que permite la selección de células huésped transformadas o transfectadas. Los genes marcador incluyen resistencia a biocidas, por ejemplo, resistencia a antibióticos, metales pesados, etc., complementación en una célula huésped auxotrófica para proporcionar prototrofia, y similares. Los genes marcadores adecuados para los vectores de expresión de la invención incluyen, por ejemplo, genes de resistencia a neomicina/G418, genes de resistencia a higromicina, genes de resistencia a histidinol, genes de resistencia a tetraciclina y genes de resistencia a ampicilina.

El vector de expresión recombinante puede comprender un promotor nativo o no nativo operativamente unido a la secuencia de nucleótidos que codifica para el TCR, polipéptido o proteína, o a la secuencia de nucleótidos que es complementaria a o que se hibrida con la secuencia de nucleótidos que codifica para el TCR, polipéptido o proteína. La selección de promotores, por ejemplo, fuertes, débiles, inducibles, específicos de tejido y específicos del desarrollo, se encuentra dentro de la experiencia habitual del experto. De manera similar, la combinación de una secuencia de nucleótidos con un promotor también se encuentra dentro de la experiencia del experto. El promotor puede ser un promotor no viral o un promotor viral, por ejemplo, un promotor de citomegalovirus (CMV), un promotor de SV40, un promotor de RSV y un promotor encontrado en la repetición de terminal larga del virus

de células madres murinas.

Los vectores de expresión recombinantes de la invención pueden diseñarse ya sea para expresión transitoria, para expresión estable o para ambas. Además, los vectores de expresión recombinantes pueden producirse para expresión constitutiva o para expresión inducible.

Además, los vectores de expresión recombinantes pueden producirse para incluir un gen suicida. Tal como se usa en el presente documento, el término "gen suicida" se refiere a un gen que provoca que la célula que expresa el gen suicida muera. El gen suicida puede ser un gen que confiere sensibilidad a un agente, por ejemplo, un fármaco, a la célula en la cual se expresa en gen, y causa que la célula muera cuando la célula se pone el contacto con, o se expone a, el agente. Los genes suicidas se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, el gen de timidina cinasa (TK) del virus de herpes simple (HSV), citosina daminasa, purina nucleósido fosforilasa y nitrorreductasa.

Otra realización de la invención proporciona además una célula huésped que comprende cualquiera de los vectores de expresión recombinante descritos en el presente documento. Tal como se usa en el presente documento, el término "célula huésped" se refiere a cualquier tipo de célula que pueda contener el vector de expresión recombinante de la invención. La célula huésped puede ser una célula eucariota, por ejemplo, planta, animal, hongo o alga, o puede ser una célula procariota, por ejemplo, bacteria o protozoo. La célula huésped puede ser una célula cultivada o una célula primaria, es decir, aislada directamente de un organismo, por ejemplo, un ser humano. La célula huésped puede ser una célula adherente o una célula suspendida, es decir, una célula que crece en suspensión. Las células huésped adecuadas se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, células DH5 α de *E. coli*, células de ovario de hámster chino, células VERO de mono, células COS, células HEK293, y similares. Para propósitos de amplificar o replicar el vector de expresión recombinante, la célula huésped es preferiblemente una célula procariota, por ejemplo, una célula DH5 α . Para propósitos de producir un TCR, polipéptido o proteína recombinante, la célula huésped es preferiblemente una célula de mamífero. Lo más preferiblemente, la célula huésped es una célula de ser humano. Aunque la célula huésped puede ser de cualquier tipo celular, puede originarse de cualquier tipo de tejido y puede encontrarse en cualquier etapa de desarrollo, la célula huésped es preferiblemente un linfocito de sangre periférica (PBL) o una célula mononuclear de sangre periférica (PBMC). Más preferiblemente, la célula huésped es una célula T.

Para los propósitos en el presente documento, la célula T puede ser cualquier célula T, tal como una célula T cultivada, por ejemplo, una célula T primaria, o una célula T proveniente de una línea de célula T cultivada, por ejemplo, Jurkat, SupT1, etc., o una célula T obtenida de un mamífero. Si se obtiene de un mamífero, la célula T puede obtenerse de numerosas fuentes incluyendo, pero sin limitarse a, sangre, médula espinal, ganglio linfático, el timo, u otros tejidos o fluidos. Las células T también pueden estar enriquecidas o purificadas. Preferiblemente, la célula T es una célula T humana. La célula T puede ser cualquier tipo de célula T y puede encontrarse en cualquier etapa de desarrollo, incluyendo, pero sin limitarse a, células T CD4⁺/CD8⁺ positivas dobles, células T CD4⁺ auxiliares, por ejemplo, células Th₁ y Th₂, células T CD4⁺, células T CD8⁺ (por ejemplo, células T citotóxicas), linfocitos infiltrantes de tumores (TIL), células T de memoria (por ejemplo, células T de memoria centrales y células T de memoria efectoras), células T vírgenes, y similares.

También se proporciona por la invención una población de células que comprende al menos una célula huésped descrita en el presente documento. La población de células puede ser una población heterogénea que comprende la célula huésped que comprende cualquiera de los vectores de expresión recombinantes descritos, además de al menos una célula diferente, por ejemplo, una célula huésped (por ejemplo, una célula T), que no comprende ninguno de los vectores de expresión recombinantes, o una célula diferente de una célula T, por ejemplo, una célula B, un macrófago, un neutrófilo, un eritrocito, un hepatocito, una célula endotelial, una célula epitelial, una célula muscular, una célula cerebral, etc. Alternativamente, la población de células puede ser una población sustancialmente homogénea, en la cual la población comprende principalmente células huésped (por ejemplo, que consiste esencialmente en) que comprenden el vector de expresión recombinante. La población puede ser también una población clonal de células, en la cual todas las células de la población son clones de una sola célula huésped que comprende un vector de expresión recombinante, de tal manera que todas las células de la población comprenden el vector de expresión recombinante. En una realización de la invención, la población de células es una población clonal que comprende células huésped que comprenden un vector de expresión recombinante tal como se describe en el presente documento.

En una realización de la invención, los números de células en la población pueden expandirse rápidamente. La expansión de los números de células T puede llevarse a cabo por medio de cualquiera de varios métodos conocidos en la técnica tal como se describen, por ejemplo, en la patente estadounidense 8.034.334; la patente estadounidense 8.383.099; la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2012/0244133; Dudley *et al.*, *J. Immunother.*, 26:332-42 (2003); y Riddell *et al.*, *J. Immunol. Methods*, 128:189 a 201 (1990). En una realización, la expansión de los números de células T se lleva a cabo cultivando las células T con anticuerpo OKT3, IL-2 y PBMC alimentadoras (por ejemplo, PBMC alogénicas irradiadas).

La invención proporciona además un anticuerpo, o porción de unión a antígeno del mismo, que se une

específicamente a una porción funcional de cualquiera de los TCR descritos en el presente documento. Preferiblemente, la porción funcional se une específicamente al antígeno del cáncer, por ejemplo, la porción funcional que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, 125, 137 o 149 (CDR1 de cadena α), SEQ ID NO: 4, 126, 138 o 150 (CDR2 de cadena α), SEQ ID NO: 5, 127, 139, 151 o 207 (CDR3 de cadena α),
 5 SEQ ID NO: 6, 128, 140 o 152 (CDR1 de cadena β), SEQ ID NO: 7, 129, 141 o 153 (CDR2 de cadena β), SEQ ID NO: 8, 130, 142 o 154 (CDR3 de cadena β), SEQ ID NO: 9, 131, 143, 155 o 208 (la región variable de cadena α), SEQ ID NO: 10, 132, 144 o 156 (la región variable de cadena β), o una combinación de las mismas, por ejemplo, SEQ ID Nos.: 3-5; SEQ ID Nos.: 6-8; SEQ ID Nos.: 3-8; SEQ ID NO: 9; SEQ ID NO: 10; SEQ ID Nos.: 9-10; SEQ ID Nos.: 125-127, SEQ ID Nos.: 128-130, SEQ ID Nos.: 125-130, SEQ ID Nos.: 137-139, SEQ ID Nos.:
 10 140-142, SEQ ID Nos.: 137-142, SEQ ID Nos.: 149-151, SEQ ID Nos.: 149-150 y 207, SEQ ID Nos.: 152-154, SEQ ID Nos.: 149-154; SEQ ID Nos.: 149-150, 207 y 152-154; SEQ ID Nos.: 131-132, SEQ ID Nos.: 143-144, SEQ ID Nos.: 155-156; SEQ ID NO: 208; o SEQ ID Nos.: 208 y 156. Más preferiblemente, la porción funcional comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID Nos.: 3-8, SEQ ID Nos.: 9 y 10, SEQ ID Nos.: 125-130, SEQ ID Nos.: 137-142, SEQ ID Nos.: 149-154, SEQ ID Nos.: 149-150, 207 y 152-154, SEQ ID Nos.: 131-132,
 15 SEQ ID Nos.: 143-144, SEQ ID Nos.: 155-156 o SEQ ID Nos.: 208 y 156. En una realización preferida, el anticuerpo, o porción de unión a antígeno del mismo, se une a un epítipo que se forma por las 6 CDR (la CDR1-3 de la cadena α y la CDR1-3 de la cadena β). El anticuerpo puede ser cualquier tipo de inmunoglobulina conocido en la técnica. Por ejemplo, el anticuerpo puede ser de cualquier isotipo, por ejemplo, IgA, IgD, IgE, IgG, IgM, etc. El anticuerpo puede ser monoclonal o policlonal. El anticuerpo puede ser un anticuerpo que se produce
 20 de manera natural, por ejemplo, un anticuerpo aislado y/o purificado a partir de un mamífero, por ejemplo, de ratón, conejo, cabra, caballo, pollo, hámster, ser humano, etc. Alternativamente, el anticuerpo puede ser un anticuerpo modificado por ingeniería genética, por ejemplo, un anticuerpo humanizado o un anticuerpo quimérico. El anticuerpo puede encontrarse en forma monomérica o polimérica. Además, el anticuerpo puede tener cualquier nivel de afinidad o avidez para la porción funcional del TCR de la invención. De manera deseable,
 25 el anticuerpo es específico para la porción funcional del TCR de la invención, de tal manera que existe una mínima reacción cruzada con otros péptidos o proteínas.

Los métodos para someter a prueba anticuerpos para determinar su capacidad para unirse a cualquier porción funcional o variante funcional del TCR de la invención se conocen en la técnica e incluyen cualquier análisis de
 30 unión de anticuerpo-antígeno, tal como, por ejemplo, radioinmunoanálisis (RIA), ELISA, inmunotransferencia de tipo Western, inmunoprecipitación y análisis de inhibición competitiva.

Los métodos adecuados para producir anticuerpos se conocen en la técnica. Por ejemplo, se describen métodos de hibridoma convencionales, por ejemplo, en C.A. Janeway *et al.* (eds.), *Immunobiology*, 8ª ed., Garland
 35 Publishing, Nueva York, NY (2011)). Alternativamente, se conocen en la técnica otros métodos tales como los métodos de EBV-hibridoma, métodos para producir anticuerpos en animales no humanos y sistemas de expresión de vector de bacteriófago.

También puede utilizarse presentación en fagos para generar el anticuerpo de la invención. En este aspecto,
 40 pueden generarse bibliotecas de fagos que codifican para los dominios variables (V) de unión a antígeno de anticuerpos utilizando técnicas de biología molecular y ADN recombinante convencionales (véase, por ejemplo, Green y Sambrook *et al.* (eds.), *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, 4ª edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Nueva York (2012)). El fago que codifica para una región variable con la especificidad deseada se selecciona por su unión específica al antígeno deseado y se reconstituye un anticuerpo completo o parcial
 45 que comprende el dominio variable seleccionado. Las secuencias de ácidos nucleicos que codifican para el anticuerpo reconstituido se introducen en una línea celular adecuada tal como una célula de mieloma utilizada para la producción de hibridomas, de tal manera que los anticuerpos que tienen las características de los anticuerpos monoclonales se secretan por la célula (véase, por ejemplo, Janeway *et al.*, citado anteriormente).

Los métodos para generar anticuerpos humanizados se conocen bien en la técnica. Los anticuerpos también pueden producirse por ratones transgénicos que son transgénicos para genes específicos de inmunoglobulina de
 50 cadena pesada y ligera. Tales métodos se conocen en la técnica y se describen, por ejemplo, en Janeway *et al.*, citado anteriormente.

La divulgación también proporciona porciones de unión a antígeno de cualquiera de los anticuerpos descritos en el presente documento. La porción de unión a antígeno puede ser cualquier porción que tenga al menos un sitio
 55 de unión a antígeno tal como Fab, F(ab')₂, dsFv, sFv, diacuerpos y triacuerpos.

Un fragmento de anticuerpo de fragmento de región variable de cadena sencilla (sFv), que consiste en un
 60 fragmento Fab truncado que comprende el dominio variable (V) de una cadena pesada de anticuerpo unida a un dominio V de una cadena ligera de anticuerpo a través de un péptido sintético, puede generarse utilizando técnicas rutinarias de tecnología de ADN recombinante (ver, por ejemplo, Janeway *et al.*, citado anteriormente). De manera similar, pueden prepararse fragmentos de región variable estabilizados por disulfuro (dsFv) mediante tecnología de ADN recombinante. Sin embargo, los fragmentos de anticuerpo de la invención no se limitan a
 65 estos tipos a modo de ejemplo de fragmentos de anticuerpo.

Además, el anticuerpo, o porción de unión a antígeno del mismo, puede modificarse para comprender un marcador detectable tal como, por ejemplo, un radioisótopo, un fluoróforo (por ejemplo, isotiocianato de fluoresceína (FITC), ficoeritrina (PE)), una enzima (por ejemplo, fosfatasa alcalina, peroxidasa de rábano), y partículas de elementos (por ejemplo, partículas de oro).

Los TCR de la invención, polipéptidos, proteínas, ácidos nucleicos, vectores de expresión recombinantes, células huésped (incluyendo poblaciones de las mismas), pueden aislarse y/o purificarse. El término "aislado" tal como se usa en el presente documento significa que se ha retirado de su ambiente natural. El término "purificado" tal como se usa en el presente documento significa que se ha aumentado su pureza, en donde "pureza" es un término relativo y no debe interpretarse necesariamente como pureza absoluta. Por ejemplo, la pureza puede ser de al menos aproximadamente el 50%, puede ser mayor del 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, o puede ser del 100%.

Los TCR de la invención, polipéptidos, proteínas, ácidos nucleicos, vectores de expresión recombinantes, células huésped (incluyendo poblaciones de las mismas), todos los cuales se denominan colectivamente "materiales de TCR de la invención" a continuación en el presente documento, pueden formularse en una composición, tal como una composición farmacéutica. En este aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los TCR, polipéptidos, proteínas, ácidos nucleicos, vectores de expresión, células huésped (incluyendo poblaciones de las mismas), descritos en el presente documento, y un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la invención que contienen cualquiera de los materiales de TCR de la invención pueden comprender más de un material de TCR de la invención, por ejemplo, un polipéptido y un ácido nucleico, o dos o más TCR diferentes. Alternativamente, la composición farmacéutica puede comprender un material de TCR de la invención en combinación con otro(s) agente(s) o fármaco(s) farmacéuticamente activo(s), tal(es) como agentes quimioterápicos, por ejemplo, asparaginasa, busulfano, carboplatino, cisplatino, daunorubicina, doxorubicina, fluorouracilo, gemcitabina, hidroxiurea, metotrexato, paclitaxel, rituximab, vinblastina, vincristina, etc.

Preferiblemente, el portador es un portador farmacéuticamente aceptable. Con respecto a las composiciones farmacéuticas, el portador puede ser cualquiera de los convencionalmente utilizados para el material particular de TCR de la invención en consideración. Tales portadores farmacéuticamente aceptables los conocen muy bien los expertos en la técnica y se encuentran fácilmente disponibles al público. Se prefiere que el portador farmacéuticamente aceptable sea uno que no tenga efectos secundarios dañinos ni toxicidad en las condiciones de uso.

La elección del portador se determinará en parte por el material particular de TCR de la invención, así como por el método particular utilizado para administrar el material de TCR de la invención. Por consiguiente, existe una variedad de formulaciones adecuadas de la composición farmacéutica de la invención. Las formulaciones adecuadas pueden incluir cualquiera de aquellas para administración oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal o interperitoneal. Puede utilizarse más de una vía para administrar los materiales de TCR de la invención, y en ciertos casos, una vía particular puede proporcionar una respuesta más inmediata y más efectiva que otra vía.

Preferiblemente, el material de TCR de la invención se administra por medio de inyección, por ejemplo, por vía intravenosa. Cuando el material de TCR de la invención es una célula huésped que expresa el TCR de la invención (o una variante funcional del mismo), el portador farmacéuticamente aceptable para las células para inyección puede incluir cualquier portador isotónico tal como, por ejemplo, solución salina normal (aproximadamente el 0,90% peso/volumen de NaCl en agua, aproximadamente 300 mOsm/l de NaCl en agua, o aproximadamente 9,0 g de NaCl por litro de agua), solución electrolítica NORMOSOL R (Abbott, Chicago, IL), PLASMA-LYTE A (Baxter, Deerfield, IL), aproximadamente el 5% de dextrosa en agua, o lactato de Ringer. En una realización, el portador farmacéuticamente aceptable se suplementa con albúmina sérica humana.

Para los propósitos de la invención, la cantidad o dosis (por ejemplo, el número de células cuando el material de TCR de la invención es una o más células) del material de TCR de la invención administrada debe ser suficiente para efectuar, por ejemplo, una respuesta terapéutica o profiláctica, en el sujeto o animal durante un marco de tiempo razonable. Por ejemplo, la dosis del material de TCR de la invención debe ser suficiente para unirse a un antígeno de cáncer (por ejemplo, KRAS mutado), o para detectar, tratar o prevenir el cáncer en un período de desde aproximadamente 2 horas o más, por ejemplo, de 12 a 24 o más horas, desde el momento de la administración. En ciertas realizaciones, el período de tiempo podría ser incluso más largo. La dosis se determinará por la eficacia del material particular de TCR de la invención y por el estado del animal (por ejemplo, un ser humano), así como por el peso corporal del animal (por ejemplo, un ser humano) que va a tratarse.

Se conocen en la técnica muchos ensayos para determinar la dosis administrada. Para los propósitos de la invención, podría utilizarse un ensayo que comprende comparar el grado al cual se lisan las células diana o al cual se secreta IFN- γ por células T que expresan el TCR, polipéptido o proteína de la invención tras la administración de una dosis dada de tales células T a un mamífero entre un conjunto de mamíferos a cada uno de los cuales se proporciona una dosis diferente de las células T, para determinar la dosis inicial que va a

administrarse al mamífero. El grado al cual se lisan células diana o se secreta IFN- γ tras la administración de cierta dosis puede analizarse mediante métodos conocidos en la técnica.

La dosis del material de TCR de la invención también se determinará por la existencia, la naturaleza y la extensión de cualquier efecto secundario adverso que pudiera acompañar a la administración de un material particular de TCR de la invención. Normalmente, el médico a cargo decidirá la dosificación del material de TCR de la invención con el cual tratar a cada paciente individual, teniendo en consideración una variedad de factores tales como la edad, el peso corporal, la salud general, la dieta, el sexo, el material de TCR de la invención que va a administrarse, la vía de administración y la gravedad del cáncer que se trata. En una realización en la cual el material de TCR de la invención es una población de células, el número de células administradas por infusión puede variar, por ejemplo, desde aproximadamente 1×10^6 hasta aproximadamente 1×10^{12} células o más. En ciertas realizaciones, pueden administrarse menos de 1×10^6 células.

Un experto habitual en la técnica apreciará fácilmente que los materiales de TCR de la invención pueden modificarse en cualquier número de formas, de tal manera que se aumente la eficacia terapéutica o profiláctica de los materiales de TCR de la invención a través de modificación. Por ejemplo, los materiales de TCR de la invención pueden conjugarse ya sea directa o indirectamente a través de un puente a un resto de direccionamiento. La práctica de conjugar los compuestos, por ejemplo, los materiales de TCR de la invención, con restos de direccionamiento se conoce en la técnica. El término "resto de direccionamiento" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a cualquier molécula o agente que reconoce específicamente y se une a un receptor de superficie celular, de tal manera que el resto de direccionamiento dirige el suministro de los materiales de TCR de la invención a una población de células en cuya superficie se expresa el receptor. Los restos de direccionamiento incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos, o fragmentos de los mismos, péptidos, hormonas, factores de crecimiento, citocinas y cualquier otro ligando natural o no natural que se une a receptores de superficie celular (por ejemplo, receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR), receptor de células T (TCR), receptor de células B (BCR), CD28, receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), receptor de acetilcolina nicotínico (nAChR), etc.). El término "puente" tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquier agente o molécula que une los materiales de TCR de la invención al resto de direccionamiento. Un experto habitual en la técnica reconoce que sitios en los materiales de TCR de la invención, que no son necesarios para la función de los materiales de TCR de la invención, son sitios ideales para unir un puente y/o un resto de direccionamiento, siempre que el puente y/o el resto de direccionamiento, una vez unidos a los materiales de TCR de la invención, no interfieran con la función de los materiales de TCR de la invención, es decir, la capacidad de unirse a la diana mutada, por ejemplo, KRAS mutado o de detectar, tratar o prevenir el cáncer.

Se contempla que las composiciones farmacéuticas de la invención, TCR, polipéptidos, proteínas, ácidos nucleicos, vectores de expresión recombinantes, células huésped o poblaciones de células pueden utilizarse en métodos para tratar o prevenir el cáncer. Sin querer restringirse a una teoría en particular, se cree que los TCR de la invención se unen específicamente a la diana mutada, por ejemplo, KRAS mutado, de tal manera que el TCR (o el polipéptido o la proteína de la invención relacionada), cuando se expresa por una célula, tiene la capacidad de mediar en una respuesta inmunitaria contra una célula diana que expresa la diana mutada, por ejemplo, KRAS mutado. En este aspecto, la invención proporciona las células huésped de la invención o poblaciones de células para su uso en un método de tratamiento o prevención del cáncer en un mamífero, que comprende administrar al mamífero cualquier célula huésped o población de células que comprende un vector recombinante que codifica para cualquiera de los TCR, polipéptidos o proteínas descritos en el presente documento, en una cantidad eficaz para tratar o prevenir el cáncer en el mamífero.

Una realización de la invención proporciona cualquier célula huésped o población de células que comprende un vector recombinante que codifica para cualquiera de los TCR, polipéptidos o proteínas descritos en el presente documento, para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer en un mamífero.

Los términos "tratar" y "prevenir" así como palabras derivadas de los mismos, tal como se usan en el presente documento, no implican necesariamente tratamiento o prevención al 100% o completo. Más bien, existen grados variables de tratamiento o prevención que reconoce el experto habitual en la técnica que tienen un beneficio potencial o un efecto terapéutico. En este aspecto, los métodos dados a conocer pueden proporcionar cualquier cantidad o cualquier nivel de tratamiento o prevención del cáncer en un mamífero. Además, el tratamiento o prevención proporcionados por el método dado a conocer pueden incluir el tratamiento o prevención de uno o más estados o síntomas del cáncer que se tratan o se previenen. Por ejemplo, el tratamiento o prevención pueden incluir promover la regresión de un tumor. También, para los propósitos en el presente documento, "prevención" puede abarcar el retraso del inicio del cáncer, o de un síntoma o estado del mismo.

También se proporciona un método *in vitro* para detectar la presencia del cáncer en un mamífero. El método comprende (i) poner en contacto una muestra que comprende una o más células provenientes del mamífero con cualquiera de las células huésped, poblaciones de células de la invención, formando así un complejo, y detectar el complejo, en donde la detección del complejo es indicativa de la presencia del cáncer en el mamífero.

Con respecto al método *in vitro* de la invención para detectar el cáncer en un mamífero, la muestra de células puede ser una muestra que comprende células completas, lisados de las mismas, o una fracción de los lisados celulares completos, por ejemplo, una fracción nuclear o citoplásmica, una fracción de proteína completa o una fracción de ácido nucleico.

5

Para los propósitos del método de detección de la invención, el contacto puede tener lugar *in vitro* o *in vivo* con respecto al mamífero.

10

Además, la detección del complejo puede producirse a través de cualquier número de formas conocidas en la técnica. Por ejemplo, los TCR, polipéptidos, proteínas, ácidos nucleicos, vectores de expresión recombinantes, células huésped, poblaciones de células, descritos en el presente documento, pueden marcarse con un marcador detectable tal como, por ejemplo, un radioisótopo, un fluoróforo (por ejemplo, un isotiocianato de fluoresceína (FITC), una ficoeritrina (PE)), una enzima (por ejemplo, fosfatasa alcalina, peroxidasa de rábano) y partículas de elementos (por ejemplo, partículas de oro).

15

Para propósitos de los métodos dados a conocer, en donde se administran células huésped o poblaciones de células, las células pueden ser células que son alogénicas o autólogas para el mamífero. Preferiblemente, las células son autólogas para el mamífero.

20

Con respecto a los métodos de la invención, el cáncer puede ser cualquier cáncer incluyendo cualquiera de cáncer linfocítico agudo, leucemia mieloide aguda, rhabdomyosarcoma alveolar, cáncer de hueso, cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer del ano, del canal anal o ano-recto, cáncer de ojo, cáncer del conducto biliar intrahepático, cáncer de las articulaciones, cáncer de cuello, vesícula biliar o pleura, cáncer de nariz, de cavidad nasal o del oído medio, cáncer de la cavidad oral, cáncer de la vagina, cáncer de la vulva, leucemia linfocítica crónica, cáncer mieloide crónico, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer endometrial, cáncer esofágico, cáncer de cuello uterino, tumor carcinoide gastrointestinal, glioma, linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, cáncer renal, cáncer de laringe, cáncer hepático, cáncer pulmonar, mesotelioma maligno, melanoma, mieloma múltiple, cáncer nasofaríngeo, linfoma no Hodgkin, cáncer de la orofaringe, cáncer ovárico, cáncer de pene, cáncer pancreático, del peritoneo, omentum y cáncer de mesenterio, cáncer faríngeo, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer renal, cáncer de piel, cáncer de intestino delgado, cáncer de tejido blando, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer del útero, cáncer del uréter y cáncer de vejiga urinaria. Un cáncer preferido es el cáncer pancreático, colorrectal, pulmonar, endometrial, ovárico o de próstata. Preferiblemente, el cáncer pulmonar es adenocarcinoma pulmonar, el cáncer ovárico es cáncer ovárico epitelial y el cáncer pancreático es carcinoma pancreático. En otra realización preferida, el cáncer es un cáncer que expresa la secuencia de aminoácidos mutada de VVVGAVGVGK (SEQ ID NO: 33) o VVGAVGVGK (SEQ ID NO: 35), que se encuentran presentes en KRAS mutado humano, NRAS mutado humano y HRAS mutado humano.

35

40

El mamífero al que se hace referencia en los métodos de la invención puede ser cualquier mamífero. Tal como se usa en el presente documento, el término "mamífero" se refiere a cualquier mamífero incluyendo, pero sin limitarse a, mamíferos del orden Rodentia, tales como ratones y hámsteres, y mamíferos del orden Logomorpha, tales como conejos. Se prefiere que los mamíferos sean del orden Carnivora, incluyendo felinos (gatos) y caninos (perros). Se prefiere más que los mamíferos sean del orden Artiodactyla, incluyendo bovinos (vacas) y cerdos (puercos) o del orden Perissodactyla, incluyendo equinos (caballos). Lo más preferido es que los mamíferos sean del orden Primates, Ceboidea o Simioides (monos) o del orden de los Antropoides (humanos y simios). Un mamífero especialmente preferido es el ser humano.

45

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención pero, por supuesto, no deben interpretarse en modo alguno como limitativos de su alcance.

50 EJEMPLO 1

Este ejemplo demuestra el aislamiento de TCR G12D de 10 meros murinos anti-KRAS₇₋₁₆.

55

Se utilizó un algoritmo informático para generar péptidos de KRAS HLA-A11*01 candidatos. Para el algoritmo, el umbral de aglutinante fuerte fue de 50 nM y el umbral de aglutinante débil fue de 500 nM. Los péptidos candidatos se muestran en la tabla 1.

TABLA 1

Descripción	SEQ ID NO:	Secuencia	HLA-A11*01 (nM)
G12D de 9 meros	34	VVGADGVGK	194
G12D de 10 meros	2	VVVGADGVGK	220
G12V de 9 meros	35	VVGAVGVGK	50
G12V de 10 meros	33	VVVGAVGVGK	71
G12C de 9 meros	36	VVGACGVGK	69

G12C de 10 meros	37	VVGACGVGK	120
G12R de 9 meros	38	VVGARGVGK	86
G12R de 10 meros	39	VVGARGVGK	119

Se inmunizaron ratones transgénicos para HLA-A11 con el péptido G12D de 10 meros (SEQ ID NO: 2) tres veces. Después de la tercera inmunización, se retiraron el bazo y los ganglios linfáticos y se cultivaron *in vitro* con el péptido G12D de 10 meros a diversas concentraciones (1 μ M, 0,1 μ M y 0,01 μ M) durante siete días. Las células T aisladas de los cultivos de ganglio linfático (LN) y bazo se sometieron a prueba para determinar su reactividad contra (i) células COS7 transducidas para expresar HLA-A11 (COS7/A11) las cuales se habían pulsado con (a) ningún péptido (COS/A11), (b) péptido WT KRAS₇₋₁₆ (SEQ ID NO: 30) (COS/A11+ péptido WT), (c) péptido G12D de 10 meros (SEQ ID NO: 2) (COS/A11 + péptido G12D) o (d) péptido G12V de 10 meros (SEQ ID NO: 33) (COS/A11 + péptido G12V); y (ii) células COS7/A11 transfectadas con un vector que codifica para (a) un minigen KRAS WT (que codifica para SEQ ID NO: 118 de 23 meros) (COS/A11/WT) o (b) minigen G12D (que codifica para SEQ ID NO: 119 de 23 meros) (COS/A11/G12D). Se midió el interferón (IFN)- γ . Los resultados se muestran en la tabla 2A (células diana pulsadas) y la tabla 2B (células diana transfectadas). Tal como se muestra en las tablas 2A y 2B, las células T murinas restringidas por HLA-A11 se reactivaron contra el péptido KRAS G12D SEQ ID NO: 2.

TABLA 2A

		mIFN- γ (pg/ml)			
Estimulado con péptido G12D		COS/A11	COS/A11+ péptido WT	COS/A11+ péptido G12D	COS/A11+ péptido G12V
0,01 μ M	LN-pocillo (W) 1	50	34	>20000	52
	LN-W2	52	57	>20000	95
	LN-W3	169	92	12849	61
	Bazo-W1	32	32	45	33
	Bazo-W2	35	50	57	44
	Bazo-W3	68	72	94	40
0,1 μ M	LN-W1	38	38	16729	36
	LN-W2	62	81	>20000	81
	LN-W3	73	116	>20000	129
	Bazo-W1	36	43	14423	35
	Bazo-W2	33	34	>20000	33
	Bazo-W3	44	40	18107	38
1 μ M	LN-W1	101	210	>20000	407
	LN-W2	92	248	>20000	577
	LN-W3	57	226	>20000	403
	Bazo-W1	32	44	>20000	55
	Bazo-W2	34	70	>20000	108
	Bazo-W3	42	78	>20000	261

TABLA 2B

	mIFN- γ (pg/ml)		
	COS/A11	COS/A11/WT	COS/A11/G12D
Bazo-W1	32	32	19184
Bazo-W2	34	36	19545
Bazo-W3	42	45	>20000
LN-W1	101	74	6001
LN-W2	92	147	13589
LN-W3	57	64	11644
Bazo-W1	36	53	12865
Bazo-W2	33	49	12728
Bazo-W3	44	45	12125
LN-W1	38	44	7025
LN-W2	62	54	19384
LN-W3	73	66	17431
Bazo-W1	32	32	52

Bazo-W2	35	35	63
Bazo-W3	68	36	94
LN-W1	50	38	12096
LN-W2	52	56	14098
LN-W3	169	46	6877

El TCR se aisló de las células en cada pocillo positivo utilizando amplificación rápida en 5' de los extremos del ADNc (RACE). Se identificaron dos cadenas alfa dominantes y cuatro cadenas beta dominantes (tabla 3).

5 TABLA 3

	Región V	Región D/J	CDR3	SEQ ID NO:
Cadenas alfa	TRAV12N-3*01	39*01	39*01	5
	TRAV16D/DV11*03	52*01	52*01	40
Cadenas beta	TRBV4*01 (CB2)	2*01/2-3*01	2*01/2-3*01	8
	TRBV5*01 (CB2)	2*01/2-1*01	2*01/2-1*01	41
	TRBV16*01 (CB2) (LN 0,01)	2*01/2-3*01	2*01/2-3*01	42
	TRBV16*01 (CB2) (Sp1)	2*01/2-3*01	2*01/2-3*01	43

EJEMPLO 2

- 10 Este ejemplo demuestra que PBL transducidas para expresar una cadena α de TCR que comprende SEQ ID NO: 11 y una cadena β de TCR que comprende SEQ ID NO: 12 son reactivas contra dianas HLA-A11+/G12D de 10 meros+.

- 15 Las dos cadenas α dominantes y las cuatro cadenas β dominantes de la tabla 3 se clonaron individualmente en vectores retrovirales de MSGV1. Los PBL se cotransdujeron individualmente para expresar uno de varios pares de una cadena α y β , tal como se muestra en la tabla 4. Los PBL transducidos se examinaron para determinar su reactividad contra (i) células T2/A11+ que expresan HLA-A11 (tabla 4A) o COS7/A11+ (tabla 4B) pulsadas con (a) péptido G12D de 10 meros (SEQ ID NO: 2), (b) péptido G12V de 10 meros (SEQ ID NO: 33), (c) péptido KRAS WT de 10 meros (SEQ ID NO: 30) o (d) ningún péptido (ninguno); o (ii) células COS7/A11 transducidas con (a) un minigen de G12D (que codifica para SEQ ID NO: 119 de 23 meros) (COS/A11/G12D), (b) un minigen de G12V (que codifica para SEQ ID NO: 120 de 23 meros) (COS/A11/G12V), (c) un minigen de KRAS WT (que codifica para SEQ ID NO: 118 de 23 meros) (COS/A11/WT) o (d) ninguna célula (solamente el medio) (tabla 4C).
- 20 Se midió la secreción de IFN- γ . Los resultados se muestran en las tablas 4A a C. En las tablas 4A a C, los valores de secreción de IFN- γ en negrita indican aquellos pares de cadenas α y β de TCR que demostraron reactividad, y los valores de secreción de IFN- γ en negrita con subrayado indican el par de cadenas α y β de TCR que demostraron la mejor reactividad. Tal como se muestra en las tablas 4A a C, los PBL cotransducidos para expresar la cadena α de TCR murino TRAV12N-3*01 (SEQ ID NO: 11) y la cadena β de TCR murino TRBV4*01 (SEQ ID NO: 12) demostraron reactividad contra células COS7 que expresan HLA-A11 pulsadas con células diana G12D de 10 meros o transfectantes de G12D.

30

TABLA 4A

		IFN- γ (pg/ml) tras cocultivo con células diana T2/A11+			
		Ninguno	WT de 10 meros	G12D de 10 meros	G12V de 10 meros
TRAV12N-3*01	TRBV4*01	108	136	>10000	108
	TRBV5*01	348	138	319	263
	TRBV16*01 (LN)	107	100	93	120
	TRBV16*01 (Sp)	234	132	246	132
TRAV16D/DV11*03	TRBV4*01	56	39	595	39
	TRBV5*01	140	146	848	155
	TRBV16*01 (LN)	71	100	135	51
	TRBV16*01 (Sp)	228	297	133	144

TABLA 4B

35

		IFN- γ (pg/ml) tras cocultivo con dianas COS/A11+			
		Ninguno	WT de 10 meros	G12D de 10 meros	G12V de 10 meros
TRAV12N-3*01	TRBV4*01	123	107	>10000	129
	TRBV5*01	57	71	86	58
	TRBV16*01 (LN)	55	69	70	81

	TRBV16*01 (Sp)	98	64	71	78
TRAV16D/DV11*03	TRBV4*01	71	57	246	71
	TRBV5*01	74	66	1228	70
	TRBV16*01 (LN)	74	77	68	85
	TRBV16*01 (Sp)	108	121	104	100

TABLA 4C

		IFN- γ (pg/ml) tras cocultivo con células diana			
		COS/A11/WT	COS/A11/G12D	COS/A11/G12V	Medio
TRAV12N-3*01	TRBV4*01	130	>10000	126	18
	TRBV5*01	95	106	83	22
	TRBV16*01 (LN)	97	91	98	18
	TRBV16*01 (Sp)	129	114	84	23
TRAV16D/DV11*03	TRBV4*01	95	302	89	18
	TRBV5*01	94	92	98	18
	TRBV16*01 (LN)	99	106	114	24
	TRBV16*01 (Sp)	176	143	138	26

5 EJEMPLO 3

Este ejemplo demuestra que los PBL cotransducidos con una cadena α de TCR que comprende SEQ ID NO: 11 y una cadena β de TCR que comprende SEQ ID NO: 12 son reactivas contra la línea celular de tumor pancreático HLA-A11+/G12D+ FA6-2/A11.

10

Se cotransdujeron PBL humanas con una cadena α de TCR que comprende SEQ ID NO: 11 y una cadena β de TCR que comprende SEQ ID NO: 12. Las células cotransducidas se cocultivaron con (i) células COS7 transfectadas con (a) HLA-A11 solo (COS7/A11) o HLA-A11 transducido con (b) un minigen de KRAS WT (que codifica para SEQ ID NO: 118 de 23 meros) (COS7/A11/KRAS WT), (c) un minigen de KRAS G12D (que codifica para SEQ ID NO: 119 de 23 meros) (COS7/A11/KRAS G12D), (d) un minigen de KRAS G12V (que codifica para SEQ ID NO: 120 de 23 meros) (COS7/A11/KRAS G12V); (ii) líneas celulares de tumor pancreático Mia-Paca2/A11, T3m4/A11, AsPC-1, FA6-2/A11, MDA-Panc-48/A11, PANC-1, PK-45p/A11, SK.PC.3/A11, x135m1/A11 o (iii) el medio solo. Se midió la secreción de IFN- γ . Los resultados se muestran en la tabla 5. Las mutaciones de KRAS de las líneas celulares de tumor se indican entre paréntesis. Tal como se muestra en la

15

20

TABLA 5

25

Células diana	IFN- γ (pg/ml)
COS7/A11	146
COS7/A11/KRAS WT	116
COS7/A11/KRAS (G12D)	18231
COS7/A11/KRAS (G12V)	111
Mia-Paca2/A11 (G12C)*	53
T3m4/A11 (Q61H)*	178
SK.PC.3/A11 (G12V)**	53
x135m1/A11 (G12V)**	105
AsPC-1 (G12D)**	18
FA6-2/A11 (G12D)**	3982
MDA-Panc-48/A11 (G12D)**	56
PANC-1 (A11+, G12D)**	28
PK.45p/A11 (G12D)**	231
Medio (sin células)	26
*Mutación determinada por genotipado.	
**Mutación determinada por genotipado y expresión de ARNm (véanse las tablas 13 y 20).	

EJEMPLO 4

Este ejemplo demuestra que los PBL que se transdujeron con un vector retroviral que codifica para una cadena α de TCR TRAV12N-3*01 (SEQ ID NO: 11) y una cadena β de TCR TRBV4*01 (SEQ ID NO: 12) demostraron reactividad contra células COS7/A11 pulsadas con péptido KRAS G12D de 10 meros (SEQ ID NO: 2).

30

Se transdujeron PBL humanas con un vector retroviral que codifica para la cadena α de TCR TRAV12N-3*01 (SEQ ID NO: 11) y la cadena β de TCR TRBV4*01 (SEQ ID NO: 12). Los PBL transducidos se cocultivaron con células COS7/A11 que se pulsaron con péptido KRAS G12D de 10 meros (SEQ ID NO: 2), péptido KRAS G12D de 9 meros (SEQ ID NO: 34), péptido KRAS G12D de 9 meros (SEQ ID NO: 124), péptido KRAS G12V de 10 meros (SEQ ID NO: 33) o péptido KRAS WT de 10 meros (SEQ ID NO: 30) a diversas concentraciones mostradas en la tabla 6. Se midió la secreción de IFN- γ . Los resultados se muestran en la tabla 16. Tal como se muestra en la tabla 6, los PBL humanos transducidos para expresar una cadena α de TCR TRAV12N-3*01 (SEQ ID NO: 11) y una cadena β de TCR TRBV4*01 (SEQ ID NO: 12) demostraron reactividad contra células COS7/A11 pulsadas con péptido KRAS G12D de 10 meros (SEQ ID NO: 2).

TABLA 6

Concentración de péptido (M)	IFN- γ (pg/ml)				
	G12D de 10 meros	G12D KRAS ₇₋₁₅ de 9 meros (VVVGADGVG) SEQ ID NO: 124	G12V de 10 meros	G12D KRAS ₈₋₁₆ de 9 meros (VVGADGVGK) SEQ ID NO: 34	WT de 10 meros
1x10 ⁻⁶	16918	87	97	136	78
1x10 ⁻⁷	8677	91	83	95	88
1x10 ⁻⁸	4220	72	86	99	102
1x10 ⁻⁹	775	90	88	90	99
1x10 ⁻¹⁰	115	90	88	85	95
1x10 ⁻¹¹	98	95	86	85	86
1x10 ⁻¹²	111	83	96	94	102
1x10 ⁻¹³	80	112	97	115	98

EJEMPLO 5

Este ejemplo demuestra que los PBL que se transdujeron con un vector retroviral que codifica para una cadena α de TCR TRAV12N-3*01 (SEQ ID NO: 11) y una cadena β de TCR TRBV4*01 (SEQ ID NO: 12) demostraron reactividad contra la línea de tumor pancreático FA6-2/A11 que expresa HLA-A11.

Se transdujeron PBL humanas con un vector retroviral que codifica para la cadena α de TCR TRAV12N-3*01 (SEQ ID NO: 11) y la cadena β de TCR TRBV4*01 (SEQ ID NO: 12). PBL de control no transducidas o PBL transducidas se cocultivaron con las células diana expuestas en la tabla 7. Se midió la secreción de IFN- γ . Los resultados se muestran en la tabla 7. Las mutaciones de KRAS de líneas celulares de tumor se indican entre paréntesis. Tal como se muestra en la tabla 7, los PBL humanos transducidos para expresar una cadena α de TCR TRAV12N-3*01 (SEQ ID NO: 11) y una cadena β de TCR TRBV4*01 (SEQ ID NO: 12) demostraron reactividad contra la línea celular de tumor FA6-2/A11. Los PBL no transducidos secretaron menos de 100 pg/ml de IFN- γ tras cocultivarse con cada célula diana expuesta en la tabla 7.

TABLA 7

Células diana	IFN- γ (pg/ml)
COS7/A11	90
COS7/A11/KRAS WT	71
COS7/A11/KRAS (G12D)	15496
COS7/A11/KRAS (G12V)	58
Barr (A11+, G12R)*	21
BxPC3/A11 (WT)*	18
Mia-Paca2/A11 (G12C)*	57
Paca44/A11 (G12V)**	30
T3m4/A11 (Q61H)*	28
AsPC-1/A11 (G12D)**	60
FA6-2/A11 (G12D)**	753
MDA-Panc-48/A11 (G12D)**	23
PANC-1 (A11+, G12D)**	23
PK.45p/A11 (G12D)**	28
Medio (sin células)	38
*Mutación (o falta de la misma (es decir, "WT") determinada por genotipado.	
**Mutación determinada por genotipado y expresión de ARNm (véanse las tablas 13 y 20).	

EJEMPLO 6

Este ejemplo demuestra el aislamiento de TCR G12V anti-KRAS₇₋₁₆ murinos de 10 meros.

Se inmunizaron ratones transgénicos para HLA-A11 con el péptido G12V de 10 meros (SEQ ID NO: 33) dos veces. Después de la segunda inmunización, se retiraron el bazo y los ganglios linfáticos y se cultivaron *in vitro* con el péptido G12V de 10 meros a diversas concentraciones (1 μ M, 0,1 μ M y 0,01 μ M) durante siete días. Se sometieron a prueba células T aisladas de los cultivos de ganglios linfáticos y bazo para determinar su reactividad contra (i) células COS7/A11 transfectadas con un vector que codifica para (a) un minigen de G12V (que codifica para SEQ ID NO: 120 de 23 meros) (COSA11/G12V); (b) un minigen de KRAS WT (que codifica para SEQ ID NO: 118 de 23 meros) (COSA11/WT); (c) un minigen de G12D (que codifica para SEQ ID NO: 119 de 23 meros) (COSA11/G12D); (ii) líneas celulares de tumor pancreático G12V+ KRAS que expresan HLA-A11, Paca44/A11, SKPC3/A11 o x135m1/A11; o (iii) ninguna célula diana (medio) (tabla 8). Los resultados se muestran en la tabla 8. En la tabla 8, los valores de secreción de IFN- γ subrayados indican aquellas células que demostraron reactividad contra transfectantes y tumores.

TABLA 8

	mIFN- γ (pg/ml)					
	Bazo (1 μ M)	Bazo (0,1 μ M)	Bazo (0,01 μ M)	LN (1 μ M)	LN (0,1 μ M)	LN (0,01 μ M)
Cos7/A11/WT	34	32	32	38	46	37
Cos7/A11/G12D	61	32	32	41	41	38
Cos7/A11/G12V	<u>>20000</u>	12113	58	1685	3126	4765
Paca44/A11	32	32	36	39	44	39
SKPC3/A11	<u>8235</u>	385	41	106	169	164
x135m1/A11	32	36	49	42	40	41
Medio	32	32	50	46	35	42

Se aislaron TCR oligoclonales a partir de las células que demostraron alta reactividad específica con péptido G12V y transfectante utilizando 5' RACE. Se identificaron dos cadenas alfa dominantes y tres cadenas beta dominantes (tabla 9).

TABLA 9

	Región V	Región D/J	CDR3	SEQ ID NO:	Frecuencia
Cadenas alfa	TRAV19*01	53*01	CAAGDSGGSNYKLTF	139	31%
	TRAV3-3*01	17*01	CAVSGGTNSAGNKLTF	204	14%
Cadenas beta	TRBV13-1*02 (CB2)	2*01/2-1*01	CASASWGGYAEQFF	205	23%
	TRBV4*01 (CB2)	2*01/2-1*01	CASSRDWGP AEQFF	130	15%
	TRBV1*01 (CB2)	1*01/2-3*01	CTCSADRG AETLYF	206	12%

EJEMPLO 7

Este ejemplo demuestra que los PBL transducidos para expresar (i) una cadena α de TCR que comprende SEQ ID NO: 133 y una cadena β de TCR que comprende SEQ ID NO: 134 o (ii) una cadena α de TCR que comprende SEQ ID NO: 145 y una cadena β de TCR que comprende SEQ ID NO: 146 son reactivas contra dianas de HLA-A11+/G12V de 10 meros+.

Las dos cadenas α dominantes y las tres cadenas β dominantes de la tabla 9 se clonaron individualmente en vectores retrovirales de MSGV1. Se cotransdujeron PBL estimulados anti-CD3 individualmente para expresar uno de diversos pares de una cadena α y una β , tal como se muestra en las tablas 10A-10B. Los PBL transducidos se examinaron para determinar su reactividad contra (i) células COS7/A11+ pulsadas con (a) péptido G12D de 10 meros (SEQ ID NO: 2), (b) péptido G12V de 10 meros (SEQ ID NO: 33) o (c) péptido KRAS WT de 10 meros (SEQ ID NO: 30) (tabla 10A) o (ii) células COS7/A11 transducidas con (a) un minigen de G12D (que codifica para SEQ ID NO: 119 de 23 meros) (COS/A11/G12D), (b) un minigen de G12V (que codifica para SEQ ID NO: 120 de 23 meros) (COS/A11/G12V) o (c) un minigen de KRAS WT (que codifica para SEQ ID NO: 118 de 23 meros) (COS/A11/WT) (tabla 10B). Células COS7/A11 no transfectadas que no se pulsaron con péptido (COS7/A11) y medio sin células (medio) sirvieron como controles negativos. PBL pulsados o transducidos con GFP sirvieron como control positivo. Se midió la secreción de IFN- γ .

Los resultados se muestran en las tablas 10A-10B. En las tablas 10A-10B, los valores de secreción de IFN- γ en negrita indican aquellos pares de cadenas α y β de TCR que demostraron reactividad. Tal como se muestra en las tablas 10A-10B, los PBL cotransducidos para expresar (i) tanto la cadena α de TCR murino TRAV19*01 (SEQ ID NO: 145) como la cadena β de TCR murino TRBV13-1*02 (SEQ ID NO: 146) o (ii) tanto la cadena α de TCR murino TRAV3-3*01 (SEQ ID NO: 133) como la cadena β de TCR murino TRBV4*01 (SEQ ID NO: 134) demostraron reactividad contra células COS7 que expresan HLA-A11 pulsadas con células diana G12V de 10 meros o G12V transfectantes, pero no péptidos de control o transfectantes de control.

10 TABLA 10A

	(IFN- γ (pg/ml))				
	Cos7/A11	Cos7/A11+ WT de 10 meros	Cos7/A11+G12D de 10 meros	Cos7/A11+G12V de 10 meros	Medio
GFP	66	50	60	54	17
TRAV19*01+TRBV13-1*02	105	90	94	14138	29
TRAV19*01+TRBV4*01	30	30	30	27	16
TRAV19*01+TRBV1*01	69	37	38	37	16
TRAV3-3*01+TRBV13-1*02	68	47	49	44	23
TRAV3-3*01+TRBV4*01	42	36	39	8374	16
TRAV3-3*01+TRBV1*01	53	41	39	51	16

TABLA 10B

	(IFN- γ (pg/ml))				
	Cos7/A11	Cos7/A11/WT	Cos7/A11/G12D	Cos7/A11/G12V	Medio
GFP	66	72	60	55	17
TRAV19*01+TRBV13-1*02	105	92	81	18058	29
TRAV19*01+TRBV4*01	30	32	27	30	16
TRAV19*01+TRBV1*01	69	45	45	44	16
TRAV3-3*01+TRBV13-1*02	68	51	56	61	23
TRAV3-3*01+TRBV4*01	42	41	38	11113	16
TRAV3-3*01+TRBV1*01	53	44	47	45	16

15

EJEMPLO 8

Este ejemplo demuestra que el TCR G12V anti-KRAS murino TRAV3-3*01/TRBV4*01 (SEQ ID Nos.: 133 y 134) tiene una afinidad más alta para el péptido diana pulsado en comparación con el TCR G12V anti-KRAS murino TRAV19*01/TRBV13-1*02 (SEQ ID Nos.: 145 y 146).

20

Se transdujeron PBL ya sea con (i) TCR G12V anti-KRAS murino TRAV3-3*01/TRBV4*01 (SEQ ID Nos.: 133 y 134) o (ii) TCR G12V anti-KRAS murino TRAV19*01/TRBV13-1*02 (SEQ ID Nos.: 145 y 146). Las células transducidas se cocultivaron con células Cos7/A11 pulsadas con (a) péptido G12D de 10 meros (SEQ ID NO: 2), (b) péptido G12V de 10 meros (SEQ ID NO: 33), (c) péptido KRAS WT de 10 meros (SEQ ID NO: 30), (d) péptido G12D de 9 meros (SEQ ID NO: 34) o (e) péptido G12V de 9 meros (SEQ ID NO: 35) a las concentraciones mostradas en las tablas 11A y 11B. Se midió la secreción de IFN- γ .

25

Los resultados se muestran en la tabla 11A (TRAV3-3*01/TRBV4*01 (SEQ ID Nos.: 133 y 134)) y en la tabla 11B (TRAV19*01/TRBV13-1*02 (SEQ ID Nos.: 145 y 146)). En las tablas 11A-11B, los valores de secreción de IFN- γ en negrita indican aquellas concentraciones de péptido diana a las que el TCR demostró reactividad. Tal como se muestra en las tablas 11A-11B, células T transducidas con el TCR TRAV3-3*01/TRBV4*01 (SEQ ID Nos.: 133 y 134) reconocieron a las Cos7/A11 pulsadas con péptidos tanto de 9 meros como de 10 meros y reconocieron las de 9 meros en el pulsado en una concentración de 0,01 nM. Por consiguiente, el TCR TRAV3-3*01/TRBV4*01 (SEQ ID Nos.: 133 y 134) reconoció el péptido diana pulsado con mayor avidez en comparación con el TCR TRAV19*01/TRBV13-1*02 (SEQ ID Nos.: 145 y 146). La reactividad aumentada del TCR TRAV3-3*01/TRBV4*01 (SEQ ID Nos.: 145 y 146) contra el péptido G12V de 9 meros en comparación con el péptido de 10 meros también sugirió que el péptido de 9 meros es el determinante mínimo.

30

35

TABLA 11A

	IFN- γ (pg/ml)				
Concentración de péptido (10 $\times$ μ M)	WT de 10 meros	G12D de 9 meros	G12D de 10 meros	G12V de 9 meros	G12V de 10 meros
-6	50	47	43	19479	9778
-7	42	48	40	19900	6696
-8	50	49	46	19193	657
-9	50	44	41	9578	104
-10	48	52	53	1877	59
-11	55	49	43	119	52
-12	47	55	49	56	52
-13	68	52	49	60	52

TABLA 11B

5

	IFN- γ (pg/ml)				
Concentración de péptido (10 $\times$ μ M)	WT de 10 meros	G12D de 9 meros	G12D de 10 meros	G12V de 9 meros	G12V de 10 meros
-6	57	63	61	112	15184
-7	56	57	50	70	7725
-8	57	48	49	52	2084
-9	49	54	59	55	326
-10	57	62	52	64	61
-11	65	52	64	62	67
-12	67	57	62	66	61
-13	70	70	63	64	71

EJEMPLO 9

10 Este ejemplo demuestra que el TCR G12V anti-KRAS murino TRAV3-3*01/TRBV4*01 (SEQ ID Nos.: 133 y 134) reconoce las líneas celulares de tumor pancreático HLA-A11+ KRAS G12V+.

15 Se transdujeron PBL ya sea con (i) TCR G12V anti-KRAS murino TRAV3-3*01/TRBV4*01 (SEQ ID Nos.: 133 y 134) o con (ii) TCR G12V anti-KRAS murino TRAV19*01/TRBV13-1*02 (SEQ ID Nos.: 145 y 146). Las células transducidas se cocultivaron con (i) células COS7/A11 transducidas con (a) un minigen de G12D (que codifica para SEQ ID NO: 119 de 23 meros) (COS/A11/G12D), (b) un minigen de G12V (que codifica para SEQ ID NO: 120 de 23 meros) (COS/A11/G12V) o (c) un minigen de KRAS WT (que codifica para SEQ ID NO: 118 de 23 meros) (COS/A11/WT); (ii) líneas celulares de tumor pancreático negativas para KRAS G12V transducidas con HLA-A11; (iii) líneas celulares de tumor pancreático KRAS G12V+ transducidas con HLA-A11; o (iv) líneas celulares de tumor pancreático originales (no transducidas), tal como se muestra en la tabla 12. Se midió la secreción de IFN- γ .

25 Los resultados se muestran en la tabla 12. En la tabla 12, los valores de secreción de IFN- γ en negrita indican aquellas células diana para las cuales el TCR demostró reactividad. Como se muestra en la tabla 12, el TCR G12V anti-KRAS murino TRAV3-3*01/TRBV4*01 (SEQ ID Nos.: 133 y 134) reconocieron más líneas celulares de tumor pancreático HLA-A11+ KRAS G12V+ en comparación con el TCR G12V anti-KRAS murino TRAV19*01/TRBV13-1*02 (SEQ ID Nos.: 145 y 146).

TABLA 12

		IFN- γ (pg/ml)	
		TRAV3-3*01/TRBV4*01	TRAV19*01/TRBV13-1*02
Transfectantes	Cos/A11	51	55
	Cos/A11/G12D	53	44
	Cos/A11/WT	52	51

	Cos/A11/G12V	24290	11794
Transducido con HLA-A11, KRAS G12V-	BxPC3/A11 (WT)*	25	32
	MiaPaca2/A11 (G12C)*	16	16
	T3m4/A11 (Q61H)*	26	33
	AsPC-1/A11 (G12D)**	22	26
	FA6-2/A11 (G12D)**	18	18
	MDA-Panc-48/A11 (G12D)**	16	16
	PK.45p/A11 (G12D)**	31	29
Transducido con HLA-A11, KRAS G12V+	Capan-1/A11 (G12V)**	99	28
	CFPAC-1/A11 (G12V)**	224	28
	Paca44/A11 (G12V)**	577	21
	SK.PC3/A11 (G12V)**	7947	2658
	x135m1/A11 (G12V)**	1020	90
Líneas tumorales originales	BxPC3 (WT)*	16	16
	MiaPaca2 (G12C)*	18	16
	T3m4 (Q61H)*	19	18
	AsPC-1 (G12D)**	16	16
	FA6-2 (G12D)**	23	19
	MDA-Panc-48 (G12D)**	19	21
	PK.45p (G12D)**	16	16
	Capan-1 (G12V)**	22	20
	CFPAC-1 (G12V)**	16	16
	Paca44 (G12V)**	16	16
	SK.PC3 (G12V)**	28	19
	x135m1 (G12V)**	27	20
HLA-A11+ G12V-	PANC-1 (HLA-A11+, G12D)**	16	17
	Barr (HLA-A11+, G12R)*	17	22
	Medio	18	16
*Mutación (o falta de la misma (es decir, "WT") determinada por genotipado.			
**Mutación determinada por genotipado y expresión de ARNm (véanse las tablas 13 y 20).			

EJEMPLO 10

- Este ejemplo demuestra la correlación entre la producción de IFN- γ y la expresión de KRAS mutado para el TCR G12V anti-KRAS murino TRAV3-3*01/BV4*01 (SEQ ID Nos.: 133 y 134).

- El número de copias de ARNm de KRAS G12V expresado por cada una de las líneas celulares de tumor pancreático mostradas en la tabla 13 se midió y se comparó con el número de copias del ARNm de β -actina expresado por la línea celular indicada (tabla 13). La cantidad de IFN- γ secretado por los PBL transducidos con el TCR G12V anti-KRAS murino TRAV3-3*01/BV4*01 (SEQ ID Nos.: 133 y 134) tras cocultivarse con cada línea celular medida en el ejemplo 9 se reproduce en la tabla 13. La reactividad de TCR G12V anti-KRAS murino TRAV3-3*01/BV4*01 (SEQ ID Nos.: 133 y 134) (en cuanto a la secreción de IFN- γ tras cocultivarse con células diana) se correlacionó con el número de copias del ARNm de KRAS G12V.

15 TABLA 13

	β -actina (número de copias)	KRAS total de ref. (copia por β -actina 10^6)	G12V (copia por β -actina 10^6)	IFN- γ (pg/ml)
BxPC3/A11	$3,13 \times 10^7$	$6,84 \times 10^3$	2,51	25
MiaPaca2/A11	$2,01 \times 10^7$	$5,87 \times 10^3$	$1,06 \times 10^{-1}$	16
Capan-1/A11	$2,28 \times 10^7$	$5,92 \times 10^3$	$5,42 \times 10^3$	99
CFPAC-1/A11	$1,96 \times 10^7$	$2,09 \times 10^4$	$3,72 \times 10^3$	224
Paca44/A11	$1,80 \times 10^7$	$4,94 \times 10^3$	$3,62 \times 10^3$	577
SK.PC3/A11	$3,28 \times 10^7$	$1,48 \times 10^4$	$1,42 \times 10^4$	7947
x135m1/A11	$8,50 \times 10^6$	$8,75 \times 10^3$	$9,85 \times 10^3$	1020

EJEMPLO 11

Este ejemplo demuestra que el TCR G12V anti-KRAS murino TRAV3-3*01/BV4*01 (SEQ ID Nos.: 133 y 134) reconoce KRAS mutado ya sea (i) en presencia de CD4 y en ausencia de CD8 o (ii) en presencia de CD8 y en ausencia de CD4.

5

Se transdujeron PBL con una secuencia de nucleótidos que codifica para el TCR G12V anti-KRAS murino TRAV3-3*01/BV4*01 (SEQ ID Nos.: 133 y 134). Las células transducidas se clasificaron en las poblaciones mostradas en la tabla 14 mediante citometría de flujo. Las poblaciones clasificadas de células se cocultivaron con (i) células COS7/A11 transducidas con (a) un minigen de G12D (que codifica para 163 meros) (COS/A11/G12D), (b) un minigen de G12V (que codifica para 163 meros) (COS/A11/G12V) o (c) un minigen de KRAS WT (que codifica para 163 meros) (COS/A11/WT); o (ii) la línea celular de tumor pancreático SK.PC3 no transducida o transducida con HLA-A11. El medio sin células sirvió como control negativo. Se midió la secreción de IFN- γ .

10

Los resultados se muestran en la tabla 14. En la tabla 14, los valores de secreción de IFN- γ en negrita indican aquellas células diana para las cuales el TCR demostró reactividad. Tal como se muestra en la tabla 14, el TCR G12V anti-KRAS murino TRAV3-3*01/BV4*01 (SEQ ID Nos.: 133 y 134) reconoce las células diana ya sea (i) en presencia de CD4 y en ausencia de CD8 o (ii) en presencia de CD8 y en ausencia de CD4. Por consiguiente, el TCR G12V anti-KRAS murino TRAV3-3*01/BV4*01 (SEQ ID Nos.: 133 y 134) proporciona un reconocimiento de alta avidez de la diana.

15

20

TABLA 14

PBL transducido con TRAV3-3*01/BV4*01	IFN-g (pg/ml)					
	Cos7/A11/WT	Cos7/A11/G12D	Cos7/A11/G12V	SK.PC3	SK.PC3/A11	Medio
Granel	48	67	8294	41	8944	16
CD8 enriquecido	49	64	8150	75	8602	16
CD4 enriquecido	16	16	763	16	458	16
GFP	16	17	16	20	16	16

EJEMPLO 12

25

Este ejemplo demuestra el aislamiento de los TCR G12D anti-KRAS₇₋₁₆ murinos de 10 meros.

Se inmunizaron ratones transgénicos para HLA-A11 con el péptido G12D de 10 meros (SEQ ID NO: 2) tres veces. Después de la tercera inmunización, se retiraron el bazo y los ganglios linfáticos y se cultivaron *in vitro* con el péptido G12D de 10 meros a diversas concentraciones (1 μ M, 0,1 μ M y 0,01 μ M) durante siete días. Las células T aisladas a partir de los cultivos de LN y bazo se sometieron a prueba para determinar su reactividad contra (i) células COS7 transducidas para expresar HLA-A11 (COS7/A11) que se habían pulsado con (a) ningún péptido (ninguno), (b) péptido KRAS₇₋₁₆ WT (SEQ ID NO: 30) (péptido COS/A11+ WT), (c) péptido G12D de 10 meros (SEQ ID NO: 2) (péptido COS/A11+ G12D), (d) péptido G12V de 10 meros (SEQ ID NO: 33) (péptido COS/A11 +G12V), (e) péptido G12V de 9 meros (SEQ ID NO: 35) o (f) péptido G12D de 9 meros (SEQ ID NO: 34); e (ii) células COS7/A11 transfectadas con un vector que codifica para (a) un minigen de KRAS WT (que codifica para SEQ ID NO: 118 de 23 meros) (COS/A11/WT), (b) un minigen de G12D (que codifica para SEQ ID NO: 119 de 23 meros) (COS/A11/G12D) o (c) (b) un minigen de G12V (que codifica para SEQ ID NO: 120 de 23 meros) (COS/A11/G12D). Se midió el interferón (IFN)- γ .

30

35

40

Los resultados se muestran en la tabla 15A (pulso con péptido) y la tabla 15B (transfectantes). En las tablas 15A y 15B, los valores de secreción de IFN- γ en negrita indican aquellos péptidos diana y células diana para las cuales el TCR demostró reactividad. Tal como se muestra en las tablas 15A y 15B, las células T murinas restringidas por HLA-A11 eran reactivas contra el péptido G12D de KRAS SEQ ID NO: 2.

45

TABLA 15A

	Estimulado con G12D de 10 meros	Pulsado con Cos7/A11 (IFN- γ (pg/ml))					
		Nin-guno	WT de 10 meros	G12D de 9 meros	G12D de 10 meros	G12V de 9 meros	G12V de 10 meros
Bazo	1 μ M	55	49	121	>20000	54	64

LN	0,1 μ M	65	59	120	19521	65	64
	0,01 μ M	82	61	87	1060	66	66
	1 μ M	57	98	807	>20000	68	95
	0,1 μ M	80	86	375	>20000	108	89
	0,01 μ M	349	339	435	>20000	296	325

TABLA 15B

	(IFN- γ (pg/ml))		
	Cos7/A11/WT	Cos7/A11/G12D	Cos7/A11/G12V
Bazo	50	>20000	49
	53	>20000	59
	80	847	81
LN	71	>20000	75
	235	>20000	102
	440	>20000	328

- 5 Las células T aisladas de los cultivos de LN y bazo también se estimularon también *in vitro* con diversas concentraciones de péptidos G12D durante 6-7 días y después se cocultivaron con las líneas celulares pancreáticas G12D+ KRAS que expresan HLA-A11 mostradas en la tabla 16. Se midió el IFN- γ .

- 10 Los resultados se muestran en la tabla 16. En la tabla 16, los valores de secreción de IFN- γ en negrita indican aquellas células diana para las cuales el TCR demostró reactividad. Tal como se muestra en la tabla 16, las células T aisladas a partir de los cultivos de LN y de bazo eran reactivas con las líneas celulares pancreáticas G12D+ KRAS que expresan HLA-A11.

TABLA 16

15

	Estimulado con G12D de 10 meros	IFN- γ (pg/ml)				
		Medio	FA6-2/A11	MDA-Panc48/A11	Panc-1	PK.45p/A11
Bazo	1 μ M	47	2134	1322	48	46
	0,1 μ M	46	1588	665	54	54
	0,01 μ M	59	116	443	54	59
LN	1 μ M	55	4614	202	61	57
	0,1 μ M	121	4512	211	68	74
	0,01 μ M	279	3019	559	96	249

El TCR se aisló a partir de las células reactivas utilizando 5' RACE. Se identificaron dos cadenas alfa dominantes y una cadena beta dominante (tabla 17).

20 TABLA 17

	Región V	Región D/J	CDR3	SEQ ID NO:	Frecuencia
Cadenas alfa	TRAV4-4/DV10*01(1)	49*01	CAADSSNTGYQNFYF	151	30%
	TRAV4-4/DV10*01(2)	49*01	CAALNTGYQNFYF	161	10%
Cadenas beta	TRBV12-2*01	1*01/1-2*01	CASSLTDPDSDYTF	154	18%

EJEMPLO 13

- 25 Este ejemplo demuestra que los PBL transducidos para expresar una cadena α de TCR que comprende SEQ ID NO: 157 y una cadena β de TCR que comprende SEQ ID NO: 158 son reactivos contra dianas de HLA-A11+/G12D de 10 meros+.

Las dos cadenas α y las cadenas β dominantes de la tabla 17 se clonaron individualmente en vectores retrovirales de MSGV1. Los PBL se cotransdujeron individualmente para expresar uno de los dos pares de la cadena α y β , tal como se muestra en la tabla 18. Los PBL transducidos se examinaron para determinar su reactividad contra (i) células COS7/A11 transducidas con (a) un minigen de G12D (que codifica para SEQ ID NO: 119 de 23 meros) (COS/A11/G12D), (b) un minigen de G12V (que codifica para SEQ ID NO: 120 de 23 meros) (COS/A11/G12V), (c) un minigen de KRAS WT (que codifica para SEQ ID NO: 118 de 23 meros) (COS/A11/WT) o (d) sin células (solamente el medio) (tabla 18). Se midió la secreción de IFN- γ .

Los resultados se muestran en la tabla 18. Tal como se muestra en la tabla 18, los PBL cotransducidos para expresar la cadena α de TCR murino TRAV4-4*01(1) (SEQ ID NO: 157) y la cadena β de TCR murino TRBV12-2*01 (SEQ ID NO: 158) demostraron reactividad contra células diana transfectantes de G12D que expresan HLA-A11.

TABLA 18

	IFN- γ (pg/ml)			
	Cos/A11/WT	Cos/A11/G12D	Cos/A11/G12V	Medio
TRAV4-4*01(1)/TRBV12-2*01	31	34440	32	32
TRAV4-4*01(2)/TRBV12-2*01	48	79	36	40

Se transdujeron PBL para expresar el TCR TRAV4-4*01(1)/TRBV12-2*01 (SEQ ID Nos.: 157 y 158) y se examinaron para determinar su reactividad contra células COS7/A11 transducidas con (a) un minigen de G12D (que codifica para SEQ ID NO: 119 de 23 meros) (COS/A11/G12D), (b) un minigen de G12V (que codifica para SEQ ID NO: 120 de 23 meros) (COS/A11/G12V), (c) un minigen de KRAS WT (que codifica para SEQ ID NO: 118 de 23 meros) (COS/A11/WT), (d) las líneas de tumor pancreático mostradas en la tabla 19 que no se transdujeron o se transdujeron para expresar HLA-A11 y la mutación de KRAS indicada. En la tabla 19, se indica la mutación de KRAS expresada por cada línea celular de tumor pancreático. Se midió la secreción de IFN- γ .

Los resultados se muestran en la tabla 19. Tal como se muestra en la tabla 19, los PBL transducidos con el TCR TRAV4-4*01(1)/TRBV12-2*01 (SEQ ID Nos.: 157 y 158) reconocieron las líneas de tumor pancreático HLA-A11+G12D+.

TABLA 19

	IFN- γ (pg/ml)
	TRAV4-4/DV*01/TRBV12-2*01
Cos/A11/WT	96
Cos/A11/G12D	45214
Cos/A11/G12V	99
BxPC3/A11 (WT)*	22
MiaPaca2/A11 (G12C)*	16
SK.PC.3/A11 (G12V)**	22
T3m4/A11 (Q61H)*	42
Barr (A11+, G12R)*	17
AsPC-1/A11 (G12D)**	7321
FA6-2/A11 (G12D)**	11287
MDA-Panc-48/A11 (G12D)**	238
PANC-1 (A11+, G12D)**	114
PK.45p/A11 (G12D)**	70
BxPC3	16
MiaPaca2	16
SK.PC.3	17
T3m4	38
AsPC-1	16
FA6-2	16
MDA-Panc-48	16
PK.45p	16
Medio	16
*Mutación (o falta de la misma, es decir, "WT") determinada por genotipado.	
**Mutación determinada por genotipado y expresión de ARNm (véanse las tablas 13 y 20).	

EJEMPLO 14

Este ejemplo demuestra la correlación entre la producción de IFN- γ y la expresión de KRAS mutado para el TCR de G12D anti-KRAS murino TRAV4-4*01(1)/TRBV12-2*01 (SEQ ID Nos.: 157 y 158).

- 5 El número de copias de ARNm G12D de KRAS expresado por cada una de las líneas celulares de tumor pancreático mostradas en la tabla 20 se midió y se comparó con el número de copias de ARNm de β -actina expresado por cada línea celular (tabla 20). La cantidad de IFN- γ secretado por los PBL transducidos con el TCR G12D anti-KRAS murino TRAV4-4*01(1)/TRBV12-2*01 (SEQ ID Nos.: 157 y 158) tras cocultivarse con cada línea celular se muestra en la tabla 13. La reactividad del TCR G12D anti-KRAS murino TRAV4-4*01(1)/TRBV12-2*01 (SEQ ID Nos.: 157 y 158) (en cuanto a la secreción de IFN- γ tras cocultivarse con células diana) se correlacionó con el número de copias de ARNm G12D de KRAS.

TABLA 20

	B-actina (número de copias)	KRAS total de ref. (copia por B-actina 10^6)	G12D (copia por B-actina 10^6)	IFN- γ (pg/ml)
BxPC3/A11	$3,13 \times 10^7$	$6,22 \times 10^3$	$2,91 \times 10^{-1}$	26
Barr	$1,88 \times 10^7$	$7,98 \times 10^3$	$2,41 \times 10^{-1}$	43
T3m4/A11	$3,40 \times 10^7$	$1,56 \times 10^4$	$5,26 \times 10^{-1}$	49
ASPC-1/A11	$2,69 \times 10^7$	$1,40 \times 10^4$	$5,99 \times 10^3$	7320
FA6-2/A11	$3,01 \times 10^7$	$1,1 \times 10^5$	$3,99 \times 10^4$	31688
MDA-Panc-48/A11	$4,56 \times 10^7$	$4,01 \times 10^3$	$1,90 \times 10^3$	433
PANC-1	$3,48 \times 10^7$	$1,39 \times 10^4$	$4,28 \times 10^3$	17
PK.45p/A11	$4,04 \times 10^7$	$1,66 \times 10^4$	$2,80 \times 10^2$	52

EJEMPLO 16

Este ejemplo demuestra que el TCR G12D anti-KRAS murino TRAV4-4/DV10*01/BV12-2*01 (SEQ ID Nos.: 157 y 158) tiene una afinidad más alta para el péptido diana pulsado en comparación con el TCR G12D anti-KRAS murino TRAV12N-3*01/BV4*01 (SEQ ID Nos.: 11 y 12).

Se transdujeron PBL ya sea con (i) TCR G12D anti-KRAS murino T TRAV4-4/DV10*01/BV12-2*01 (SEQ ID Nos.: 157 y 158) o (ii) TCR G12D anti-KRAS murino TRAV12N-3*01/BV4*01 (SEQ ID Nos.: 11 y 12). Las células transducidas se cocultivaron con células Cos7/A11 pulsadas con (a) péptido G12D de 10 meros (SEQ ID NO: 2), (b) péptido KRAS WT de 10 meros (SEQ ID NO: 30), (c) péptido G12D de 9 meros (SEQ ID NO: 34) o (d) péptido KRAS WT de 9 meros (SEQ ID NO: 31) a las concentraciones mostradas en las tablas 21A y 21B. Se midió la secreción de IFN- γ .

Los resultados se muestran en la tabla 21A (TRAV4-4/DV10*01/BV12-2*0 (SEQ ID Nos.: 157 y 158)) y tabla 21B (TRAV12N-3*01/BV4*01 (SEQ ID Nos.: 11 y 12)). Tal como se muestra en las tablas 21A-21B, las células T transducidas con el TRAV4-4/DV10*01/BV12-2*0 (SEQ ID Nos.: 157 y 158) reconocieron 10 meros al pulsarse a una concentración de 1×10^{-9} M. Por consiguiente, el TRAV4-4/DV10*01/BV12-2*0 (SEQ ID Nos.: 157 y 158) reconoció el péptido diana pulsado con una avidez más alta en comparación con el TCR TRAV12N-3*01/BV4*01 (SEQ ID Nos.: 11 y 12).

TABLA 21A

Concentración de péptido ($10 \times M$)	IFN- γ (pg/ml)			
	WT de 9 meros	WT de 10 meros	G12D de 9 meros	G12D de 10 meros
-6	54	56	131	27407
-7	53	57	60	29508
-8	59	51	47	6131
-9	54	51	53	2075
-10	51	54	53	402
-11	48	50	52	63
-12	52	44	58	50
-13	51	54	51	51

TABLA 21B

Concentración de péptido (10 ⁻⁶ M)	IFN-g (pg/ml)			
	WT de 9 meros	WT de 10 meros	G12D de 9 meros	G12D de 10 meros
-6	90	82	125	18948
-7	96	77	86	11623
-8	95	85	90	3852
-9	88	102	92	108
-10	95	88	95	212
-11	84	81	88	103
-12	105	76	91	93
-13	103	92	84	93

EJEMPLO 16

5

Este ejemplo demuestra que el TCR G12D anti-KRAS murino TRAV4-4/DV10*01/BV12-2*01 (SEQ ID Nos.: 157 y 158) tiene una afinidad más alta para las líneas celulares de tumor pancreático G12D+ en comparación con el TCR G12D anti-KRAS murino TRAV12N-3*01/BV4*01 (SEQ ID Nos.: 11 y 12).

10

Se transdujeron PBL ya sea con (i) TCR G12D anti-KRAS murino TRAV4-4/DV10*01/BV12-2*01 (SEQ ID Nos.: 157 y 158) o (ii) TCR G12D anti-KRAS murino TRAV12N-3*01/BV4*01 (SEQ ID Nos.: 11 y 12). Las células transducidas se cocultivaron con líneas celulares pancreáticas que no se transdujeron o se transdujeron con HLA-A11 y KRAS mutado tal como se muestra en la tabla 22. Se midió la secreción de IFN- γ .

15

Los resultados se muestran en la tabla 22. Tal como se muestra en la tabla 22, las células T transducidas con el TRAV4-4/DV10*01/BV12-2*0 (SEQ ID Nos.: 157 y 158) reconocieron las líneas celulares de tumor pancreático G12D+ con una avidez más alta en comparación con el TCR TRAV12N-3*01/BV4*01 (SEQ ID Nos.: 11 y 12).

TABLA 22

20

	IFN-g (pg/ml)	
	TRAV4-4/DV10*01/BV12-2*01	TRAV12N-3*01/BV4*01
BxPC3/A11 (WT)*	28	37
MiaPaca2/A11 (G12C)*	27	57
SK.PC.3/A11 (G12V)**	41	44
T3m4/A11 (Q61H)*	42	135
Barr (A11+, G12R)*	31	21
AsPC-1/A11 (G12D)**	7478	980
FA6-2/A11 (G12D)**	8027	1494
MDA-Panc-48/A11 (G12D)**	362	66
PANC-1 (A11+, G12D)**	148	34
PK.45p/A11 (G12D)**	52	113
AsPC-1	24	16
FA6-2	41	26
MDA-Panc-48	43	134
PK.45p	31	35

Medio	28	20
*Mutación (o falta de la misma, es decir, "WT") determinada por genotipado. **Mutación determinada por genotipado y expresión de ARNm (véanse las tablas 13 y 20).		

EJEMPLO 17

5 Este ejemplo demuestra un estudio en fase I/II administrando PBL transducidos con un vector que codifica para el TCR murino que reconoce KRAS mutado a pacientes con cáncer que expresan KRAS mutado.

Para ser elegibles para su inclusión en el estudio, los pacientes cumplen los criterios normales para terapia celular adoptiva (ACT)/IL-2 y tienen lo siguiente:

- 10
- un tumor HLA-A11+, que expresa KRAS mutado (medido por inmunohistoquímica);
 - cáncer refractario a radioyodo; y
- 15
- un tumor con avidez por tomografía de emisión de positrones (PET) o que demuestra progresión del tumor en el plazo de los últimos 6 meses.

20 Los PBL autólogos se transducen retroviralmente con un vector que codifica para las cadenas alfa y beta del TCR anti-KRAS mutado murino (SEQ ID Nos.: 11 y 12). El paciente se trata con ciclofosfamida (Cy) y fludarabina (Flu) de preparación, no mielobláticas en alta dosis. El paciente se trata con una alta dosis de IL-2 cada ocho horas hasta su tolerancia. En la fase I, el paciente se trata con una dosis inicial de 1×10^8 células transducidas retroviralmente. La dosis se aumenta semilogarítmicamente, con un paciente por cohorte hasta una dosis de 1×10^{10} células, seguido por tres pacientes por cohorte. La fase II tiene un diseño de dos etapas con una tasa de respuesta objetivo del 20%.

EJEMPLO 18

Este ejemplo demuestra la frecuencia de las mutaciones de KRAS en cánceres humanos.

30 La frecuencia (%) de las mutaciones de KRAS en diversos cánceres humanos se expone en la tabla 23. La tabla 23 muestra también la frecuencia (%) de mutaciones de KRAS específicas entre todas las mutaciones de KRAS.

TABLA 23

Tumor	Frecuencia de mutaciones de KAS	% de todas las mutaciones de KRAS						
		G12A	G12D	G12R	G12C	G12S	G12V	G13D
Carcinoma pancreático	70%	2	51	12	3	2	30	1
Colorrectal	36%	7	34	1	9	5	24	19
Adenocarcinoma pulmonar	20%	7	17	2	42	5	20	2
Cáncer epitelial de ovario	18%	11	36	0	9	2	24	15
Próstata	14%	4	41	2	5	0	37	5

EJEMPLO 19

35 Este ejemplo demuestra que una sustitución del residuo de glicina en la región CDR3 α del TCR TRAV4-4/DV10*01/BV12-2*01 proporciona una reactividad anti-KRAS potenciada en comparación con el TCR TRAV4-4/DV10*01/BV12-2*01 de tipo natural.

40 El residuo de glicina en la región CDR3 α del TCR TRAV4-4/DV10*01/BV12-2*01 se reemplazó con un residuo de alanina para proporcionar un TCR TRAV4-4/DV10*01/BV12-2*01 sustituido (CDR3 α G112A). Se transdujeron PBL ya sea con (i) TCR TRAV4-4/DV10*01/BV12-2*01 de tipo natural (SEQ ID Nos.: 157 y 158) o (ii) TCR TRAV4-4/DV10*01/BV12-2*01 sustituido (SEQ ID Nos.: 209 y 158). Las células transducidas se cocultivaron con

45 células Cos transducidas con HLA-A11 y KRAS WT (Cos/A11/WT), células Cos transducidas con HLA-A11 y KRAS G12D (Cos/A11/G12D), línea celular de tumor pancreático FA6-2 transducida con HLA-A11 (FA6-2/A11), o la línea celular de tumor pancreático Panc-1. Células transducidas cultivadas solas (medio) sirvieron como control. Se midió la secreción de IFN- γ (pg/ml). Los resultados se muestran en la tabla 24.

TABLA 24

	WT TRAV4-4/DV10*01/BV12-2*01 (SEQ ID NOs: 157 y 158)	TRAV4-4/DV10*01/BV12-2*01 sustituido (CDR3alfa G112A) (SEQ ID NOs: 209 y 158)
Cos/A11/WT	51	64
COs/A11/G12D	465	634
FA6-2/A11	2628	3631
Panc-1	37	33
Medio	48	37

Tal como se muestra en la tabla 24, una sustitución del residuo de glicina en la región CDR3 α del TCR TRAV4-4/DV10*01/BV12-2*01 proporcionó una reactividad anti-KRAS mejorada en comparación con el TCR TRAV4-4/DV10*01/BV12-2*01 de tipo natural.

Debe interpretarse que el uso de los términos “un” y “una” y “el(la)” y “al menos uno(a)” y referentes similares en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) cubre tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otra manera en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto. Debe interpretarse que el uso del término “al menos uno(a)” seguido por una lista de uno o más elementos (por ejemplo, “al menos uno de A y B”) significa un elemento seleccionado de los elementos enumerados (A o B) o cualquier combinación de dos o más de los elementos enumerados (A y B), a menos que se indique de otra manera en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto. Los términos “que comprende”, “que tiene”, “que incluye” y “que contiene” deben interpretarse como términos abiertos (es decir, que significan “incluyendo, pero sin limitarse a”) a menos que se indique de otra manera. La mención de intervalos de valores en el presente documento únicamente pretenden servir como método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que caiga dentro del intervalo, a menos que se indique de otra manera en el presente documento, y cada valor separado se incorpora en la memoria descriptiva como si se mencionara individualmente en el presente documento. Todos los métodos descritos en el presente documento pueden llevarse a cabo en cualquier orden adecuado a menos que se indique de otra manera en el presente documento o se contradiga claramente de otra manera por el contexto. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o expresiones a modo de ejemplo (por ejemplo, “tal como”) proporcionados en el presente documento, está destinado únicamente a iluminar mejor la invención y no supone una limitación al alcance de la invención a menos que se reivindique de otra manera. Ninguna expresión en la memoria descriptiva debe interpretarse como indicativo de que cualquier elemento no reivindicado sea esencial para la práctica de la invención.

Se describen en el presente documento realizaciones preferidas de esta invención incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Variaciones de esas realizaciones preferidas pueden resultar evidentes los expertos habituales en la técnica a la lectura de la descripción anterior. Los inventores esperan que los expertos en la técnica empleen tales variaciones según sea apropiado, y los inventores pretenden que la invención se ponga en práctica de manera diferente a la específicamente descrita en el presente documento. Además, cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en todas sus variaciones posibles está abarcada por la invención a menos que se indique de otra manera en el presente documento o se contradiga claramente de otra manera por el contexto.

Esta invención se realizó con el apoyo del gobierno bajo el número de proyecto Z01BC011337-04 por los National Institutes of Health, National Cancer Institute. El gobierno tiene ciertos derechos en la invención.

Lista de secuencias

<110> LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA, REPRESENTADOS POR EL SECRETARIO, DEPARTAMENTO DE SALUD Y SERVICIOS HUMANOS

<120> RECEPTORES DE CÉLULAS T ANTI-KRAS MUTADO

<130> 722261

<150> Documento US 62/171.321

<151> 05-06-2015

<150> Documento US 62/084.654

<151> 26-11-2014

<160> 209

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 189

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 1

Met Thr Glu Tyr Lys Leu Val Val Val Gly Ala Asp Gly Val Gly Lys
1 5 10 15

Ser Ala Leu Thr Ile Gln Leu Ile Gln Asn His Phe Val Asp Glu Tyr
20 25 30

Asp Pro Thr Ile Glu Asp Ser Tyr Arg Lys Gln Val Val Ile Asp Gly
35 40 45

Glu Thr Cys Leu Leu Asp Ile Leu Asp Thr Ala Gly Gln Glu Glu Tyr
50 55 60

Ser Ala Met Arg Asp Gln Tyr Met Arg Thr Gly Glu Gly Phe Leu Cys
65 70 75 80

Val Phe Ala Ile Asn Asn Thr Lys Ser Phe Glu Asp Ile His His Tyr
85 90 95

Arg Glu Gln Ile Lys Arg Val Lys Asp Ser Glu Asp Val Pro Met Val
100 105 110

Leu Val Gly Asn Lys Cys Asp Leu Pro Ser Arg Thr Val Asp Thr Lys
115 120 125

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

Ser Ala Lys Thr Arg Gln Arg Val Glu Asp Ala Phe Tyr Thr Leu Val
145 150 155 160

Arg Glu Ile Arg Gln Tyr Arg Leu Lys Lys Ile Ser Lys Glu Glu Lys
165 170 175

10 Thr Pro Gly Cys Val Lys Ile Lys Lys Cys Ile Ile Met
180 185

<210> 2

<211> 10

<212> PRT

15 <213> *Homo sapiens*

<400> 2

Val Val Val Gly Ala Asp Gly Val Gly Lys
1 5 10

20 <210> 3

<211> 7

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

25 <400> 3

Thr Ile Tyr Ser Asn Pro Phe
 1 5
 <210> 4
 <211> 7
 5 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 4
 Ser Phe Thr Asp Asn Lys Arg
 1 5
 10 <210> 5
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 15 <400> 5
 Cys Ala Leu Arg Gly Asn Ala Gly Ala Lys Leu Thr Phe
 1 5 10
 20 <210> 6
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 6
 25 Leu Gly His Asp Thr
 1 5
 <210> 7
 <211> 6
 30 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 7
 Tyr Asn Asn Lys Gln Leu
 1 5
 35 <210> 8
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 40 <400> 8
 Cys Ala Ser Ser Ser Arg Asp Trp Ser Ala Glu Thr Leu Tyr Phe
 1 5 10 15
 45 <210> 9
 <211> 135
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 9

ES 2 784 261 T3

Met Arg Pro Val Thr Cys Ser Val Leu Val Leu Leu Leu Met Leu Arg
1 5 10 15

Arg Ser Asn Gly Asp Gly Asp Ser Val Thr Gln Thr Glu Gly Leu Val
20 25 30

Thr Leu Thr Glu Gly Leu Pro Val Met Leu Asn Cys Thr Tyr Gln Thr
35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Pro Phe Leu Phe Trp Tyr Val Gln His Leu Asn Glu
50 55 60

Ser Pro Arg Leu Leu Leu Lys Ser Phe Thr Asp Asn Lys Arg Thr Glu
65 70 75 80

His Gln Gly Phe His Ala Thr Leu His Lys Ser Ser Ser Ser Phe His
85 90 95

Leu Gln Lys Ser Ser Ala Gln Leu Ser Asp Ser Ala Leu Tyr Tyr Cys
100 105 110

Ala Leu Arg Gly Asn Ala Gly Ala Lys Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr
115 120 125
Arg Leu Thr Val Arg Pro Asp
130 135

<210> 10

5 <211> 134

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 10

ES 2 784 261 T3

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

Gly Pro Leu Glu Thr Ala Val Phe Gln Thr Pro Asn Tyr His Val Thr
20 25 30

Gln Val Gly Asn Glu Val Ser Phe Asn Cys Lys Gln Thr Leu Gly His
35 40 45

Asp Thr Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Asp Ser Lys Lys Leu Leu Lys Ile
50 55 60

Met Phe Ser Tyr Asn Asn Lys Gln Leu Ile Val Asn Glu Thr Val Pro
65 70 75 80

Arg Arg Phe Ser Pro Gln Ser Ser Asp Lys Ala His Leu Asn Leu Arg
85 90 95

Ile Lys Ser Val Glu Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Ser Arg Asp Trp Ser Ala Glu Thr Leu Tyr Phe Gly Ser Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Leu Glu
130

<210> 11

<211> 271

5 <212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 11

Met Arg Pro Val Thr Cys Ser Val Leu Val Leu Leu Leu Met Leu Arg
1 5 10 15

Arg Ser Asn Gly Asp Gly Asp Ser Val Thr Gln Thr Glu Gly Leu Val
20 25 30

ES 2 784 261 T3

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

<210> 12

<211> 306

5 <212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 12

ES 2 784 261 T3

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

ES 2 784 261 T3

Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly
245 250 255

Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu
260 265 270

Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr
275 280 285

Ala Val Leu Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys
290 295 300

Asn Ser
305

<210> 13

<211> 136

5 <212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 13

Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser
1 5 10 15

Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn
20 25 30

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

Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp
50 55 60

Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn
65 70 75 80

Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu
85 90 95

Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val
100 105 110

Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu
115 120 125

Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
130 135

10

<210> 14

<211> 172

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

15

<400> 14

ES 2 784 261 T3

Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser
1 5 10 15

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

Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly
35 40 45

Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu
50 55 60

Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr
65 70 75 80

Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His
85 90 95

Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val
100 105 110

Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile
115 120 125

Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr
130 135 140

Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Gly
145 150 155 160

Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys Asn Ser
165 170

<210> 15
<211> 403
5 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

10 <400> 15
atgcgtcctg tcacctgctc agttcttgctg ctcctcctaa tgctcaggag gagcaatggc 60
gatggagact ccgtgaccca gacagaaggc ctggtcactc tcacagaagg gttgcctgtg 120
atgctgaact gcacctatca gactatttac tcaaatoctt tccttttctg gtatgtgcaa 180
catctcaatg aatcccctcg gctactcctg aagagcttca cagacaacaa gaggaccgag 240
caccaagggg tccacgccac tctccataag agcagcagct ccttccatct gcagaagtcc 300
tcagcgcagc tgtcagactc tgccctgtac tactgtgctc tgaggggggaa tgcaggtgcc 360
aagctcacat tcggaggggg aacaaggtta acggtcagac ccg 403

15 <210> 16
<211> 400
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 16

atgggctgta	ggctcctaag	ctgtgtggcc	ttctgcctct	tgggaatagg	ccctttggag	60
acggctgttt	tccagactcc	aaactatcat	gtcacacagg	tgggaaatga	agtgtctttc	120
aattgtaagc	aaactctggg	ccacgatact	atgtattggg	acaagcaaga	ctctaagaaa	180
ttgctgaaga	ttatgttttag	ctacaataat	aagcaactca	ttgtaaacga	aacagttcca	240
aggcgcttct	cacctcagtc	ttcagataaa	gctcatttga	atcttcgaat	caagtctgta	300
gagccggagg	actctgctgt	gtatctctgt	gccagcagct	cccgggactg	gagtgcagaa	360
5	acgctgtatt	ttggctcagg	aaccagactg	actgttctcg		400

<210> 17

<211> 816

<212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

15 <400> 17

atgcgtcctg	tcacctgctc	agttcttgtg	ctcctcctaa	tgctcaggag	gagcaatggc	60
gatggagact	ccgtgacctc	gacagaaggc	ctggctactc	tcacagaagg	gttgctctgt	120
atgctgaact	gcacctatca	gactatttac	tcaaactcct	tccttttctg	gtatgtgcaa	180
catctcaatg	aatccccctg	gctactcctg	aagagcttca	cagacaacaa	gaggaccgag	240
caccaagggg	tccacgccac	tctccataag	agcagcagct	ccttccatct	gcagaagtcc	300
tcagcgcagc	tgctcagactc	tgccctgtac	tactgtgctc	tgagggggaa	tgaggtgccc	360
aagctcacat	tcggaggggg	aacaagggtt	acggctcagc	ccgacatcca	gaaccacagaa	420
cctgctgtgt	accagttaaa	agatcctcgg	tctcaggaca	gcacctctg	cctgttcacc	480
gactttgact	cccaaataca	tgtgccgaaa	accatggaat	ctggaacgtt	catcactgac	540
aaaactgtgc	tgacatgaa	agctatggat	tccaagagca	atggggccat	tgcttgagc	600
aaccagacaa	gcttcacctg	ccaagatata	ttcaaagaga	ccaacgccac	ctaccccagt	660
tcagacgttc	cctgtgatgc	cacgttgact	gagaaaagct	ttgaaacaga	tatgaaccta	720
aactttcaaa	acctgtcagt	tatgggactc	cgaatcctcc	tgctgaaagt	agccggatth	780
aacctgctca	tgacgctgag	gctgtggtcc	agttga			816

<210> 18

20 <211> 921

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Sintética

<400> 18

ES 2 784 261 T3

atgggctgta ggctcctaag ctgtgtggcc ttctgcctct tgggaatagg ccctttggag 60
acggctgttt tccagactcc aaactatcat gtcacacagg tgggaaatga agtgtctttc 120
aattgtaagc aaactctggg ccacgatact atgtattggg acaagcaaga ctctaagaaa 180
ttgctgaaga ttatgttttag ctacaataat aagcaactca ttgtaaacga aacagttcca 240
aggcgcttct cacctcagtc ttcagataaa gctcatttga atcttcgaat caagtctgta 300
gagccggagg actctgctgt gtatctctgt gccagcagct cccgggactg gagtgcagaa 360
acgctgtatt ttggctcagg aaccagactg actgtttctg aggatctgag aaatgtgact 420
ccaccaagg tctccttggt tgagccatca aaagcagaga ttgcaaacia aaaaaaggct 480
accctcgtgt gcttggccag gggcttcttc cctgaccacg tggagctgag ctggtgggtg 540
aatggcaagg aggtccacag tggggtcagc acggaccctc aggcctacaa ggagagcaat 600
tatagctact gcctgagcag ccgcctgagg gtctctgcta ccttctggca caatcctcga 660
aaccacttcc gctgccaagt gcagttccat gggctttcag aggaggacaa gtggccagag 720
ggctcaccca aacctgtcac acagaacatc agtgcagagg cctggggccg agcagactgt 780
ggaatcactt cagcatccta tcatcagggg gttctgtctg caaccatcct ctatgagatc 840
ctactgggga aggccaccct atatgctgtg ctggtcagtg gcctgggtgct gatggccatg 900
gtcaagaaaa aaaattcctg a 921

<210> 19

<211> 413

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<400> 19

acatccagaa ccagaaacct gctgtgtacc agttaaaga tcctcgggtct caggacagca 60
ccctctgcct gttcaccgac tttgactccc aatcaatgt gccgaaaacc atggaatctg 120
gaacgttcat cactgacaaa actgtgctgg acatgaaagc tatggattcc aagagcaatg 180
gggccattgc ctggagcaac cagacaagct tcacctgcca agatatcttc aaagagacca 240
acgccaccta cccagttca gacgttccct gtgatgccac gttgactgag aaaagctttg 300
aaacagatat gaacctaaac tttcaaaacc tgtcagttat gggactccga atcctcctgc 360
tgaaagtagc cggatttaac ctgctcatga cgctgaggct gtggtccagt tga 413

<210> 20

<211> 521

15 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

20

<400> 20

ES 2 784 261 T3

```

-- --
aggatctgag aaatgtgact ccaccaagg tctccttggt tgagccatca aaagcagaga      60
ttgcaaacia acaaaaggct accctcgtgt gcttggccag gggcttcttc cctgaccacg      120
tggagctgag ctggtgggtg aatggcaagg aggtccacag tggggtcagc acggaccctc      180
aggcctacia ggagagcaat tatagctact gcctgagcag ccgcctgagg gtctctgcta      240
ccttctggca caatcctcga aaccacttcc gctgccaagt gcagttccat gggctttcag      300
aggaggacia gtggccagag ggctcaccca aacctgtcac acagaacatc agtgcagagg      360
cctggggccg agcagactgt ggaatcactt cagcatccta tcatcagggg gttctgtctg      420
caaccatcct ctatgagatc ctactgggga aggccaccct atatgctgtg ctggtcagtg      480
gcctagtgtg gatggccatg gtcaagaaaa aaaattcctg a                          521

```

<210> 21

<211> 1815

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<400> 21

```

atgcgtcctg tcacctgctc agttcttggt ctctcctaa tgctcaggag gagcaatggc      60
gatggagact ccgtgaccca gacagaaggc ctggtcactc tcacagaagg gttgcctgtg      120
atgctgaact gcacctatca gactatttac tcaaatoctt tccttttctg gtatgtgcaa      180
catctcaatg aatccccctg gctactcctg aagagcttca cagacaacia gaggaccgag      240
caccaagggt tccacgccac tctccataag agcagcagct ccttccatct gcagaagtcc      300
tcagcgcagc tgtcagactc tgccctgtac tactgtgtct tgagggggaa tgcaggtgcc      360

```

aagctcacat tccgaggggg aacaaggtta acggtcagac ccgacatcca gaacccagaa 420
cctgctgtgt accagttaaa agatcctcgg tctcaggaca gcaccctctg cctgttcacc 480
gactttgact cccaaatcaa tgtgccgaaa accatggaat ctggaacgtt catcactgac 540
aaaactgtgc tggacatgaa agctatggat tccaagagca atggggccat tgcctggagc 600
aaccagacaa gcttcacctg ccaagatata ttcaaagaga ccaacgccac ctaccccagt 660
tcagacgttc cctgtgatgc caggttgact gagaaaagct ttgaaacaga tatgaaccta 720
aactttcaaa acctgtcagt tatgggactc cgaatcctcc tgctgaaagt agccggatth 780
aacctgctca tgacgctgag gctgtggtcc agtcgggcca agcgggtccg atccggagcc 840
accaacttca gcctgctgaa gcaggccggc gacgtggagg agaaccctcg ccccatgggc 900
tgtaggctcc taagctgtgt ggccttctgc ctcttgggaa taggcccttt ggagacggct 960
gttttccaga ctccaaacta tcatgtcaca cagggtgggaa atgaagtgtc tttcaattgt 1020
aagcaaactc tgggccacga tactatgtat tggtaacaagc aagactctaa gaaattgctg 1080
aagattatgt tttagctacaa taataagcaa ctcatgttaa acgaaacagt tccaaggcgc 1140
ttctcacctc agtcttcaga taaagctcat ttgaatcttc gaatcaagtc tgtagagccg 1200
gaggactctg ctgtgtatct ctgtgccagc agctcccggg actggagtgc agaaacgctg 1260
tattttggct caggaaccag actgactgtt ctcgaggatc tgagaaatgt gactccacc 1320
aaggtctcct tgtttgagcc atcaaaagca gagattgcaa acaaacaaaa ggctaccctc 1380
gtgtgcttgg ccaggggctt cttccctgac cagctggagc tgagctggtg ggtgaatggc 1440
aaggaggtcc acagtggggt cagcacggac cctcaggcct acaaggagag caattatagc 1500
tactgcctga gcagccgcct gagggctctt gctaccttct ggcacaatcc tcgaaaccac 1560
ttccgctgcc aagtgcagtt ccatgggctt tcagaggagg acaagtggcc agagggtca 1620
cccaaacctg tcacacagaa catcagtga gaggcctggg gccgagcaga ctgtggaatc 1680
acttcagcat cctatcatca gggggttctg tctgcaacca tcctctatga gatcctactg 1740
gggaaggcca ccctatatgc tgtgctggtc agtggcctgg tgctgatggc catggtcaag 1800
aaaaaaaatt cctga 1815

<210> 22

<211> 21

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<400> 22

actatttact caaatccttt c 21

<210> 23

15 <211> 21

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Sintética

<400> 23

agcttcacag acaacaagag g 21

<210> 24
<211> 33
5 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética
10

<400> 24
gctctgaggg ggaatgcagg tgccaagctc aca 33

<210> 25
15 <211> 15
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
20 <223> Sintética

<400> 25
ctgggccacg atact 15

25 <210> 26
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Sintética

<400> 26
35 tacaataata agcaactc 18

<210> 27
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
40

<220>
<223> Sintética

<400> 27
45 gccagcagct cccgggactg gagtgcagaa acgctgtat 39

<210> 28
<211> 27
<212> PRT
50 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

55 <400> 28
Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys
1 5 10 15

Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro
20 25

<210> 29
60 <211> 189
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

ES 2 784 261 T3

<400> 29

Met Thr Glu Tyr Lys Leu Val Val Val Gly Ala Gly Gly Val Gly Lys
1 5 10 15

Ser Ala Leu Thr Ile Gln Leu Ile Gln Asn His Phe Val Asp Glu Tyr
20 25 30

Asp Pro Thr Ile Glu Asp Ser Tyr Arg Lys Gln Val Val Ile Asp Gly
35 40 45

Glu Thr Cys Leu Leu Asp Ile Leu Asp Thr Ala Gly Gln Glu Glu Tyr
50 55 60

Ser Ala Met Arg Asp Gln Tyr Met Arg Thr Gly Glu Gly Phe Leu Cys
65 70 75 80

Val Phe Ala Ile Asn Asn Thr Lys Ser Phe Glu Asp Ile His His Tyr
85 90 95

Arg Glu Gln Ile Lys Arg Val Lys Asp Ser Glu Asp Val Pro Met Val
100 105 110

Leu Val Gly Asn Lys Cys Asp Leu Pro Ser Arg Thr Val Asp Thr Lys
115 120 125

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

Ser Ala Lys Thr Arg Gln Arg Val Glu Asp Ala Phe Tyr Thr Leu Val
145 150 155 160

Arg Glu Ile Arg Gln Tyr Arg Leu Lys Lys Ile Ser Lys Glu Glu Lys
165 170 175

5 Thr Pro Gly Cys Val Lys Ile Lys Lys Cys Ile Ile Met
180 185

<210> 30

<211> 10

<212> PRT

10 <213> *Homo sapiens*

<400> 30

Val Val Val Gly Ala Gly Gly Val Gly Lys
1 5 10

15 <210> 31

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

20 <400> 31

Val Val Gly Ala Gly Gly Val Gly Lys
1 5

<210> 32

<211> 189

25 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

ES 2 784 261 T3

<400> 32

Met Thr Glu Tyr Lys Leu Val Val Val Gly Ala Val Gly Val Gly Lys
1 5 10 15

Ser Ala Leu Thr Ile Gln Leu Ile Gln Asn His Phe Val Asp Glu Tyr
20 25 30

Asp Pro Thr Ile Glu Asp Ser Tyr Arg Lys Gln Val Val Ile Asp Gly
35 40 45

Glu Thr Cys Leu Leu Asp Ile Leu Asp Thr Ala Gly Gln Glu Glu Tyr
50 55 60

Ser Ala Met Arg Asp Gln Tyr Met Arg Thr Gly Glu Gly Phe Leu Cys
65 70 75 80

Val Phe Ala Ile Asn Asn Thr Lys Ser Phe Glu Asp Ile His His Tyr
85 90 95

Arg Glu Gln Ile Lys Arg Val Lys Asp Ser Glu Asp Val Pro Met Val
100 105 110

Leu Val Gly Asn Lys Cys Asp Leu Pro Ser Arg Thr Val Asp Thr Lys
115 120 125

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

Ser Ala Lys Thr Arg Gln Arg Val Glu Asp Ala Phe Tyr Thr Leu Val
145 150 155 160

Arg Glu Ile Arg Gln Tyr Arg Leu Lys Lys Ile Ser Lys Glu Glu Lys
165 170 175

Thr Pro Gly Cys Val Lys Ile Lys Lys Cys Ile Ile Met
180 185

<210> 33

<211> 10

<212> PRT

10 <213> *Homo sapiens*

<400> 33

Val Val Val Gly Ala Val Gly Val Gly Lys
1 5 10

15 <210> 34

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

20 <400> 34

Val Val Gly Ala Asp Gly Val Gly Lys
1 5

<210> 35

<211> 9

25 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 35
 Val Val Gly Ala Val Gly Val Gly Lys
 1 5

5 <210> 36
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 36
 Val Val Gly Ala Cys Gly Val Gly Lys
 1 5

15 <210> 37
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 37
 Val Val Val Gly Ala Cys Gly Val Gly Lys
 1 5 10

25 <210> 38
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 38
 Val Val Gly Ala Arg Gly Val Gly Lys
 1 5

35 <210> 39
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

40 <400> 39
 Val Val Val Gly Ala Arg Gly Val Gly Lys
 1 5 10

45 <210> 40
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

50 <400> 40
 Cys Ala Met Arg Glu Asp Thr Gly Ala Asn Thr Gly Lys Leu Thr Phe
 1 5 10 15

55 <210> 41
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

60 <400> 41
 Cys Ala Ser Ser Gln Asp Ser Leu Gly Arg Ala Glu Gln Phe Phe
 1 5 10 15

65 <210> 42
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

70 <400> 42
 Cys Ala Ser Ser Ser Asp Trp Gly Gly Ala Glu Thr Leu Tyr Phe
 1 5 10 15

<210> 43
 <211> 16
 <212> PRT
 5 <213> *Mus musculus*

<400> 43
 Cys Ala Ser Ser Ser Gly Leu Gly Ser Ser Ala Glu Thr Leu Tyr Phe
 1 5 10 15

10 <210> 44
 <211> 81
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Sintética

<400> 44
 cgggcccaagc ggtccggatc cggagccacc aacttcagcc tgctgaagca ggccggcgac 60
 gtggaggaga accccggccc c 81

20 <210> 45
 <211> 604
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Sintética

<400> 45
 Met Arg Pro Val Thr Cys Ser Val Leu Val Leu Leu Leu Met Leu Arg
 1 5 10 15

Arg Ser Asn Gly Asp Gly Asp Ser Val Thr Gln Thr Glu Gly Leu Val
 20 25 30

Thr Leu Thr Glu Gly Leu Pro Val Met Leu Asn Cys Thr Tyr Gln Thr
 35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Pro Phe Leu Phe Trp Tyr Val Gln His Leu Asn Glu
 50 55 60

Ser Pro Arg Leu Leu Leu Lys Ser Phe Thr Asp Asn Lys Arg Thr Glu
 65 70 75 80

30 His Gln Gly Phe His Ala Thr Leu His Lys Ser Ser Ser Ser Phe His
 85 90 95

ES 2 784 261 T3

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

ES 2 784 261 T3

340				345				350							
Lys	Gln	Asp	Ser	Lys	Lys	Leu	Leu	Lys	Ile	Met	Phe	Ser	Tyr	Asn	Asn
		355					360					365			
Lys	Gln	Leu	Ile	Val	Asn	Glu	Thr	Val	Pro	Arg	Arg	Phe	Ser	Pro	Gln
		370				375					380				
Ser	Ser	Asp	Lys	Ala	His	Leu	Asn	Leu	Arg	Ile	Lys	Ser	Val	Glu	Pro
385					390					395					400
Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Leu	Cys	Ala	Ser	Ser	Ser	Arg	Asp	Trp	Ser
				405					410					415	
Ala	Glu	Thr	Leu	Tyr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Arg	Leu	Thr	Val	Leu	Glu
			420					425					430		
Asp	Leu	Arg	Asn	Val	Thr	Pro	Pro	Lys	Val	Ser	Leu	Phe	Glu	Pro	Ser
		435					440					445			
Lys	Ala	Glu	Ile	Ala	Asn	Lys	Gln	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu	Ala
		450				455					460				
Arg	Gly	Phe	Phe	Pro	Asp	His	Val	Glu	Leu	Ser	Trp	Trp	Val	Asn	Gly
465					470					475					480
Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Ser	Thr	Asp	Pro	Gln	Ala	Tyr	Lys	Glu
				485					490					495	
Ser	Asn	Tyr	Ser	Tyr	Cys	Leu	Ser	Ser	Arg	Leu	Arg	Val	Ser	Ala	Thr
			500					505					510		
Phe	Trp	His	Asn	Pro	Arg	Asn	His	Phe	Arg	Cys	Gln	Val	Gln	Phe	His
		515					520					525			
Gly	Leu	Ser	Glu	Glu	Asp	Lys	Trp	Pro	Glu	Gly	Ser	Pro	Lys	Pro	Val
		530				535					540				
Thr	Gln	Asn	Ile	Ser	Ala	Glu	Ala	Trp	Gly	Arg	Ala	Asp	Cys	Gly	Ile
545					550					555					560
Thr	Ser	Ala	Ser	Tyr	His	Gln	Gly	Val	Leu	Ser	Ala	Thr	Ile	Leu	Tyr
				565					570					575	
Glu	Ile	Leu	Leu	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Tyr	Ala	Val	Leu	Val	Ser	Gly
			580					585					590		
Leu	Val	Leu	Met	Ala	Met	Val	Lys	Lys	Lys	Asn	Ser				
		595					600								

5 <210> 46
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintética

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2) .. (2)
 5 <223> Xaa es Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

 <400> 46
 Cys Xaa Leu Arg Gly Asn Ala Gly Ala Lys Leu Thr Phe
 1 5 10

 10 <210> 47
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> Sintética

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 20 <222> (3) .. (3)
 <223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

 <400> 47
 Cys Ala Xaa Arg Gly Asn Ala Gly Ala Lys Leu Thr Phe
 1 5 10
 25 <210> 48
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 30 <220>
 <223> Sintética

 <220>
 35 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa es Ala, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

 <400> 48
 Cys Ala Leu Xaa Gly Asn Ala Gly Ala Lys Leu Thr Phe
 40 1 5 10

 <210> 49
 <211> 13
 <212> PRT
 45 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5) .. (5)
 <223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

 55 <400> 49
 Cys Ala Leu Arg Xaa Asn Ala Gly Ala Lys Leu Thr Phe
 1 5 10

 <210> 50
 <211> 13
 60 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<220>
5 <221> MISC_FEATURE
<222> (6) .. (6)
<223> Xaa es Ala, Arg, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

<400> 50
Cys Ala Leu Arg Gly Xaa Ala Gly Ala Lys Leu Thr Phe
10 1 5 10

<210> 51
<211> 13
<212> PRT
15 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7) .. (7)
<223> Xaa es Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

25 <400> 51
Cys Ala Leu Arg Gly Asn Xaa Gly Ala Lys Leu Thr Phe
1 5 10

<210> 52
<211> 13
30 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

35 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8) .. (8)
<223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

40 <400> 52
Cys Ala Leu Arg Gly Asn Ala Xaa Ala Lys Leu Thr Phe
1 5 10

<210> 53
<211> 13
45 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
50 <223> Sintética

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9) .. (9)
55 <223> Xaa es Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

<400> 53
Cys Ala Leu Arg Gly Asn Ala Gly Xaa Lys Leu Thr Phe
1 5 10

60 <210> 54
<211> 13
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

5 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10) .. (10)
<223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

10 <400> 54
Cys Ala Leu Arg Gly Asn Ala Gly Ala Xaa Leu Thr Phe
1 5 10

<210> 55
15 <211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
20 <223> Sintética

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11) .. (11)
25 <223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

<400> 55
Cys Ala Leu Arg Gly Asn Ala Gly Ala Lys Xaa Thr Phe
1 5 10

30 <210> 56
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Sintética

<220>
<221> MISC_FEATURE
40 <222> (12) .. (12)
<223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Trp, Tyr o Val.

<400> 56
Cys Ala Leu Arg Gly Asn Ala Gly Ala Lys Leu Xaa Phe
1 5 10

45 <210> 57
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Sintética

<220>
55 <221> MISC_FEATURE
<222> (2) .. (2)
<223> Xaa es Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

<400> 57
Cys Xaa Ser Ser Ser Arg Asp Trp Ser Ala Glu Thr Leu Tyr Phe
60 1 5 10 15

<210> 58

<211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Sintética

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 10 <222> (3) .. (3)
 <223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Thr, Trp, Tyr o Val.

<400> 58
 Cys Ala Xaa Ser Ser Arg Asp Trp Ser Ala Glu Thr Leu Tyr Phe
 1 5 10 15

15 <210> 59
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintética

<220>
 25 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Thr, Trp, Tyr o Val.

<400> 59
 Cys Ala Ser Xaa Ser Arg Asp Trp Ser Ala Glu Thr Leu Tyr Phe
 30 1 5 10 15

<210> 60
 <211> 15
 <212> PRT
 35 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5) .. (5)
 <223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Thr, Trp, Tyr o Val.

45 <400> 60
 Cys Ala Ser Ser Xaa Arg Asp Trp Ser Ala Glu Thr Leu Tyr Phe
 1 5 10 15

<210> 61
 <211> 15
 50 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa es Ala, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val,

60 <400> 61
 Cys Ala Ser Ser Ser Xaa Asp Trp Ser Ala Glu Thr Leu Tyr Phe
 1 5 10 15

<210> 62
 <211> 15
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7) .. (7)
 <223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

 15 <400> 62
 Cys Ala Ser Ser Ser Arg Xaa Trp Ser Ala Glu Thr Leu Tyr Phe
 1 5 10 15

 <210> 63
 <211> 15
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8) .. (8)
 <223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Tyr o Val.

 30 <400> 63
 Cys Ala Ser Ser Ser Arg Asp Xaa Ser Ala Glu Thr Leu Tyr Phe
 1 5 10 15

 <210> 64
 35 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 40 <223> Sintética

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9) .. (9)
 45 <223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Thr, Trp, Tyr o Val.

 <400> 64
 Cys Ala Ser Ser Ser Arg Asp Trp Xaa Ala Glu Thr Leu Tyr Phe
 1 5 10 15

 50 <210> 65
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 55 <220>
 <223> Sintética

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 60 <222> (10) .. (10)
 <223> Xaa es Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

 <400> 65

Cys Ala Ser Ser Ser Arg Asp Trp Ser Xaa Glu Thr Leu Tyr Phe
1 5 10 15

<210> 66
<211> 15
5 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

10 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11) .. (11)
<223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

15 <400> 66
Cys Ala Ser Ser Ser Arg Asp Trp Ser Ala Xaa Thr Leu Tyr Phe
1 5 10 15

<210> 67
20 <211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
25 <223> Sintética

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12) .. (12)
30 <223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Trp, Tyr o Val.

<400> 67
Cys Ala Ser Ser Ser Arg Asp Trp Ser Ala Glu Xaa Leu Tyr Phe
1 5 10 15

35 <210> 68
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Sintética

<220>
<221> MISC_FEATURE
45 <222> (13) .. (13)
<223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

<400> 68
Cys Ala Ser Ser Ser Arg Asp Trp Ser Ala Glu Thr Xaa Tyr Phe
1 5 10 15

50 <210> 69
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

55 <220>
<223> Sintética

<220>
60 <221> MISC_FEATURE
<222> (14) .. (14)
<223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp o Val.

<400> 69
 Cys Ala Ser Ser Ser Arg Asp Trp Ser Ala Glu Thr Leu Xaa Phe
 1 5 10 15

5 <210> 70
 <211> 135
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintética

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 15 <222> (113) .. (113)
 <223> Xaa es Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

<400> 70
 Met Arg Pro Val Thr Cys Ser Val Leu Val Leu Leu Met Leu Arg
 1 5 10 15

Arg Ser Asn Gly Asp Gly Asp Ser Val Thr Gln Thr Glu Gly Leu Val
 20 25 30

Thr Leu Thr Glu Gly Leu Pro Val Met Leu Asn Cys Thr Tyr Gln Thr
 35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Pro Phe Leu Phe Trp Tyr Val Gln His Leu Asn Glu
 50 55 60

Ser Pro Arg Leu Leu Leu Lys Ser Phe Thr Asp Asn Lys Arg Thr Glu
 65 70 75 80

His Gln Gly Phe His Ala Thr Leu His Lys Ser Ser Ser Ser Phe His
 85 90 95

Leu Gln Lys Ser Ser Ala Gln Leu Ser Asp Ser Ala Leu Tyr Tyr Cys
 100 105 110

Xaa Leu Arg Gly Asn Ala Gly Ala Lys Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr
 115 120 125

Arg Leu Thr Val Arg Pro Asp
 130 135

20 <210> 71
 <211> 135
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Sintética

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 30 <222> (114) .. (114)
 <223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o val.

<400> 71

ES 2 784 261 T3

Met Arg Pro Val Thr Cys Ser Val Leu Val Leu Leu Leu Met Leu Arg
1 5 10 15

Arg Ser Asn Gly Asp Gly Asp Ser Val Thr Gln Thr Glu Gly Leu Val
20 25 30

Thr Leu Thr Glu Gly Leu Pro Val Met Leu Asn Cys Thr Tyr Gln Thr
35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Pro Phe Leu Phe Trp Tyr Val Gln His Leu Asn Glu
50 55 60

Ser Pro Arg Leu Leu Leu Lys Ser Phe Thr Asp Asn Lys Arg Thr Glu
65 70 75 80

His Gln Gly Phe His Ala Thr Leu His Lys Ser Ser Ser Ser Phe His
85 90 95

Leu Gln Lys Ser Ser Ala Gln Leu Ser Asp Ser Ala Leu Tyr Tyr Cys
100 105 110

Ala Xaa Arg Gly Asn Ala Gly Ala Lys Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Arg Pro Asp
130 135

<210> 72

<211> 135

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (115) .. (115)

<223> Xaa es Ala, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

15

<400> 72

ES 2 784 261 T3

Met Arg Pro Val Thr Cys Ser Val Leu Val Leu Leu Leu Met Leu Arg
1 5 10 15

Arg Ser Asn Gly Asp Gly Asp Ser Val Thr Gln Thr Glu Gly Leu Val
20 25 30

Thr Leu Thr Glu Gly Leu Pro Val Met Leu Asn Cys Thr Tyr Gln Thr
35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Pro Phe Leu Phe Trp Tyr Val Gln His Leu Asn Glu
50 55 60

Ser Pro Arg Leu Leu Leu Lys Ser Phe Thr Asp Asn Lys Arg Thr Glu
65 70 75 80

His Gln Gly Phe His Ala Thr Leu His Lys Ser Ser Ser Ser Phe His
85 90 95

Leu Gln Lys Ser Ser Ala Gln Leu Ser Asp Ser Ala Leu Tyr Tyr Cys
100 105 110

Ala Leu Xaa Gly Asn Ala Gly Ala Lys Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Arg Pro Asp
130 135

<210> 73

<211> 135

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (116) .. (116)

<223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

15

<400> 73

Met Arg Pro Val Thr Cys Ser Val Leu Val Leu Leu Leu Met Leu Arg
1 5 10 15

Arg Ser Asn Gly Asp Gly Asp Ser Val Thr Gln Thr Glu Gly Leu Val
20 25 30

Thr Leu Thr Glu Gly Leu Pro Val Met Leu Asn Cys Thr Tyr Gln Thr

ES 2 784 261 T3

35

40

45

Ile Tyr Ser Asn Pro Phe Leu Phe Trp Tyr Val Gln His Leu Asn Glu
50 55 60

Ser Pro Arg Leu Leu Leu Lys Ser Phe Thr Asp Asn Lys Arg Thr Glu
65 70 75 80

His Gln Gly Phe His Ala Thr Leu His Lys Ser Ser Ser Ser Phe His
85 90 95

Leu Gln Lys Ser Ser Ala Gln Leu Ser Asp Ser Ala Leu Tyr Tyr Cys
100 105 110

Ala Leu Arg Xaa Asn Ala Gly Ala Lys Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Arg Pro Asp
130 135

<210> 74

<211> 135

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (117) .. (117)

<223> Xaa es Ala, Arg, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

15

<400> 74

Met Arg Pro Val Thr Cys Ser Val Leu Val Leu Leu Leu Met Leu Arg
1 5 10 15

Arg Ser Asn Gly Asp Gly Asp Ser Val Thr Gln Thr Glu Gly Leu Val
20 25 30

Thr Leu Thr Glu Gly Leu Pro Val Met Leu Asn Cys Thr Tyr Gln Thr
35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Pro Phe Leu Phe Trp Tyr Val Gln His Leu Asn Glu
50 55 60

Ser Pro Arg Leu Leu Leu Lys Ser Phe Thr Asp Asn Lys Arg Thr Glu
65 70 75 80

ES 2 784 261 T3

His Gln Gly Phe His Ala Thr Leu His Lys Ser Ser Ser Ser Phe His
85 90 95

Leu Gln Lys Ser Ser Ala Gln Leu Ser Asp Ser Ala Leu Tyr Tyr Cys
100 105 110

Ala Leu Arg Gly Xaa Ala Gly Ala Lys Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Arg Pro Asp
130 135

<210> 75

<211> 135

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (118) .. (118)

<223> Xaa es Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

<400> 75

Met Arg Pro Val Thr Cys Ser Val Leu Val Leu Leu Leu Met Leu Arg
1 5 10 15

Arg Ser Asn Gly Asp Gly Asp Ser Val Thr Gln Thr Glu Gly Leu Val
20 25 30

Thr Leu Thr Glu Gly Leu Pro Val Met Leu Asn Cys Thr Tyr Gln Thr
35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Pro Phe Leu Phe Trp Tyr Val Gln His Leu Asn Glu
50 55 60

Ser Pro Arg Leu Leu Leu Lys Ser Phe Thr Asp Asn Lys Arg Thr Glu
65 70 75 80

His Gln Gly Phe His Ala Thr Leu His Lys Ser Ser Ser Ser Phe His
85 90 95

Leu Gln Lys Ser Ser Ala Gln Leu Ser Asp Ser Ala Leu Tyr Tyr Cys
100 105 110

Ala Leu Arg Gly Asn Xaa Gly Ala Lys Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Arg Pro Asp
130 135

<210> 76

<211> 135

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<220>

<221> MISC_FEATURE

5 <222> (119) .. (119)

<223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

<400> 76

Met Arg Pro Val Thr Cys Ser Val Leu Val Leu Leu Leu Met Leu Arg
1 5 10 15

Arg Ser Asn Gly Asp Gly Asp Ser Val Thr Gln Thr Glu Gly Leu Val
20 25 30

Thr Leu Thr Glu Gly Leu Pro Val Met Leu Asn Cys Thr Tyr Gln Thr
35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Pro Phe Leu Phe Trp Tyr Val Gln His Leu Asn Glu
50 55 60

Ser Pro Arg Leu Leu Leu Lys Ser Phe Thr Asp Asn Lys Arg Thr Glu
65 70 75 80

His Gln Gly Phe His Ala Thr Leu His Lys Ser Ser Ser Ser Phe His
85 90 95

Leu Gln Lys Ser Ser Ala Gln Leu Ser Asp Ser Ala Leu Tyr Tyr Cys
100 105 110

Ala Leu Arg Gly Asn Ala Xaa Ala Lys Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Arg Pro Asp
130 135

10

<210> 77

<211> 135

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Sintética

<220>

20 <221> MISC_FEATURE

<222> (120) .. (120)

<223> Xaa es Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

<400> 77

ES 2 784 261 T3

Met Arg Pro Val Thr Cys Ser Val Leu Val Leu Leu Leu Met Leu Arg
1 5 10 15

Arg Ser Asn Gly Asp Gly Asp Ser Val Thr Gln Thr Glu Gly Leu Val
20 25 30

Thr Leu Thr Glu Gly Leu Pro Val Met Leu Asn Cys Thr Tyr Gln Thr
35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Pro Phe Leu Phe Trp Tyr Val Gln His Leu Asn Glu
50 55 60

Ser Pro Arg Leu Leu Leu Lys Ser Phe Thr Asp Asn Lys Arg Thr Glu
65 70 75 80

His Gln Gly Phe His Ala Thr Leu His Lys Ser Ser Ser Ser Phe His
85 90 95

Leu Gln Lys Ser Ser Ala Gln Leu Ser Asp Ser Ala Leu Tyr Tyr Cys
100 105 110

Ala Leu Arg Gly Asn Ala Gly Xaa Lys Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Arg Pro Asp
130 135

<210> 78

<211> 135

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (121) .. (121)

<223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o val.

15

<400> 78

ES 2 784 261 T3

Met Arg Pro Val Thr Cys Ser Val Leu Val Leu Leu Leu Met Leu Arg
1 5 10 15

Arg Ser Asn Gly Asp Gly Asp Ser Val Thr Gln Thr Glu Gly Leu Val
20 25 30

Thr Leu Thr Glu Gly Leu Pro Val Met Leu Asn Cys Thr Tyr Gln Thr
35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Pro Phe Leu Phe Trp Tyr Val Gln His Leu Asn Glu
50 55 60

Ser Pro Arg Leu Leu Leu Lys Ser Phe Thr Asp Asn Lys Arg Thr Glu
65 70 75 80

His Gln Gly Phe His Ala Thr Leu His Lys Ser Ser Ser Ser Phe His
85 90 95

Leu Gln Lys Ser Ser Ala Gln Leu Ser Asp Ser Ala Leu Tyr Tyr Cys
100 105 110

Ala Leu Arg Gly Asn Ala Gly Ala Xaa Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Arg Pro Asp
130 135

<210> 79

<211> 135

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (122) .. (122)

<223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

15

<400> 79

Met Arg Pro Val Thr Cys Ser Val Leu Val Leu Leu Leu Met Leu Arg
1 5 10 15

Arg Ser Asn Gly Asp Gly Asp Ser Val Thr Gln Thr Glu Gly Leu Val
20 25 30

ES 2 784 261 T3

Thr Leu Thr Glu Gly Leu Pro Val Met Leu Asn Cys Thr Tyr Gln Thr
35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Pro Phe Leu Phe Trp Tyr Val Gln His Leu Asn Glu
50 55 60

Ser Pro Arg Leu Leu Leu Lys Ser Phe Thr Asp Asn Lys Arg Thr Glu
65 70 75 80

His Gln Gly Phe His Ala Thr Leu His Lys Ser Ser Ser Ser Phe His
85 90 95

Leu Gln Lys Ser Ser Ala Gln Leu Ser Asp Ser Ala Leu Tyr Tyr Cys
100 105 110

Ala Leu Arg Gly Asn Ala Gly Ala Lys Xaa Thr Phe Gly Gly Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Arg Pro Asp
130 135

<210> 80

<211> 135

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (123) .. (123)

<223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Trp, Tyr o Val.

<400> 80

Met Arg Pro Val Thr Cys Ser Val Leu Val Leu Leu Met Leu Arg
1 5 10 15

Arg Ser Asn Gly Asp Gly Asp Ser Val Thr Gln Thr Glu Gly Leu Val
20 25 30

Thr Leu Thr Glu Gly Leu Pro Val Met Leu Asn Cys Thr Tyr Gln Thr
35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Pro Phe Leu Phe Trp Tyr Val Gln His Leu Asn Glu
50 55 60

ES 2 784 261 T3

Ser Pro Arg Leu Leu Leu Lys Ser Phe Thr Asp Asn Lys Arg Thr Glu
65 70 75 80

His Gln Gly Phe His Ala Thr Leu His Lys Ser Ser Ser Ser Phe His
85 90 95

Leu Gln Lys Ser Ser Ala Gln Leu Ser Asp Ser Ala Leu Tyr Tyr Cys
100 105 110

Ala Leu Arg Gly Asn Ala Gly Ala Lys Leu Xaa Phe Gly Gly Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Arg Pro Asp
130 135

<210> 81

<211> 134

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (111) .. (111)

<223> Xaa es Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

15

<400> 81

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

Gly Pro Leu Glu Thr Ala Val Phe Gln Thr Pro Asn Tyr His Val Thr
20 25 30

Gln Val Gly Asn Glu Val Ser Phe Asn Cys Lys Gln Thr Leu Gly His
35 40 45

Asp Thr Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Asp Ser Lys Lys Leu Leu Lys Ile
50 55 60

Met Phe Ser Tyr Asn Asn Lys Gln Leu Ile Val Asn Glu Thr Val Pro
65 70 75 80

Arg Arg Phe Ser Pro Gln Ser Ser Asp Lys Ala His Leu Asn Leu Arg
85 90 95

Ile Lys Ser Val Glu Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Xaa Ser
100 105 110
Ser Ser Arg Asp Trp Ser Ala Glu Thr Leu Tyr Phe Gly Ser Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Leu Glu
130

20

<210> 82

<211> 134

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

5 <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (112) .. (112)

<223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Thr, Trp, Tyr o Val.

10 <400> 82

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

Gly Pro Leu Glu Thr Ala Val Phe Gln Thr Pro Asn Tyr His Val Thr
20 25 30

Gln Val Gly Asn Glu Val Ser Phe Asn Cys Lys Gln Thr Leu Gly His
35 40 45

Asp Thr Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Asp Ser Lys Lys Leu Leu Lys Ile
50 55 60

Met Phe Ser Tyr Asn Asn Lys Gln Leu Ile Val Asn Glu Thr Val Pro
65 70 75 80

Arg Arg Phe Ser Pro Gln Ser Ser Asp Lys Ala His Leu Asn Leu Arg
85 90 95

Ile Lys Ser Val Glu Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala Xaa
100 105 110

Ser Ser Arg Asp Trp Ser Ala Glu Thr Leu Tyr Phe Gly Ser Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Leu Glu
130

<210> 83

<211> 134

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

20

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (113) .. (113)

<223> X es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Thr, Trp, Tyr o Val.

25

<400> 83

ES 2 784 261 T3

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

Gly Pro Leu Glu Thr Ala Val Phe Gln Thr Pro Asn Tyr His Val Thr
20 25 30

Gln Val Gly Asn Glu Val Ser Phe Asn Cys Lys Gln Thr Leu Gly His
35 40 45

Asp Thr Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Asp Ser Lys Lys Leu Leu Lys Ile
50 55 60

Met Phe Ser Tyr Asn Asn Lys Gln Leu Ile Val Asn Glu Thr Val Pro
65 70 75 80

Arg Arg Phe Ser Pro Gln Ser Ser Asp Lys Ala His Leu Asn Leu Arg
85 90 95

Ile Lys Ser Val Glu Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Xaa Ser Arg Asp Trp Ser Ala Glu Thr Leu Tyr Phe Gly Ser Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Leu Glu
130

<210> 84

<211> 134

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (114) .. (114)

<223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Thr, Trp, Tyr o Val.

15

<400> 84

ES 2 784 261 T3

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

Gly Pro Leu Glu Thr Ala Val Phe Gln Thr Pro Asn Tyr His Val Thr
20 25 30

Gln Val Gly Asn Glu Val Ser Phe Asn Cys Lys Gln Thr Leu Gly His
35 40 45

Asp Thr Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Asp Ser Lys Lys Leu Leu Lys Ile
50 55 60

Met Phe Ser Tyr Asn Asn Lys Gln Leu Ile Val Asn Glu Thr Val Pro
65 70 75 80

Arg Arg Phe Ser Pro Gln Ser Ser Asp Lys Ala His Leu Asn Leu Arg
85 90 95

Ile Lys Ser Val Glu Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Xaa Arg Asp Trp Ser Ala Glu Thr Leu Tyr Phe Gly Ser Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Leu Glu
130

<210> 85

<211> 134

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (115) .. (115)

<223> Xaa es Ala, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

15

<400> 85

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

ES 2 784 261 T3

Gly Pro Leu Glu Thr Ala Val Phe Gln Thr Pro Asn Tyr His Val Thr
20 25 30

Gln Val Gly Asn Glu Val Ser Phe Asn Cys Lys Gln Thr Leu Gly His
35 40 45

Asp Thr Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Asp Ser Lys Lys Leu Leu Lys Ile
50 55 60

Met Phe Ser Tyr Asn Asn Lys Gln Leu Ile Val Asn Glu Thr Val Pro
65 70 75 80

Arg Arg Phe Ser Pro Gln Ser Ser Asp Lys Ala His Leu Asn Leu Arg
85 90 95

Ile Lys Ser Val Glu Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Ser Xaa Asp Trp Ser Ala Glu Thr Leu Tyr Phe Gly Ser Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Leu Glu
130

<210> 86

<211> 134

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (116) .. (116)

<223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

15

<400> 86

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

Gly Pro Leu Glu Thr Ala Val Phe Gln Thr Pro Asn Tyr His Val Thr
20 25 30

Gln Val Gly Asn Glu Val Ser Phe Asn Cys Lys Gln Thr Leu Gly His
35 40 45

Asp Thr Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Asp Ser Lys Lys Leu Leu Lys Ile

ES 2 784 261 T3

50

55

60

Met Phe Ser Tyr Asn Asn Lys Gln Leu Ile Val Asn Glu Thr Val Pro
65 70 75 80

Arg Arg Phe Ser Pro Gln Ser Ser Asp Lys Ala His Leu Asn Leu Arg
85 90 95

Ile Lys Ser Val Glu Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Ser Arg Xaa Trp Ser Ala Glu Thr Leu Tyr Phe Gly Ser Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Leu Glu
130

<210> 87

<211> 134

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (117) .. (117)

<223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Tyr o Val.

15

<400> 87

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

Gly Pro Leu Glu Thr Ala Val Phe Gln Thr Pro Asn Tyr His Val Thr
20 25 30

Gln Val Gly Asn Glu Val Ser Phe Asn Cys Lys Gln Thr Leu Gly His
35 40 45

Asp Thr Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Asp Ser Lys Lys Leu Leu Lys Ile
50 55 60

Met Phe Ser Tyr Asn Asn Lys Gln Leu Ile Val Asn Glu Thr Val Pro
65 70 75 80

Arg Arg Phe Ser Pro Gln Ser Ser Asp Lys Ala His Leu Asn Leu Arg
85 90 95
Ile Lys Ser Val Glu Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Ser Arg Asp Xaa Ser Ala Glu Thr Leu Tyr Phe Gly Ser Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Leu Glu
130

20

<210> 88

<211> 134

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (118) .. (118)

10 <223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Thr, Trp, Tyr o Val.

<400> 88
Met Gly Cys Arg Leu Leu Ser Cys Val Ala Phe Cys Leu Leu Gly Ile
1 5 10 15

Gly Pro Leu Glu Thr Ala Val Phe Gln Thr Pro Asn Tyr His Val Thr
20 25 30

Gln Val Gly Asn Glu Val Ser Phe Asn Cys Lys Gln Thr Leu Gly His
35 40 45

Asp Thr Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Asp Ser Lys Lys Leu Leu Lys Ile
50 55 60

Met Phe Ser Tyr Asn Asn Lys Gln Leu Ile Val Asn Glu Thr Val Pro
65 70 75 80

Arg Arg Phe Ser Pro Gln Ser Ser Asp Lys Ala His Leu Asn Leu Arg
85 90 95

Ile Lys Ser Val Glu Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Ser Arg Asp Trp Xaa Ala Glu Thr Leu Tyr Phe Gly Ser Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Leu Glu

15 <210> 89
<211> 134
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (119) .. (119)

25 <223> Xaa es Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

<400> 89

ES 2 784 261 T3

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

Gly Pro Leu Glu Thr Ala Val Phe Gln Thr Pro Asn Tyr His Val Thr
20 25 30

Gln Val Gly Asn Glu Val Ser Phe Asn Cys Lys Gln Thr Leu Gly His
35 40 45

Asp Thr Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Asp Ser Lys Lys Leu Leu Lys Ile
50 55 60

Met Phe Ser Tyr Asn Asn Lys Gln Leu Ile Val Asn Glu Thr Val Pro
65 70 75 80

Arg Arg Phe Ser Pro Gln Ser Ser Asp Lys Ala His Leu Asn Leu Arg
85 90 95

Ile Lys Ser Val Glu Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Ser Arg Asp Trp Ser Xaa Glu Thr Leu Tyr Phe Gly Ser Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Leu Glu
130

<210> 90

<211> 134

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (120) .. (120)

<223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

15

<400> 90

ES 2 784 261 T3

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

Gly Pro Leu Glu Thr Ala Val Phe Gln Thr Pro Asn Tyr His Val Thr
20 25 30

Gln Val Gly Asn Glu Val Ser Phe Asn Cys Lys Gln Thr Leu Gly His
35 40 45

Asp Thr Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Asp Ser Lys Lys Leu Leu Lys Ile
50 55 60

Met Phe Ser Tyr Asn Asn Lys Gln Leu Ile Val Asn Glu Thr Val Pro
65 70 75 80

Arg Arg Phe Ser Pro Gln Ser Ser Asp Lys Ala His Leu Asn Leu Arg
85 90 95

Ile Lys Ser Val Glu Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Ser Arg Asp Trp Ser Ala Xaa Thr Leu Tyr Phe Gly Ser Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Leu Glu
130

<210> 91

<211> 134

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (121) .. (121)

<223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Trp, Tyr o Val.

15

<400> 91

ES 2 784 261 T3

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

Gly Pro Leu Glu Thr Ala Val Phe Gln Thr Pro Asn Tyr His Val Thr
20 25 30

Gln Val Gly Asn Glu Val Ser Phe Asn Cys Lys Gln Thr Leu Gly His
35 40 45

Asp Thr Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Asp Ser Lys Lys Leu Leu Lys Ile
50 55 60

Met Phe Ser Tyr Asn Asn Lys Gln Leu Ile Val Asn Glu Thr Val Pro
65 70 75 80

Arg Arg Phe Ser Pro Gln Ser Ser Asp Lys Ala His Leu Asn Leu Arg
85 90 95

Ile Lys Ser Val Glu Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Ser Arg Asp Trp Ser Ala Glu Xaa Leu Tyr Phe Gly Ser Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Leu Glu
130

<210> 92

<211> 134

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (122) .. (122)

<223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

15

<400> 92

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

Gly Pro Leu Glu Thr Ala Val Phe Gln Thr Pro Asn Tyr His Val Thr
20 25 30

Gln Val Gly Asn Glu Val Ser Phe Asn Cys Lys Gln Thr Leu Gly His
35 40 45

ES 2 784 261 T3

Asp Thr Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Asp Ser Lys Lys Leu Leu Lys Ile
50 55 60

Met Phe Ser Tyr Asn Asn Lys Gln Leu Ile Val Asn Glu Thr Val Pro
65 70 75 80

Arg Arg Phe Ser Pro Gln Ser Ser Asp Lys Ala His Leu Asn Leu Arg
85 90 95

Ile Lys Ser Val Glu Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Ser Arg Asp Trp Ser Ala Glu Thr Xaa Tyr Phe Gly Ser Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Leu Glu
130

<210> 93

<211> 134

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (123) .. (123)

<223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp o Val.

15

<400> 93

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

Gly Pro Leu Glu Thr Ala Val Phe Gln Thr Pro Asn Tyr His Val Thr
20 25 30

Gln Val Gly Asn Glu Val Ser Phe Asn Cys Lys Gln Thr Leu Gly His
35 40 45

Asp Thr Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Asp Ser Lys Lys Leu Leu Lys Ile
50 55 60

Met Phe Ser Tyr Asn Asn Lys Gln Leu Ile Val Asn Glu Thr Val Pro
65 70 75 80
Arg Arg Phe Ser Pro Gln Ser Ser Asp Lys Ala His Leu Asn Leu Arg
85 90 95

Ile Lys Ser Val Glu Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Ser Arg Asp Trp Ser Ala Glu Thr Leu Xaa Phe Gly Ser Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Leu Glu
130

<210> 94
 <211> 271
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Sintética

<220>

10

<221> MISC_FEATURE
 <222> (113) .. (113)
 <223> Xaa es Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

<400> 94

Met	Arg	Pro	Val	Thr	Cys	Ser	Val	Leu	Val	Leu	Leu	Leu	Met	Leu	Arg
1				5					10					15	

Arg	Ser	Asn	Gly	Asp	Gly	Asp	Ser	Val	Thr	Gln	Thr	Glu	Gly	Leu	Val
			20					25					30		

Thr	Leu	Thr	Glu	Gly	Leu	Pro	Val	Met	Leu	Asn	Cys	Thr	Tyr	Gln	Thr
		35					40					45			

Ile	Tyr	Ser	Asn	Pro	Phe	Leu	Phe	Trp	Tyr	Val	Gln	His	Leu	Asn	Glu
	50					55					60				

Ser	Pro	Arg	Leu	Leu	Leu	Lys	Ser	Phe	Thr	Asp	Asn	Lys	Arg	Thr	Glu
65					70					75					80

His	Gln	Gly	Phe	His	Ala	Thr	Leu	His	Lys	Ser	Ser	Ser	Ser	Phe	His
				85					90					95	

Leu	Gln	Lys	Ser	Ser	Ala	Gln	Leu	Ser	Asp	Ser	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
			100					105					110		

Xaa	Leu	Arg	Gly	Asn	Ala	Gly	Ala	Lys	Leu	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr
		115					120					125			

15

ES 2 784 261 T3

Arg Leu Thr Val Arg Pro Asp Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr
130 135 140

Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr
145 150 155 160

Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr
165 170 175

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

Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln
195 200 205

Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro
210 215 220

Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu
225 230 235 240

Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys
245 250 255

Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210> 95

<211> 271

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (114) .. (114)

<223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

15

<400> 95

Met Arg Pro Val Thr Cys Ser Val Leu Val Leu Leu Leu Met Leu Arg
1 5 10 15

Arg Ser Asn Gly Asp Gly Asp Ser Val Thr Gln Thr Glu Gly Leu Val
20 25 30

ES 2 784 261 T3

Thr Leu Thr Glu Gly Leu Pro Val Met Leu Asn Cys Thr Tyr Gln Thr
35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Pro Phe Leu Phe Trp Tyr Val Gln His Leu Asn Glu
50 55 60

Ser Pro Arg Leu Leu Leu Lys Ser Phe Thr Asp Asn Lys Arg Thr Glu
65 70 75 80

His Gln Gly Phe His Ala Thr Leu His Lys Ser Ser Ser Ser Phe His
85 90 95

Leu Gln Lys Ser Ser Ala Gln Leu Ser Asp Ser Ala Leu Tyr Tyr Cys
100 105 110

Ala Xaa Arg Gly Asn Ala Gly Ala Lys Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Arg Pro Asp Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr
130 135 140

Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr
145 150 155 160

Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr
165 170 175

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

Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln
195 200 205

Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro
210 215 220

Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu
225 230 235 240

Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys
245 250 255

Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210> 96

<211> 271

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (115) .. (115)

<223> Xaa es Ala, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

ES 2 784 261 T3

<400> 96

Met Arg Pro Val Thr Cys Ser Val Leu Val Leu Leu Leu Met Leu Arg
1 5 10 15

Arg Ser Asn Gly Asp Gly Asp Ser Val Thr Gln Thr Glu Gly Leu Val
20 25 30

Thr Leu Thr Glu Gly Leu Pro Val Met Leu Asn Cys Thr Tyr Gln Thr
35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Pro Phe Leu Phe Trp Tyr Val Gln His Leu Asn Glu
50 55 60

Ser Pro Arg Leu Leu Leu Lys Ser Phe Thr Asp Asn Lys Arg Thr Glu
65 70 75 80

His Gln Gly Phe His Ala Thr Leu His Lys Ser Ser Ser Ser Phe His
85 90 95

Leu Gln Lys Ser Ser Ala Gln Leu Ser Asp Ser Ala Leu Tyr Tyr Cys
100 105 110

Ala Leu Xaa Gly Asn Ala Gly Ala Lys Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Arg Pro Asp Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr
130 135 140

Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr
145 150 155 160

Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr
165 170 175

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

Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln
195 200 205

Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro
210 215 220

Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu
225 230 235 240

Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys
245 250 255

Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

5

<210> 97

<211> 271

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (116).. (116)

10 <223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

<400> 97

Met Arg Pro Val Thr Cys Ser Val Leu Val Leu Leu Leu Met Leu Arg
1 5 10 15

Arg Ser Asn Gly Asp Gly Asp Ser Val Thr Gln Thr Glu Gly Leu Val
20 25 30

Thr Leu Thr Glu Gly Leu Pro Val Met Leu Asn Cys Thr Tyr Gln Thr
35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Pro Phe Leu Phe Trp Tyr Val Gln His Leu Asn Glu
50 55 60

Ser Pro Arg Leu Leu Leu Lys Ser Phe Thr Asp Asn Lys Arg Thr Glu
65 70 75 80

His Gln Gly Phe His Ala Thr Leu His Lys Ser Ser Ser Ser Phe His
85 90 95

Leu Gln Lys Ser Ser Ala Gln Leu Ser Asp Ser Ala Leu Tyr Tyr Cys
100 105 110

ES 2 784 261 T3

Ala Leu Arg Xaa Asn Ala Gly Ala Lys Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Arg Pro Asp Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr
130 135 140

Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr
145 150 155 160

Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr
165 170 175

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

Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln
195 200 205

Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro
210 215 220

Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu
225 230 235 240

Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys
245 250 255

Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210> 98

<211> 271

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (117) .. (117)

<223> Xaa es Ala, Arg, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

15

<400> 98

Met Arg Pro Val Thr Cys Ser Val Leu Val Leu Leu Leu Met Leu Arg
1 5 10 15

Arg Ser Asn Gly Asp Gly Asp Ser Val Thr Gln Thr Glu Gly Leu Val

ES 2 784 261 T3

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

<210> 99
<211> 271
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<220>
<221> MISC_FEATURE

ES 2 784 261 T3

<222> (118)..(118)

<223> Xaa es Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

<400> 99

Met Arg Pro Val Thr Cys Ser Val Leu Val Leu Leu Leu Met Leu Arg
1 5 10 15

Arg Ser Asn Gly Asp Gly Asp Ser Val Thr Gln Thr Glu Gly Leu Val
20 25 30

Thr Leu Thr Glu Gly Leu Pro Val Met Leu Asn Cys Thr Tyr Gln Thr
35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Pro Phe Leu Phe Trp Tyr Val Gln His Leu Asn Glu
50 55 60

Ser Pro Arg Leu Leu Leu Lys Ser Phe Thr Asp Asn Lys Arg Thr Glu
65 70 75 80

His Gln Gly Phe His Ala Thr Leu His Lys Ser Ser Ser Ser Phe His
85 90 95

Leu Gln Lys Ser Ser Ala Gln Leu Ser Asp Ser Ala Leu Tyr Tyr Cys
100 105 110

Ala Leu Arg Gly Asn Xaa Gly Ala Lys Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Arg Pro Asp Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr
130 135 140

Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr
145 150 155 160

Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr
165 170 175

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

Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln
195 200 205

Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro
210 215 220

Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu
225 230 235 240

Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys
245 250 255

Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210> 100

<211> 271

5

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (119)..(119)

10 <223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

<400> 100

Met Arg Pro Val Thr Cys Ser Val Leu Val Leu Leu Leu Met Leu Arg
1 5 10 15

Arg Ser Asn Gly Asp Gly Asp Ser Val Thr Gln Thr Glu Gly Leu Val
20 25 30

Thr Leu Thr Glu Gly Leu Pro Val Met Leu Asn Cys Thr Tyr Gln Thr
35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Pro Phe Leu Phe Trp Tyr Val Gln His Leu Asn Glu
50 55 60

Ser Pro Arg Leu Leu Leu Lys Ser Phe Thr Asp Asn Lys Arg Thr Glu
65 70 75 80

His Gln Gly Phe His Ala Thr Leu His Lys Ser Ser Ser Ser Phe His
85 90 95

ES 2 784 261 T3

Leu Gln Lys Ser Ser Ala Gln Leu Ser Asp Ser Ala Leu Tyr Tyr Cys
100 105 110

Ala Leu Arg Gly Asn Ala Xaa Ala Lys Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Arg Pro Asp Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr
130 135 140

Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr
145 150 155 160

Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr
165 170 175

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

Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln
195 200 205

Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro
210 215 220

Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu
225 230 235 240

Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys
245 250 255

Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210> 101

<211> 271

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (120)..(120)

<223> Xaa es Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

15

<400> 101

Met Arg Pro Val Thr Cys Ser Val Leu Val Leu Leu Leu Met Leu Arg
1 5 10 15

ES 2 784 261 T3

Arg Ser Asn Gly Asp Gly Asp Ser Val Thr Gln Thr Glu Gly Leu Val
20 25 30

Thr Leu Thr Glu Gly Leu Pro Val Met Leu Asn Cys Thr Tyr Gln Thr
35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Pro Phe Leu Phe Trp Tyr Val Gln His Leu Asn Glu
50 55 60

Ser Pro Arg Leu Leu Leu Lys Ser Phe Thr Asp Asn Lys Arg Thr Glu
65 70 75 80

His Gln Gly Phe His Ala Thr Leu His Lys Ser Ser Ser Ser Phe His
85 90 95

Leu Gln Lys Ser Ser Ala Gln Leu Ser Asp Ser Ala Leu Tyr Tyr Cys
100 105 110

Ala Leu Arg Gly Asn Ala Gly Xaa Lys Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Arg Pro Asp Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr
130 135 140

Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr
145 150 155 160

Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr
165 170 175

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

Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln
195 200 205

Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro
210 215 220

Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu
225 230 235 240

Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys
245 250 255

Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

5 <210> 102
<211> 271
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintética

ES 2 784 261 T3

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (121)..(121)

<223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

5

<400> 102

Met Arg Pro Val Thr Cys Ser Val Leu Val Leu Leu Leu Met Leu Arg
1 5 10 15

Arg Ser Asn Gly Asp Gly Asp Ser Val Thr Gln Thr Glu Gly Leu Val
20 25 30

Thr Leu Thr Glu Gly Leu Pro Val Met Leu Asn Cys Thr Tyr Gln Thr
35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Pro Phe Leu Phe Trp Tyr Val Gln His Leu Asn Glu
50 55 60

Ser Pro Arg Leu Leu Leu Lys Ser Phe Thr Asp Asn Lys Arg Thr Glu
65 70 75 80

His Gln Gly Phe His Ala Thr Leu His Lys Ser Ser Ser Ser Phe His
85 90 95

Leu Gln Lys Ser Ser Ala Gln Leu Ser Asp Ser Ala Leu Tyr Tyr Cys
100 105 110

Ala Leu Arg Gly Asn Ala Gly Ala Xaa Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Arg Pro Asp Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr
130 135 140

Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr
145 150 155 160

Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr
165 170 175
Phe Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys
180 185 190

Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln
195 200 205

Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro
210 215 220

Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu
225 230 235 240

Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys
245 250 255

Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210> 103
 <211> 271
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 10 <221> MISC_FEATURE
 <222> (122)..(122)
 <223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.
 <400> 103
 Met Arg Pro Val Thr Cys Ser Val Leu Val Leu Leu Leu Met Leu Arg
 1 5 10 15
 Arg Ser Asn Gly Asp Gly Asp Ser Val Thr Gln Thr Glu Gly Leu Val
 20 25 30
 Thr Leu Thr Glu Gly Leu Pro Val Met Leu Asn Cys Thr Tyr Gln Thr
 35 40 45
 Ile Tyr Ser Asn Pro Phe Leu Phe Trp Tyr Val Gln His Leu Asn Glu
 50 55 60
 Ser Pro Arg Leu Leu Leu Lys Ser Phe Thr Asp Asn Lys Arg Thr Glu
 65 70 75 80
 15 His Gln Gly Phe His Ala Thr Leu His Lys Ser Ser Ser Ser Phe His

ES 2 784 261 T3

85

90

95

Leu Gln Lys Ser Ser Ala Gln Leu Ser Asp Ser Ala Leu Tyr Tyr Cys
100 105 110

Ala Leu Arg Gly Asn Ala Gly Ala Lys Xaa Thr Phe Gly Gly Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Arg Pro Asp Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr
130 135 140

Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr
145 150 155 160

Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr
165 170 175

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

Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln
195 200 205

Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro
210 215 220

Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu
225 230 235 240

Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys
245 250 255

Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210> 104

<211> 271

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (123)..(123)

<223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Trp o Val.

15

<400> 104

ES 2 784 261 T3

Met Arg Pro Val Thr Cys Ser Val Leu Val Leu Leu Leu Met Leu Arg
1 5 10 15

Arg Ser Asn Gly Asp Gly Asp Ser Val Thr Gln Thr Glu Gly Leu Val
20 25 30

Thr Leu Thr Glu Gly Leu Pro Val Met Leu Asn Cys Thr Tyr Gln Thr
35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Pro Phe Leu Phe Trp Tyr Val Gln His Leu Asn Glu
50 55 60

Ser Pro Arg Leu Leu Leu Lys Ser Phe Thr Asp Asn Lys Arg Thr Glu
65 70 75 80

His Gln Gly Phe His Ala Thr Leu His Lys Ser Ser Ser Ser Phe His
85 90 95

Leu Gln Lys Ser Ser Ala Gln Leu Ser Asp Ser Ala Leu Tyr Tyr Cys
100 105 110

Ala Leu Arg Gly Asn Ala Gly Ala Lys Leu Xaa Phe Gly Gly Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Arg Pro Asp Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr
130 135 140

Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr
145 150 155 160

Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr
165 170 175

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

Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln
195 200 205

Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro
210 215 220

Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu
225 230 235 240

Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys
245 250 255

Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210> 105

5 <211> 306

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Sintética

ES 2 784 261 T3

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (111)..(111)

<223> Xaa es Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

5

<400> 105

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

Gly Pro Leu Glu Thr Ala Val Phe Gln Thr Pro Asn Tyr His Val Thr
20 25 30

Gln Val Gly Asn Glu Val Ser Phe Asn Cys Lys Gln Thr Leu Gly His
35 40 45

Asp Thr Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Asp Ser Lys Lys Leu Leu Lys Ile
50 55 60

Met Phe Ser Tyr Asn Asn Lys Gln Leu Ile Val Asn Glu Thr Val Pro
65 70 75 80

Arg Arg Phe Ser Pro Gln Ser Ser Asp Lys Ala His Leu Asn Leu Arg
85 90 95

Ile Lys Ser Val Glu Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Xaa Ser
100 105 110

Ser Ser Arg Asp Trp Ser Ala Glu Thr Leu Tyr Phe Gly Ser Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val
130 135 140

Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala
145 150 155 160

ES 2 784 261 T3

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

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

Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg
195 200 205

Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg
210 215 220

Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu
225 230 235 240

Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly
245 250 255

Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu
260 265 270

Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr
275 280 285

Ala Val Leu Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys
290 295 300

Asn Ser
305

<210> 106

<211> 306

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (112)..(112)

<223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Thr, Trp, Tyr o Val.

15

<400> 106

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

Gly Pro Leu Glu Thr Ala Val Phe Gln Thr Pro Asn Tyr His Val Thr
20 25 30

ES 2 784 261 T3

Gln Val Gly Asn Glu Val Ser Phe Asn Cys Lys Gln Thr Leu Gly His
 35 40 45
 Asp Thr Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Asp Ser Lys Lys Leu Leu Lys Ile
 50 55 60
 Met Phe Ser Tyr Asn Asn Lys Gln Leu Ile Val Asn Glu Thr Val Pro
 65 70 75 80
 Arg Arg Phe Ser Pro Gln Ser Ser Asp Lys Ala His Leu Asn Leu Arg
 85 90 95
 Ile Lys Ser Val Glu Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala Xaa
 100 105 110
 Ser Ser Arg Asp Trp Ser Ala Glu Thr Leu Tyr Phe Gly Ser Gly Thr
 115 120 125
 Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val
 130 135 140
 Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala
 145 150 155 160
 Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu
 165 170 175
 Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp
 180 185 190
 Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg
 195 200 205
 Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg
 210 215 220
 Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu
 225 230 235 240
 Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly
 245 250 255
 Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu
 260 265 270
 Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr
 275 280 285
 Ala Val Leu Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys
 290 295 300
 Asn Ser
 305

<210> 107

5 <211> 306

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (113)..(113)

10 <223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Thr, Trp, Tyr o Val.

<400> 107

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

Gly Pro Leu Glu Thr Ala Val Phe Gln Thr Pro Asn Tyr His Val Thr
20 25 30

Gln Val Gly Asn Glu Val Ser Phe Asn Cys Lys Gln Thr Leu Gly His
35 40 45

Asp Thr Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Asp Ser Lys Lys Leu Leu Lys Ile
50 55 60

Met Phe Ser Tyr Asn Asn Lys Gln Leu Ile Val Asn Glu Thr Val Pro
65 70 75 80

Arg Arg Phe Ser Pro Gln Ser Ser Asp Lys Ala His Leu Asn Leu Arg
85 90 95

Ile Lys Ser Val Glu Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Xaa Ser Arg Asp Trp Ser Ala Glu Thr Leu Tyr Phe Gly Ser Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val
130 135 140

ES 2 784 261 T3

Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala
145 150 155 160

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

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

Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg
195 200 205

Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg
210 215 220

Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu
225 230 235 240

Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly
245 250 255

Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu
260 265 270

Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr
275 280 285

Ala Val Leu Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys
290 295 300

Asn Ser
305

<210> 108

<211> 306

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (114)..(114)

<223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Thr, Trp, Tyr o Val.

15

<400> 108

Met Gly Cys Arg Leu Leu Ser Cys Val Ala Phe Cys Leu Leu Gly Ile

ES 2 784 261 T3

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

ES 2 784 261 T3

Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu
260 265 270

Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr
275 280 285

Ala Val Leu Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys
290 295 300

Asn Ser
305

<210> 109

<211> 306

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (115)..(115)

<223> Xaa es Ala, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

<400> 109

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

Gly Pro Leu Glu Thr Ala Val Phe Gln Thr Pro Asn Tyr His Val Thr
20 25 30

Gln Val Gly Asn Glu Val Ser Phe Asn Cys Lys Gln Thr Leu Gly His
35 40 45

Asp Thr Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Asp Ser Lys Lys Leu Leu Lys Ile
50 55 60

Met Phe Ser Tyr Asn Asn Lys Gln Leu Ile Val Asn Glu Thr Val Pro
65 70 75 80

Arg Arg Phe Ser Pro Gln Ser Ser Asp Lys Ala His Leu Asn Leu Arg
85 90 95

Ile Lys Ser Val Glu Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Ser Xaa Asp Trp Ser Ala Glu Thr Leu Tyr Phe Gly Ser Gly Thr
115 120 125

ES 2 784 261 T3

Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val
130 135 140

Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala
145 150 155 160

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

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

Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg
195 200 205

Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg
210 215 220

Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu
225 230 235 240

Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly
245 250 255

Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu
260 265 270

Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr
275 280 285

Ala Val Leu Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys
290 295 300

Asn Ser
305

<210> 110

<211> 306

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (116)..(116)

<223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

15

<400> 110

ES 2 784 261 T3

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

ES 2 784 261 T3

Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly
245 250 255

Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu
260 265 270

Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr
275 280 285

Ala Val Leu Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys
290 295 300

Asn Ser
305

<210> 111

<211> 306

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (117)..(117)

<223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Tyr o Val.

15

<400> 111

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

Gly Pro Leu Glu Thr Ala Val Phe Gln Thr Pro Asn Tyr His Val Thr
20 25 30

Gln Val Gly Asn Glu Val Ser Phe Asn Cys Lys Gln Thr Leu Gly His
35 40 45

Asp Thr Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Asp Ser Lys Lys Leu Leu Lys Ile
50 55 60

Met Phe Ser Tyr Asn Asn Lys Gln Leu Ile Val Asn Glu Thr Val Pro
65 70 75 80

Arg Arg Phe Ser Pro Gln Ser Ser Asp Lys Ala His Leu Asn Leu Arg
85 90 95

Ile Lys Ser Val Glu Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala Ser

ES 2 784 261 T3

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

Asn Ser
305

<210> 112

<211> 306

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (118)..(118)

<223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Thr, Trp, Tyr o Val.

15

<400> 112

ES 2 784 261 T3

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

ES 2 784 261 T3

Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu
225 230 235 240

Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly
245 250 255

Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu
260 265 270

Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr
275 280 285

Ala Val Leu Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys
290 295 300

Asn Ser
305

<210> 113

<211> 306

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (119)..(119)

<223> Xaa es Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

15

<400> 113

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

Gly Pro Leu Glu Thr Ala Val Phe Gln Thr Pro Asn Tyr His Val Thr
20 25 30

Gln Val Gly Asn Glu Val Ser Phe Asn Cys Lys Gln Thr Leu Gly His
35 40 45

Asp Thr Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Asp Ser Lys Lys Leu Leu Lys Ile
50 55 60

Met Phe Ser Tyr Asn Asn Lys Gln Leu Ile Val Asn Glu Thr Val Pro
65 70 75 80

ES 2 784 261 T3

Arg Arg Phe Ser Pro Gln Ser Ser Asp Lys Ala His Leu Asn Leu Arg
85 90 95

Ile Lys Ser Val Glu Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Ser Arg Asp Trp Ser Xaa Glu Thr Leu Tyr Phe Gly Ser Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val
130 135 140

Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala
145 150 155 160

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

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

Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg
195 200 205

Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg
210 215 220

Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu
225 230 235 240

Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly
245 250 255

Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu
260 265 270

Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr
275 280 285

Ala Val Leu Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys
290 295 300

Asn Ser
305

<210> 114

<211> 306

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (120)..(120)

<223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

ES 2 784 261 T3

<400> 114

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

Gly Pro Leu Glu Thr Ala Val Phe Gln Thr Pro Asn Tyr His Val Thr
20 25 30

Gln Val Gly Asn Glu Val Ser Phe Asn Cys Lys Gln Thr Leu Gly His
35 40 45

Asp Thr Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Asp Ser Lys Lys Leu Leu Lys Ile
50 55 60

Met Phe Ser Tyr Asn Asn Lys Gln Leu Ile Val Asn Glu Thr Val Pro
65 70 75 80

Arg Arg Phe Ser Pro Gln Ser Ser Asp Lys Ala His Leu Asn Leu Arg
85 90 95

Ile Lys Ser Val Glu Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Ser Arg Asp Trp Ser Ala Xaa Thr Leu Tyr Phe Gly Ser Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val
130 135 140

Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala
145 150 155 160

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

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

Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg

ES 2 784 261 T3

195

200

205

Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg
210 215 220

Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu
225 230 235 240

Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly
245 250 255

Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu
260 265 270

Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr
275 280 285

Ala Val Leu Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys
290 295 300

Asn Ser
305

<210> 115

<211> 306

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (121)..(121)

<223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Trp, Tyr o Val.

15

<400> 115

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

Gly Pro Leu Glu Thr Ala Val Phe Gln Thr Pro Asn Tyr His Val Thr
20 25 30

Gln Val Gly Asn Glu Val Ser Phe Asn Cys Lys Gln Thr Leu Gly His
35 40 45

Asp Thr Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Asp Ser Lys Lys Leu Leu Lys Ile
50 55 60

ES 2 784 261 T3

Met Phe Ser Tyr Asn Asn Lys Gln Leu Ile Val Asn Glu Thr Val Pro
65 70 75 80

Arg Arg Phe Ser Pro Gln Ser Ser Asp Lys Ala His Leu Asn Leu Arg
85 90 95

Ile Lys Ser Val Glu Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Ser Arg Asp Trp Ser Ala Glu Xaa Leu Tyr Phe Gly Ser Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val
130 135 140

Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala
145 150 155 160

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

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

Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg
195 200 205

Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg
210 215 220

Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu
225 230 235 240

Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly
245 250 255

Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu
260 265 270

Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr
275 280 285

Ala Val Leu Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys
290 295 300

Asn Ser
305

<210> 116
<211> 306
5 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

10 <220>
<221> MISC_FEATURE

ES 2 784 261 T3

<222> (122)..(122)

<223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr o Val.

<400> 116

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

Gly Pro Leu Glu Thr Ala Val Phe Gln Thr Pro Asn Tyr His Val Thr
20 25 30

Gln Val Gly Asn Glu Val Ser Phe Asn Cys Lys Gln Thr Leu Gly His
35 40 45

Asp Thr Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Asp Ser Lys Lys Leu Leu Lys Ile
50 55 60

Met Phe Ser Tyr Asn Asn Lys Gln Leu Ile Val Asn Glu Thr Val Pro
65 70 75 80

Arg Arg Phe Ser Pro Gln Ser Ser Asp Lys Ala His Leu Asn Leu Arg
85 90 95

Ile Lys Ser Val Glu Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Ser Arg Asp Trp Ser Ala Glu Thr Xaa Tyr Phe Gly Ser Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val
130 135 140

Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala
145 150 155 160

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

5

ES 2 784 261 T3

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

Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg
195 200 205

Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg
210 215 220

Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu
225 230 235 240

Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly
245 250 255

Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu
260 265 270

Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr
275 280 285

Ala Val Leu Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys
290 295 300

Asn Ser
305

<210> 117

<211> 306

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (123)..(123)

<223> Xaa es Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp o Val.

15

<400> 117

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

Gly Pro Leu Glu Thr Ala Val Phe Gln Thr Pro Asn Tyr His Val Thr
20 25 30

Gln Val Gly Asn Glu Val Ser Phe Asn Cys Lys Gln Thr Leu Gly His
35 40 45

ES 2 784 261 T3

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

Asn Ser
 305

<210> 118

5 <211> 23

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 118

Met Thr Glu Tyr Lys Leu Val Val Val Gly Ala Gly Gly Val Gly Lys
1 5 10 15

Ser Ala Leu Thr Ile Gln Leu
20

<210> 119

5 <211> 23

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 119

Met Thr Glu Tyr Lys Leu Val Val Val Gly Ala Asp Gly Val Gly Lys
1 5 10 15

Ser Ala Leu Thr Ile Gln Leu
20

10

<210> 120

<211> 23

<212> PRT

15 <213> *Homo sapiens*

<400> 120

Met Thr Glu Tyr Lys Leu Val Val Val Gly Ala Val Gly Val Gly Lys
1 5 10 15

Ser Ala Leu Thr Ile Gln Leu
20

20 <210> 121

<211> 188

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

25 <400> 121

Met Thr Glu Tyr Lys Leu Val Val Val Gly Ala Gly Gly Val Gly Lys
1 5 10 15

ES 2 784 261 T3

Ser Ala Leu Thr Ile Gln Leu Ile Gln Asn His Phe Val Asp Glu Tyr
20 25 30

Asp Pro Thr Ile Glu Asp Ser Tyr Arg Lys Gln Val Val Ile Asp Gly
35 40 45

Glu Thr Cys Leu Leu Asp Ile Leu Asp Thr Ala Gly Gln Glu Glu Tyr
50 55 60

Ser Ala Met Arg Asp Gln Tyr Met Arg Thr Gly Glu Gly Phe Leu Cys
65 70 75 80

Val Phe Ala Ile Asn Asn Thr Lys Ser Phe Glu Asp Ile His His Tyr
85 90 95

Arg Glu Gln Ile Lys Arg Val Lys Asp Ser Glu Asp Val Pro Met Val
100 105 110

Leu Val Gly Asn Lys Cys Asp Leu Pro Ser Arg Thr Val Asp Thr Lys
115 120 125

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

Ser Ala Lys Thr Arg Gln Gly Val Asp Asp Ala Phe Tyr Thr Leu Val
145 150 155 160

Arg Glu Ile Arg Lys His Lys Glu Lys Met Ser Lys Asp Gly Lys Lys
165 170 175

Lys Lys Lys Lys Ser Lys Thr Lys Cys Val Ile Met
180 185

<210> 122

<211> 188

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 122

Met Thr Glu Tyr Lys Leu Val Val Val Gly Ala Asp Gly Val Gly Lys
1 5 10 15

Ser Ala Leu Thr Ile Gln Leu Ile Gln Asn His Phe Val Asp Glu Tyr
20 25 30

Asp Pro Thr Ile Glu Asp Ser Tyr Arg Lys Gln Val Val Ile Asp Gly
35 40 45

ES 2 784 261 T3

Glu Thr Cys Leu Leu Asp Ile Leu Asp Thr Ala Gly Gln Glu Glu Tyr
50 55 60

Ser Ala Met Arg Asp Gln Tyr Met Arg Thr Gly Glu Gly Phe Leu Cys
65 70 75 80

Val Phe Ala Ile Asn Asn Thr Lys Ser Phe Glu Asp Ile His His Tyr
85 90 95

Arg Glu Gln Ile Lys Arg Val Lys Asp Ser Glu Asp Val Pro Met Val
100 105 110

Leu Val Gly Asn Lys Cys Asp Leu Pro Ser Arg Thr Val Asp Thr Lys
115 120 125

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

Ser Ala Lys Thr Arg Gln Gly Val Asp Asp Ala Phe Tyr Thr Leu Val
145 150 155 160

Arg Glu Ile Arg Lys His Lys Glu Lys Met Ser Lys Asp Gly Lys Lys
165 170 175

Lys Lys Lys Lys Ser Lys Thr Lys Cys Val Ile Met
180 185

<210> 123

<211> 188

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 123

Met Thr Glu Tyr Lys Leu Val Val Val Gly Ala Val Gly Val Gly Lys
1 5 10 15

Ser Ala Leu Thr Ile Gln Leu Ile Gln Asn His Phe Val Asp Glu Tyr
20 25 30

Asp Pro Thr Ile Glu Asp Ser Tyr Arg Lys Gln Val Val Ile Asp Gly
35 40 45

Glu Thr Cys Leu Leu Asp Ile Leu Asp Thr Ala Gly Gln Glu Glu Tyr
50 55 60

Ser Ala Met Arg Asp Gln Tyr Met Arg Thr Gly Glu Gly Phe Leu Cys
65 70 75 80

ES 2 784 261 T3

Val Phe Ala Ile Asn Asn Thr Lys Ser Phe Glu Asp Ile His His Tyr
85 90 95

Arg Glu Gln Ile Lys Arg Val Lys Asp Ser Glu Asp Val Pro Met Val
100 105 110

Leu Val Gly Asn Lys Cys Asp Leu Pro Ser Arg Thr Val Asp Thr Lys
115 120 125

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

Ser Ala Lys Thr Arg Gln Gly Val Asp Asp Ala Phe Tyr Thr Leu Val
145 150 155 160

Arg Glu Ile Arg Lys His Lys Glu Lys Met Ser Lys Asp Gly Lys Lys
165 170 175

Lys Lys Lys Lys Ser Lys Thr Lys Cys Val Ile Met
180 185

<210> 124

<211> 9

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 124

Val Val Val Gly Ala Asp Gly Val Gly

1 5

10

<210> 125

<211> 6

<212> PRT

<213> Murino

15

<400> 125

Asp Pro Asn Ser Tyr Tyr

1 5

<210> 126

20

<211> 7

<212> PRT

<213> Murino

<400> 126

Val Phe Ser Ser Thr Glu Ile

25

1 5

<210> 127

<211> 16

<212> PRT

30

<213> Murino

<400> 127

Cys Ala Val Ser Gly Gly Thr Asn Ser Ala Gly Asn Lys Leu Thr Phe

1 5 10 15

35

<210> 128

<211> 5

<212> PRT

<213> Murino

<400> 128
 Leu Gly His Asp Thr
 1 5

5 <210> 129
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Murino

10 <400> 129
 Tyr Asn Asn Lys Gln Leu
 1 5

15 <210> 130
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Murino

20 <400> 130
 Cys Ala Ser Ser Arg Asp Trp Gly Pro Ala Glu Gln Phe Phe
 1 5 10

25 <210> 131
 <211> 137
 <212> PRT
 <213> Murino

30 <400> 131
 Met Lys Thr Val Thr Gly Pro Leu Phe Leu Cys Phe Trp Leu Gln Leu
 1 5 10 15

Asn Cys Val Ser Arg Gly Glu Gln Val Glu Gln Arg Pro Pro His Leu
 20 25 30

Ser Val Arg Glu Gly Asp Ser Ala Val Ile Thr Cys Thr Tyr Thr Asp
 35 40 45

Pro Asn Ser Tyr Tyr Phe Phe Trp Tyr Lys Gln Glu Pro Gly Ala Ser
 50 55 60

Leu Gln Leu Leu Met Lys Val Phe Ser Ser Thr Glu Ile Asn Glu Gly
 65 70 75 80

Gln Gly Phe Thr Val Leu Leu Asn Lys Lys Asp Lys Arg Leu Ser Leu
 85 90 95

Asn Leu Thr Ala Ala His Pro Gly Asp Ser Ala Ala Tyr Phe Cys Ala
 100 105 110

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

Gly Thr Arg Val Leu Val Arg Pro Asp
 130 135

35 <210> 132
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> Murino

40 <400> 132

ES 2 784 261 T3

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

Gly Pro Leu Glu Thr Ala Val Phe Gln Thr Pro Asn Tyr His Val Thr
20 25 30

Gln Val Gly Asn Glu Val Ser Phe Asn Cys Lys Gln Thr Leu Gly His
35 40 45

Asp Thr Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Asp Ser Lys Lys Leu Leu Lys Ile
50 55 60

Met Phe Ser Tyr Asn Asn Lys Gln Leu Ile Val Asn Glu Thr Val Pro
65 70 75 80

Arg Arg Phe Ser Pro Gln Ser Ser Asp Lys Ala His Leu Asn Leu Arg
85 90 95

Ile Lys Ser Val Glu Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Arg Asp Trp Gly Pro Ala Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Thr Val Leu Glu
130

<210> 133

<211> 273

5 <212> PRT

<213> Murino

<400> 133

ES 2 784 261 T3

Met Lys Thr Val Thr Gly Pro Leu Phe Leu Cys Phe Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Asn Cys Val Ser Arg Gly Glu Gln Val Glu Gln Arg Pro Pro His Leu
20 25 30

Ser Val Arg Glu Gly Asp Ser Ala Val Ile Thr Cys Thr Tyr Thr Asp
35 40 45

Pro Asn Ser Tyr Tyr Phe Phe Trp Tyr Lys Gln Glu Pro Gly Ala Ser
50 55 60

Leu Gln Leu Leu Met Lys Val Phe Ser Ser Thr Glu Ile Asn Glu Gly
65 70 75 80

Gln Gly Phe Thr Val Leu Leu Asn Lys Lys Asp Lys Arg Leu Ser Leu
85 90 95

Asn Leu Thr Ala Ala His Pro Gly Asp Ser Ala Ala Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

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

Gly Thr Arg Val Leu Val Arg Pro Asp Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala
130 135 140

Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu
145 150 155 160

Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser
165 170 175

Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp
180 185 190

Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr
195 200 205

Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp
210 215 220

Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met
225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu
245 250 255

Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
260 265 270

Ser

5 <210> 134
<211> 305
<212> PRT

ES 2 784 261 T3

<213> Murino

<400> 134

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

Gly Pro Leu Glu Thr Ala Val Phe Gln Thr Pro Asn Tyr His Val Thr
20 25 30

Gln Val Gly Asn Glu Val Ser Phe Asn Cys Lys Gln Thr Leu Gly His
35 40 45

Asp Thr Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Asp Ser Lys Lys Leu Leu Lys Ile
50 55 60

Met Phe Ser Tyr Asn Asn Lys Gln Leu Ile Val Asn Glu Thr Val Pro
65 70 75 80

Arg Arg Phe Ser Pro Gln Ser Ser Asp Lys Ala His Leu Asn Leu Arg
85 90 95

Ile Lys Ser Val Glu Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Arg Asp Trp Gly Pro Ala Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser
130 135 140

Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr
145 150 155 160

ES 2 784 261 T3

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

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

Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
195 200 205

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
210 215 220

Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly
225 230 235 240

Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
245 250 255

Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu Ser
260 265 270

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
275 280 285

Val Leu Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys Asn
290 295 300

Ser
305

<210> 135

<211> 136

5 <212> PRT

<213> Murino

<400> 135

Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser
1 5 10 15

Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn
20 25 30

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

Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp
50 55 60

ES 2 784 261 T3

Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn
65 70 75 80

Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu
85 90 95

Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val
100 105 110

Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu
115 120 125

Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
130 135

<210> 136

<211> 172

5 <212> PRT

<213> Murino

<400> 136

Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser
1 5 10 15

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

Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly
35 40 45

Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu
50 55 60

Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr
65 70 75 80

Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His
85 90 95

Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val
100 105 110

Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile
115 120 125

Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr
130 135 140
Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Gly
145 150 155 160

Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys Asn Ser
165 170

10

<210> 137

<211> 6

<212> PRT

15 <213> Murino

<400> 137
 Asn Asp Met Phe Asp Tyr
 1 5

5 <210> 138
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Murino

10 <400> 138
 Val Arg Ser Asn Val Asp Lys
 1 5

15 <210> 139
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Murino

20 <400> 139
 Cys Ala Ala Gly Asp Ser Gly Gly Ser Asn Tyr Lys Leu Thr Phe
 1 5 10 15

25 <210> 140
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Murino

30 <400> 140
 Asn Ser His Asn Tyr
 1 5

35 <210> 141
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Murino

40 <400> 141
 Ser Tyr Gly Ala Gly Asn
 1 5

45 <210> 142
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Murino

<400> 142
 Cys Ala Ser Ala Ser Trp Gly Gly Tyr Ala Glu Gln Phe Phe
 1 5 10

50 <210> 143
 <211> 141
 <212> PRT
 <213> Murino

<400> 143

ES 2 784 261 T3

Met Thr Gly Phe Leu Lys Ala Leu Leu Leu Val Leu Cys Leu Arg Pro
1 5 10 15

Glu Trp Ile Lys Ser Gln Gln Lys Thr Gly Gly Gln Gln Val Lys Gln
20 25 30

Ser Ser Pro Ser Leu Thr Val Gln Glu Gly Gly Ile Leu Ile Leu Asn
35 40 45

Cys Asp Tyr Glu Asn Asp Met Phe Asp Tyr Phe Ala Trp Tyr Lys Lys
50 55 60

Tyr Pro Asp Asn Ser Pro Thr Leu Leu Ile Ser Val Arg Ser Asn Val
65 70 75 80

Asp Lys Arg Glu Asp Gly Arg Phe Thr Val Phe Leu Asn Lys Ser Gly
85 90 95

Lys His Phe Ser Leu His Ile Thr Ala Ser Gln Pro Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Leu Cys Ala Ala Gly Asp Ser Gly Gly Ser Asn Tyr Lys Leu
115 120 125

Thr Phe Gly Lys Gly Thr Leu Leu Thr Val Thr Pro Asn
130 135 140

<210> 144

<211> 131

5 <212> PRT

<213> Murino

<400> 144

ES 2 784 261 T3

Met Gly Ser Arg Leu Phe Leu Val Leu Ser Leu Leu Cys Thr Lys His
1 5 10 15

Met Glu Ala Ala Val Thr Gln Ser Pro Arg Asn Lys Val Thr Val Thr
20 25 30

Gly Gly Asn Val Thr Leu Ser Cys Arg Gln Thr Asn Ser His Asn Tyr
35 40 45

Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Thr Gly His Gly Leu Arg Leu Ile His
50 55 60

Tyr Ser Tyr Gly Ala Gly Asn Leu Gln Ile Gly Asp Val Pro Asp Gly
65 70 75 80

Tyr Lys Ala Thr Arg Thr Thr Gln Glu Asp Phe Phe Leu Leu Leu Glu
85 90 95

Leu Ala Ser Pro Ser Gln Thr Ser Leu Tyr Phe Cys Ala Ser Ala Ser
100 105 110

Trp Gly Gly Tyr Ala Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr
115 120 125

Val Leu Glu
130

<210> 145

<211> 277

5 <212> PRT

<213> Murino

<400> 145

Met Thr Gly Phe Leu Lys Ala Leu Leu Leu Val Leu Cys Leu Arg Pro
1 5 10 15

Glu Trp Ile Lys Ser Gln Gln Lys Thr Gly Gly Gln Gln Val Lys Gln
20 25 30

Ser Ser Pro Ser Leu Thr Val Gln Glu Gly Gly Ile Leu Ile Leu Asn
35 40 45

Cys Asp Tyr Glu Asn Asp Met Phe Asp Tyr Phe Ala Trp Tyr Lys Lys
50 55 60

Tyr Pro Asp Asn Ser Pro Thr Leu Leu Ile Ser Val Arg Ser Asn Val
65 70 75 80

ES 2 784 261 T3

Asp Lys Arg Glu Asp Gly Arg Phe Thr Val Phe Leu Asn Lys Ser Gly
85 90 95

Lys His Phe Ser Leu His Ile Thr Ala Ser Gln Pro Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Leu Cys Ala Ala Gly Asp Ser Gly Gly Ser Asn Tyr Lys Leu
115 120 125

Thr Phe Gly Lys Gly Thr Leu Leu Thr Val Thr Pro Asn Ile Gln Asn
130 135 140

Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser
145 150 155 160

Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys
165 170 175

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

Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln
195 200 205

Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr
210 215 220

Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe
225 230 235 240

Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Met Gly Leu
245 250 255

Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu
260 265 270

Arg Leu Trp Ser Ser
275

<210> 146

<211> 303

5 <212> PRT

<213> Murino

<400> 146

Met Gly Ser Arg Leu Phe Leu Val Leu Ser Leu Leu Cys Thr Lys His
1 5 10 15

ES 2 784 261 T3

Met Glu Ala Ala Val Thr Gln Ser Pro Arg Asn Lys Val Thr Val Thr
20 25 30

Gly Gly Asn Val Thr Leu Ser Cys Arg Gln Thr Asn Ser His Asn Tyr
35 40 45

Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Thr Gly His Gly Leu Arg Leu Ile His
50 55 60

Tyr Ser Tyr Gly Ala Gly Asn Leu Gln Ile Gly Asp Val Pro Asp Gly
65 70 75 80

Tyr Lys Ala Thr Arg Thr Thr Gln Glu Asp Phe Phe Leu Leu Leu Glu
85 90 95

Leu Ala Ser Pro Ser Gln Thr Ser Leu Tyr Phe Cys Ala Ser Ala Ser
100 105 110

Trp Gly Gly Tyr Ala Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr
115 120 125

Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe
130 135 140

Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val
145 150 155 160

Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp
165 170 175

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

Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val
195 200 205

Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val
210 215 220

Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro
225 230 235 240

Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp
245 250 255

Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr
260 265 270

Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu
275 280 285

Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys Asn Ser
290 295 300

5 <210> 147
<211> 136
<212> PRT
<213> Murino

ES 2 784 261 T3

<400> 147

Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser
1 5 10 15

Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn
20 25 30

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

Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp
50 55 60

Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn
65 70 75 80

Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu
85 90 95

Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val
100 105 110

Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu
115 120 125

Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
130 135

5 <210> 148
<211> 172
<212> PRT
<213> Murino

10 <400> 148
Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser
1 5 10 15

ES 2 784 261 T3

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

Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly
35 40 45

Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu
50 55 60

Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr
65 70 75 80

Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His
85 90 95

Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val
100 105 110

Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile
115 120 125

Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr
130 135 140

Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Gly
145 150 155 160

Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys Asn Ser
165 170

<210> 149

<211> 5

5 <212> PRT

<213> Murino

<400> 149

Thr Thr Met Arg Ser

1 5

10

<210> 150

<211> 5

<212> PRT

<213> Murino

15

<400> 150

Leu Ala Ser Gly Thr

1 5

<210> 151

20

<211> 15

<212> PRT

<213> Murino

<400> 151

Cys Ala Ala Asp Ser Ser Asn Thr Gly Tyr Gln Asn Phe Tyr Phe

25

1

5

10

15

<210> 152

<211> 5

<212> PRT

30

<213> Murino

<400> 152
 Ser Gly His Leu Ser
 1 5

5 <210> 153
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Murino

10 <400> 153
 His Tyr Asp Lys Met Glu
 1 5

<210> 154
 <211> 15
 15 <212> PRT
 <213> Murino

<400> 154
 Cys Ala Ser Ser Leu Thr Asp Pro Leu Asp Ser Asp Tyr Thr Phe
 1 5 10 15

20 <210> 155
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> Murino

25 <400> 155
 Met Gln Arg Asn Leu Gly Ala Val Leu Gly Ile Leu Trp Val Gln Ile
 1 5 10 15

Cys Trp Val Arg Gly Asp Gln Val Glu Gln Ser Pro Ser Ala Leu Ser
 20 25 30

Leu His Glu Gly Thr Asp Ser Ala Leu Arg Cys Asn Phe Thr Thr Thr
 35 40 45

Met Arg Ser Val Gln Trp Phe Arg Gln Asn Ser Arg Gly Ser Leu Ile
 50 55 60

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

Ser Ala Phe Asp Ser Lys Glu Arg Arg Tyr Ser Thr Leu His Ile Arg
 85 90 95

Asp Ala Gln Leu Glu Asp Ser Gly Thr Tyr Phe Cys Ala Ala Asp Ser
 100 105 110

Ser Asn Thr Gly Tyr Gln Asn Phe Tyr Phe Gly Lys Gly Thr Ser Leu
 115 120 125

Thr Val Ile Pro Asn
 130

30 <210> 156
 <211> 143
 <212> PRT
 <213> Murino

ES 2 784 261 T3

<400> 156

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

Ser Trp Val Ala Leu Phe Leu Leu Gly Thr Ser Ser Ala Asn Ser Gly
20 25 30

Val Val Gln Ser Pro Arg Tyr Ile Ile Lys Gly Lys Gly Glu Arg Ser
35 40 45

Ile Leu Lys Cys Ile Pro Ile Ser Gly His Leu Ser Val Ala Trp Tyr
50 55 60

Gln Gln Thr Gln Gly Gln Glu Leu Lys Phe Phe Ile Gln His Tyr Asp
65 70 75 80

Lys Met Glu Arg Asp Lys Gly Asn Leu Pro Ser Arg Phe Ser Val Gln
85 90 95

Gln Phe Asp Asp Tyr His Ser Glu Met Asn Met Ser Ala Leu Glu Leu
100 105 110

Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Leu Thr Asp Pro Leu
115 120 125

Asp Ser Asp Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Arg Leu Leu Val Ile
130 135 140

5 <210> 157

<211> 269

<212> PRT

<213> Murino

10 <400> 157

ES 2 784 261 T3

Met Gln Arg Asn Leu Gly Ala Val Leu Gly Ile Leu Trp Val Gln Ile
1 5 10 15

Cys Trp Val Arg Gly Asp Gln Val Glu Gln Ser Pro Ser Ala Leu Ser
20 25 30

Leu His Glu Gly Thr Asp Ser Ala Leu Arg Cys Asn Phe Thr Thr Thr
35 40 45

Met Arg Ser Val Gln Trp Phe Arg Gln Asn Ser Arg Gly Ser Leu Ile
50 55 60

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

Ser Ala Phe Asp Ser Lys Glu Arg Arg Tyr Ser Thr Leu His Ile Arg
85 90 95

Asp Ala Gln Leu Glu Asp Ser Gly Thr Tyr Phe Cys Ala Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Asn Thr Gly Tyr Gln Asn Phe Tyr Phe Gly Lys Gly Thr Ser Leu
115 120 125

Thr Val Ile Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu
130 135 140

Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe
145 150 155 160

Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile
165 170 175

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn
180 185 190

Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile
195 200 205

Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp
210 215 220

Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe
225 230 235 240

Gln Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
245 250 255

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265

<210> 158
5 <211> 316
<212> PRT
<213> Murino

ES 2 784 261 T3

<400> 158

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

Ser Trp Val Ala Leu Phe Leu Leu Gly Thr Ser Ser Ala Asn Ser Gly
20 25 30

Val Val Gln Ser Pro Arg Tyr Ile Ile Lys Gly Lys Gly Glu Arg Ser
35 40 45

Ile Leu Lys Cys Ile Pro Ile Ser Gly His Leu Ser Val Ala Trp Tyr
50 55 60

Gln Gln Thr Gln Gly Gln Glu Leu Lys Phe Phe Ile Gln His Tyr Asp
65 70 75 80

Lys Met Glu Arg Asp Lys Gly Asn Leu Pro Ser Arg Phe Ser Val Gln
85 90 95

Gln Phe Asp Asp Tyr His Ser Glu Met Asn Met Ser Ala Leu Glu Leu
100 105 110

Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Leu Thr Asp Pro Leu
115 120 125

Asp Ser Asp Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Arg Leu Leu Val Ile Glu
130 135 140

Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser
145 150 155 160

Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala

ES 2 784 261 T3

165

170

175

Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly
180 185 190

Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu
195 200 205

Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr
210 215 220

Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His
225 230 235 240

Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val
245 250 255

Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile
260 265 270

Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr
275 280 285

Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr
290 295 300

Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
305 310 315

<210> 159

<211> 136

5 <212> PRT

<213> Murino

<400> 159

Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser
1 5 10 15

Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn
20 25 30

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

Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp
50 55 60

Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn

ES 2 784 261 T3

65		70		75		80
Ala Thr Tyr Pro	Ser Ser Asp Val	Pro Cys Asp Ala	Thr Leu Thr Glu			
	85	90	95			
Lys Ser Phe Glu	Thr Asp Met Asn	Leu Asn Phe Gln	Asn Leu Ser Val			
	100	105	110			
Met Gly Leu Arg	Ile Leu Leu Leu	Lys Val Ala Gly	Phe Asn Leu Leu			
	115	120	125			
Met Thr Leu Arg	Leu Trp Ser Ser					
	130	135				
<210> 160						
<211> 173						
5 <212> PRT						
<213> Murino						
<400> 160						
Glu Asp Leu Arg	Asn Val Thr Pro	Pro Lys Val Ser	Leu Phe Glu Pro			
1	5	10	15			
Ser Lys Ala Glu	Ile Ala Asn Lys	Gln Lys Ala Thr	Leu Val Cys Leu			
	20	25	30			
Ala Arg Gly Phe	Phe Pro Asp His	Val Glu Leu Ser	Trp Trp Val Asn			
	35	40	45			
Gly Lys Glu Val	His Ser Gly Val	Ser Thr Asp Pro	Gln Ala Tyr Lys			
	50	55	60			
Glu Ser Asn Tyr	Ser Tyr Cys Leu	Ser Ser Arg Leu	Arg Val Ser Ala			
65	70	75	80			
Thr Phe Trp His	Asn Pro Arg Asn	His Phe Arg Cys	Gln Val Gln Phe			
	85	90	95			
His Gly Leu Ser	Glu Glu Asp Lys	Trp Pro Glu Gly	Ser Pro Lys Pro			
	100	105	110			
Val Thr Gln Asn	Ile Ser Ala Glu	Ala Trp Gly Arg	Ala Asp Cys Gly			
	115	120	125			
Ile Thr Ser Ala	Ser Tyr Gln Gln	Gly Val Leu Ser	Ala Thr Ile Leu			
	130	135	140			
Tyr Glu Ile Leu	Leu Gly Lys Ala	Thr Leu Tyr Ala	Val Leu Val Ser			
145	150	155	160			
Thr Leu Val Val	Met Ala Met Val	Lys Arg Lys Asn	Ser			
	165	170				

<210> 161
 <211> 13
 <212> PRT
 15 <213> Murino

<400> 161

Cys Ala Ala Leu Asn Thr Gly Tyr Gln Asn Phe Tyr Phe
1 5 10

5 <210> 162

<211> 612

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Sintética

<400> 162

Met Gln Arg Asn Leu Gly Ala Val Leu Gly Ile Leu Trp Val Gln Ile
1 5 10 15

Cys Trp Val Arg Gly Asp Gln Val Glu Gln Ser Pro Ser Ala Leu Ser
20 25 30

Leu His Glu Gly Thr Asp Ser Ala Leu Arg Cys Asn Phe Thr Thr Thr
35 40 45

Met Arg Ser Val Gln Trp Phe Arg Gln Asn Ser Arg Gly Ser Leu Ile
50 55 60

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

Ser Ala Phe Asp Ser Lys Glu Arg Arg Tyr Ser Thr Leu His Ile Arg
85 90 95

Asp Ala Gln Leu Glu Asp Ser Gly Thr Tyr Phe Cys Ala Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Asn Thr Gly Tyr Gln Asn Phe Tyr Phe Gly Lys Gly Thr Ser Leu
115 120 125

Thr Val Ile Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu
130 135 140

ES 2 784 261 T3

Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe
 145 150 155 160
 Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile
 165 170 175
 Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn
 180 185 190
 Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile
 195 200 205
 Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp
 210 215 220
 Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe
 225 230 235 240
 Gln Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
 245 250 255
 Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser Arg Ala Lys
 260 265 270
 Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly
 275 280 285
 Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Ser Asn Thr Ala Phe Pro Asp
 290 295 300
 Pro Ala Trp Asn Thr Thr Leu Leu Ser Trp Val Ala Leu Phe Leu Leu
 305 310 315 320
 Gly Thr Ser Ser Ala Asn Ser Gly Val Val Gln Ser Pro Arg Tyr Ile
 325 330 335
 Ile Lys Gly Lys Gly Glu Arg Ser Ile Leu Lys Cys Ile Pro Ile Ser
 340 345 350
 Gly His Leu Ser Val Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Gln Gly Gln Glu Leu
 355 360 365
 Lys Phe Phe Ile Gln His Tyr Asp Lys Met Glu Arg Asp Lys Gly Asn
 370 375 380
 Leu Pro Ser Arg Phe Ser Val Gln Gln Phe Asp Asp Tyr His Ser Glu
 385 390 395 400

ES 2 784 261 T3

Met Asn Met Ser Ala Leu Glu Leu Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
405 410 415

Ala Ser Ser Leu Thr Asp Pro Leu Asp Ser Asp Tyr Thr Phe Gly Ser
420 425 430

Gly Thr Arg Leu Leu Val Ile Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro
435 440 445

Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln
450 455 460

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val
465 470 475 480

Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser
485 490 495

Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser
500 505 510

Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His
515 520 525

Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp
530 535 540

Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala
545 550 555 560

Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly
565 570 575

Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr
580 585 590

Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys
595 600 605

Arg Lys Asn Ser
610

<210> 163

<211> 1839

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<400> 163

atgcagagga acctgggagc tgtgctgggg attctgtggg tgcagatttg ctgggtgaga	60
ggggatcagg tggagcagag tccttcagcc ctgagcctcc acgagggAAC cgattctgct	120
ctgagatgca attttacgac caccatgagg agtgtgcagt ggttccgaca gaattccagg	180
ggcagcctca tcagtttggt ctacttggtc tcaggaacaa aggagaatgg gaggctaag	240
tcagcatttg attctaagga ggggcgtac agcacctgc acatcaggga tgcccagctg	300
gaggactcag gcacttactt ctgtgctgct gactcttoga acacgggtta ccagaacttc	360
tattttggga aaggaacaag tttgactgtc attccaaaca tccagaaccc agaacctgct	420
gtgtaccagt taaaagatcc tcgggtctcag gacagcacc tctgcctgtt caccgacttt	480
gactcccaaa tcaatgtgcc gaaaaccatg gaatctggaa cgttcatcac tgacaaaact	540
gtgctggaca tgaaagctat ggattccaag agcaatgggg ccattgcctg gagcaaccag	600
acaagcttca cctgccaaga tatcttcaaa gagaccaacg ccacctacc cagttcagac	660
gttcctgtg atgccacgtt gaccgagaaa agctttgaaa cagatatgaa cctgaacttt	720
caaaacctgt cagttatggg actccgaatc ctctgctga aagtagcggg atttaacctg	780
ctcatgacgc tgaggctgtg gtccagtcgg gccaaagcgg ccggatccgg agccaccaac	840
ttcagcctgc tgaagcaggc gggcgacgtg gaggagaacc ccggcccat gtctaact	900
gccttccctg accccgcctg gaacaccacc ctgctatctt gggttgctct ctttctcctg	960
ggaacaagtt cagcaaattc tggggttgtc cagtctccaa gatacataat caaaggaaag	1020
ggagaaaggt ccattctaaa atgtattccc atctctggac atctctctgt ggcctggtat	1080
caacagactc aggggcagga actaaagttc ttcatcagc attatgataa aatggagaga	1140
gataaaggaa acctgccag cagattctca gtccaacagt ttgatgacta tcaactctgag	1200
atgaacatga gtgccttgga gctagaggac tctgccgtgt acttctgtgc cagctctctc	1260
acagatccgc tagactccga ctacacctc ggctcaggga ccaggctttt ggtaatagag	1320
gatctgagaa atgtgactcc acccaaggtc tccttgtttg agccatcaaa agcagagatt	1380
gcaaacaac aaaaggctac cctcgtgtgc ttggccaggg gcttcttccc tgaccacgtg	1440
gagctgagct ggtgggtgaa tggcaaggag gtccacagt gggtcagcac ggaccctcag	1500
gcctacaagg agagcaatta tagctactgc ctgagcagcc gcctgagggt ctctgctacc	1560
ttctggcaca atcctcgcaa ccacttccgc tgccaagtgc agttccatgg gctttcagag	1620
gaggacaagt ggccagaggg ctacccaaa cctgtcacac agaacatcag tgcagaggcc	1680
tggggccgag cagactgtgg gattacctca gcatcctatc aacaaggggt cttgtctgcc	1740
accatcctct atgagatcct gctagggaaa gccaccctgt atgctgtgct tgtcagtaca	1800
ctggtggtga tggctatggt caaaagaaag aattcatga	1839

<210> 164

5 <211> 15

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Sintética

<400> 164

accacatga ggagt 15

<210> 165
 <211> 15
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 10 <400> 165
 ttggcttcag gaaca 15

 <210> 166
 <211> 39
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética
 20
 <400> 166
 gctgctgact cttcgaacac gggttaccag aacttctat 39

 <210> 167
 25 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 30 <223> Sintética

 <400> 167
 tctggacatc tctct 15

 35 <210> 168
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 40 <220>
 <223> Sintética

 <400> 168
 cattatgata aaatggag 18
 45
 <210> 169
 <211> 39
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Sintética

 <400> 169
 55 gccagctctc tcacagatcc gctagactcc gactacacc 39

 <210> 170
 <211> 399
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 65 <400> 170

ES 2 784 261 T3

atgcagagga acctgggagc tgtgctgggg attctgtggg tgcagatttg ctgggtgaga	60
ggggatcagg tggagcagag tccttcagcc ctgagcctcc acgagggaac cgattctgct	120
ctgagatgca attttacgac caccatgagg agtgtgcagt ggttccgaca gaattccagg	180
ggcagcctca tcagtttggt ctacttggtc tcaggaacaa aggagaatgg gaggctaaag	240
tcagcatttg attctaagga ggggcgtac agcacctgc acatcaggga tgcccagctg	300
gaggactcag gcacttactt ctgtgctgct gactcttcga acacgggtta ccagaacttc	360
tattttggga aaggaacaag tttgactgtc attccaaac	399

<210> 171

<211> 429

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<400> 171

atgtctaaca ctgccttccc tgaccccgcc tggaacacca ccctgctatc ttgggttgc	60
ctctttctcc tgggaacaag ttcagcaaat tctgggggtg tccagtctcc aagatacata	120
atcaaaggaa agggagaaag gtccattcta aaatgtattc ccatctctgg acatctctct	180
gtggcctggt atcaacagac tcaggggcag gaactaaagt tcttcattca gcattatgat	240
aaaatggaga gagataaagg aaacctgcc agcagattct cagtccaaca gtttgatgac	300
tatcactctg agatgaacat gagtgccttg gagctagagg actctgccgt gtacttctgt	360
gccagctctc tcacagatcc gctagactcc gactacacct tcggctcagg gaccaggctt	420
ttggttaata	429

<210> 172

15 <211> 807

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Sintética

<400> 172

ES 2 784 261 T3

atgcagagga acctgggagc tgtgctgggg attctgtggg tgcagatttg ctgggtgaga 60
 ggggatcagg tggagcagag tccttcagcc ctgagcctcc acgagggaac cgattctgct 120
 ctgagatgca attttacgac caccatgagg agtgtgcagt ggttccgaca gaattccagg 180
 ggcagcctca tcagtttgtt ctacttggtt tcaggaacaa aggagaatgg gaggctaaag 240
 tcagcatttg attctaagga ggggcgtac agcacctgc acatcaggga tgcccagctg 300
 gaggactcag gcacttactt ctgtgctgct gactcttcga acacgggtta ccagaacttc 360
 tattttggga aaggaacaag ttgactgtc attccaaaca tccagaacct agaactgct 420
 gtgtaccagt taaaagatcc tcgggtctcag gacagcacc tctgcctgtt caccgacttt 480
 gactcccaaa tcaatgtgcc gaaaacatg gaatctggaa cgttcatcac tgacaaaact 540
 gtgctggaca tgaaagctat ggattccaag agcaatgggg ccattgcctg gagcaaccag 600
 acaagcttca cctgccaaga tatcttcaa gagaccaacg ccacctacc cagttcagac 660
 gttccctgtg atgccacgtt gaccgagaaa agctttgaaa cagatatgaa cctgaacttt 720
 caaaacctgt cagttatggg actccgaatc ctctgctga aagtagcggg atttaacctg 780
 ctcatgacgc tgaggctgtg gtccagt 807

<210> 173

<211> 951

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<400> 173

atgtctaaca ctgccttccc tgaccccgcc tggaacacca ccctgctatc ttgggttgc 60
 ctctttctcc tgggaacaag ttcagcaaat tctggggttg tccagtctcc aagatacata 120
 atcaaaggaa agggagaaag gtccattcta aaatgtattc ccatctctgg acatctctct 180
 gtggcctggt atcaacagac tcaggggcag gaactaaagt tcttcattca gcattatgat 240
 aaaatggaga gagataaagg aaacctgcc agcagattct cagtccaaca gtttgatgac 300
 tatcactctg agatgaacat gagtgccttg gagctagagg actctgccgt gtacttctgt 360
 gccagctctc tcacagatcc gctagactcc gactacacct tcggctcagg gaccaggctt 420
 ttggtaatag aggatctgag aaatgtgact ccaccaagg tctccttgtt tgagccatca 480
 aaagcagaga ttgcaaaaca acaaaaggct accctcgtgt gcttggccag gggcttcttc 540
 cctgaccacg tggagctgag ctggtgggtg aatggcaagg aggtccacag tggggtcagc 600
 acggaccctc aggcctacaa ggagagcaat tatagctact gcctgagcag ccgcctgagg 660
 gtctctgcta ccttctggca caatcctcgc aaccacttcc gctgccaagt gcagttccat 720
 gggctttcag aggaggacaa gtggccagag ggctcacca aacctgtcac acagaacatc 780
 agtgcagagg cctggggccg agcagactgt gggattacct cagcatccta tcaacaaggg 840
 gtcttgtctg ccaccatcct ctatgagatc ctgctaggga aagccaccct gtatgctgtg 900
 cttgtcagta cactgggtgt gatggctatg gtcaaaagaa agaattcatg a 951

<210> 174

<211> 408

15

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
5	<223> Sintética	
	<400> 174	
	atccagaacc cagaacctgc tgtgtaccag ttaaaagatc ctcggtctca ggacagcacc	60
	ctctgcctgt tcaccgactt tgactcccaa atcaatgtgc cgaaaaccat ggaatctgga	120
	acgttcatca ctgacaaaac tgtgctggac atgaaagcta tggattccaa gagcaatggg	180
	gccattgcct ggagcaacca gacaagcttc acctgccaag atatcttcaa agagaccaac	240
	gccacctacc ccagttcaga cgttccctgt gatgccacgt tgaccgagaa aagctttgaa	300
	acagatatga acctaaactt tcaaaacctg tcagttatgg gactccgaat cctcctgctg	360
	aaagtagcgg gatttaacct gctcatgacg ctgaggctgt ggtccagt	408
10	<210> 175	
	<211> 522	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
15	<223> Sintética	
	<400> 175	
	gaggatctga gaaatgtgac tccaccaag gtctccttgt ttgagccatc aaaagcagag	60
	attgcaaaca aacaaaaggc taccctcgtg tgcttgcca ggggcttctt ccctgaccac	120
	gtggagctga gctggtgggt gaatggcaag gaggtccaca gtggggtcag cacggaccct	180
	caggcctaca aggagagcaa ttatagctac tgctgagca gccgcctgag ggtctctgct	240
	accttctggc acaatcctcg caaccacttc cgctgccaag tgcagttcca tgggctttca	300
	gaggaggaca agtggccaga gggctcacc aaacctgtca cacagaacat cagtgcagag	360
	gcctggggcc gagcagactg tgggattacc tcagcatcct atcaacaagg ggtcttgtct	420
	gccaccatcc tctatgagat cctgctaggg aaagccacc tgtatgctgt gcttgtcagt	480
20	acactggtgg tgatggctat ggtcaaaaga aagaattcat ga	522
	<210> 176	
	<211> 1818	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Sintética	
30	<400> 176	

ES 2 784 261 T3

atgaagacgg tgactggacc tttgttcctg tgcttctggc tgcagctgaa ctgtgtgagc 60
agaggcgagc aggtggagca ggcacctcct cacctgagtg tccgggaggg agacagtgcc 120
gttatcacct gcacctacac agaccctaac agttattact tcttctggta caagcaagag 180
ccgggggcaa gtcttcagtt gcttatgaag gttttctcaa gtacggaaat aaacgaagga 240
caaggattca ctgtcctact gaacaagaaa gacaaacgac tctctctgaa cctcacagct 300
gcccatcctg gggactcagc cgcgtacttc tgcgcagtca gtggaggggac taacagtgca 360
gggaacaagc taacttttgg aattggaacc aggtgtctgg tcaggccaga catccagaac 420
ccagaacctg ctgtgtacca gttaaaagat cctcgggtctc aggacagcac cctctgcctg 480
ttcacccgact ttgactccca aatcaatgtg ccgaaaacca tggaatctgg aacgttcctc 540
actgacaaaa ctgtgctgga catgaaagct atggattcca agagcaatgg ggccattgcc 600
tgaggaacac agacaagctt cacctgcca gatatactca aagagaccaa cgccacctac 660
cccagttcag acgttccctg tgatgccacg ttgaccgaga aaagctttga aacagatatg 720
aacctaaact ttcaaaacct gtcagttatg ggactccgaa tcctcctgct gaaagtagcg 780
ggatttaacc tgctcatgac gctgaggctg tgggtccagtc gggccaagcg gtccggatcc 840
ggagccacca acttcagcct gctgaagcag gccggcgacg tggaggagaa ccccggtccc 900
atgggctgta ggctcctaag ctgtgtggcc ttctgcctct tgggaatagg ccctttggag 960
acggctgttt tccagactcc aaactatcat gtcacacagg tgggaaatga agtgtctttc 1020
aattgtaagc aaactctggg ccacgatact atgtattggc acaagcaaga ctctaagaaa 1080
ttgtctgaaga ttatgttttag ctacaataat aagcaactca ttgtaaacga aacagttcca 1140
aggcgcttct cacctcagtc ttacagataa gctcatttga atcttcgaat caagtctgta 1200
gagccggagg actctgctgt gtatctctgt gccagcagtc gggactgggg gcctgctgag 1260
cagttcttctg gaccagggac acgactcacc gtcctagagg atctgagaaa tgtgactcca 1320
cccaaggctc ccttgtttga gccatcaaaa gcagagattg caaacaaca aaaggctacc 1380
ctcgtgtgct tggccagggg cttcttcctt gaccacgtgg agctgagctg gtgggtgaat 1440
ggcaaggagg tccacagtgg ggtcagcacg gaccctcagg cctacaagga gagcaattat 1500
agctactgcc tgagcagccg cctgagggtc tctgctacct tctggcacia tcctcgaaac 1560
cacttccgct gccaagtgca gttccatggg ctttcagagg aggacaagtg gccagagggc 1620
tcacccaaac ctgtcacaca gaacatcagt gcagaggcct ggggccgagc agactgtgga 1680
atcacttcag catcctatca tcagggggtt ctgtctgcaa ccatcctcta tgagatccta 1740
ctggggaagg ccaccctata tgctgtgctg gtcagtggcc tgggtgctgat ggccatggtc 1800
aagaaaaaaa attcctga 1818

<210> 177
5 <211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
10 <223> Sintética

<400> 177
gaccctaaca gttattac 18

<210> 178
 <211> 21
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 10 <400> 178
 gttttctcaa gtacggaaat a 21

 <210> 179
 <211> 48
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética
 20
 <400> 179
 tgcgcagtcg gtggaggac taacagtgca gggaacaagc taactttt 48

 <210> 180
 25 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 30 <223> Sintética

 <400> 180
 ctgggccacg atact 15

 35 <210> 181
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 40 <220>
 <223> Sintética

 <400> 181
 tacaataata agcaactc 18
 45
 <210> 182
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Sintética

 <400> 182
 55 tgtgccagca gtctgggactg ggggcctgct gagcagttct tc 42

 <210> 183
 <211> 411
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 65 <400> 183

ES 2 784 261 T3

atgaagacgg tgactggacc tttgttcctg tgcttctggc tgcagctgaa ctgtgtgagc	60
agaggcgagc aggtggagca gcgccctcct cacctgagtg tccgggaggg agacagtgcc	120
gttatcacct gcacctacac agaccctaac agttattact tcttctggta caagcaagag	180
ccgggggcaa gtcttcagtt gcttatgaag gttttctcaa gtacggaaat aaacgaagga	240
caaggattca ctgtcctact gaacaagaaa gacaaacgac tctctctgaa cctcacagct	300
gccccatcctg gggactcagc cgcgtacttc tgcgcagtca gtggaggggac taacagtgca	360
gggaacaagc taacttttgg aattggaacc aggggtgctgg tcaggccaga c	411

<210> 184
 <211> 399
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

10 <400> 184	
atgggctgta ggctcctaag ctgtgtggcc ttctgcctct tgggaatagg ccctttggag	60
acggctgttt tccagactcc aaactatcat gtcacacagg tgggaaatga agtgtctttc	120
aattgtaagc aaactctggg ccacgatact atgtattggg acaagcaaga ctctaagaaa	180
ttgctgaaga ttatgttttag ctacaataat aagcaactca ttgtaaacga aacagttcca	240
aggcgcttct cacctcagtc ttcagataaa gctcatttga atcttcgaat caagtctgta	300
gagccggagg actctgctgt gtatctctgt gccagcagtc gggactgggg gcctgctgag	360
cagttcttcg gaccagggac acgactcacc gtccatagag	399

15 <210> 185
 <211> 819
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintética

<400> 185

ES 2 784 261 T3

atgaagacgg tgactggacc tttgttcctg tgcttctggc tgcagctgaa ctgtgtgagc 60
agaggcgagc aggtggagca ggcacctcct cacctgagtg tccgggaggg agacagtgcc 120
gttatcacct gcacctacac agaccctaac agttattact tcttctggta caagcaagag 180
ccggggggcaa gtcttcagtt gcttatgaag gttttctcaa gtacggaaat aaacgaagga 240
caaggattca ctgtcctact gaacaagaaa gacaaacgac tctctctgaa cctcacagct 300
gcccatcctg gggactcagc cgcgtacttc tgcgcagtca gtggaggggac taacagtgca 360
gggaacaagc taacttttgg aattggaacc aggtgtctgg tcaggccaga catccagaac 420
ccagaacctg ctgtgtacca gttaaaagat cctcgggtctc aggacagcac cctctgcctg 480
ttcacccgact ttgactccca aatcaatgtg ccgaaaacca tggaatctgg aacgttcac 540
actgacaaaa ctgtgctgga catgaaagct atggattcca agagcaatgg ggccattgcc 600
tgaggaacac agacaagctt cacctgcaa gatattctca aagagaccaa cgccacctac 660
cccagttcag acgttccctg tgatgccacg ttgaccgaga aaagctttga aacagatatg 720
aacctaaact ttcaaaacct gtcagttatg ggactccgaa tcctcctgct gaaagtagcg 780
ggatttaacc tgctcatgac gctgaggctg tgggccagt 819

<210> 186

<211> 918

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<400> 186

atgggctgta ggctcctaag ctgtgtggcc ttctgcctct tgggaatagg ccctttggag 60
acggctgttt tccagactcc aaactatcat gtcacacagg tgggaaatga agtgtctttc 120
aattgtaagc aaactctggg ccacgatact atgtattggg acaagcaaga ctctaagaaa 180
ttgctgaaga ttatgttttag ctacaataat aagcaactca ttgtaaacga aacagttcca 240
aggcgcttct cacctcagtc ttcagataaa gtcattttga atcttcgaat caagtctgta 300
gagccggagg actctgctgt gtatctctgt gccagcagtc gggactgggg gcctgctgag 360
cagttcttcg gaccaggggac acgactcacc gtcctagagg atctgagaaa tgtgactcca 420
cccaaggctc ccttgtttga gccatcaaaa gcagagattg caaacaacaa aaaggctacc 480
ctcgtgtgct tggccagggg cttcttccct gaccacgtgg agctgagctg gtgggtgaat 540
ggcaaggagg tccacagtgg ggtcagcacg gaccctcagg cctacaagga gagcaattat 600
agctactgcc tgagcagccg cctgaggggc tctgctacct tctggcacia tcctcgaaac 660
cacttccgct gccaaagtga gttccatggg ctttcagagg aggacaagtg gccagagggc 720
tcacccaaac ctgtcacaca gaacatcagt gcagaggcct ggggcccagc agactgtgga 780
atcacttcag catcctatca tcaggggggt ctgtctgcaa ccacctcta tgagatccta 840
ctggggaagg ccaccctata tgctgtgctg gtcagtggcc tgggtgctgat ggccatggtc 900
aagaaaaaaa attcctga 918

15 <210> 187

<211> 408

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
5	<223> Sintética	
	<400> 187	
	atccagaacc cagaacctgc tgtgtaccag ttaaaagatc ctcggtctca ggacagcacc	60
	ctctgcctgt tcaccgactt tgactcccaa atcaatgtgc cgaaaaccat ggaatctgga	120
	acgttcatca ctgacaaaac tgtgctggac atgaaagcta tggattccaa gagcaatggg	180
	gccattgcct ggagcaacca gacaagcttc acctgccaaag atatcttcaa agagaccaac	240
	gccacctacc ccagttcaga cgttccctgt gatgccacgt tgaccgagaa aagctttgaa	300
	acagatatga acctaaactt tcaaaacctg tcagttatgg gactccgaat cctcctgctg	360
	aaagtagcgg gatttaacct gctcatgacg ctgaggctgt ggtccagt	408
10	<210> 188	
	<211> 519	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
15	<223> Sintética	
	<400> 188	
	gatctgagaa atgtgactcc acccaaggtc tccttgtttg agccatcaaa agcagagatt	60
	gcaaacaaac aaaaggctac cctcgtgtgc ttggccaggg gcttcttccc tgaccacgtg	120
	gagctgagct ggtgggtgaa tggcaaggag gtccacagtg gggtcagcac ggaccctcag	180
	gcctacaagg agagcaatta tagctactgc ctgagcagcc gcctgagggt ctctgctacc	240
	ttctggcaca atcctcgaaa ccacttccgc tgccaagtgc agttccatgg gctttcagag	300
	gaggacaagt ggccagaggg ctcacccaaa cctgtcacac agaacatcag tgagagggcc	360
	tggggccgag cagactgtgg aatcacttca gcatcctatc atcagggggt tctgtctgca	420
	accatcctct atgagatcct actggggaag gccaccctat atgctgtgct ggtcagtggc	480
20	ctggtgctga tggccatggt caagaaaaaa aattcctga	519
	<210> 189	
	<211> 18	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Sintética	
30	<400> 189	
	aatgatgtgt ttgactat 18	
	<210> 190	
	<211> 21	
35	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Sintética	
40	<400> 190	
	gtacgtcaa atgtggataa g 21	

<210> 191
 <211> 45
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 10 <400> 191
 tgcgcagcag gtgacagtgg aggcagcaat taaaactga cattt 45

 <210> 192
 <211> 15
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética
 20
 <400> 192
 aatagccaca actac 15

 <210> 193
 25 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 30 <223> Sintética

 <400> 193
 tcatatggtg ctggcaac 18

 35 <210> 194
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 40 <220>
 <223> Sintética

 <400> 194
 45 tgtgccagcg cgagctgggg gggctatgct gagcagttct tc 42

 <210> 195
 <211> 423
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Sintética

 <400> 195

ES 2 784 261 T3

	atgactggct tcctgaaggc cttgctgttg gttctgtgcc tgcggccaga atggataaag	60
	agtcaacaga agactggtgg ccagcaagtt aaacaaagct ctccatcgct gactgttcaa	120
	gagggagggg tattgatcct gaattgtgat tacgagaatg atatgtttga ctattttgcc	180
	tggtacaaaa aataccctga caacagcccc acactcctga tatccgtacg ctcaaattgtg	240
	gataagaggg aagacggaag attcacagtt ttcttgaaca aaagcggcaa acacttctca	300
	ctgcacatca cagcctccca gcctgaagac acagcagtgt acctctgcgc agcaggtgac	360
	agtggaggca gcaattacaa actgacattht gggaaaggaa ctctcttaac tgtgactcca	420
	aac	423
	<210> 196	
	<211> 393	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Sintética	
10	<400> 196	
	atgggctcca ggctctttct ggtcttgagc ctcctgtgta caaaacacat ggaggctgca	60
	gtcacccaaa gccctagaaa caaggtgaca gtaacaggag gaaacgtgac attgagctgt	120
	cgccagacta atagccacaa ctacatgtac tggatatggc aggacactgg gcatgggctg	180
	aggctgatcc attactcata tggtgctggc aaccttcaaa taggagatgt ccctgatggg	240
	tacaaggcca ccagaacaac gcaagaagac ttcttcctcc tgctggaatt ggcttctccc	300
	tctcagacat ctttgtactt ctgtgccagc gcgagctggg ggggctatgc tgagcagttc	360
	ttcggaccag ggacacgact caccgtccta gag	393
15	<210> 197	
	<211> 831	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Sintética	
	<400> 197	

ES 2 784 261 T3

atgactggct tcctgaaggc cttgctgttg gttctgtgcc tgcggccaga atggataaag 60
 agtcaacaga agactgggtg ccagcaagtt aaacaaagct ctccatcgct gactgttcaa 120
 gagggagggg tattgatcct gaattgtgat tacgagaatg atatgtttga ctattttgcc 180
 tgggtacaaa aataccctga caacagcccc aactcctga tatccgtacg ctcaaagtgt 240
 gataagaggg aagacggaag attcacagtt ttcttgaaca aaagcggcaa acacttctca 300
 ctgcacatca cagcctccca gcctgaagac acagcagtggt acctctgcgc agcaggtgac 360
 agtggaggca gcaattacaa actgacatth gggaaaggaa ctctcttaac tgtgactcca 420
 aacatccaga acccagaacc tgctgtgtac cagttaaaag atcctcggtc tcaggacagc 480
 accctctgcc tgttcaccga ctttgactcc caaatcaatg tgccgaaaac catggaatct 540
 ggaacgttca tcaactgaaa aactgtgctg gacatgaaag ctatggattc caagagcaat 600
 ggggccattg cctggagcaa ccagacaagc ttcacctgcc aagatatctt caaagagacc 660
 aacgccacct accccagttc agacgttccc tgtgatgcca cgttgaccga gaaaagcttt 720
 gaaacagata tgaacctaaa ctttcaaaac ctgtcagtta tgggactccg aatcctcctg 780
 ctgaaagtag cgggatttaa cctgctcatg acgctgaggc tgtggtccag t 831

<210> 198
 <211> 912
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

10 <400> 198
 atgggctcca ggctctttct ggtcttgagc ctctgtgta caaaacacat ggaggctgca 60
 gtcacccaaa gccctagaaa caagggtgaca gtaacaggag gaaacgtgac attgagctgt 120
 cgccagacta atagccacaa ctacatgtac tggatatggc aggacactgg gcatgggctg 180
 aggctgatcc attactcata tgggtgctggc aaccttcaaa taggagatgt ccctgatggg 240
 tacaaggcca ccagaacaac gcaagaagac ttcttcctcc tgctggaatt ggcttctccc 300
 tctcagacat ctttgtactt ctgtgccagc gcgagctggg ggggctatgc tgagcagttc 360
 ttcggaccag ggacacgact caccgtccta gaggatctga gaaatgtgac tccacccaag 420
 gtctccttgt ttgagccatc aaaagcagag attgcaaaca aacaaaaggc taccctcgtg 480
 tgcttgacca ggggtctctt cctgaccac gtggagctga gctgggtggg gaatggcaag 540
 gaggtccaca gtggggctcag cacggaccct caggcctaca aggagagcaa ttatagctac 600
 tgcctgagca gccgcctgag ggtctctgct accttctggc acaatcctcg aaaccacttc 660
 cgctgccaag tgcagttcca tgggctttca gaggaggaca agtggccaga gggctcacc 720
 aaacctgtca cacagaacat cagtgcagag gcctggggcc gagcagactg tggaatcact 780
 tcagcatcct atcatcaggg ggttctgtct gcaaccatcc tctatgagat cctactgggg 840
 aaggccaccc tatatgctgt gctggtcagt ggcctggtgc tgatggccat ggtcaagaaa 900
 aaaaattcct ga 912

15 <210> 199
 <211> 408

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

5

<400> 199
atccagaacc cagaacctgc tgtgtaccag ttaaaagatc ctcggtctca ggacagcacc 60
ctctgcctgt tcaccgactt tgactcccaa atcaatgtgc cgaaaaccat ggaatctgga 120
acgttcatca ctgacaaaac tgtgctggac atgaaagcta tggattccaa gagcaatggg 180
gccattgcct ggagcaacca gacaagcttc acctgccaaag atatcttcaa agagaccaac 240
gccacctacc ccagttcaga cgttccctgt gatgccacgt tgaccgagaa aagctttgaa 300
acagatatga acctaaactt tcaaaacctg tcagttatgg gactccgaat cctcctgctg 360
aaagtagcgg gatttaacct gctcatgacg ctgaggctgt ggtccagt 408

10

<210> 200
<211> 519
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<223> Sintética

<400> 200
gatctgagaa atgtgactcc acccaagtc tccttgtttg agccatcaaa agcagagatt 60
gcaaacaac aaaaggctac cctcgtgtgc ttggccagg gcttcttccc tgaccacgtg 120
gagctgagct ggtgggtgaa tggcaaggag gtccacagtg gggtcagcac ggaccctcag 180
gcctacaagg agagcaatta tagctactgc ctgagcagcc gcctgagggt ctctgctacc 240
ttctggcaca atcctcgaaa ccacttccgc tgccaagtgc agttccatgg gctttcagag 300
gaggacaagt ggccagaggg ctcacccaaa cctgtcacac agaaccatcag tgcagaggcc 360
tggggccgag cagactgtgg aatcacttca gcatcctatc atcaggggggt tctgtctgca 420
accatcctct atgagatcct actggggaag gccaccctat atgctgtgct ggtcagtggc 480
ctggtgctga tggccatggt caagaaaaaa aattcctga 519

20

<210> 201
<211> 605
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<223> Sintética

30

<400> 201

ES 2 784 261 T3

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

ES 2 784 261 T3

Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu
 145 150 155 160
 Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser
 165 170 175
 Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp
 180 185 190
 Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr
 195 200 205
 Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp
 210 215 220
 Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met
 225 230 235 240
 Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu
 245 250 255
 Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
 260 265 270
 Ser Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu
 275 280 285
 Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Gly Cys Arg
 290 295 300
 Leu Leu Ser Cys Val Ala Phe Cys Leu Leu Gly Ile Gly Pro Leu Glu
 305 310 315 320
 Thr Ala Val Phe Gln Thr Pro Asn Tyr His Val Thr Gln Val Gly Asn
 325 330 335
 Glu Val Ser Phe Asn Cys Lys Gln Thr Leu Gly His Asp Thr Met Tyr
 340 345 350
 Trp Tyr Lys Gln Asp Ser Lys Lys Leu Leu Lys Ile Met Phe Ser Tyr
 355 360 365
 Asn Asn Lys Gln Leu Ile Val Asn Glu Thr Val Pro Arg Arg Phe Ser
 370 375 380
 Pro Gln Ser Ser Asp Lys Ala His Leu Asn Leu Arg Ile Lys Ser Val
 385 390 395 400

ES 2 784 261 T3

Glu Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Arg Asp Trp
405 410 415

Gly Pro Ala Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu
420 425 430

Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro
435 440 445

Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
450 455 460

Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
465 470 475 480

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys
485 490 495

Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala
500 505 510

Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe
515 520 525

His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro
530 535 540

Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly
545 550 555 560

Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu
565 570 575

Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser
580 585 590

Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys Asn Ser
595 600 605

<210> 202

<211> 1824

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10

<400> 202

atgactggct tcctgaaggc cttgctgttg gttctgtgcc tgcggccaga atggataaag

60

ES 2 784 261 T3

```

agtcaacaga agactggtgg ccagcaagtt aaacaaagct ctccatcgct gactgttcaa 120
gagggagggga tattgatcct gaattgtgat tacgagaatg atatgtttga ctattttgcc 180
tggtacaaaa aataccctga caacagcccc acactcctga tatccgtacg ctcaaagtgt 240
gataagagggg aagacggaag attcacagtt ttcttgaaca aaagcggcaa acacttctca 300
ctgcacatca cagcctccca gcctgaagac acagcagtggt acctctgcgc agcaggtgac 360
agtggaggga gcaattacaa actgacattt gggaaaggaa ctctcttaac tgtgactcca 420
aacatccaga acccagaacc tgctgtgtac cagttaaaag atcctcggtc tcaggacagc 480
accctctgcc tgttcaccga ctttgactcc caaatcaatg tgccgaaaac catggaatct 540
ggaacgttca tcaactgacaa aactgtgctg gacatgaaag ctatggattc caagagcaat 600
ggggccattg cctggagcaa ccagacaagc ttcacctgcc aagatatctt caaagagacc 660
aacgccacct accccagttc agacgttccc tgtgatgcca cggtgaccga gaaaagcttt 720
gaaacagata tgaacctaaa ctttcaaaac ctgtcagtta tgggactccg aatcctcctg 780
ctgaaagtag cgggatttaa cctgctcatg acgctgagggc tgtggtccag tcgggccaag 840
cgggtccggat ccggagccac caacttcagc ctgctgaagc aggcgggcca cggtggaggag 900
aaccgccggc ccattgggctc caggctcttt ctggtcttga gcctcctgtg tacaaaacac 960
atggaggctg cagtcaccca aagccctaga aacaagggtga cagtaacagg aggaaacgtg 1020
acattgagct gtcgccagac taatagccac aactacatgt actggtatcg gcaggacact 1080
gggcatgggc tgaggctgat ccattactca tatggtgctg gcaaccttca aataggagat 1140
gtccctgatg ggtacaaggc caccagaaca acgcaagaag acttcttcct cctgctggaa 1200
ttggcttctc cctctcagac atctttgtac ttctgtgcca gcgcgagctg ggggggctat 1260
gctgagcagt tcttcggacc agggacacga ctcaccgtcc tagaggatct gagaaatgtg 1320
actccaccca aggtctcctt gtttgagcca tcaaaagcag agattgcaaa caaacaagaag 1380
gctaccctcg tgtgcttggc caggggcttc ttccctgacc acgtggagct gagctggtgg 1440
gtgaatggca aggagggtcca cagtggggtc agcacggacc ctcaggccta caaggagagc 1500
aattatagct actgcctgag cagccgcctg agggctctctg ctaccttctg gcacaatcct 1560
cgaaaccact tccgctgcca agtgcagttc catgggcttt cagaggagga caagtggcca 1620
gagggctcac ccaaacctgt cacacagaac atcagtgcag aggcctgggg ccgagcagac 1680
tgtggaatca cttcagcatc ctatcatcag ggggttctgt ctgcaaccat cctctatgag 1740
atcctactgg ggaaggccac cctatatgct gtgctggtca gtggcctggt gctgatggcc 1800
atggtcaaga aaaaaaattc ctga 1824

```

<210> 203
 <211> 607
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

10 <400> 203

ES 2 784 261 T3

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

ES 2 784 261 T3

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

ES 2 784 261 T3

465		470		475		480
Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Ala						
	485			490		495
Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val						
	500			505		510
Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val						
	515			520		525
Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro						
	530			535		540
Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp						
	545			550		555
Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr						
	565			570		575
Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu						
	580			585		590
Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys Asn Ser						
	595			600		605

<210> 204

<211> 16

5 <212> PRT

<213> Murino

<400> 204

Cys Ala Val Ser Gly Gly Thr Asn Ser Ala Gly Asn Lys Leu Thr Phe

1 5 10 15

10

<210> 205

<211> 14

<212> PRT

<213> Murino

15

<400> 205

Cys Ala Ser Ala Ser Trp Gly Gly Tyr Ala Glu Gln Phe Phe

1 5 10

<210> 206

20

<211> 14

<212> PRT

<213> Murino

<400> 206

Cys Thr Cys Ser Ala Asp Arg Gly Ala Glu Thr Leu Tyr Phe

1 5 10

25

<210> 207

<211> 15

<212> PRT

30

<213> Murino

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina

<400> 207

5 Cys Ala Ala Asp Ser Ser Asn Thr Xaa Tyr Gln Asn Phe Tyr Phe
1 5 10 15

<210> 208

<211> 133

<212> PRT

10 <213> Murino

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (116)..(116)

15 <223> Donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina

<400> 208

Met Gln Arg Asn Leu Gly Ala Val Leu Gly Ile Leu Trp Val Gln Ile
1 5 10 15

Cys Trp Val Arg Gly Asp Gln Val Glu Gln Ser Pro Ser Ala Leu Ser
20 25 30

Leu His Glu Gly Thr Asp Ser Ala Leu Arg Cys Asn Phe Thr Thr Thr
35 40 45

Met Arg Ser Val Gln Trp Phe Arg Gln Asn Ser Arg Gly Ser Leu Ile
50 55 60

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

Ser Ala Phe Asp Ser Lys Glu Arg Arg Tyr Ser Thr Leu His Ile Arg
85 90 95
Asp Ala Gln Leu Glu Asp Ser Gly Thr Tyr Phe Cys Ala Ala Asp Ser
100 105 110

Ser Asn Thr Xaa Tyr Gln Asn Phe Tyr Phe Gly Lys Gly Thr Ser Leu
115 120 125

20 Thr Val Ile Pro Asn
130

<210> 209

<211> 269

<212> PRT

25 <213> Murino

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (116)..(116)

30 <223> Donde X es alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina

<400> 209

ES 2 784 261 T3

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

REIVINDICACIONES

1. Receptor de células T (TCR) aislado que tiene especificidad antigénica para un epítipo mutado presentado en el contexto de una molécula de HLA-A11, consistiendo el epítipo mutado en VVVGAVGVGK (SEQ ID NO: 33) o VVGAVGVGK (SEQ ID NO: 35), en el que el TCR comprende una CDR1 de cadena α que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 125, una CDR2 de cadena α que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 126, una CDR3 de cadena α que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 127, una CDR1 de cadena β que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 128, una CDR2 de cadena β que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 129 y una CDR3 de cadena β que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 130.
2. TCR aislado según la reivindicación 1, que comprende una región variable de cadena α que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 131 y una región variable de cadena β que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132.
3. TCR aislado según la reivindicación 1 o 2, que comprende además una región constante de cadena α que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 135 y una región constante de cadena β que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136.
4. TCR aislado según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende una cadena α que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 133 y una cadena β que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134.
5. Polipéptido aislado que comprende una porción funcional del TCR según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que la porción funcional comprende las secuencias de aminoácidos SEQ ID Nos.: 125-130,
o en el que la porción funcional comprende la secuencia de aminoácidos de ambas de SEQ ID Nos.: 131 y 132;
o en el que la porción funcional comprende la secuencia de aminoácidos de ambas de SEQ ID Nos.: 133 y 134.
6. Proteína aislada que comprende una primera cadena de polipéptido que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID Nos.: 125-127 y una segunda cadena de polipéptido que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID Nos.: 128-130.
7. Proteína aislada según la reivindicación 6, que comprende una primera cadena de polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 131 y una segunda cadena de polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132.
8. Proteína aislada según la reivindicación 6 o 7, que comprende una primera cadena de polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 133 y una segunda cadena de polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134.
9. Ácido nucleico aislado que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica para el TCR según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, el polipéptido según la reivindicación 5 o la proteína según una cualquiera de las reivindicaciones 6-8.
10. Vector de expresión recombinante que comprende el ácido nucleico según la reivindicación 9.
11. Célula huésped aislada que comprende el vector de expresión recombinante según la reivindicación 10 o una población de células que comprende al menos una célula huésped aislada que comprende el vector de expresión recombinante según la reivindicación 10, opcionalmente en la que la célula es humana.
12. Composición farmacéutica que comprende el TCR según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, el polipéptido según la reivindicación 5, la proteína según una cualquiera de las reivindicaciones 6-8, el ácido nucleico según la reivindicación 9, el vector de expresión recombinante según la reivindicación 10, la célula huésped o la población de células según la reivindicación 11 y un portador farmacéuticamente aceptable.
13. Célula huésped o población de células según la reivindicación 11, para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer en un mamífero, opcionalmente en la que el cáncer es cáncer pancreático,

colorrectal, pulmonar, endometrial, ovárico o prostático.

14. Método *in vitro* para la detección de cáncer en un mamífero, comprendiendo el método poner en contacto una muestra que comprende una o más células provenientes del mamífero con la célula huésped o la población de células según la reivindicación 11, formando así un complejo, y detectar el complejo, en donde la detección del complejo es indicativa de la presencia del cáncer en el mamífero, opcionalmente en el que el cáncer es cáncer pancreático, colorrectal, pulmonar, endometrial, ovárico o prostático.
15. Método *in vitro* según la reivindicación 14, en el que la muestra es una muestra que comprende células completas, lisados de las mismas o una fracción de los lisados celulares completos.