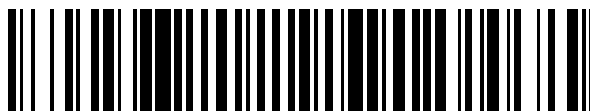


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 802 241**

51 Int. Cl.:

C07K 16/28 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2009** **E 18158965 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2020** **EP 3351560**

54 Título: **Uso médico de anticuerpos humanos de alta afinidad dirigidos contra el receptor humano de IL-4**

30 Prioridad:

29.10.2008 US 260307

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

18.01.2021

73 Titular/es:

REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.
(100.0%)
777 Old Saw Mill River Road
Tarrytown, NY 10591 , US

72 Inventor/es:

PAPADOPOULOS, NICHOLAS J;
FAIRHURST, JEANETTE L;
HUANG, TAMMY T y
MARTIN, JOEL H

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 802 241 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

Uso médico de anticuerpos humanos de alta afinidad dirigidos contra el receptor humano de IL-4

5 Antecedentes

La interleucina-4 (IL-4, conocida también como factor estimulante de células B o BSF-1) se caracterizó originalmente por su capacidad para estimular la proliferación de células B en respuesta a bajas concentraciones de anticuerpos dirigidos contra inmunoglobulinas de superficie. Se ha demostrado que la IL-4 posee un amplio espectro de actividades biológicas, incluyendo estimulación del crecimiento de células T, mastocitos, granulocitos, megacariocitos y eritrocitos. La IL-4 induce la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II en células B en reposo, y potencia la secreción de los isotipos IgE e IgG1 por células B estimuladas.

Las actividades biológicas de la IL-4 están mediadas por receptores de la superficie celular específicos de IL-4. Por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos No. 5.599.905, 5.767.065 y 5.840.869, se describe el receptor alfa humano de IL-4 (hIL-4R) (SEQ ID NO: 274). En las patentes de Estados Unidos No 5.717.072 y 7.186.809 se describen anticuerpos dirigidos contra el hIL-4R.

Para producir anticuerpos útiles como agentes terapéuticos en seres humanos los procedimientos incluyen generar anticuerpos quiméricos y anticuerpos humanizados (véase, por ejemplo, el documento US 6.949.245). Véanse, por ejemplo, los documentos WO 94/02602 y US 6.596.541, que describen procedimientos de generación de ratones transgénicos no humanos capaces de producir anticuerpos humanos.

En las patentes de Estados Unidos No 5.714.146; 5.985.280; y 6.716.587 se describen procedimientos para el uso de anticuerpos dirigidos contra el hIL-4R. El documento WO 2008/054606 desvela anticuerpos específicos para IL-4R humano y usos médicos de los mismos.

Breve resumen de la invención

La invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas. En un primer aspecto la divulgación proporciona anticuerpos humanos, preferentemente anticuerpos humanos recombinantes, que se unen específicamente al receptor humano de interleucina-4 (hIL-4R). Los anticuerpos humanos se caracterizan por unirse al hIL-4R con una alta afinidad y por la capacidad para neutralizar la actividad de la hIL-4. En realizaciones específicas, los anticuerpos humanos pueden bloquear el complejo hIL-13/hIL-13R1 uniéndose al hIL-4R, y por tanto inhiben la señalización por la hIL-13. Los anticuerpos pueden ser de longitud completa (por ejemplo, un anticuerpo IgG1 o IgG4) o pueden comprender solo una parte de unión a antígeno (por ejemplo, un fragmento Fab, F(ab')₂ o scFv), y pueden modificarse para efectuar funcionalidades, por ejemplo, eliminar funciones efectoras residuales (Reddy et al. (2000) J. Immunol. 164:1925-1933).

En una realización general, la divulgación proporciona un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente al hIL-4R (SEQ ID NO: 274) con una K_D de aproximadamente 300 pM o menor, medida por resonancia de plasmón superficial en un ensayo monomérico o dimerico. En una realización más específica, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo presenta una K_D de aproximadamente 200 pM o menor, aproximadamente 150 o menor, aproximadamente 100 pM o menor, o aproximadamente 50 pM. En diversas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno bloquea la actividad de la hIL-4 con una CI₅₀ de aproximadamente 100 pM o menor, medida por bioensayo con luciferasa. En realizaciones más específicas, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno presenta una CI₅₀ de aproximadamente 50 pM o menor, aproximadamente 30 pM o menor, o aproximadamente 25 pM o menor, medida por bioensayo con STAT6 luciferasa. En diversas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno bloquea la actividad de la hIL-13 con una CI₅₀ de aproximadamente 100 pM o menor, aproximadamente 90 pM o menor, aproximadamente 50 pM o menor, o aproximadamente 20 pM o menor, medida por bioensayo con STAT6 luciferasa.

En un segundo aspecto, el anticuerpo de la divulgación comprende una secuencia de la región variable de la cadena pesada (HCVR) seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2, 18, 22, 26, 42, 46, 50, 66, 70, 74, 90, 94, 98, 114, 118, 122, 138, 142, 146, 162, 166, 170, 186, 190, 194, 210, 214, 218, 234, 238, 242, 258 y 262, o en una secuencia sustancialmente similar de las mismas.

En un tercer aspecto, el anticuerpo de la divulgación comprende una secuencia de la región variable de la cadena ligera (LCVR) seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 10, 20, 24, 34, 44, 48, 58, 68, 72, 82, 92, 96, 106, 116, 120, 130, 140, 144, 154, 164, 168, 178, 188, 192, 202, 212, 216, 226, 236, 240, 250, 260 y 264, o en una secuencia sustancialmente similar de las mismas.

En una realización, el anticuerpo, o fragmento de anticuerpo, de la divulgación comprende los pares de secuencias HCVR y LCVR (HCVR/LCVR) seleccionados del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2/10, 18/20, 22/24, 26/34, 42/44, 46/48, 50/58, 66/68, 70/72, 74/82, 90/92, 94/96, 98/106, 114/116, 118/120, 122/130, 138/140, 142/144, 146/154, 162/164, 166/168, 170/178, 186/188, 190/192, 194/202, 210/212, 214/216, 218/226, 234/236, 238/240,

242/250, 258/260 y 262/264. En una realización preferida, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo, comprende los pares de secuencias HCVR/LCVR SEQ ID NO: 162/164, 210/212 o 18/20; los anticuerpos ejemplares que tienen estos pares de pares de secuencias HCVR/LCVR incluyen los anticuerpos denominados H4H098P (SEQ ID NOs: 162/164), H4H083P (SEQ ID NOs: 210/212) y H4H095P (SEQ ID NOs: 18/20)

En un cuarto aspecto, la divulgación proporciona moléculas de ácido nucleico que codifican una HCVR, en el que la molécula de ácido nucleico es una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1, 17, 21, 25, 41, 45, 49, 65, 69, 73, 89, 93, 97, 113, 117, 121, 137, 141, 145, 161, 165, 169, 185, 189, 193, 209, 213, 217, 233, 237, 241, 257 y 261, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos un 95 % de homología con las mismas.

En un quinto aspecto, la divulgación proporciona moléculas de ácido nucleico que codifican una LCVR, en el que la molécula de ácido nucleico es una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 9, 19, 23, 33, 43, 47, 57, 67, 71, 81, 91, 95, 105, 115, 119, 129, 139, 143, 153, 163, 167, 177, 187, 191, 201, 211, 215, 225, 235, 239, 249, 259 y 263, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos un 95 % de homología con las mismas.

En una realización, el anticuerpo de la divulgación comprende una HCVR y una LCVR codificadas por un par de secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1/9, 17/19, 21/22, 25/33, 41 / 43, 45/47, 49/57, 65/67, 69/71, 73/81, 89/91, 93/95, 97/105, 113/115, 117/119, 121/129, 137/139, 141/143, 145/153, 161/163, 165/167, 169/177, 185/187, 189/191, 193/201, 209/211, 213/215, 217/225, 233/235, 237 / 239, 241/249, 257/259 y 261/263. En una realización preferida, el anticuerpo, o fragmento de anticuerpo, comprende secuencias de HCVR/LCVR codificadas por secuencias de ácido nucleico seleccionadas de SEQ ID NO: 161/163, 209/211 y 17/19. En una realización aún más preferida, el anticuerpo, o fragmento de anticuerpo, comprende secuencias de HCVR/LCVR codificadas por las secuencias de ácido nucleico SEQ ID NO: 161/163.

En un sexto aspecto, la divulgación proporciona un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno, que comprende una HCDR3 y una LCDR3, en el que el dominio de HCDR3 se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID NO: 8, 32, 56, 80, 104, 128, 152, 176, 200, 224 y 248; y el dominio de LCDR3 se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID NO: 16, 40, 64, 88, 112, 136, 160, 184, 208, 232 y 256. En una realización preferida, las secuencias HCDR3/LCDR3 son SEQ ID NO: 152/160, 8/16 o 200/208. En una realización aún más preferida, las secuencias HCDR3 y LCDR3 son SEQ ID NO: 152 y 160.

En una realización adicional, el anticuerpo, o fragmento de anticuerpo, comprende además una secuencia HCDR1 seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 4, 28, 52, 76, 100, 124, 148, 172, 196, 220 y 244, o una secuencia sustancialmente similar de las mismas; una secuencia HCDR2 seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 6, 30, 54, 78, 102, 126, 150, 174, 198, 222 y 246, o una secuencia sustancialmente similar de las mismas; una secuencia HCDR3 seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 8, 32, 56, 80, 104, 128, 152, 176, 200, 224 y 248, o una secuencia sustancialmente similar de las mismas; una secuencia LCDR1 seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 12, 36, 60, 84, 108, 132, 156, 180, 204, 228 y 252, o una secuencia sustancialmente similar de las mismas; una secuencia LCDR2 seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 14, 38, 62, 86, 110, 134, 158, 182, 206, 230 y 252, o una secuencia sustancialmente similar de las mismas; y una secuencia LCDR3 seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 16, 40, 64, 88, 112, 136, 160, 184, 208, 232 y 256 o una secuencia sustancialmente similar de las mismas. En una realización preferida, el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno, comprende las secuencias HCDR SEQ ID NO: 148, 150 y 152 y las secuencias LCDR SEQ ID NO: 156, 158 y 160; las secuencias HCDR SEQ ID NO: 4, 6 y 8 y las secuencias LCDR SEQ ID NO: 12, 14 y 16; y las secuencias HCDR SEQ ID NO: 196, 198 y 200 y las secuencias LCDR SEQ ID NO: 204, 206 y 208.

De acuerdo con determinadas realizaciones, la presente divulgación proporciona anticuerpos anti-hIL-4R, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, que tienen las secuencias HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3 seleccionadas del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 148/150/152/156/158/160; 4/6/8/12/14/16 y 196/198/200/204/206/208. Los anticuerpos ejemplares que tienen estas secuencias HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3 incluyen los anticuerpos denominados H4H098P (SEQ ID NOs: 148/150/152/156/158/160), H4H083 (SEQ ID NOs: 196/198/200/204/206/208) y H4H095P (SEQ ID NOs: 4/6/8/12/14/16).

En un séptimo aspecto, la divulgación presenta un anticuerpo humano, o fragmento de anticuerpo, que comprende una HCDR3 y una LCDR3, en la que la HCDR3 está codificada por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 7, 31, 55, 79, 103, 127, 151, 175, 199, 223 y 247, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos un 95 % de homología de las mismas; y la LCDR3 está codificada por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 15, 39, 63, 87, 111, 135, 159, 183, 207, 231 y 255, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos 95 % de homología de las mismas.

En una realización adicional, la divulgación presenta un anticuerpo humano, o fragmento de anticuerpo, que

comprende un dominio HCDR1 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 3, 27, 51, 75, 99, 123, 147, 171, 195, 219 y 243, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos un 95% de homología de las mismas; un dominio HCDR2 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 5, 29, 53, 77, 101, 125, 149, 173, 197, 221 y 245, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos 95% homología de las mismas; un dominio HCDR3 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 7, 31, 55, 79, 103, 127, 151, 175, 199, 223 y 247, o una secuencia sustancialmente similar que tiene al menos 95% homología de las mismas; un dominio LCDR1 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 11, 35, 59, 83, 107, 131, 155, 179, 203, 227 y 251, o una secuencia sustancialmente similar que tiene al menos 95% homología de las mismas; un dominio LCDR2 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 13, 37, 61, 85, 109, 133, 157, 181, 205, 229 y 253, o una secuencia sustancialmente similar que tiene al menos 95% homología de las mismas; y dominio LCDR3 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 15, 39, 63, 87, 111, 135, 159, 183, 207, 231 y 255, o una secuencia sustancialmente similar que tiene al menos 95% homología de las mismas. En una realización preferida, el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno, comprende secuencias HCDR y LCDR codificadas por las secuencias de nucleótidos SEQ ID NO: 147, 149, 151, 155, 157 y 159; 195, 197, 199, 203, 205 y 207; y 3, 5, 7, 11, 13 y 15.

En una realización específica, el anticuerpo anti-hIL-4R o fragmento de unión a antígeno de la divulgación comprende la HCVR que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 162 y la LCVR que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 164, y se caracteriza por una K_D de aproximadamente 100 pM o menor (sustrato monomérico) o 70 pM o menor (sustrato dimérico); una K_D de aproximadamente 160 pM o menor (sustrato monomérico) o 40 pM o menor (sustrato dimérico) a 25 °C y 37 °C, respectivamente; y una CI_{50} de aproximadamente 10 pM o menor (sustrato dimérico 25 pM) o de aproximadamente 100 pM o menor (sustrato monomérico 200 pM), que puede bloquear la actividad tanto de la hIL-4 como de la hIL-13 con una CI_{50} de aproximadamente 30 pM o menor (medida por bioensayo) y reacciona en cruzado con IL-4R de mono.

En una realización específica, el anticuerpo anti-hIL-4R o fragmento de unión a antígeno de la divulgación comprende la HCVR que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 18 y la LCVR que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 20, y se caracteriza por una K_D de aproximadamente 450 pM o menor (sustrato monomérico o dimérico); y una CI_{50} de aproximadamente 40 pM o menor (sustrato dímero 25 pM) o de aproximadamente 100 pM o menor (sustrato monomérico 200 pM), que puede bloquear la actividad tanto de la hIL-4 como de la hIL-13 con una CI_{50} de aproximadamente 100 pM o menor (medida por bioensayo).

En una realización específica, el anticuerpo anti-hIL-4R o fragmento de unión a antígeno de la divulgación comprende la HCVR que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 210 y la LCVR que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 212, y se caracteriza por una K_D de aproximadamente 50 pM o menor (sustrato monomérico) o 30 pM o menor (sustrato dimérico); una K_D de aproximadamente 200 pM o menor (sustrato monomérico) o 40 pM o menor (sustrato dimérico) a 25 °C y 37 °C, respectivamente; y una CI_{50} de aproximadamente 10 pM o menor (sustrato dimérico 25 pM) o de aproximadamente 90 pM o menor (sustrato monomérico 200 pM), que puede bloquear la actividad tanto de la hIL-4 como de la hIL-13 con una CI_{50} de aproximadamente 25 pM o menor (medida por bioensayo) y no reacciona en cruzado con IL-4R de mono.

En un octavo aspecto, la divulgación presenta un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que se une específicamente a hIL-4R, que comprende tres regiones determinantes de la complementariedad de cadena pesada y tres de cadena ligera (HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, LCDR3), en el que la HCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (SEQ ID NO: 265), en la que $X^1 = \text{Gly}$; $X^2 = \text{Phe}$; $X^3 = \text{Thr}$; $X^4 = \text{Phe}$; $X^5 = \text{Asp o Arg}$; $X^6 = \text{Asp o Ser}$; $X^7 = \text{Tyr}$; y $X^8 = \text{Ala o Gly}$; la HCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (SEQ ID NO: 266), en la que $X^1 = \text{Ile o Leu}$, $X^2 = \text{Ser}$, $X^3 = \text{Gly}$, $X^4 = \text{Tyr o Arg}$, $X^5 = \text{Ser, Asp o Thr}$, $X^6 = \text{Gly o Ser}$, $X^7 = \text{Gly, Ser o Val}$, $X^8 = \text{Ser o Asn y } X^8 = \text{Thr, Lys o Ile}$; la HCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12} - X^{13} - X^{14} - X^{15} - X^{16} - X^{17} - X^{18}$ (SEQ ID NO: 267) en la que $X^1 = \text{Ala}$, $X^2 = \text{Lys}$, $X^3 = \text{Asp, Glu o Trp}$, $X^4 = \text{Gly o Arg}$, $X^5 = \text{Leu, Thr o Arg}$, $X^6 = \text{Gly, Arg o Ser}$, $X^7 = \text{Ile o Gly}$, $X^8 = \text{Thr, Phe o Tyr}$, $X^9 = \text{Ile, Asp o Phe}$, $X^{10} = \text{Arg, Tyr o Asp}$, $X^{11} = \text{Pro, Tyr o está ausente}$, $X^{12} = \text{Arg o está ausente}$, $X^{13} = \text{Tyr o está ausente}$, $X^{14} = \text{Tyr o está ausente}$, $X^{15} = \text{Gly o está ausente}$, $X^{16} = \text{Leu o está ausente}$, $X^{17} = \text{Asp o está ausente}$ y $X^{18} = \text{Val o está ausente}$; la LCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11}$ (SEQ ID NO: 268) en la que $X^1 = \text{Gln}$, $X^2 = \text{Asp, Ser o Val}$, $X^3 = \text{Ile o Leu}$, $X^4 = \text{Ser, Leu o Asn}$, $X^5 = \text{Asn, Tyr o Ile}$, $X^6 = \text{Trp, Ser o Tyr}$; $X^7 = \text{Ile o está ausente}$; $X^8 = \text{Gly o está ausente}$; $X^9 = \text{Tyr o está ausente}$; $X^{10} = \text{Asn o está ausente}$ y $X^{11} = \text{Tyr o está ausente}$; la LCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3$ (SEQ ID NO: 269) en la que $X^1 = \text{Leu, Ala o Val}$, $X^2 = \text{Ala o Gly y } X^3 = \text{Ser}$; y la LCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9$ (SEQ ID NO: 270) en la que $X^1 = \text{Gln o Met}$, $X^2 = \text{Gln}$, $X^3 = \text{Ala o Tyr}$, $X^4 = \text{Leu o Asn}$, $X^5 = \text{Gln o Ser}$, $X^6 = \text{Thr, Phe o His}$, $X^7 = \text{Pro}$, $X^8 = \text{Tyr, Ile o Trp}$ y $X^9 = \text{Thr}$.

En una realización más específica, la HCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (SEQ ID NO: 265), en la que $X^1 = \text{Gly}$; $X^2 = \text{Phe}$; $X^3 = \text{Thr}$; $X^4 = \text{Phe}$; $X^5 = \text{Arg}$; $X^6 = \text{Asp}$ o Ser ; $X^7 = \text{Tyr}$ y $X^8 = \text{Ala}$ o Gly ; la HCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (SEQ ID NO: 266), en la que $X^1 = \text{Ile}$, $X^2 = \text{Ser}$, $X^3 = \text{Gly}$ o Tyr , $X^4 = \text{Ser}$ o Thr , $X^5 = \text{Gly}$, $X^6 = \text{Gly}$ o Ser , $X^7 = \text{Asn}$ y $X^8 = \text{Thr}$ o Lys ; la HCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12} - X^{13} - X^{14} - X^{15} - X^{16} - X^{17} - X^{18}$ (SEQ ID NO: 267) en la que $X^1 = \text{Ala}$, $X^2 = \text{Lys}$, $X^3 = \text{Asp}$ o Glu , $X^4 = \text{Gly}$ o Arg , $X^5 = \text{Leu}$ o Arg , $X^6 = \text{Gly}$ o Ser , $X^7 = \text{Ile}$ o Gly , $X^8 = \text{Thr}$ o Phe , $X^9 = \text{Ile}$ o Asp , $X^{10} = \text{Arg}$ o Tyr , $X^{11} = \text{Pro}$ o está ausente, $X^{12} = \text{Arg}$ o está ausente, $X^{13} = \text{Tyr}$ o está ausente, $X^{14} = \text{Tyr}$ o está ausente, $X^{15} = \text{Gly}$ o está ausente, $X^{16} = \text{Leu}$ o está ausente, $X^{17} = \text{Asp}$ o está ausente y $X^{18} = \text{Val}$ o está ausente; la LCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11}$ (SEQ ID NO: 268) en la que $X^1 = \text{Gln}$, $X^2 = \text{Ser}$ o Val , $X^3 = \text{Ile}$ o Leu , $X^4 = \text{Leu}$ o Asn , $X^5 = \text{Asn}$ o Tyr , $X^6 = \text{Ser}$ o Tyr , $X^7 = \text{Ile}$ o está ausente; $X^8 = \text{Gly}$ o está ausente; $X^9 = \text{Tyr}$ o está ausente; $X^{10} = \text{Asn}$ o está ausente y $X^{11} = \text{Tyr}$ o está ausente; la LCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3$ (SEQ ID NO: 269) en la que $X^1 = \text{Leu}$ o Ala , $X^2 = \text{Ala}$ o Gly y $X^3 = \text{Ser}$; y la LCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9$ (SEQ ID NO: 270) en la que $X^1 = \text{Gln}$ o Met , $X^2 = \text{Gln}$, $X^3 = \text{Ala}$ o Tyr , $X^4 = \text{Leu}$ o Asn , $X^5 = \text{Gln}$ o Ser , $X^6 = \text{Thr}$ o His , $X^7 = \text{Pro}$, $X^8 = \text{Tyr}$ o Trp y $X^9 = \text{Thr}$.

En otra realización más específica, la HCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (SEQ ID NO: 265), en la que $X^1 = \text{Gly}$; $X^2 = \text{Phe}$; $X^3 = \text{Thr}$; $X^4 = \text{Phe}$; $X^5 = \text{Asp}$ o Arg ; $X^6 = \text{Asp}$; $X^7 = \text{Tyr}$ y $X^8 = \text{Ala}$; la HCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (SEQ ID NO: 266), en la que $X^1 = \text{Ile}$ o Leu , $X^2 = \text{Ser}$, $X^3 = \text{Gly}$ o Arg , $X^4 = \text{Ser}$ o Thr , $X^5 = \text{Gly}$ o Ser , $X^6 = \text{Gly}$ o Val , $X^7 = \text{Ser}$ o Asn y $X^8 = \text{Thr}$ o Ile ; la HCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12} - X^{13} - X^{14} - X^{15} - X^{16} - X^{17} - X^{18}$ (SEQ ID NO: 267) en la que $X^1 = \text{Ala}$, $X^2 = \text{Lys}$, $X^3 = \text{Asp}$ o Trp , $X^4 = \text{Gly}$ o Arg , $X^5 = \text{Leu}$ o Thr , $X^6 = \text{Arg}$ o Ser , $X^7 = \text{Ile}$ o Gly , $X^8 = \text{Thr}$ o Tyr , $X^9 = \text{Ile}$ o Phe , $X^{10} = \text{Arg}$ o Asp , $X^{11} = \text{Pro}$, $X^{12} = \text{Tyr}$ o está ausente, $X^{13} = \text{Arg}$ o está ausente, $X^{14} = \text{Tyr}$ o está ausente, $X^{15} = \text{Gly}$ o está ausente, $X^{16} = \text{Leu}$ o está ausente, $X^{17} = \text{Asp}$ o está ausente y $X^{18} = \text{Val}$ o está ausente; la LCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11}$ (SEQ ID NO: 268) en la que $X^1 = \text{Gln}$, $X^2 = \text{Asp}$ o Ser , $X^3 = \text{Ile}$ o Leu , $X^4 = \text{Ser}$ o Leu , $X^5 = \text{Tyr}$ o Ile , $X^6 = \text{Trp}$ o Ser , $X^7 = \text{Ile}$ o está ausente; $X^8 = \text{Gly}$ o está ausente; $X^9 = \text{Tyr}$ o está ausente; $X^{10} = \text{Asn}$ o está ausente y $X^{11} = \text{Tyr}$ o está ausente; la LCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3$ (SEQ ID NO: 269) en la que $X^1 = \text{Leu}$ o Val , $X^2 = \text{Ala}$ o Gly y $X^3 = \text{Ser}$; y la LCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9$ (SEQ ID NO: 270) en la que $X^1 = \text{Gln}$ o Met , $X^2 = \text{Gln}$, $X^3 = \text{Ala}$, $X^4 = \text{Leu}$ o Asn , $X^5 = \text{Gln}$ o Ser , $X^6 = \text{Thr}$ o Phe , $X^7 = \text{Pro}$, $X^8 = \text{Tyr}$ o Ile y $X^9 = \text{Thr}$.

En un noveno aspecto, la divulgación proporciona un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno, que comprende secuencias de HCDR1 / HCDR2 / HCDR3 / LCDR1 / LCDR2 / LCDR3 de un par de HCVR y LCVR, en el que las secuencias de HCVR / LCVR se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 162/164, 210/212 y 18/20. En una realización más específica, las secuencias de CDR de cadena pesada y ligera son las contenidas en la HCVR SEQ ID NO: 162 y en la LCVR SEQ ID NO: 164. En otra realización más específica, las secuencias de CDR de cadena pesada y ligera son las contenidas en la HCVR SEQ ID NO: 18 y en la LCVR SEQ ID NO: 20. En otra realización adicional específica, las secuencias de CDR de cadena pesada y ligera son las contenidas en la HCVR SEQ ID NO: 210 y en la LCVR SEQ ID NO: 212.

La divulgación incluye anticuerpos anti-hIL-4R que tienen un modelo de glucosilación modificado. En algunas aplicaciones, para eliminar sitios de glucosilación no deseables puede ser útil la modificación, o un anticuerpo que carezca de un resto de fucosa presente en la cadena del oligosacárido, por ejemplo, para aumentar la función de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) (véase, Shield et al. (2002) JBC 277:26733). En otras aplicaciones, para modificar la citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) puede realizarse la modificación de una galactosilación.

En un décimo aspecto, la divulgación proporciona vectores de expresión recombinante portadores de moléculas de ácido nucleico de la divulgación, y células hospedadoras en las que se han incluido dichos vectores, como procedimientos para preparar los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de la divulgación, obtenidos cultivando las células hospedadoras de la divulgación. La célula hospedadora puede ser una célula procariota o eucariota, preferentemente la célula hospedadora es una célula de *E. coli* o una célula de mamífero, tal como una célula CHO.

En un undécimo aspecto, la divulgación presenta una composición que comprende un anticuerpo humano recombinante que se une específicamente al hIL-4R y un vehículo aceptable.

En un duodécimo aspecto, la divulgación presenta procedimientos para inhibir la actividad de la hIL-4 usando un anticuerpo, o una parte de unión a antígeno del mismo, de la divulgación. En realizaciones específicas, los anticuerpos de la divulgación también bloquean el complejo hIL-13/hIL-13R1 uniéndose a hIL-4R. En una realización, el procedimiento comprende poner en contacto el hIL-4R con el anticuerpo de la divulgación, o parte de antígeno del mismo, de tal manera que la actividad de la hIL-4 o hIL-4/hIL-13 se inhibe. En otra realización, el procedimiento comprende administrar, a un ser humano que padece un trastorno que se mejora inhibiendo la

actividad de la hIL-4 o hIL-4/hIL-13, un anticuerpo de la divulgación, o parte de unión a antígeno del mismo. El trastorno tratado es cualquier enfermedad o afección que se alivie, se mejore, se inhiba o se impida por eliminación, inhibición o reducción de la actividad de la hIL-4 o hIL-4/hIL-13.

- 5 Los trastornos relacionados con la IL-4 que tratan los anticuerpos, o fragmentos de anticuerpo de la divulgación, incluyen, por ejemplo, artritis (incluyendo artritis séptica), dermatitis herpetiformis, urticaria idiopática crónica, esclerodermia, cicatrización hipertrófica, enfermedad de Whipple, hiperplasia prostática benigna, trastornos pulmonares, tales como asma leve, moderada o grave, trastornos inflamatorios tales como enfermedad intestinal inflamatoria, reacciones alérgicas, enfermedad de Kawasaki, enfermedad de células falciformes, síndrome de Churg-Strauss, enfermedad de Grave, pre-eclampsia, síndrome de Sjogren, síndrome linfoproliferativo autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, esófago de Barrett, uveítis autoinmune, tuberculosis y nefrosis.

Otros objetos y ventajas se pondrán de manifiesto a partir de una revisión de la siguiente descripción detallada.

15 Descripción detallada

Antes de describir los procedimientos de la presente invención, debe entenderse que la misma no está limitada a procedimientos particulares, y que las condiciones experimentales descritas, tales como los procedimientos y las condiciones, pueden variar. También debe entenderse que la terminología utilizada en el presente documento tiene la únicamente la finalidad de describir realizaciones particulares y no pretende ser limitante, dado que el alcance de la presente invención solo estará limitado por las reivindicaciones adjuntas.

A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado al normalmente entendido por un experto habitual en la técnica a la cual pertenece la presente invención. Aunque en la realización práctica o ensayo de la presente invención pueden usarse muchos procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, los procedimientos y materiales preferidos se describen a continuación.

Definiciones

La expresión "IL4R humano" (hIL-4R), como se usa en el presente documento, pretende referirse al IL-4R α (SEQ ID NO: 274), un receptor humano de citocina que se une específicamente a interleucina-4 (IL-4). La expresión "interleucina-13 humana" (hIL-13) se refiere a una citocina que se une específicamente al receptor de la IL-13, y "complejo hIL-13/hIL-13R1" se refiere al complejo formado por la unión de la hIL-13 al complejo hIL-13R1, cuyo complejo une el receptor de hIL-4 para iniciar la actividad biológica.

La expresión "anticuerpo", como se usa en el presente documento, pretende referirse a moléculas de inmunoglobulina que comprenden cuatro cadenas polipeptídicas, dos cadenas pesadas (H, *heavy*) y dos cadenas ligeras (L, *light*) interconectadas por enlaces disulfuro. Cada cadena pesada comprende una región variable de cadena pesada (HCVR o VH) y una región constante de cadena pesada. La región constante de cadena pesada comprende tres dominios, CH1, CH2 y CH3. Cada cadena ligera comprende una región variable de cadena ligera (LCVR o VL) y una región constante de cadena ligera. La región constante de la cadena ligera comprende un dominio (CL1). Adicionalmente, las regiones VH y VL pueden subdividirse en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de la complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones marco conservadas (FR, *framework regions*). Cada VH y VL se compone de tres CDR y cuatro FR, dispuestas desde el extremo amino al extremo carboxilo en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

La expresión "parte de unión a antígeno" de un anticuerpo (o simplemente "parte de anticuerpo" o "fragmento de anticuerpo"), como se usa en el presente documento, se refiere a uno o más fragmentos de un anticuerpo que conservan la capacidad de unirse específicamente a un antígeno (por ejemplo, hIL-4R). Se ha demostrado que la función de unión a antígeno de un anticuerpo puede realizarla fragmentos de un anticuerpo de longitud completa. Como ejemplos de fragmentos de unión incluidos dentro de la expresión "parte de unión a antígeno" de un anticuerpo se incluyen (i) un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste en los dominios VL, VH, CL1 y CH1; (ii) un fragmento F(ab')₂, un fragmento bivalente que comprende dos 'fragmentos F(ab)' unidos por un puente disulfuro en la región bisagra; (iii) un fragmento Fd que consiste en los dominios VH y CH1; (iv) un fragmento Fv que consiste en los dominios VL y VH de un solo brazo de un anticuerpo; (v) un fragmento dAb (Ward et al. (1989) Nature 241:544-546), que consiste en un dominio VH; y (vi) una CDR. Adicionalmente, aunque los dos dominios VL y VH, del fragmento Fv, están codificados por genes distintos, estos pueden unirse, usando procedimientos recombinantes, mediante un engarce sintético que los permite constituirse como una sola cadena contigua en la que el par de regiones VL y VH forman moléculas monovalentes (lo que se conoce como Fv monocatenario (scFv, *single chain Fv*); véase, por ejemplo, Bird et al. (1988) Science 242:423-426; y Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 85:5879-5883. Dichos anticuerpos monocatenarios también pretenden incluirse dentro de la expresión "parte de unión a antígeno" de un anticuerpo. También se incluyen otras formas de anticuerpos monocatenarios, tales como diacuerpos (véase, por ejemplo, Holliger et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 90:6444-6448).

Como se usa en el presente documento, un anticuerpo “neutralizante” o “bloqueante” pretende referirse a un anticuerpo cuya unión al hIL-4R da como resultado la inhibición de la actividad biológica de hIL-4 y/o hIL-13. Esta inhibición de la actividad biológica de hIL-4 y/o hIL-13 puede evaluarse midiendo uno o más indicadores de la actividad biológica de hIL-4 y/o hIL-13 conocidos en la técnica, tales como activación celular inducida por hIL-4 y/o IL-13 y unión de la hIL-4 al hIL-4R (véanse los ejemplos más adelante).

Una “CDR”, o región determinante de la complementariedad, es una región de hipervariabilidad intercalada dentro de regiones que están más conservadas, denominadas “regiones marco conservadas” (FR). En diferentes realizaciones del anticuerpo anti-hIL-4R o fragmento de la divulgación, las FR pueden ser idénticas a las secuencias de la línea germinal humana o pueden modificarse natural o artificialmente.

La expresión “resonancia de plasmón superficial”, como se usa en el presente documento, se refiere a un fenómeno óptico que permite analizar interacciones en tiempo real detectando alteraciones en las concentraciones de las proteínas con una matriz biodetectora, por ejemplo, usando el sistema BIACORE™ (Farmacia Biosensor AB).

El término “epítipo” se refiere a un determinante antigénico que interacciona con un sitio de unión a antígeno específico en la región variable de una molécula de anticuerpo conocido como paratopo. Un solo antígeno puede tener más de un epítipo. Los epítopos pueden ser conformacionales o lineales. Un epítipo conformacional se produce yuxtaponiendo espacialmente aminoácidos de diferentes segmentos de la cadena polipeptídica lineal. Un epítipo lineal es uno producido por residuos de aminoácidos adyacentes en una cadena polipeptídica. En algunas circunstancias, un epítipo puede incluir fracciones de sacáridos, grupos fosforilo, o grupos sulfonilo en el antígeno.

La expresión “identidad sustancial” o “sustancialmente idéntico”, cuando se hace referencia a un ácido nucleico o a un fragmento del mismo, indica que, cuando se alinea óptimamente con inserciones o deleciones de nucleótidos apropiadas con otro ácido nucleico (o su cadena complementaria), existe una identidad de secuencia de nucleótidos de al menos aproximadamente un 95%, y más preferentemente al menos una identidad de secuencia de aproximadamente un 96%, 97%, 98% o 99% de las bases de nucleótidos, medida por cualquier algoritmo de identidad de secuencias bien conocido, tal como FASTA, BLAST o Gap, como se analiza más adelante.

Aplicada a polipéptidos, la expresión “similitud sustancial” o “sustancialmente similar” significa que, cuando dos secuencias peptídicas se alinean óptimamente, tal como mediante los programas GAP o BESTFIT usando pesos de hueco por defecto, comparten al menos una identidad de secuencia del 95%, incluso más preferentemente al menos una identidad de secuencia de al menos un 98% o 99%. Preferentemente, posiciones de residuos no idénticas difieren por sustituciones conservativas de aminoácidos. Una “sustitución conservativa de aminoácidos” es una en la que un residuo de aminoácido se sustituye por otro residuo de aminoácido que tiene una cadena lateral (grupo R) con propiedades químicas similares (por ejemplo, carga o hidrofobicidad). En general, una sustitución conservativa de aminoácidos no cambiará sustancialmente las propiedades funcionales de una proteína. En los casos en los que dos o más secuencias de aminoácidos difieran entre sí por sustituciones conservativas, el porcentaje de identidad de secuencia, o grado de similitud, puede ajustarse al alza para corregir la naturaleza de la sustitución conservativa. Los expertos en la técnica conocen bien medios para realizar este ajuste. Véase, por ejemplo, Pearson (1994) *Methods Mol. Biol.* 24: 307-331. Como ejemplos de grupos de aminoácidos que tienen cadenas laterales con propiedades químicas similares se incluyen (1) cadenas laterales alifáticas: glicina, alanina, valina, leucina e isoleucina; (2) cadenas laterales hidroxilo alifáticas: serina y treonina, (3) cadenas laterales que contienen amida: asparagina y glutamina; (4) cadenas laterales aromáticas: fenilalanina, tirosina y triptófano; (5) cadenas laterales básicas: lisina, arginina e histidina; (6) cadenas laterales ácidas: aspartato y glutamato y (7) cadenas laterales que contienen azufre son cisteína y metionina. Los grupos de aminoácidos de sustitución conservativa preferidos son: valina-leucina-isoleucina, fenilalanina-tirosina, lisina-arginina, alanina-valina, glutamato-aspartato, y asparagina-glutamina. Como alternativa, un reemplazo conservativo es cualquier cambio que tenga un valor positivo en la matriz PAM250 de probabilidades logarítmicas desvelada en Gonnet et al. (1992) *Science* 256: 1443-1445. Un reemplazo “moderadamente conservativo” es cualquier cambio que tenga un valor no negativo en la matriz PAM250 de probabilidades logarítmicas.

Para polipéptidos, similitud de secuencia, denominada también identidad de secuencia, se mide típicamente utilizando programas informáticos de análisis de secuencia. Los programas informáticos análisis de proteínas emparejan secuencias similares usando mediciones de similitud asignadas a diversas sustituciones, deleciones y otras modificaciones, incluyendo sustituciones conservativas de aminoácidos. Por ejemplo, el programa informático GCG contiene programas tales como Gap y Bestfit que pueden usarse con parámetros por defecto para determinar la homología de secuencia o identidad de secuencia entre polipéptidos estrechamente relacionados, tales como polipéptidos homólogos de diferentes especies de organismos o entre una proteína de tipo silvestre y una muteína de la misma. Véase, por ejemplo, la Versión 6,1 de GCG. Las secuencias polipeptídicas también pueden compararse usando FASTA que utiliza parámetros por defecto o recomendados, un programa en GCG Versión 6,1. FASTA (por ejemplo, FASTA2 y FASTA3) proporciona alineaciones y porcentajes de identidad de secuencia de las regiones del mejor solapamiento entre la secuencia problema y la secuencia buscada (Pearson (2000), citado anteriormente). Otro algoritmo preferido cuando se compara una secuencia de la divulgación con una base de datos que contiene un gran número de secuencias de diferentes organismos en el programa informático BLAST, especialmente BLASTP o TBLASTN, que utiliza parámetros por defecto. Véase, por ejemplo, Altschul et al. (1990) *J.*

Mol. Biol.. 215:403-410 y Altshul et al. (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-402.

Preparación de anticuerpos humanos

- 5 Como procedimientos para generar anticuerpos humanos se incluyen, por ejemplo, los descritos en los documentos US 6.596.541, Green et al. (1994) Nature Genetics 7:13-21), US 5.545.807, US 6.787.637.

Los roedores pueden inmunizarse mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica (véase, por ejemplo, Harlow y Lane (1988) Antibodies: A Laboratory Manual 1988 Cold Spring Harbor Laboratory; Malik y Lillehoj (1994) Antibody Techniques, Academic Press, CA). Preferentemente, los anticuerpos de la divulgación se preparan utilizando la tecnología VELOCIMMUNE™ (documento US 6.596.541). Un ratón transgénico en el que las regiones variables de cadena pesada y ligera de inmunoglobulina endógena se han reemplazado por las regiones variables humanas correspondientes se expone al antígeno de interés, y se recuperan células linfáticas (tales como células B) de los ratones que expresan los anticuerpos. Las células linfáticas pueden fusionarse con una línea celular de mieloma para preparar líneas celulares inmortales de hibridoma y dichas líneas celulares de hibridoma se exploran y se seleccionan para identificar líneas celulares de hibridoma que produzcan anticuerpos específicos dirigidos contra el antígeno de interés. El ADN que codifica las regiones variables de la cadena pesada y de la cadena ligera puede aislarse y unirse a regiones constantes isotópicas deseables de la cadena pesada y cadena ligera. Dicha proteína de anticuerpo puede producirse en una célula, tal como una célula CHO. Como alternativa, el ADN que codifica los anticuerpos quiméricos específicos de antígeno o las regiones variables de las cadenas ligera y pesada puede aislarse directamente de linfocitos específicos de antígeno.

El ADN que codifica las regiones variables de las cadenas pesada y ligera del anticuerpo se aísla y se une operativamente al ADN que codifica las regiones constantes de la cadena pesada y ligera humana. Después, el ADN se expresa en una célula que pueda expresar el anticuerpo totalmente humano. En una realización específica, la célula es una célula CHO.

Los anticuerpos pueden ser terapéuticamente útiles bloqueando una interacción ligando-receptor o inhibiendo la interacción receptor-componente, en lugar de destruyendo células a través de la fijación del complemento (citotoxicidad dependiente del complemento) (CDC) y la participación de citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC). La región constante de un anticuerpo es importante en cuanto a la capacidad del anticuerpo para fijar el complemento y mediar la citotoxicidad dependiente de células. Por tanto, el isotipo de un anticuerpo puede seleccionarse en base a si es deseable para que el anticuerpo medie la citotoxicidad.

Las inmunoglobulinas humanas pueden existir en dos formas que están asociadas con la heterogeneidad de la región bisagra. En una forma, una molécula de inmunoglobulina comprende una construcción estable de cuatro cadenas de aproximadamente 150-160 kDa en la que los dímeros se sujetan entre sí mediante un enlace disulfuro de cadena pesada intercatenario. En una segunda forma, los dímeros no están unidos mediante enlaces disulfuro intercatenarios y se forma una molécula de aproximadamente 75-80 kDa compuesta por una cadena ligera y pesada covalentemente acopladas (medio anticuerpo). Estas formas son extremadamente difíciles de separar, incluso después de purificación por afinidad. La frecuencia de aparición de la segunda forma en diversos isotipos de IgG intactos se debe, pero sin limitación, a diferencias estructurales asociadas con el isotipo de la región bisagra del anticuerpo. De hecho, una sola sustitución de aminoácidos en la región bisagra de la IgG4 humana puede reducir significativamente la aparición de la segunda forma (Angal et al. (1993) Molecular Immunology 30:105) a niveles típicamente observados usando una bisagra de la IgG1 humana. La presente divulgación incluye anticuerpos que tienen una o más mutaciones en la región bisagra, CH2 o CH3, que pueden ser deseables, por ejemplo, en la producción, para mejorar el rendimiento de la forma del anticuerpo deseado.

Inicialmente, se aíslan anticuerpos quiméricos de alta afinidad que tienen una región variable humana y una región constante de ratón. Como se describe más adelante, los anticuerpos se caracterizan y se seleccionan por sus características deseables, incluyendo la afinidad de unión al hIL-4R, capacidad para bloquear la unión de la hIL-4 al hIL-4R y/o selectividad por la proteína humana. Las regiones constantes de ratón se reemplazan por regiones constantes humanas deseadas para generar los anticuerpos completamente humanos descritos en la divulgación, por ejemplo, IgG4 o IgG1 de tipo silvestre o modificada (por ejemplo, SEQ ID NO: 271, 272, 273). Aunque la región constante seleccionada puede variar de acuerdo con el uso específico, las características de unión al antígeno de alta afinidad y especificidad hacia la diana residen en la región variable.

Mapeo epitópico y tecnologías relacionadas

Para explorar anticuerpos que se unen a un epítipo particular, puede realizarse un ensayo de bloqueo cruzado rutinario tal y como se describe en Harlow y Lane, citado anteriormente. Otros procedimientos incluyen análisis de mutantes mediante alanina, transferencias con péptidos (Reineke (2004) Methods Mol Biol. 248:443-63), o escisión peptídica. Además, pueden emplearse procedimientos tales como escisión epitópica, extracción epitópica y modificación química de antígenos (Tomer (2000) Protein Science: 9:487-496).

El Perfilado Asistido con Modificación (MAP), también conocido como Perfilado de Anticuerpos basado en Estructuras de Antígenos (ASAP) es un procedimiento que categoriza grandes cantidades de anticuerpos monoclonales (mAb) dirigidos contra el mismo antígeno de acuerdo con las similitudes del perfil de unión de cada anticuerpo con superficies de antígeno químicamente o enzimáticamente modificadas (publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos No. 2004/0101920). Cada categoría puede reflejar un solo epítipo claramente diferente de, o solapando parcialmente con, un epítipo representado por otra categoría. Esta tecnología permite una filtración rápida de anticuerpos genéticamente idénticos, de tal manera que la caracterización puede centrarse en anticuerpos genéticamente distintos. Cuando se aplica a la exploración de hibridomas, el MAP puede facilitar la identificación de clones de hibridoma extraños con características deseadas. El MAP puede usarse para separar los anticuerpos hIL-4R de la divulgación en grupos de anticuerpos que se unen a diferentes epítopos.

Las enzimas, tales como, por ejemplo, enzimas proteolíticas y agentes químicos, son agentes útiles para alterar la estructura del antígeno inmovilizado. La proteína antigénica puede inmovilizarse en superficies de microplacas biodetectoras o en perlas de poliestireno. Las últimas pueden procesarse, por ejemplo, con un ensayo, tal como un ensayo de detección múltiple LUMINEX™ (Luminex Corp., TX). Debido a la capacidad de LUMINEX™ para manejar análisis múltiples hasta con 100 tipos de perlas diferentes, LUMINEX™ proporciona superficies antigénicas casi ilimitadas con diversas modificaciones, dando como resultado una resolución mejorada en el perfilado epitópico de los anticuerpos sobre un ensayo biodetector.

Biespecíficos

Los anticuerpos de la presente divulgación pueden ser monoespecíficos, biespecíficos, o multiespecíficos. Los anticuerpos multiespecíficos pueden ser específicos para diferentes epítopos de un polipéptido diana o pueden contener dominios de unión a antígeno específico para más de un polipéptido diana. Véase, por ejemplo, Tutt et al. (1991) J. Immunol. 147:60-69. Los anticuerpos anti-IL-4R humano pueden unirse a, o co-expresarse con, otra molécula funcional, por ejemplo, otro péptido o proteína. Por ejemplo, un anticuerpo o fragmento del mismo puede unirse funcionalmente (por ejemplo, por acoplamiento químico, fusión genética, asociación no covalente o de otra manera) a una o más entidades moleculares distintas, tales como otro anticuerpo o fragmento de anticuerpo, para producir un anticuerpo biespecífico o un anticuerpo multiespecífico con una segunda especificidad de unión.

Administración y formulaciones terapéuticas

La divulgación proporciona composiciones terapéuticas que comprenden los anticuerpos anti-IL-4R o fragmentos de unión a antígeno de los mismos de la presente divulgación. La administración de las composiciones terapéuticas de acuerdo con la divulgación se administrará con vehículos, excipientes, y otros agentes adecuados que se incorporan en las formulaciones para proporcionar una mejor transferencia, administración, tolerancia y similares. En el formulario conocido por todos los químicos farmacéuticos puede encontrarse una multitud de formulaciones apropiadas: Remington Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. Estas formulaciones incluyen, por ejemplo, polvos, pastas, pomadas, gelatinas, ceras, aceites, lípidos, vesículas que contienen lípidos (catiónicos o no catiónicos) (tales como, LIPOFECTINA), conjugados de ADN, pastas de absorción anhidra, emulsiones de aceite en agua y de agua en aceite, emulsiones carbowax (polietilenglicoles de diversos pesos moleculares), geles semisólidos, y mezclas semisólidas que contienen carbowax. Véase también Powell et al "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311.

La dosis puede variar dependiendo de la edad y de la talla del sujeto al cual se le va a administrar, de la enfermedad diana, afecciones, vía de administración y similares. Cuando el anticuerpo de la presente divulgación se usa para el tratamiento de diversas afecciones y enfermedades asociadas con el IL-4R, en un paciente adulto, es ventajoso administrar por vía intravenosa el anticuerpo de la presente divulgación normalmente a una sola dosis de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 7, de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 5, o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 3 mg/kg de peso corporal. Dependiendo de la gravedad de la afección, pueden ajustarse la frecuencia y la duración del tratamiento.

Se conocen diversos sistemas de administración y pueden usarse para administrar la composición farmacéutica de la divulgación, por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, células recombinantes que pueden expresar los virus mutantes, endocitosis mediada por receptores (véase, por ejemplo, Wu et al. (1987) J. Biol. Chem. 262:4429-4432). Los procedimientos de introducción incluyen, pero sin limitación, las vías intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural y oral. La composición puede administrarse mediante cualquier vía conveniente, por ejemplo por infusión o inyección en embolada, por absorción a través de los revestimientos epiteliales o mucocutáneos (por ejemplo, mucosa oral, mucosa rectal e intestinal, etc.) y puede administrarse junto con otros agentes biológicamente activos. La administración puede ser sistémica o local.

Las composiciones farmacéuticas también pueden administrarse en una vesícula, en particular un liposoma (véase Langer (1990) Science 249:1527-1533; Treat et al. (1989) in Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez Berestein y Fidler (eds.), Liss, Nueva York, páginas 353-365; Lopez-Berestein, citado anteriormente, páginas, 317-327; véase anteriormente en líneas generales.

En determinadas situaciones, la composición farmacéutica puede administrarse en un sistema de liberación controlado. En una realización, puede usarse una bomba (véase Langer, citado anteriormente; Sefton (1987) CRC Crit. Ref. Biomed. Ing. 14:201). En otra realización, pueden usarse materiales poliméricos (véase Medical Applications of Controlled Release, Langer y Wise (eds.), Pres CRC., Boca Ratón, Florida (1974). En otra realización más, puede colocarse un sistema de liberación controlado cerca de la diana de la composición, necesitando de esta manera solo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, citado anteriormente, vol. 2, páginas 115-138, 1984). Otros sistemas de liberación controlada se analizan en la revisión de Langer (1990) Science 249:1527-1533.

Las preparaciones inyectables pueden incluir formas de dosificación para inyecciones intravenosas, subcutáneas, intracutáneas e intramusculares, infusiones por goteo, etc. Estas preparaciones inyectables pueden prepararse mediante procedimientos públicamente conocidos. Por ejemplo, las preparaciones inyectables pueden prepararse, por ejemplo, disolviendo, suspendiendo o emulsionando el anticuerpo o su sal, descrito anteriormente, en un medio acuoso estéril o en un medio oleaginoso convencionalmente usado para inyecciones. Como un medio acuoso para inyección, se encuentra, por ejemplo, la solución salina fisiológica, una solución isotónica que contiene glucosa y otros agentes auxiliares, etc., que puede usarse en combinación con un agente solubilizante apropiado tal como un alcohol (por ejemplo, etanol), un polialcohol (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol), un tensioactivo no iónico [por ejemplo, polisorbato 80, HCO-50 (aducto de polioxietileno (50 mol) de aceite de ricino hidrogenado)], etc. Como medio oleaginoso, se emplea, por ejemplo, aceite de sésamo, aceite de semilla de soja, etc., que puede usarse en combinación con un agente solubilizante tal como benzoato de bencilo, alcohol bencílico, etc. La inyección preparada de esta manera se carga preferentemente en una ampolla apropiada.

Ventajosamente, las composiciones farmacéuticas para uso oral o parenteral descritas anteriormente se preparan en formas de dosificación en una dosis unitaria adecuada para ajustar una dosis de los ingredientes activos. Dichas formas de dosificación en una dosis unitaria incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, cápsulas, inyecciones (ampollas), supositorios, etc. La cantidad del anticuerpo anteriormente mencionado, contenida en una dosis unitaria, es generalmente de aproximadamente 5 a 500 mg por forma de dosificación; especialmente en forma de inyección, se prefiere que la cantidad contenida del anticuerpo anteriormente mencionado sea de aproximadamente 5 a 100 mg y de aproximadamente 10 a 250 mg para las otras formas de dosificación.

Terapias sencillas y de combinación. Los anticuerpos y fragmentos de anticuerpo de la divulgación son útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos que se alivian, inhiben o mejoran reduciendo la actividad de la IL-4. Estos trastornos incluyen los caracterizados por una expresión anómala o excesiva de IL-4, o por una respuesta anómala del hospedador a la producción de IL-4. Los trastornos relacionados con la IL-4 que tratan los anticuerpos o fragmentos de anticuerpo de la invención incluyen, por ejemplo, artritis (incluyendo artritis séptica), dermatitis herpetiformis, urticaria crónica idiopática, esclerodermia, cicatrización hipertrófica, enfermedad de Whipple, hiperplasia prostática benigna, trastornos pulmonares tales como asma (leve, moderado o grave), trastornos inflamatorios tales como enfermedad intestinal inflamatoria, reacciones alérgicas, enfermedad de Kawasaki, enfermedad de las células falciformes, síndrome de Churg-Strauss, enfermedad de Grave, pre-eclampsia, síndrome de Sjogren, síndrome linfoproliferativo autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, esófago de Barrett, uveítis autoinmune, tuberculosis, dermatitis atópica, colitis ulcerosa, fibrosis, y nefrosis (véase el documento US 7.186.809).

La divulgación incluye terapias de combinación en las que el anticuerpo anti-IL-4R o fragmentos del mismo se administran en combinación con un segundo agente terapéutico. La coadministración y la terapia de combinación no se limitan a la administración simultánea, sino que incluyen regímenes de tratamiento en los que un anticuerpo anti-IL-4R o fragmentos de anticuerpo se administran al menos una vez durante un tramo del tratamiento que implica administrar al paciente al menos un agente terapéutico distinto. Un segundo agente terapéutico puede ser otro antagonista de IL-4, tal como otro anticuerpo/fragmento de anticuerpo, o un receptor de citocina soluble, un antagonista de IgE, una medicación contra el asma (corticosteroides, agentes no esteroideos, beta agonistas, antagonistas de leucotrieno, xantinas, fluticasona, salmeterol, albuterol) que puede administrarse por inhalación u otros medios apropiados. En una realización específica, el anticuerpo anti-IL-4R o fragmento del mismo de la divulgación puede administrarse con un antagonista de IL-1, tal como rilonacept, o un antagonista de IL-13. El segundo agente puede incluir uno o más antagonistas de receptores de leucotrieno para tratar trastornos tales como enfermedades inflamatorias alérgicas, por ejemplo, asma y alergias. Como ejemplos de antagonistas de receptores de leucotrieno se incluyen, pero sin limitación, montelukast, pranlukast y zafirlukast. El segundo agente puede incluir un inhibidor de citocina, tal como uno o más de un TNF (etanercept, ENBREL™), un antagonista de IL-9, IL-5 o IL-17.

La presente divulgación también incluye el uso de cualquier anticuerpo anti-IL-4R o fragmento de unión a antígeno descrito en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno, en el que la enfermedad o trastorno se alivia, se mejora o se inhibe retirando, inhibiendo, reduciendo la actividad de la interleucina-4 humana (hIL-4). Como ejemplos de dichas enfermedades o trastornos se incluyen, por ejemplo, artritis, dermatitis herpetiformis, urticaria idiopática crónica, esclerodermia, cicatrización hipertrófica, enfermedad de Whipple, hiperplasia prostática benigna, trastornos pulmonares, tales como asma, trastornos inflamatorios, reacciones alérgicas, enfermedad de Kawasaki, enfermedad de células falciformes, síndrome de Churg-Strauss, enfermedad de Grave, pre-eclampsia, síndrome de Sjogren, síndrome linfoproliferativo autoinmune,

anemia hemolítica autoinmune, esófago de Barrett, uveítis autoinmune, tuberculosis, nefrosis, dermatitis atópica y asma.

Ejemplos

Se plantean los siguientes ejemplos para ofrecer a los expertos en la técnica una presentación y una descripción completa de cómo realizar y usar los procedimientos y las composiciones de la invención, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran como su invención. Se han realizado esfuerzos para garantizar precisión con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.) pero deben tenerse en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique de otra manera, las partes son partes en peso, el peso molecular es el peso molecular medio, la temperatura es en grados centígrados y la presión es, o es casi, la atmosférica.

Ejemplo 1. Generación de anticuerpos humanos contra el receptor humano de la IL-4.

Se inmunizaron ratones VELOCIMMUNE™ (Regeneron Pharmaceuticals, Inc; US 6.596.541) con el receptor humano de la IL-4 (hIL-4R, SEQ ID NO: 274) o con una combinación de hIL-4R y proteína o ADN de IL-4R de mono (*Macaca fascicularis*) (mfIL-4R, SEQ ID NO: 275). Para obtener una respuesta inmunitaria óptima, a los animales se les administró posteriormente un refuerzo cada 3-4 semanas y se extrajo sangre 10 días después de cada refuerzo para evaluar la progresión de la respuesta anti-antígeno.

Cuando los ratones alcanzaron una respuesta inmunitaria máxima, se recogieron células B que expresaban el anticuerpo y se fusionan con células de mieloma de ratón para formar hibridomas. Como alternativa, se aislaron anticuerpos específicos de antígeno directamente de las células B sin fusionar con células de mieloma, como se describe en la publicación de patente de Estados Unidos 2007/0280945A1. A partir de los recombinantes apropiados aislados, se establecieron líneas de células CHO que expresaban el anticuerpo recombinante estable. Se seleccionaron anticuerpos monoclonales funcionalmente deseables mediante exploración de los medios acondicionados de los hibridomas o células transfectadas con respecto a la especificidad, afinidad de unión a antígeno y fuerza en el bloqueo de la unión de hIL-4 al hIL-4R (descrito más adelante).

Mediante los procedimientos anteriores, se obtuvieron diversos anticuerpos anti-hIL-4R que incluían los anticuerpos ejemplares denominados H4H083P, H4H094P y H4H095P, H4H098P y H4H099P. En los siguientes ejemplos, estos anticuerpos anti-hIL-4R ejemplares y sus propiedades biológicas, se describen con mayor detalle.

Ejemplo 2. Determinación de la afinidad de unión al antígeno.

La afinidad de unión (K_D) de los anticuerpos seleccionados con respecto al hIL-4R a 25°C o 37°C se determinó usando un ensayo de resonancia de plasmón superficial biodetector en tiempo real (BIAcore™ 2000). En resumen, el anticuerpo se capturó sobre una superficie de anticuerpo policlonal anti-hFc de cabra creada mediante acoplamiento directo con una microplaca BIAcore™ para formar una superficie de anticuerpo capturado. Se inyectaron diversas concentraciones (que variaban de 50 nM a 12,5 nM) de hIL-4R monomérico (R&D Systems) o hIL-4R-mFc dimérico sobre la superficie del anticuerpo capturado a 10 μ l/min durante 2,5 min a 25°C o a 37°C. La unión del antígeno al anticuerpo y la disociación del complejo unido, se controlaron en tiempo real. Las constantes de disociación de equilibrio (K_D) y las constantes de velocidad de disociación se averiguaron realizando análisis cinético usando el programa informático de evaluación BIA. El programa informático de evaluación BIA también se usó para calcular la semivida ($T_{1/2}$) de la disociación del complejo antígeno/anticuerpo. En la Tabla 1 se muestran los resultados. NB (*No Binding*): En condiciones experimentales, no se observó unión de antígeno-anticuerpo. Control: anticuerpo anti-IL-4R completamente humano (patente de Estados Unidos N° 7.186, 809; SEQ ID NOs: 10 y 12).

Tabla 1

Anticuerpo	25°C				37°C			
	Monomérico		Dimérico		Monomérico		Dimérico	
	K_D (pM)	$T_{1/2}$ (min)	K_D (pM)	$T_{1/2}$ (min)	K_D (pM)	$T_{1/2}$ (min)	K_D (pM)	$T_{1/2}$ (min)
Control	1100	18	94	186	3970	4	114	158
H4H083P	48	361	28	245	183	87	38,1	163
H4H094P	NB	-	NB	-	NB	-	NB	-
H4H095P	274	131	302	156	437	49	314	116
H4H098P	94,1	243	67,6	237	157	129	38,8	158
H4H099P	NB	-	NB	-	NB	-	NB	-

También se determinó la afinidad de unión (K_D) de los anticuerpos seleccionados con respecto al IL-4R de mono (*Macaca fascicularis*) (mflL-4R) a 25°C o a 37°C usando un ensayo de resonancia de plasmón superficial biodetector en tiempo real descrito anteriormente con diversas concentraciones (que variaban de 100 nM a 25 nM) de mflL-4R-myc-myc-his monomérico (mflL-4R-mmh) o mflL-4R-mFc dimérico. Solo el anticuerpo H4H098P pudo unirse al mflL-4R tanto monomérico como dimérico a 25°C con una K_D de 552 nM y 9,08 nM, respectivamente. Además, el anticuerpo H4H098P también se unió al mflL-4R dimérico a 37°C con una K_D de 24,3 nM. La unión de H4H083P al mflL-4R dimérico fue muy débil.

También se evaluó la afinidad de unión antígeno-anticuerpo usando un ensayo de competencia en solución basado en ELISA. En resumen, en primer lugar se revistió una placa MAXISORP™ de 96 pocillos con 5 µg/ml de avidina durante una noche seguido de BSA bloqueante durante 1 hora. Después, durante 2 horas, la placa revestida con avidina se incubó con 250 ng/ml de hIL4-biotina. La placa se usó para medir el hIL-4R-mFc (hIL-4R dimérico) libre o el hIL-4R-myc-myc-his (hIL4R-mmh, hIL4R monomérico) libre en las soluciones de muestra de titulación del anticuerpo. Para preparar la muestra de titulación de anticuerpo, previamente se mezcló una cantidad constante de 25 pM de hIL-4R-mFc o 200 pM de hIL-4R-mmh con diversas cantidades de anticuerpo, que variaban de 0 a aproximadamente 10 nM en diluciones en serie, seguido por una incubación de 1 h a temperatura ambiente para permitir que la unión antígeno-anticuerpo alcanzase el equilibrio. Las soluciones de muestra equilibrada se transfirieron después a las placas revestidas con hIL-4 para medir tanto el hIL-4R-mFc libre como el hIL-4R-mmh libre. Después de 1 hora de unión, la placa se lavó y el hIL-4R-mFc unido se detectó usando un anticuerpo policlonal anti-mFc de ratón conjugado con HRP o un anticuerpo anti-myc policlonal de cabra conjugado con HRP. Los valores CI_{50} se determinaron (Tabla 2).

Tabla 2

Anticuerpo	CI_{50} (pM)	
	hIL-4R-mFc 25 pM	hIL-4R-mmh 200 pM
Control	8,2	87
H4H083P	9,6	80
H4H094P	> 10, 000	> 10.000
H4H095P	40	90
H4H098P	8,8	74
H4H099P	> 10, 000	> 10, 000

El ensayo de competencia en solución basado en ELISA también se usó para determinar la reactividad cruzada de los anticuerpos contra el IL-4R de mono. El anticuerpo H4H098P presentó una CI_{50} para mflL-4R-mFc de 300 pM y una CI_{50} para mflL-4R-mmh de 20 nM.

Ejemplo 3. Neutralización del efecto biológico de hIL-4 y hIL-13 *in vitro*

Para determinar la capacidad de los anticuerpos anti-hIL-4R purificados de neutralizar la función celular mediada por hIL-4R *in vitro*, se desarrolló un bioensayo usando una línea celular HK293 modificada por ingeniería genética que contenía STAT6 humano y un indicador STAT6 luciferasa. La inhibición de la actividad luciferasa inducible por hIL-4R se determinó de la siguiente manera: las células se sembraron en placas de 96 pocillos en medios a una densidad de 1×10^4 células/pocillo y se incubaron durante una noche a 37°C, con CO₂ al 5%. Las proteínas de anticuerpo que variaban de 0 a 20 nM se añadieron en diluciones en serie a las células junto con hIL-4 10 pM o hIL-13 40 pM. Después las células se incubaron a 37°C, con CO₂ al 5% durante 6 horas. El grado de respuesta celular se midió en un ensayo con luciferasa (Promega Biotech). Los resultados se muestran en la Tabla 3. NB: En las condiciones experimentales descritas anteriormente, la actividad luciferasa no se bloqueó. Además, H4H098P pudo bloquear la función celular mediada por mflL-4R- en presencia de 360 fM de mflL con una CI_{50} de 150 nM.

Tabla 3

Anticuerpo	CI_{50} (pM)	
	hIL-4 10 pM	hIL-13 40 pM
Control	47	38
H4H083P	25	19
H4H094P	NB	NB
H4H095P	98	86
H4H098P	27	25

(continuación)

Anticuerpo	CI ₅₀ (pM)	
	hIL-4 10 pM	hIL-13 40 pM
H4H099P	NB	11,000

LISTADO DE SECUENCIAS

- 5 <110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
- <120> Uso médico de anticuerpos humanos de alta afinidad dirigidos contra el receptor humano de IL-4
- <130> N113477E
- 10 <140> A asignar
- <141> 11-04-2013
- <150> EP12175412.1
- 15 <151> 27-10-2009
- <160> 275
- <170> FastSEQ para Windows Versión 4.0
- 20 <210> 1
- <211> 351
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- 25 <220>
- <223> Sintética
- <400> 1
- ```

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggagggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttccgc tcttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcggtc atatcatatg atggaagtaa taaatattat 180
atagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgaat 240
ctgcaaatga acagcctgag acttgaggac acggctgtat attactgtgc gaaagagggg 300
aggggggggat ttgactactg gggccagggg atcccggtca ccgtctctctc a 351

```
- 30
- <210> 2
- <211> 117
- <212> PRT
- 35 <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Sintética
- 40 <400> 2

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

<210> 3

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 3

**ggattcacct tccgctctta tggc**

24

<210> 4

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 4

**Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly**  
 1 5

<210> 5

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 5

**atatcatatg atggaagtaa taaa**

24

<210> 6

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 6

**Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys**  
 1 5

<210> 7

<211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> Sintética

<400> 7  
 gcgaaagagg ggaggggggg atttgactac 30

10

<210> 8  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15

<220>  
 <223> Sintética  
 <400> 8  
 Ala Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr  
 1 5 10

20

<210> 9  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25

<220>  
 <223> Sintética

<400> 9  
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgct gggcgagtca ggtcataaac aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120  
 gggaaaagtcc ctaagtcctt gatccatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180  
 aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcaactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc acccgtggac gttcgggcaa 300  
 gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

30

<210> 10  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

35

<220>  
 <223> Sintética

40

<400> 10  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Asn Asn Tyr  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Ser Leu Ile  
 35 40 45  
 His Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser His Pro Trp  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
 100 105

45

<210> 11  
 <211> 18  
 <212> ADN

|    |                                                                 |    |
|----|-----------------------------------------------------------------|----|
|    | <213> Secuencia artificial                                      |    |
|    | <220>                                                           |    |
|    | <223> Sintética                                                 |    |
| 5  | <400> 11<br><b>caggtcataa acaattat</b>                          | 18 |
| 10 | <210> 12<br><211> 6<br><212> PRT<br><213> Secuencia artificial  |    |
| 15 | <220><br><223> Sintética                                        |    |
|    | <400> 12<br><b>Gln Val Ile Asn Asn Tyr</b><br>1 5               |    |
| 20 | <210> 13<br><211> 9<br><212> ADN<br><213> Secuencia artificial  |    |
| 25 | <220><br><223> Sintética                                        |    |
| 30 | <400> 13<br><b>gctgcatcc</b>                                    | 9  |
| 35 | <210> 14<br><211> 3<br><212> PRT<br><213> Secuencia artificial  |    |
| 40 | <220><br><223> Sintética                                        |    |
|    | <400> 14<br><b>Ala Ala Ser</b><br>1                             |    |
| 45 | <210> 15<br><211> 27<br><212> ADN<br><213> Secuencia artificial |    |
| 50 | <220><br><223> Sintética                                        |    |
|    | <400> 15<br><b>caacagtata atagtcaccc gtggacg</b>                | 27 |
| 55 | <210> 16<br><211> 9<br><212> PRT<br><213> Secuencia artificial  |    |
| 60 | <220><br><223> Sintética                                        |    |
|    | <400> 16<br><b>Gln Gln Tyr Asn Ser His Pro Trp Thr</b><br>1 5   |    |



<210> 17  
 <211> 351  
 <212> ADN  
 5 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintética  
  
 10 <400> 17  
 caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt caccttccgc tcttatggca tgcactgggt cggccaggct 120  
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcggtc atatcatatg atggaagtaa taaatattat 180  
 atagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgaat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag acttgaggac acggctgtat attactgtgc gaaagagggg 300  
 agggggggat ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc a 351  
  
 <210> 18  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 15 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintética  
  
 20 <400> 18  
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr  
 20 25 30  
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ile Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Asn  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Leu Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser  
 115  
  
 <210> 19  
 <211> 321  
 25 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintética  
  
 30 <400> 19  
 gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgtc gggcgagtc ggtcataaac aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120  
 gggaaaagtcc ctaagtcctt gatccatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180  
 aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc acccgtggac gttcggccaa 300  
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321  
  
 <210> 20  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 20

```

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

```

5

<210> 21

<211> 351

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Sintética

<400> 21

```

cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctgggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcgc tcttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaagagggg 300
aggggggggat ttgactactg gggccaggga accctgggtca ccgtctctctc a 351

```

<210> 22

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Sintética

<400> 22

```

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

```

25

<210> 23

<211> 322

30

&lt;212&gt; ADN

&lt;213&gt; Secuencia artificial

&lt;220&gt;

5 &lt;223&gt; Sintética

&lt;400&gt; 23

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggtcataaac aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaatcaa ac 322

```

&lt;210&gt; 24

&lt;211&gt; 107

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Secuencia artificial

&lt;220&gt;

15 &lt;223&gt; Sintética

&lt;400&gt; 24

```

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

```

&lt;210&gt; 25

&lt;211&gt; 351

&lt;212&gt; ADN

&lt;213&gt; Secuencia artificial

&lt;220&gt;

25 &lt;223&gt; Sintética

&lt;400&gt; 25

```

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcaga agctatggca tacactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240
ctgcaaataa acagcctgat aactgaggac acggctgtgt attattgtgt gaaagagggg 300
aggggggggt ttgactactg gggccaggga accacggtca ccgtctcctc a 351

```

&lt;210&gt; 26

&lt;211&gt; 117

&lt;212&gt; PRT

35 &lt;213&gt; Secuencia artificial

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Sintética

&lt;400&gt; 26

```

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

```

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

5 <210> 27  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 27  
**ggattcacct tcagaagcta tggc** **24**

15 <210> 28  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 28  
**Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly**  
**1 5**

25 <210> 29  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

<400> 29  
**atatcatatg atggaagtaa taaa** **24**

35 <210> 30  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

45 <400> 30  
**Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys**  
**1 5**

<210> 31

<211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> Sintética

<400> 31  
**gtgaaagagg ggaggggggg gtttgactac** 30

10

<210> 32  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15

<220>  
 <223> Sintética

<400> 32  
**Val Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr**  
 1 5 10

20

<210> 33  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25

<220>  
 <223> Sintética

30

<400> 33  
**gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60**  
**atcacttgtc gggcgagtca ggtcattaat aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120**  
**gggaaagtcc ctaagtcctt gatccatgct gcattccagtt tgcaaagagg ggtcccatca 180**  
**aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactcttca ccatcaacag cctgcagcct 240**  
**gaagattttg caacttatta ctgccaacaa tataatagtt acccgtggac gtteggccaa 300**  
**gggaccaagg tggaaatcaa acga** 324

35

<210> 34  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40

<220>  
 <223> Sintética

<400> 34  
**Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly**  
 1 5 10 15  
**Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Asn Asn Tyr**  
 20 25 30  
**Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Ser Leu Ile**  
 35 40 45  
**His Ala Ala Ser Ser Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly**  
 50 55 60  
**Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro**  
 65 70 75 80  
**Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp**  
 85 90 95  
**Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg**  
 100 105

45

<210> 35

|    |                                      |    |
|----|--------------------------------------|----|
|    | <211> 18                             |    |
|    | <212> ADN                            |    |
|    | <213> Secuencia artificial           |    |
| 5  | <220>                                |    |
|    | <223> Sintética                      |    |
|    | <400> 35                             |    |
| 10 | <b>caggtcatta ataattat</b>           | 18 |
|    | <210> 36                             |    |
|    | <211> 6                              |    |
|    | <212> PRT                            |    |
| 15 | <213> Secuencia artificial           |    |
|    | <220>                                |    |
|    | <223> Sintética                      |    |
|    | <400> 36                             |    |
| 20 | <b>Gln Val Ile Asn Asn Tyr</b>       |    |
|    | <b>1 5</b>                           |    |
|    | <210> 37                             |    |
|    | <211> 9                              |    |
| 25 | <212> ADN                            |    |
|    | <213> Secuencia artificial           |    |
|    | <220>                                |    |
|    | <223> Sintética                      |    |
| 30 | <400> 37                             |    |
|    | <b>gctgcatcc</b>                     | 9  |
|    | <210> 38                             |    |
| 35 | <211> 3                              |    |
|    | <212> PRT                            |    |
|    | <213> Secuencia artificial           |    |
|    | <220>                                |    |
| 40 | <223> Sintética                      |    |
|    | <400> 38                             |    |
|    | <b>Ala Ala Ser</b>                   |    |
|    | <b>1</b>                             |    |
| 45 | <210> 39                             |    |
|    | <211> 27                             |    |
|    | <212> ADN                            |    |
|    | <213> Secuencia artificial           |    |
| 50 | <220>                                |    |
|    | <223> Sintética                      |    |
|    | <400> 39                             |    |
| 55 | <b>caacaatata atagttaccc gtggacg</b> | 27 |
|    | <210> 40                             |    |
|    | <211> 9                              |    |
|    | <212> PRT                            |    |
|    | <213> Secuencia artificial           |    |
| 60 | <220>                                |    |
|    | <223> Sintética                      |    |
|    | <400> 40                             |    |

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp Thr  
1 5

<210> 41  
<211> 351  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintética

<400> 41  
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctgggagggtc cctgagactc 60  
tcctgtgcag cctctggatt caccttcaga agctatggca tacactgggt ccgccagggt 120  
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180  
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240  
ctgcaaatga acagcctgat aactgaggac acggctgtgt attattgtgt gaaagagggg 300  
aggggggggt ttgactactg gggccaggga accctgggtca ccgtctcctc a 351

<210> 42  
<211> 117  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintética

<400> 42  
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr  
20 25 30  
Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80  
Leu Gln Met Asn Ser Leu Ile Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Val Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110  
Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 43  
<211> 321  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintética

<400> 43  
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
atcacttgtc gggcgagtc ggtcattaat aattatttag cctgggtttca gcagaaacca 120  
gggaaagtcc ctaagtcctt gatccatgct gcatccagtt tgcaaagagg ggtcccatca 180  
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacag cctgcagcct 240  
gaagattttg caacttatta ctgccaacaa tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaatcaa a 321

<210> 44  
<211> 107

<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintética

<400> 44

```

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

```

<210> 45  
<211> 351  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<223> Sintética

<400> 45

```

caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggct cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcaga agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgt gaaagagggg 300
aggggggggt ttgactactg gggccaggga accctgggtca ccgtctcctc a 351

```

<210> 46  
<211> 117  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintética

<400> 46

```

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

```



<210> 47  
<211> 322  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

5

<220>  
<223> Sintética

<400> 47  
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
atcacttgct gggcgagtca ggctattaat aattatttag cctgggttca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
agggttcagcg gcagtggtatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
gaagattttg caacttatta ctgccaacaa tataatagtt acccgtggac gttcgggcaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

10

<210> 48  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

15

<220>  
<223> Sintética

<400> 48  
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15  
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Asn Asn Tyr  
20 25 30  
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile  
35 40 45  
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60  
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80  
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp  
85 90 95  
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

20

<210> 49  
<211> 375  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

25

<220>  
<223> Sintética

<400> 49  
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cttgagactc 60  
tcctgtgcag gctctggatt cacgtttaga gactatgcca tgacctgggt ccgccaggct 120  
ccagggaagg ggctggagtg ggtcgcatcg attagtgggt ccggtggtaa cacatacttc 180  
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300  
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca aggggtccacg 360  
gtcaccgtct cctca 375

30

<210> 50  
<211> 125  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

35

<220>  
<223> Sintética

40

|    |                                                                 |    |
|----|-----------------------------------------------------------------|----|
|    | <400> 50                                                        |    |
|    | Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly |    |
|    | 1 5 10 15                                                       |    |
|    | Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr |    |
|    | 20 25 30                                                        |    |
|    | Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val |    |
|    | 35 40 45                                                        |    |
|    | Ala Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Phe Ala Asp Ser Val |    |
|    | 50 55 60                                                        |    |
|    | Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr |    |
|    | 65 70 75 80                                                     |    |
|    | Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |    |
|    | 85 90 95                                                        |    |
|    | Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu |    |
|    | 100 105 110                                                     |    |
|    | Asp Val Trp Gly Gln Gly Ser Thr Val Thr Val Ser Ser             |    |
|    | 115 120 125                                                     |    |
| 5  | <210> 51                                                        |    |
|    | <211> 24                                                        |    |
|    | <212> ADN                                                       |    |
|    | <213> Secuencia artificial                                      |    |
| 10 | <220>                                                           |    |
|    | <223> Sintética                                                 |    |
|    | <400> 51                                                        |    |
|    | <b>ggattcacgt ttagagacta tgcc</b>                               | 24 |
| 15 | <210> 52                                                        |    |
|    | <211> 8                                                         |    |
|    | <212> PRT                                                       |    |
|    | <213> Secuencia artificial                                      |    |
| 20 | <220>                                                           |    |
|    | <223> Sintética                                                 |    |
|    | <400> 52                                                        |    |
|    | <b>Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala</b>                          |    |
|    | 1 5                                                             |    |
| 25 | <210> 53                                                        |    |
|    | <211> 24                                                        |    |
|    | <212> ADN                                                       |    |
|    | <213> Secuencia artificial                                      |    |
| 30 | <220>                                                           |    |
|    | <223> Sintética                                                 |    |
|    | <400> 53                                                        |    |
|    | <b>attagtgggt cccgtggtaa caca</b>                               | 24 |
| 35 | <210> 54                                                        |    |
|    | <211> 8                                                         |    |
|    | <212> PRT                                                       |    |
| 40 | <213> Secuencia artificial                                      |    |
|    | <220>                                                           |    |
|    | <223> Sintética                                                 |    |
| 45 | <400> 54                                                        |    |
|    | <b>Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr</b>                          |    |
|    | 1 5                                                             |    |
|    | <210> 55                                                        |    |

<211> 54  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> Sintética

<400> 55  
 gcgaaagatc gactctctat aacaattcgc ccacgctatt atggtttgga cgtc 54

10

<210> 56  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15

<220>  
 <223> Sintética

<400> 56  
 Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu  
 1 5 10 15  
 Asp Val

20

<210> 57  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25

<220>  
 <223> Sintética

30

<400> 57  
 gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctggttgaga cagagtcacc 60  
 atcacttgtc gggcgagtc gccattaac aatcatttag cctggtttca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagtcctt gatctttgct gtatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 aagttcagcg gcagtggatc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300  
 gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

35

<210> 58  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40

<220>  
 <223> Sintética

<400> 58  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Asn Asn His  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile  
 35 40 45  
 Phe Ala Val Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
 100 105

<210> 59

|    |                                                                 |    |
|----|-----------------------------------------------------------------|----|
|    | <211> 18<br><212> ADN<br><213> Secuencia artificial             |    |
| 5  | <220><br><223> Sintética                                        |    |
|    | <400> 59<br><b>caggccatta acaatcat</b>                          | 18 |
| 10 | <210> 60<br><211> 6<br><212> PRT<br><213> Secuencia artificial  |    |
| 15 | <220><br><223> Sintética                                        |    |
|    | <400> 60<br><b>Gln Ala Ile Asn Asn His</b>                      |    |
| 20 | <b>1 5</b>                                                      |    |
|    | <210> 61<br><211> 9<br><212> ADN<br><213> Secuencia artificial  |    |
| 25 | <220><br><223> Sintética                                        |    |
| 30 | <400> 61<br><b>gctgtatcc</b>                                    | 9  |
|    | <210> 62<br><211> 3<br><212> PRT<br><213> Secuencia artificial  |    |
| 35 | <220><br><223> Sintética                                        |    |
| 40 | <400> 62<br><b>Ala Val Ser</b><br><b>1</b>                      |    |
| 45 | <210> 63<br><211> 27<br><212> ADN<br><213> Secuencia artificial |    |
| 50 | <220><br><223> Sintética                                        |    |
|    | <400> 63<br><b>caacagtata atagttaccc gtggacg</b>                | 27 |
| 55 | <210> 64<br><211> 9<br><212> PRT<br><213> Secuencia artificial  |    |
| 60 | <220><br><223> Sintética                                        |    |
|    | <400> 64                                                        |    |

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp Thr  
1 5

<210> 65  
<211> 372  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintética

<400> 65  
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cttgagactc 60  
tcctgtgcag gctctggatt cacgtttaga gactatgcca tgacctgggt cggccaggct 120  
ccagggaagg ggctggagtg ggtcgcatcg attagtgggt cgggtggtaa cacatacttc 180  
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcgtat attactgtgc gaaagatcga 300  
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg totggggcca agggaccacg 360  
gtcacogtct cc 372

<210> 66  
<211> 124  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintética

<400> 66  
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr  
20 25 30  
Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Ala Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Phe Ala Asp Ser Val  
50 55 60  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80  
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu  
100 105 110  
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser  
115 120

<210> 67  
<211> 321  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintética

<400> 67  
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgttggaga cagagtcacc 60  
atcacttgtc gggcgagtc gccattaac aatcatttag cctggtttca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagtcctt gatctttgct gtatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 68  
<211> 107

<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintética

<400> 68

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

<210> 69  
<211> 373  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintética

<400> 69

|            |            |            |            |             |            |     |
|------------|------------|------------|------------|-------------|------------|-----|
| gaggtgcagc | tggtggagtc | tgggggaggc | ttggtacagc | ctgggggggtc | cctgagactc | 60  |
| tcctgtgcag | cctctggatt | cacgtttaga | gactatgcca | tgagctgggt  | ccgccaggct | 120 |
| ccagggaagg | ggctggagtg | ggtctcagct | attagtgggt | ccggtggtaa  | cacatactac | 180 |
| gcagactccg | tgaagggccg | gttcaccatc | tccagagaca | attccaagaa  | cacgctgtat | 240 |
| ctgcaaatga | acagcctgag | agccgaggac | acggccgtat | attactgtgc  | gaaagatcga | 300 |
| ctctctataa | caattcgccc | acgctattat | ggtttgagcg | tctggggcca  | agggaccacg | 360 |
| gtcaccgtct | cct        |            |            |             |            | 373 |

<210> 70  
<211> 124  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintética

<400> 70

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

<210> 71  
 <211> 322  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

<400> 71  
 gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgtc gggcgagtc gccattaac aatcatttag cctgggtttca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gtatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300  
 gggaccaagg tggaatcaa ac 322

<210> 72  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

<400> 72  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Asn Asn His  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Ala Val Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 73  
 <211> 375  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 73

```
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cttgagactc 60
tcctgtgcag gctctggatt cacgtttaga gactatgccg tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtcgcatcg attagtgggt ccggtggtaa cacatacttc 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca aggggtccacg 360
gtcaccgtct cctca 375
```

<210> 74

<211> 125

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 74

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

<210> 75

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 75

```
ggattcacgt ttagagacta tgcc 24
```

<210> 76

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 76

```
Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala
 1 5
```

<210> 77

<211> 24

<212> ADN



<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

5 <400> 77  
**attagtgggt ccggtggtaa caca** 24

10 <210> 78  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Sintética

<400> 78  
**Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr**  
 1 5

20 <210> 79  
 <211> 54  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> Sintética

<400> 79  
**gcgaaagatc gactctctat aacaattcgc ccacgtatt atggtttgga cgtc** 54

30 <210> 80  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

35 <220>  
 <223> Sintética

<400> 80  
**Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu**  
 1 5 10 15

40 **Asp Val**

<210> 81  
 <211> 339  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintética

50 <400> 81  
**gaaatagtg tgcgcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccgggctcc** 60  
**atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtattg gatacaacta tttggattgg** 120  
**tacctgcaga agtcagggca gtctccacag ctcccttatct atttgggttc taatcggggc** 180  
**tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc** 240  
**agcagagtgg aggctgagga tgttgggttt tattactgca tgcaagctct acaaactcog** 300  
**tacacttttg gcccggggac caagctggag atcaaacga** 339

<210> 82  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

55

<220>  
<223> Sintética

<400> 82

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

5 Arg

<210> 83  
<211> 33  
<212> ADN  
10 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintética

15 <400> 83

**cagagcctcc tgtatagtat tggatacaac tat**

33

<210> 84  
<211> 11  
20 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintética

25 <400> 84

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Ser | Leu | Leu | Tyr | Ser | Ile | Gly | Tyr | Asn | Tyr |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |

<210> 85  
30 <211> 9  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
35 <223> Sintética

<400> 85  
**ttgggttct**

9

<210> 86  
40 <211> 3  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
45 <223> Sintética

<400> 86

**Leu Gly Ser**

**1**

<210> 87

<211> 27

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 87

**atgcaagctc tacaaactcc gtacact**

**27**

<210> 88

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 88

**Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr**

**1**

**5**

<210> 89

<211> 372

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 89

**gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cttgagactc 60**  
**tcctgtgcag gctctggatt cacgtttaga gactatgccca tgacctgggt ccgccaggct 120**  
**ccagggaagg ggctggagtg ggtcgcacgc attagtgggt ccggtggtaa cacatacttc 180**  
**gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240**  
**ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300**  
**ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttgagac tctggggcca agggaccacg 360**  
**gtcaccgtct cc 372**

<210> 90

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 90

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

<210> 91  
 <211> 336  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

<400> 91  
 gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccggtca cccctggaga gccggcctcc 60  
 atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtattg gatacaacta tttggattgg 120  
 tacctgcaga agtcagggca gtctccacag ctcccttatct atttgggttc taatcggggc 180  
 tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaac 240  
 agcagagtgg aggctgagga tgttgggttt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300  
 tacacttttg gcccggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 92  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

<400> 92  
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly  
 1 5 10 15  
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser  
 20 25 30  
 Ile Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Ser Gly Gln Ser  
 35 40 45  
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro  
 50 55 60  
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile  
 65 70 75 80  
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Phe Tyr Tyr Cys Met Gln Ala  
 85 90 95  
 Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105 110

<210> 93  
 <211> 373  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 93

```
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacgtttaga gactatgccca tgagctgggt cccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtgggt ccggtggtaa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cct 373
```

<210> 94

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 94

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

<210> 95

<211> 337

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 95

```
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtattg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccaggga gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggtgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337
```

<210> 96

<211> 112

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 96

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

<210> 97  
 <211> 375  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

<400> 97  
 cagggtgcagc tgggtggagtc tgaggggactc ttggaacagc ctgggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt caactttaga gactttgccg tgacctgggt cggccagggt 120  
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcatct attagtggta gtggtagtaa tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaacca cacgctgtat 240  
 ctgcgaatga acagcctgag agccgaagac acggccgtgt attactgtgc gaaagatcga 300  
 ctctctataa caattcgccc acgctattac ggtctggacg tctgggggcca aggggtccacg 360  
 gtcaccgtct cctca 375

<210> 98  
 <211> 125  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

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

<210> 99  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

|    |                                                                        |  |           |
|----|------------------------------------------------------------------------|--|-----------|
|    | <220>                                                                  |  |           |
|    | <223> Sintética                                                        |  |           |
|    | <400> 99                                                               |  |           |
| 5  | <b>ggattcaact ttagagactt tgcc</b>                                      |  | <b>24</b> |
|    | <210> 100                                                              |  |           |
|    | <211> 8                                                                |  |           |
|    | <212> PRT                                                              |  |           |
| 10 | <213> Secuencia artificial                                             |  |           |
|    | <220>                                                                  |  |           |
|    | <223> Sintética                                                        |  |           |
| 15 | <400> 100                                                              |  |           |
|    | <b>Gly Phe Asn Phe Arg Asp Phe Ala</b>                                 |  |           |
|    | <b>1 5</b>                                                             |  |           |
|    | <210> 101                                                              |  |           |
|    | <211> 24                                                               |  |           |
| 20 | <212> ADN                                                              |  |           |
|    | <213> Secuencia artificial                                             |  |           |
|    | <220>                                                                  |  |           |
|    | <223> Sintética                                                        |  |           |
| 25 | <400> 101                                                              |  |           |
|    | <b>attagtggta gtggtagtaa taca</b>                                      |  | <b>24</b> |
|    | <210> 102                                                              |  |           |
| 30 | <211> 8                                                                |  |           |
|    | <212> PRT                                                              |  |           |
|    | <213> Secuencia artificial                                             |  |           |
|    | <220>                                                                  |  |           |
| 35 | <223> Sintética                                                        |  |           |
|    | <400> 102                                                              |  |           |
|    | <b>Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asn Thr</b>                                 |  |           |
|    | <b>1 5</b>                                                             |  |           |
| 40 | <210> 103                                                              |  |           |
|    | <211> 54                                                               |  |           |
|    | <212> ADN                                                              |  |           |
|    | <213> Secuencia artificial                                             |  |           |
| 45 | <220>                                                                  |  |           |
|    | <223> Sintética                                                        |  |           |
|    | <400> 103                                                              |  |           |
| 50 | <b>gcgaaagatc gactctctat aacaattcgc ccacgctatt acggtctgga cgtc</b>     |  | <b>54</b> |
|    | <210> 104                                                              |  |           |
|    | <211> 18                                                               |  |           |
|    | <212> PRT                                                              |  |           |
|    | <213> Secuencia artificial                                             |  |           |
| 55 | <220>                                                                  |  |           |
|    | <223> Sintética                                                        |  |           |
|    | <400> 104                                                              |  |           |
|    | <b>Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu</b> |  |           |
|    | <b>1 5 10 15</b>                                                       |  |           |
| 60 | <b>Asp Val</b>                                                         |  |           |

<210> 105  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> Sintética

<400> 105  
**gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60**  
**atcacttgcc gggcgagtca ggacattagc aattatcttg cctgggtatca gcagaagcca 120**  
**gggaaagtcc ctaagctcct gatctttgct gcatccactt tgcattocagg ggtcccatct 180**  
**cggttcagtg gcagtggtac tgggacagat ttcactctca ccattogcag cctgcagcct 240**  
**gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaaa tatgacagtg cccogtacac ttttggccag 300**  
**gggaccaagg tggaaatcaa acga 324**

10

<210> 106  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15

<220>  
 <223> Sintética

20

<400> 106  
**Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly**  
**1 5 10 15**  
**Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr**  
**20 25 30**  
**Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile**  
**35 40 45**  
  
**Phe Ala Ala Ser Thr Leu His Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly**  
**50 55 60**  
**Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Ser Leu Gln Pro**  
**65 70 75 80**  
**Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Pro Tyr**  
**85 90 95**  
**Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg**  
**100 105**

25

<210> 107  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30

<220>  
 <223> Sintética

<400> 107  
**caggacatta gcaattat 18**

35

<210> 108  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40

<220>  
 <223> Sintética

45

<400> 108  
**Gln Asp Ile Ser Asn Tyr**  
**1 5**



<210> 109  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 5  
 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 109  
 10 **gctgcatcc** 9  
 <210> 110  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 15 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Sintética  
 20 <400> 110  
**Ala Ala Ser**  
**1**  
 <210> 111  
 <211> 27  
 25 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Sintética  
 30 <400> 111  
**caaaaatatg acagtgcgcc gtacact** 27  
 <210> 112  
 <211> 9  
 35 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 40 <223> Sintética  
 <400> 112  
**Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Pro Tyr Thr**  
**1 5**  
 45 <210> 113  
 <211> 372  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 50 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 113  
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgaggggactc ttggaacagc ctgggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt caactttaga gactttgcca tgacctgggt cggccagget 120  
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcatct attagtggta gtggtagtaa tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaacca cacgctgtat 240  
 ctgcgaatga acagcctgag agccgaagac acggccgtgt attactgtgc gaaagatcga 300  
 ctctctataa caattcgccc acgctattac ggtctggacg tctggggcca agggaccacg 360  
 55 gtcaccgtct cc 372

<210> 114  
 <211> 124  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> Sintética

<400> 114  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Glu Gly Leu Leu Glu Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Phe Arg Asp Phe  
 20 25 30  
 Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Asn His Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Arg Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu  
 100 105 110  
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser  
 115 120

10

<210> 115  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

15

<220>  
 <223> Sintética

<400> 115  
 gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgcc gggcgagtca ggacattagc aattattttg cctgggtatca gcagaagcca 120  
 gggaaagtgc ctaagctcct gatctttgct gcatccactt tgcattccagg ggtcccatct 180  
 cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattcgcag cctgcagcct 240  
 gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaaa tatgacagtg ccccgtagac ttttggccag 300  
 gggaccaagc tggagatcaa a 321

20

<210> 116  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

25

<220>  
 <223> Sintética

<400> 116

30

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

<210> 117  
 <211> 373  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

<400> 117  
 gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt caactttaga gactttgccca tgagctgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaaag ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtagtaa tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300  
 ctctctataa caattcgccc acgctattac ggtctggacg tctggggcca agggaccacg 360  
 gtcaccgtct cct 373

<210> 118  
 <211> 124  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

<400> 118  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Phe Arg Asp Phe  
 20 25 30  
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu  
 100 105 110  
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser  
 115 120

<210> 119  
 <211> 322  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintética

<400> 119

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcgagtc gacattagc aattatttag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagtcc ctaagctcct gatctatgct gcacccactt tgcaatcagg ggtcccatct 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaaa tatgacagtg ccccgtagac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac 322
```

<210> 120  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintética

<400> 120

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

<210> 121  
<211> 357  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintética

<400> 121

```
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cttctggatt cacccttaac aactttgtca tgaactgggt ccgccaggtt 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctctttt attagtgtca gtggtggtag tatatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca cttccaagaa cacattatat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgacgac acggccgtct attactgtgc gaaatccccg 300
tataactgga acccctttga ctattggggc cagggaacca cggtcaccgt ctctctca 357
```

<210> 122  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintética

<400> 122

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

<210> 123  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

<400> 123  
**ggattcacccc ttaacaactt tgtc**

24

<210> 124  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

<400> 124  
**Gly Phe Thr Leu Asn Asn Phe Val**  
 1 5

<210> 125  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

<400> 125  
**attagtgccta gtggtggtag tata**

24

<210> 126  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

<400> 126  
**Ile Ser Ala Ser Gly Gly Ser Ile**  
 1 5

<210> 127

<211> 36  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> Sintética

<400> 127  
 gcgaaatccc cgtataactg gaacccttt gactat 36

10

<210> 128  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15

<220>  
 <223> Sintética

<400> 128  
 Ala Lys Ser Pro Tyr Asn Trp Asn Pro Phe Asp Tyr  
 1 5 10

20

<210> 129  
 <211> 327  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25

<220>  
 <223> Sintética

30

<400> 129  
 gacatccagt tgaccagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga acgagccacc 60  
 ctctcctgca gggccagttc gagggttagc agcaaattag cctggtacca gcagacacct 120  
  
 ggccaggctc ccagactcct catctatagt gcctccaccc gggccactgg tatccagtc 180  
 aggttcagtg gcagtggtgc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagttc 240  
 gaagattttg cggtttatta ctgtcagcag tataatcatt ggctccgta cacttttggc 300  
 caggggacca aggtggagat caaacga 327

35

<210> 130  
 <211> 109  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40

<220>  
 <223> Sintética

<400> 130  
 Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Leu Ser Val Ser Ser Lys  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Val Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn His Trp Pro Pro  
 85 90 95  
 Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
 100 105

45

|    |                                         |           |
|----|-----------------------------------------|-----------|
|    | <210> 131                               |           |
|    | <211> 18                                |           |
|    | <212> ADN                               |           |
| 5  | <213> Secuencia artificial              |           |
|    | <220>                                   |           |
|    | <223> Sintética                         |           |
|    | <400> 131                               |           |
| 10 | <b>ctgagtgtta gcagcaaa</b>              | <b>18</b> |
|    | <210> 132                               |           |
|    | <211> 6                                 |           |
| 15 | <212> PRT                               |           |
|    | <213> Secuencia artificial              |           |
|    | <220>                                   |           |
|    | <223> Sintética                         |           |
| 20 | <400> 132                               |           |
|    | <b>Leu Ser Val Ser Ser Lys</b>          |           |
|    | <b>1 5</b>                              |           |
| 25 | <210> 133                               |           |
|    | <211> 9                                 |           |
|    | <212> ADN                               |           |
|    | <213> Secuencia artificial              |           |
|    | <220>                                   |           |
| 30 | <223> Sintética                         |           |
|    | <400> 133                               |           |
|    | <b>agtgcctcc</b>                        | <b>9</b>  |
| 35 | <210> 134                               |           |
|    | <211> 3                                 |           |
|    | <212> PRT                               |           |
|    | <213> Secuencia artificial              |           |
| 40 | <220>                                   |           |
|    | <223> Sintética                         |           |
|    | <400> 134                               |           |
|    | <b>Ser Ala Ser</b>                      |           |
| 45 | <b>1</b>                                |           |
|    | <210> 135                               |           |
|    | <211> 30                                |           |
|    | <212> ADN                               |           |
| 50 | <213> Secuencia artificial              |           |
|    | <220>                                   |           |
|    | <223> Sintética                         |           |
|    | <400> 135                               |           |
| 55 | <b>cagcagtata atcattggcc tccgtacact</b> | <b>30</b> |
|    | <210> 136                               |           |
|    | <211> 10                                |           |
| 60 | <212> PRT                               |           |
|    | <213> Secuencia artificial              |           |
|    | <220>                                   |           |
|    | <223> Sintética                         |           |

<400> 136  
 Gln Gln Tyr Asn His Trp Pro Pro Tyr Thr  
 1 5 10

<210> 137  
 <211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

<400> 137  
 gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgtag cttctggatt cacccttaac aactttgtca tgaactgggt ccgccagggt 120  
 ccagggaagg gactggagtg ggtctctttt attagtgtca gtggtggttag tatatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca cttccaagaa cacattatat 240  
 ctgcaaataga acagcctgag agccgacgac acggccgtct attactgtgc gaaatccccg 300  
 tataactgga acccctttga ctattggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 138  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

<400> 138  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asn Asn Phe  
 20 25 30  
 Val Met Asn Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Phe Ile Ser Ala Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Lys Ser Pro Tyr Asn Trp Asn Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 139  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

<400> 139  
 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga acgagccacc 60  
 ctctcctgca gggccagtct gactgttagc agcaaattag cctggtacca gcagacacct 120  
 ggccaggctc ccagactcct catctatagt gcctccaccc gggccactgg tatcccagtc 180  
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240  
 gaagattttg cggtttatta ctgtcagcag tataatcatt ggcctccgta cacttttggc 300  
 caggggacca agctggagat caaa 324



<210> 140  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> Sintética

<400> 140

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

10

<210> 141  
 <211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

15

<220>  
 <223> Sintética

<400> 141

|            |            |            |            |             |            |     |
|------------|------------|------------|------------|-------------|------------|-----|
| gaggtgcagc | tggtggagtc | tgggggaggc | ttggtacagc | ctgggggggtc | cctgagactc | 60  |
| tcctgtgcag | cctctggatt | cacccttaac | aactttgtca | tgagctgggt  | ccgccaggct | 120 |
| ccagggaagg | ggctggagtg | ggtctcagct | attagtgtca | gtggtggtag  | tatatactac | 180 |
| gcagactccg | tgaagggccg | gttcaccatc | tccagagaca | attccaagaa  | cacgctgtat | 240 |
| ctgcaaatga | acagcctgag | agccgaggac | acggccgtat | attactgtgc  | gaaatccccg | 300 |
| tataactgga | acccctttga | ctattggggc | cagggaaccc | tggtcacccg  | ctcctca    | 357 |

<210> 142  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

25

<220>  
 <223> Sintética

<400> 142

30

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

<210> 143  
 <211> 325  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

<400> 143  
 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60  
 ctctcctgca gggccagtcct gactgttagc agcaaattag cctggtagca gcagaaacct 120  
 ggccaggctc ccaggctcct catctatagt gcctccacca gggccactgg tatccagacc 180  
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtc 240  
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataatcatt ggcctccgta cacttttggc 300  
 caggggacca agctggagat caaac 325

<210> 144  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

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

<210> 145  
 <211> 375  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

<400> 145  
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cctgagactc 60  
tcctgtgcag gctctggatt caccctttaga gactatgcca tgacctgggt cggccagggt 120  
ccaggggaagg gactggagtg ggtctcatct attagtgggt cgggtggtaa cacatactac 180  
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300  
ctctctataa caattcgccc acgctattat gggttgagac tctggggcca agggtcacacg 360  
gtcaccgtct cctca 375

5 <210> 146  
<211> 125  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintética

<400> 146  
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr  
20 25 30  
Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80  
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu  
100 105 110  
Asp Val Trp Gly Gln Gly Ser Thr Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125

15 <210> 147  
<211> 24  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintética

<400> 147  
**ggattcacct ttagagacta tgcc** 24

25 <210> 148  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Sintética

<400> 148  
Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala  
1 5

35 <210> 149  
<211> 24  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

40

<220>  
<223> Sintética

<400> 149  
5 **attagtgggtt ccggtggtaa caca** 24

<210> 150  
<211> 8  
<212> PRT  
10 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintética

15 <400> 150  
**Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr**  
1 5

<210> 151  
<211> 54  
20 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintética

25 <400> 151  
**gcgaaagatc gactctctat aacaattcgc ccacgctatt atggtttgga cgtc** 54

<210> 152  
<211> 18  
30 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintética

35 <400> 152  
**Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu**  
1 5 10 15  
**Asp Val**

<210> 153  
<211> 339  
40 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintética

45 <400> 153  
**gacatcgtgt tgacccagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60**  
**atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtattg gatacaacta tttggattgg 120**  
**tacctgcaga agtcagggca gtctccacag ctcccttatct atttgggttc taatcggggc 180**  
**tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240**  
**agcagagtgg aggctgagga tgttgggttt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300**  
**tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaacga 339**

50 <210> 154  
<211> 113  
<212> PRT  
55 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 154

```

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

```

5 Arg

<210> 155

<211> 33

<212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

15 <400> 155

cagagcctcc tgtatagtat tggatacaac tat

33

<210> 156

<211> 11

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

25 <400> 156

```

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ile Gly Tyr Asn Tyr
 1 5 10

```

30 <210> 157

<211> 9

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Sintética

<400> 157

ttgggttct

9

40 <210> 158

<211> 3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45 <220>

<223> Sintética

<400> 158

**Leu Gly Ser**  
**1**

5 <210> 159  
<211> 27  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintética

<400> 159  
**atgcaagctc tacaaactcc gtacact** 27

15 <210> 160  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintética

<400> 160  
**Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr**  
**1 5**

25 <210> 161  
<211> 372  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Sintética

<400> 161  
**gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagggc ttggaacagc cggggggggtc cctgagactc 60**  
**tcctgtgcag gctctggatt cacctttaga gactatgcca tgacctgggt ccgccaggct 120**  
**ccagggaagg gactggagtg ggtctcatct attagtgggt ccggtggtaa cacatactac 180**  
**gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240**  
**ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300**  
**ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360**  
**gtcaccgtct cc 372**

35 <210> 162  
<211> 124  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

40 <220>  
<223> Sintética

<400> 162

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

<210> 163  
 <211> 336  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

<400> 163  
 gacatcgtga tgaccagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60  
 atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtattg gatacaacta tttggattgg 120  
 tacctgcaga agtcaggga gtctccacag ctccctatct atttgggttc taatcgggcc 180  
 tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240  
 agcagagtgg aggtgagga tgttgggttt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300  
 tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaaa 336

<210> 164  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

<400> 164  
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly  
 1 5 10 15  
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser  
 20 25 30  
 Ile Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Ser Gly Gln Ser  
 35 40 45  
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro  
 50 55 60  
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile  
 65 70 75 80  
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Phe Tyr Tyr Cys Met Gln Ala  
 85 90 95  
 Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105 110

<210> 165  
 <211> 373  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 165

```
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttaga gactatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtgggt ccggtggtaa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cct 373
```

5

<210> 166

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Sintética

<400> 166

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

15

<210> 167

<211> 337

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Sintética

<400> 167

```
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtattg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctccctgatct atttgggttc taatcggggc 180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337
```

<210> 168

<211> 112

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Sintética

35

<400> 168



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

<210> 169

<211> 375

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 169

|            |            |            |            |             |             |     |
|------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|-----|
| caggtgcagc | tggtggagtc | tgggggagtc | ttggagcagc | ctgggggggtc | cctgagactc  | 60  |
| tcctgtacag | cctctggatt | cacctttaga | gactatgcc  | tgacctgggt  | ccgccaggct  | 120 |
| ccaggaagg  | ggctggagtg | ggtctcatct | attagtggta | gtggtggtaa  | tacatactac  | 180 |
| gcagactccg | tgaggggccc | gttcaccatc | tccagagaca | actccaacca  | cacgctgtat  | 240 |
| ctgcaaatga | acagcctgag | agccgaagac | acggccgtat | attactgtgc  | gaaagatcga  | 300 |
| ctctccataa | caattcgccc | acgctattac | ggtttggacg | tctggggcca  | aggggtccacg | 360 |
| gtcaccgtct | cctca      |            |            |             |             | 375 |

<210> 170

<211> 125

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 170

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

<210> 171

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

|    |                                                                        |  |    |
|----|------------------------------------------------------------------------|--|----|
|    | <220>                                                                  |  |    |
|    | <223> Sintética                                                        |  |    |
|    | <400> 171                                                              |  |    |
| 5  | <b>ggattcacct ttagagacta tgcc</b>                                      |  | 24 |
|    | <210> 172                                                              |  |    |
|    | <211> 8                                                                |  |    |
|    | <212> PRT                                                              |  |    |
| 10 | <213> Secuencia artificial                                             |  |    |
|    | <220>                                                                  |  |    |
|    | <223> Sintética                                                        |  |    |
|    | <400> 172                                                              |  |    |
|    | <b>Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala</b>                                 |  |    |
|    | 1 5                                                                    |  |    |
|    | <210> 173                                                              |  |    |
|    | <211> 24                                                               |  |    |
| 20 | <212> ADN                                                              |  |    |
|    | <213> Secuencia artificial                                             |  |    |
|    | <220>                                                                  |  |    |
|    | <223> Sintética                                                        |  |    |
| 25 | <400> 173                                                              |  |    |
|    | <b>attagtggta gtggtggtaa taca</b>                                      |  | 24 |
|    | <210> 174                                                              |  |    |
| 30 | <211> 8                                                                |  |    |
|    | <212> PRT                                                              |  |    |
|    | <213> Secuencia artificial                                             |  |    |
|    | <220>                                                                  |  |    |
| 35 | <223> Sintética                                                        |  |    |
|    | <400> 174                                                              |  |    |
|    | <b>Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr</b>                                 |  |    |
|    | 1 5                                                                    |  |    |
| 40 | <210> 175                                                              |  |    |
|    | <211> 54                                                               |  |    |
|    | <212> ADN                                                              |  |    |
|    | <213> Secuencia artificial                                             |  |    |
| 45 | <220>                                                                  |  |    |
|    | <223> Sintética                                                        |  |    |
|    | <400> 175                                                              |  |    |
| 50 | <b>gcgaaagatc gactctccat aacaattcgc ccacgctatt acggtttgga cgtc</b>     |  | 54 |
|    | <210> 176                                                              |  |    |
|    | <211> 18                                                               |  |    |
|    | <212> PRT                                                              |  |    |
| 55 | <213> Secuencia artificial                                             |  |    |
|    | <220>                                                                  |  |    |
|    | <223> Sintética                                                        |  |    |
|    | <400> 176                                                              |  |    |
| 60 | <b>Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu</b> |  |    |
|    | 1 5 10 15                                                              |  |    |
|    | <b>Asp Val</b>                                                         |  |    |

<210> 177  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 5  
 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 177  
 gatattgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 attacttgcc gggcgagtca ggacattagc aattattttg cctgggtatca gcagaagcca 120  
 gggaaagtgc ctaaaactcct gatccttgct gcatccactt tgcattccagg ggtcccatct 180  
 cgggttcagtgc gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattagtag cctgcagcct 240  
 gaagatggtg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtgc ccccgtagacac ttttgccag 300  
 gggaccaagg tggaatcaa acga 324  
 10  
 <210> 178  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 15  
 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 178  
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr  
 20  
 Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Phe Ala Ala Ser Thr Leu His Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
 100 105  
 25  
 <210> 179  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 30  
 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 179  
 caggacatta gcaattat 18  
 35  
 <210> 180  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 40  
 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 180  
 Gln Asp Ile Ser Asn Tyr  
 1 5  
 45

|    |                                                                                 |     |
|----|---------------------------------------------------------------------------------|-----|
|    | <210> 181                                                                       |     |
|    | <211> 9                                                                         |     |
|    | <212> ADN                                                                       |     |
|    | <213> Secuencia artificial                                                      |     |
| 5  | <220>                                                                           |     |
|    | <223> Sintética                                                                 |     |
|    | <400> 181                                                                       |     |
| 10 | <b>gctgcatcc</b>                                                                | 9   |
|    | <210> 182                                                                       |     |
|    | <211> 3                                                                         |     |
|    | <212> PRT                                                                       |     |
| 15 | <213> Secuencia artificial                                                      |     |
|    | <220>                                                                           |     |
|    | <223> Sintética                                                                 |     |
| 20 | <400> 182                                                                       |     |
|    | <b>Ala Ala Ser</b>                                                              |     |
|    | <b>1</b>                                                                        |     |
|    | <210> 183                                                                       |     |
|    | <211> 27                                                                        |     |
| 25 | <212> ADN                                                                       |     |
|    | <213> Secuencia artificial                                                      |     |
|    | <220>                                                                           |     |
|    | <223> Sintética                                                                 |     |
| 30 | <400> 183                                                                       |     |
|    | <b>caaaagtata acagtgcccc gtacact</b>                                            | 27  |
|    | <210> 184                                                                       |     |
| 35 | <211> 9                                                                         |     |
|    | <212> PRT                                                                       |     |
|    | <213> Secuencia artificial                                                      |     |
|    | <220>                                                                           |     |
| 40 | <223> Sintética                                                                 |     |
|    | <400> 184                                                                       |     |
|    | <b>Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Thr</b>                                      |     |
|    | <b>1 5</b>                                                                      |     |
| 45 | <210> 185                                                                       |     |
|    | <211> 372                                                                       |     |
|    | <212> ADN                                                                       |     |
|    | <213> Secuencia artificial                                                      |     |
| 50 | <220>                                                                           |     |
|    | <223> Sintética                                                                 |     |
|    | <400> 185                                                                       |     |
|    | <b>gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggagtc ttgggagcagc ctgggggggtc cctgagactc 60</b> |     |
|    | <b>tcctgtacag cctctggatt cacotttaga gactatgcc a tgacctgggt ccgccaggct 120</b>   |     |
|    | <b>ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcatct attagtggta gtgggtggtaa tacatactac 180</b>  |     |
|    | <b>gcagactccg tgagggggccg gttcaccatc tccagagaca actccaacca cacgctgtat 240</b>   |     |
|    | <b>ctgcaaatac acagcctgag agccgaagac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300</b>    |     |
|    | <b>ctctccataa caattcgccc acgctattac ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360</b>    |     |
|    | <b>gtcaccgtct cc</b>                                                            | 372 |
| 55 |                                                                                 |     |

<210> 186  
 <211> 124  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> Sintética

<400> 186  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Leu Glu Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr  
 20 25 30  
 Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Asn His Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu  
 100 105 110  
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser  
 115 120

10

<210> 187  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

15

<220>  
 <223> Sintética

20

<400> 187

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 attacttgcc gggcgagtca ggacattagc aattattttg cctggtatca gcagaagcca 120  
 gggaaagttc ctaaaactcct gatctttgct gcatccactt tgcattccagg ggtcccatct 180  
 cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattagtag cctgcagcct 240  
 gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg ccccgtagac ttttggccag 300  
 gggaccaagc tggagatcaa a 321

25

<210> 188  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30

<220>  
 <223> Sintética

<400> 188

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

<210> 189  
 <211> 373  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

<400> 189  
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttaga gactatgccca tgagctgggt ccgccaggct 120  
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtaa tacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300  
 ctctccataa caattcgccc acgctattac ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360  
 gtcaccgtct cct 373

<210> 190  
 <211> 124  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

<400> 190  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr  
 20 25 30  
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu  
 100 105 110  
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser  
 115 120

<210> 191  
 <211> 322  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 191

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcgagtc ggacattagc aattatttag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagtcc ctaagctcct gatctatgct gcattccactt tgcaatcagg ggtcccatct 180
cggttcagtg gcagtggtgc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg ccccgtagac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac 322
```

<210> 192

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 192

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

<210> 193

<211> 355

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 193

```
gaagtgcacc tgggtggaatc tgggggagggc ttggtacagc ctggcagggtc cctgagactc 60
tcctgtgagg cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt cgggcaagct 120
ccggggaagg gcctggaatg ggtctcaggt cttagtcgga caagtgtcag tataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctttat 240
ttggaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttat attactgtgc aaaatggggg 300
acccgggggt attttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcag 355
```

<210> 194

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 194

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

<210> 195

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 195

**ggattcacct ttgatgatta tgcc**

**24**

<210> 196

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 196

**Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala**  
**1 5**

<210> 197

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 197

**cttagtcgga caagtgtcag tata**

**24**

<210> 198

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 198

**Leu Ser Arg Thr Ser Val Ser Ile**  
**1 5**



<210> 199  
 <211> 33  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 5  
 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 199  
 10 **gcaaaatggg ggacccgggg gtattttgac tac** 33  
 <210> 200  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 15 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Sintética  
 20 <400> 200  
**Ala Lys Trp Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr**  
 1 5 10  
 <210> 201  
 <211> 322  
 25 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Sintética  
 30 <400> 201  
**gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60**  
**atcacttgtc gggcgagtca ggatattagt atttggttag cctgggtatca gcagagtcca 120**  
**gggaaagccc ctaaactcct gatcaatgtt gcatcccggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180**  
**aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacag tctgcagcct 240**  
**gaagattttg taacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgatcac cttcggccaa 300**  
**gggacacgac tggcgacca ac** 322  
 <210> 202  
 <211> 107  
 35 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 40 <223> Sintética  
 <400> 202  
**Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly**  
 1 5 10 15  
**Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ile Trp**  
 20 25 30  
**Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Ser Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile**  
 35 40 45  
**Asn Val Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly**  
 50 55 60  
**Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro**  
 65 70 75 80  
**Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile**  
 85 90 95  
**Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Ala Thr Lys**  
 100 105

|    |                                      |    |
|----|--------------------------------------|----|
|    | <210> 203                            |    |
|    | <211> 18                             |    |
|    | <212> ADN                            |    |
|    | <213> Secuencia artificial           |    |
| 5  | <220>                                |    |
|    | <223> Sintética                      |    |
|    | <400> 203                            |    |
| 10 | <b>caggatatta gtatttgg</b>           | 18 |
|    | <210> 204                            |    |
|    | <211> 6                              |    |
|    | <212> PRT                            |    |
| 15 | <213> Secuencia artificial           |    |
|    | <220>                                |    |
|    | <223> Sintética                      |    |
| 20 | <400> 204                            |    |
|    | <b>Gln Asp Ile Ser Ile Trp</b>       |    |
|    | <b>1 5</b>                           |    |
|    | <210> 205                            |    |
|    | <211> 9                              |    |
| 25 | <212> ADN                            |    |
|    | <213> Secuencia artificial           |    |
|    | <220>                                |    |
|    | <223> Sintética                      |    |
| 30 | <400> 205                            |    |
|    | <b>gttgcattcc</b>                    | 9  |
|    | <210> 206                            |    |
| 35 | <211> 3                              |    |
|    | <212> PRT                            |    |
|    | <213> Secuencia artificial           |    |
|    | <220>                                |    |
| 40 | <223> Sintética                      |    |
|    | <400> 206                            |    |
|    | <b>Val Ala Ser</b>                   |    |
|    | <b>1</b>                             |    |
| 45 | <210> 207                            |    |
|    | <211> 27                             |    |
|    | <212> ADN                            |    |
|    | <213> Secuencia artificial           |    |
| 50 | <220>                                |    |
|    | <223> Sintética                      |    |
|    | <400> 207                            |    |
| 55 | <b>caacaggcta acagtttccc gatcacc</b> | 27 |
|    | <210> 208                            |    |
|    | <211> 9                              |    |
|    | <212> PRT                            |    |
|    | <213> Secuencia artificial           |    |
| 60 | <220>                                |    |
|    | <223> Sintética                      |    |

&lt;400&gt; 208

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile Thr

1

5

&lt;210&gt; 209

&lt;211&gt; 355

&lt;212&gt; ADN

&lt;213&gt; Secuencia artificial

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Sintética

&lt;400&gt; 209

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgagg cctctggatt cacctttgat gattatgccca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccggggaagg gcctggaatg ggtctcaggt cttagtcgga caagtgtcag tataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctttat 240
ttggaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttat attactgtgc aaaatggggg 300
acccgggggt attttgacta ctggggccag ggaacctctg tcacgtctc ctcag 355

```

&lt;210&gt; 210

&lt;211&gt; 118

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Secuencia artificial

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Sintética

&lt;400&gt; 210

```

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

```

&lt;210&gt; 211

&lt;211&gt; 322

&lt;212&gt; ADN

&lt;213&gt; Secuencia artificial

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Sintética

&lt;400&gt; 211

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggaattagc atttggttag cctggatca gcagagtcca 120
gggaaaagccc ctaaactcct gatcaatgtt gcatcccggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacag tctgcagcct 240
gaagattttg taacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac 322

```

&lt;210&gt; 212

&lt;211&gt; 107

<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintética

<400> 212  
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15  
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ile Trp  
20 25 30  
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Ser Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45  
Asn Val Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60  
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80  
Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile  
85 90 95  
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys  
100 105

<210> 213  
<211> 355  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintética

<400> 213  
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggct cctgagactc 60  
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgccca tgcactgggt cgggcaagct 120  
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt cttagtccga caagtgtcag tataggctat 180  
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240  
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaatggggg 300  
acccgggggt attttgacta ctggggccaa ggaaccctgg tcaccgtctc ctcag 355

<210> 214  
<211> 118  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintética

<400> 214  
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr  
20 25 30  
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Ser Gly Leu Ser Arg Thr Ser Val Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
65 70 75 80  
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Lys Trp Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110  
Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 215  
 <211> 322  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> Sintética

<400> 215  
 gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgtc gggcgagtc ggatattagt atttggttag cctgggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgatcac cttcgggcaa 300  
 gggacacgac tggagattaa ac 322

10

<210> 216  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15

<220>  
 <223> Sintética

<400> 216  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ile Trp  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys  
 100 105

20

<210> 217  
 <211> 363  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25

<220>  
 <223> Sintética

<400> 217  
 gaggtgcagc tggttgagtc tgggggaggc ttgctacagc cggggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggaat caccttttagc acctatgcc a tgagctgggt ccgtcaggct 120  
 ccagggaggg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgatag cacatcctac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccagc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagtcata 300  
 gcagctcgtc ctcactggaa cttcgatctc tggggccgtg gcaccctggt cactgtctcc 360  
 tca 363

30

<210> 218  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

35

<220>  
 <223> Sintética

40

<400> 218  
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Leu Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Thr Tyr  
 20 25 30  
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ser Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Lys Val Ile Ala Ala Arg Pro His Trp Asn Phe Asp Leu Trp Gly  
 100 105 110  
 Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

5 <210> 219  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

<400> 219  
**ggaatcacct ttagcaccta tgcc** 24

15 <210> 220  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintética

<400> 220  
**Gly Ile Thr Phe Ser Thr Tyr Ala**  
 1 5

25 <210> 221  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintética

<400> 221  
**attagtggta gtggtgatag caca** 24

35 <210> 222  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintética

45 <400> 222  
**Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Thr**  
 1 5

<210> 223  
 <211> 42  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 5  
 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 223  
 10 **gcgaaagtca tagcagctcg tctcactgg aacttcgac tc** 42  
 <210> 224  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 15 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Sintética  
 20 <400> 224  
**Ala Lys Val Ile Ala Ala Arg Pro His Trp Asn Phe Asp Leu**  
**1 5 10**  
 <210> 225  
 <211> 324  
 25 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Sintética  
 30 <400> 225  
**gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60**  
**ctctcctgca gggccagtca gagtgttagt agatatttag cctggatatca acagaaacct 120**  
**ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180**  
**aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240**  
**gaagattttg gagtttatta ctgtcagcag cgtagtgact ggccgctcac tttcggcgga 300**  
**gggaccaagg tggagatcaa acgg 324**  
 <210> 226  
 <211> 107  
 35 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 40 <223> Sintética  
 <400> 226  
**Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly**  
**1 5 10 15**  
**Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr**  
**20 25 30**  
**Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile**  
**35 40 45**  
**Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly**  
**50 55 60**  
**Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro**  
**65 70 75 80**  
**Glu Asp Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asp Trp Pro Leu**  
**85 90 95**  
**Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys**  
**100 105**

|    |                                                                                                                               |    |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 5  | <p>&lt;210&gt; 227<br/>         &lt;211&gt; 18<br/>         &lt;212&gt; ADN<br/>         &lt;213&gt; Secuencia artificial</p> |    |
|    | <p>&lt;220&gt;<br/>         &lt;223&gt; Sintética</p>                                                                         |    |
| 10 | <p>&lt;400&gt; 227<br/> <b>cagagtgtta gtagatat</b></p>                                                                        | 18 |
| 15 | <p>&lt;210&gt; 228<br/>         &lt;211&gt; 6<br/>         &lt;212&gt; PRT<br/>         &lt;213&gt; Secuencia artificial</p>  |    |
|    | <p>&lt;220&gt;<br/>         &lt;223&gt; Sintética</p>                                                                         |    |
| 20 | <p>&lt;400&gt; 228<br/> <b>Gln Ser Val Ser Arg Tyr</b><br/>             1                    5</p>                            |    |
| 25 | <p>&lt;210&gt; 229<br/>         &lt;211&gt; 9<br/>         &lt;212&gt; ADN<br/>         &lt;213&gt; Secuencia artificial</p>  |    |
| 30 | <p>&lt;220&gt;<br/>         &lt;223&gt; Sintética</p>                                                                         |    |
|    | <p>&lt;400&gt; 229<br/> <b>gatgcatcc</b></p>                                                                                  | 9  |
| 35 | <p>&lt;210&gt; 230<br/>         &lt;211&gt; 3<br/>         &lt;212&gt; PRT<br/>         &lt;213&gt; Secuencia artificial</p>  |    |
| 40 | <p>&lt;220&gt;<br/>         &lt;223&gt; Sintética</p>                                                                         |    |
|    | <p>&lt;400&gt; 230<br/> <b>Asp Ala Ser</b><br/>             1</p>                                                             |    |
| 45 | <p>&lt;210&gt; 231<br/>         &lt;211&gt; 27<br/>         &lt;212&gt; ADN<br/>         &lt;213&gt; Secuencia artificial</p> |    |
| 50 | <p>&lt;220&gt;<br/>         &lt;223&gt; Sintética</p>                                                                         |    |
| 55 | <p>&lt;400&gt; 231<br/> <b>cagcagcgta gtgactggcc gctcact</b></p>                                                              | 27 |
| 60 | <p>&lt;210&gt; 232<br/>         &lt;211&gt; 9<br/>         &lt;212&gt; PRT<br/>         &lt;213&gt; Secuencia artificial</p>  |    |
|    | <p>&lt;220&gt;<br/>         &lt;223&gt; Sintética</p>                                                                         |    |



<400> 232  
**Gln Gln Arg Ser Asp Trp Pro Leu Thr**  
**1 5**

<210> 233  
 5 <211> 363  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 10 <223> Sintética

<400> 233  
**gaggtgcagc tgttggagtc tggggggaggc ttgctacagc cggggggggtc cctgagactc 60**  
**tcctgtgcag cctctggaat cacccttagc acctatgcca tgagctgggt ccgtcaggct 120**  
**ccaggagggg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgatag cacatcctac 180**  
**gcagactccg tgaagggccg gttcaccagc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240**  
**ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagtcata 300**  
**gcagctcgtc ctactggaa ctctgatctc tggggccgtg gcaccctggt cactgtctcc 360**  
**tca 363**

<210> 234  
 15 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 20 <223> Sintética

<400> 234  
**Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Leu Gln Pro Gly Gly**  
**1 5 10 15**  
**Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Thr Tyr**  
**20 25 30**  
**Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val**  
**35 40 45**  
**Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val**  
**50 55 60**  
**Lys Gly Arg Phe Thr Ser Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr**  
**65 70 75 80**  
**Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys**  
**85 90 95**  
**Ala Lys Val Ile Ala Ala Arg Pro His Trp Asn Phe Asp Leu Trp Gly**  
**100 105 110**  
**Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser**  
**115 120**

<210> 235  
 25 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 30 <223> Sintética

<400> 235  
**gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60**  
**ctctcctgca gggccagtc gagtgtagt agatatttag cctggtatca acagaaacct 120**  
**ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catccagcc 180**  
**aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240**  
**gaagattttg gagtttatta ctgtcagcag cgtagtgact ggccgctcac tttcggcgga 300**  
**gggaccaagg tggagatcaa acgg 324**

35

<210> 236  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> Sintética

<400> 236  
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asp Trp Pro Leu  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

10

<210> 237  
 <211> 363  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

15

<220>  
 <223> Sintética

<400> 237  
 gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc cggggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggaat cacctttagc acctatgcca tgagctgggt ccgtcaggct 120  
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgatag cacatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagtcata 300  
 gcagctcgtc ctcaactggaa cttcgatctc tggggccgtg gcaccctggt cactgtctcc 360  
 tca 363

25

<210> 238  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

30

<400> 238

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

<210> 239  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

<400> 239  
 gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60  
 ctctcctgca gggccagtca gagtgttagt agatatttag cctggtatca acagaaacct 120  
 ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180  
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240  
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagtgtact ggccgctcac tttcggcgga 300  
 gggaccaagg tggagatcaa acgg 324

<210> 240  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

<400> 240

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

<210> 241  
 <211> 366  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintética

<400> 241

```
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
acctgtgcag cctctggatt caccttcagt agtaatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt atatcatatg atggaaataa tcaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagca cacgctgtat 240
ctggaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtac aaaagccatc 300
tctataagtg gaacttacaa ctgggttcgat tcctggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca
```

<210> 242  
<211> 122  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintética

<400> 242

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

<210> 243  
<211> 24  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintética

<400> 243

```
ggattcacct tcagtagtaa tggc 24
```

<210> 244  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintética

<400> 244

```
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asn Gly
1 5
```

<210> 245  
<211> 24  
<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

5

<400> 245

**atatcatatg atggaaataa tcaa** **24**

<210> 246

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Sintética

15

<400> 246

**Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Gln**

**1 5**

20

<210> 247

<211> 45

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Sintética

<400> 247

**acaaaagcca tctctataag tggaacttac aactggttcg attcc** **45**

30

<210> 248

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Sintética

<400> 248

**Thr Lys Ala Ile Ser Ile Ser Gly Thr Tyr Asn Trp Phe Asp Ser**

**1 5 10 15**

40

<210> 249

<211> 324

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Sintética

50

<400> 249

**gaaattgtat tgacacagtc tccagccatc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60**

**ctctcctgca gggccagtcg gagggttagc aggtacttag cctgggtacca acagaaacct 120**

**ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180**

**aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240**

**gaagattttg cagtttatta ctgtcaacag cgtagcaact ggccgctcac tttcggcgga 300**

**gggaccaagg tggagatcaa acgg** **324**

<210> 250

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55

|    |                                                                 |    |
|----|-----------------------------------------------------------------|----|
|    | <220>                                                           |    |
|    | <223> Sintética                                                 |    |
|    | <400> 250                                                       |    |
|    | Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Leu Ser Pro Gly |    |
|    | 1 5 10 15                                                       |    |
|    | Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr |    |
|    | 20 25 30                                                        |    |
| 5  | Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile |    |
|    | 35 40 45                                                        |    |
|    | Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly |    |
|    | 50 55 60                                                        |    |
|    | Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro |    |
|    | 65 70 75 80                                                     |    |
|    | Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu |    |
|    | 85 90 95                                                        |    |
|    | Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys                         |    |
|    | 100 105                                                         |    |
| 10 | <210> 251                                                       |    |
|    | <211> 18                                                        |    |
|    | <212> ADN                                                       |    |
|    | <213> Secuencia artificial                                      |    |
| 15 | <220>                                                           |    |
|    | <223> Sintética                                                 |    |
|    | <400> 251                                                       |    |
|    | <b>cagagtgtta gcaggtac</b>                                      | 18 |
| 20 | <210> 252                                                       |    |
|    | <211> 6                                                         |    |
|    | <212> PRT                                                       |    |
|    | <213> Secuencia artificial                                      |    |
| 25 | <220>                                                           |    |
|    | <223> Sintética                                                 |    |
|    | <400> 252                                                       |    |
|    | <b>Gln Ser Val Ser Arg Tyr</b>                                  |    |
| 30 | <b>1 5</b>                                                      |    |
|    | <210> 253                                                       |    |
|    | <211> 9                                                         |    |
|    | <212> ADN                                                       |    |
|    | <213> Secuencia artificial                                      |    |
| 35 | <220>                                                           |    |
|    | <223> Sintética                                                 |    |
|    | <400> 253                                                       |    |
| 40 | <b>gatgcatcc</b>                                                | 9  |
|    | <210> 254                                                       |    |
|    | <211> 3                                                         |    |
|    | <212> PRT                                                       |    |
| 45 | <213> Secuencia artificial                                      |    |
|    | <220>                                                           |    |
|    | <223> Sintética                                                 |    |
| 50 | <400> 254                                                       |    |

**Asp Ala Ser**

**1**

<210> 255

<211> 27

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

10 <400> 255

**caacagcgta gcaactggcc gctcact**

**27**

<210> 256

<211> 9

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Sintética

<400> 256

**Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr**

**1**

**5**

<210> 257

<211> 366

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Sintética

<400> 257

**cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60**  
**acctgtgcag cctctggatt caccttcagt agtaatggca tgcactgggt ccgccaggct 120**  
**ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt atatcatatg atggaaataa tcaatactat 180**  
**gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagca cacgctgtat 240**  
**ctggaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtac aaaagccatc 300**  
**tctataagtg gaacttacaa ctggttcgat tcttggggcc aggggaaccct ggtcaccgtc 360**  
**tcctca 366**

<210> 258

<211> 122

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 258

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

<210> 259  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

<400> 259  
 gaaattgtat tgacacagtc tccagccatc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60  
 ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc aggtacttag cctggtacca acagaaacct 120  
 ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180  
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240  
 gaagattttg cagtttatta ctgtcaacag cgtagcaact ggccgctcac ttccggcgga 300  
 gggaccaagg tggagatcaa acgg 324

<210> 260  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

<400> 260

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

<210> 261  
 <211> 366  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial



<220>

<223> Sintética

<400> 261

```
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agtaatggca tgcactgggt cggccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaaataa tcaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtac aaaagccatc 300
tctataagtg gaacttacia ctgggttcgat tcctggggcc aggggaaccct ggtcaccgct 360
tcctca
```

<210> 262

<211> 122

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 262

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

<210> 263

<211> 324

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 263

```
gaaattgtat tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagggttagc aggtacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
agggttcagt gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacag cgtagcaact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acgg
```

<210> 264

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 264

```

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

```

<210> 265

5

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10

<223> Sintética

<220>

<221> VARIANTE

<222> (1)...(8)

15

<223> Xaa = Cualquier aminoácido

<400> 265

```

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

```

20

<210> 266

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25

<223> Sintética

<220>

<221> VARIANTE

30

<222> (1)...(8)

<223> Xaa = Cualquier aminoácido

<400> 266

```

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

```

35

<210> 267

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Sintética

<220>

45

<221> VARIANTE

<222> (1)...(18)

<223> Xaa = Cualquier aminoácido

<400> 267

**Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa**  
**1 5 10 15**  
**Xaa Xaa**

5 <210> 268  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética

15 <220>  
 <221> VARIANTE  
 <222> (1)...(11)  
 <223> Xaa = Cualquier aminoácido

<400> 268  
**Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa**  
**1 5 10**

20 <210> 269  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> Sintética

30 <220>  
 <221> VARIANTE  
 <222> (1)...(3)  
 <223> Xaa = Cualquier aminoácido

<400> 269  
**Xaa Xaa Xaa**  
**1**

35 <210> 270  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintética

45 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)...(9)  
 <223> Xaa = Cualquier aminoácido

50 <400> 270  
**Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa**  
**1 5**

55 <210> 271  
 <211> 330  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintética

<400> 271

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Pro | Leu | Ala | Pro | Ser | Ser | Lys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Ser | Thr | Ser | Gly | Gly | Thr | Ala | Ala | Leu | Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Asp | Tyr |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Phe | Pro | Glu | Pro | Val | Thr | Val | Ser | Trp | Asn | Ser | Gly | Ala | Leu | Thr | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| Gly | Val | His | Thr | Phe | Pro | Ala | Val | Leu | Gln | Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 50  |     |     |     | 55  |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
| Leu | Ser | Ser | Val | Val | Thr | Val | Pro | Ser | Ser | Ser | Leu | Gly | Thr | Gln | Thr |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |
| Tyr | Ile | Cys | Asn | Val | Asn | His | Lys | Pro | Ser | Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys |
|     |     |     | 85  |     |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |
| Lys | Val | Glu | Pro | Lys | Ser | Cys | Asp | Lys | Thr | His | Thr | Cys | Pro | Pro | Cys |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |
| Pro | Ala | Pro | Glu | Leu | Leu | Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro |
|     |     |     | 115 |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |
| Lys | Pro | Lys | Asp | Thr | Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys |
|     |     |     | 130 |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |
| Val | Val | Val | Asp | Val | Ser | His | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Lys | Phe | Asn | Trp |
| 145 |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |     |
| Tyr | Val | Asp | Gly | Val | Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu |
|     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     |     | 175 |     |
| Glu | Gln | Tyr | Asn | Ser | Thr | Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |
| His | Gln | Asp | Trp | Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn |
|     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |
| Lys | Ala | Leu | Pro | Ala | Pro | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile | Ser | Lys | Ala | Lys | Gly |
|     |     | 210 |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |
| Gln | Pro | Arg | Glu | Pro | Gln | Val | Tyr | Thr | Leu | Pro | Pro | Ser | Arg | Asp | Glu |
| 225 |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |     |
| Leu | Thr | Lys | Asn | Gln | Val | Ser | Leu | Thr | Cys | Leu | Val | Lys | Gly | Phe | Tyr |
|     |     |     | 245 |     |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |
| Pro | Ser | Asp | Ile | Ala | Val | Glu | Trp | Glu | Ser | Asn | Gly | Gln | Pro | Glu | Asn |
|     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |
| Asn | Tyr | Lys | Thr | Thr | Pro | Pro | Val | Leu | Asp | Ser | Asp | Gly | Ser | Phe | Phe |
|     |     | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |
| Leu | Tyr | Ser | Lys | Leu | Thr | Val | Asp | Lys | Ser | Arg | Trp | Gln | Gln | Gly | Asn |
|     |     | 290 |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |
| Val | Phe | Ser | Cys | Ser | Val | Met | His | Glu | Ala | Leu | His | Asn | His | Tyr | Thr |
| 305 |     |     |     | 310 |     |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |
| Gln | Lys | Ser | Leu | Ser | Leu | Ser | Pro | Gly | Lys |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     | 325 |     |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     |     |     |

5 <210> 272  
 <211> 327  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintética  
 <400> 272

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Pro | Leu | Ala | Pro | Cys | Ser | Arg |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Ser | Thr | Ser | Glu | Ser | Thr | Ala | Ala | Leu | Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Asp | Tyr |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Phe | Pro | Glu | Pro | Val | Thr | Val | Ser | Trp | Asn | Ser | Gly | Ala | Leu | Thr | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| Gly | Val | His | Thr | Phe | Pro | Ala | Val | Leu | Gln | Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser |
|     | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
| Leu | Ser | Ser | Val | Val | Thr | Val | Pro | Ser | Ser | Ser | Leu | Gly | Thr | Lys | Thr |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |
| Tyr | Thr | Cys | Asn | Val | Asp | His | Lys | Pro | Ser | Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys |
|     |     |     | 85  |     |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |
| Arg | Val | Glu | Ser | Lys | Tyr | Gly | Pro | Pro | Cys | Pro | Ser | Cys | Pro | Ala | Pro |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |
| Glu | Phe | Leu | Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys |
|     | 115 |     |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |
| Asp | Thr | Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val |
|     | 130 |     |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |
| Asp | Val | Ser | Gln | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Gln | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |
| Gly | Val | Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Phe |
|     |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |
| Asn | Ser | Thr | Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |
| Trp | Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Gly | Leu |
|     | 195 |     |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |
| Pro | Ser | Ser | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile | Ser | Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |
| Glu | Pro | Gln | Val | Tyr | Thr | Leu | Pro | Pro | Ser | Gln | Glu | Glu | Met | Thr | Lys |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |
| Asn | Gln | Val | Ser | Leu | Thr | Cys | Leu | Val | Lys | Gly | Phe | Tyr | Pro | Ser | Asp |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |
| Ile | Ala | Val | Glu | Trp | Glu | Ser | Asn | Gly | Gln | Pro | Glu | Asn | Asn | Tyr | Lys |
|     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |
| Thr | Thr | Pro | Pro | Val | Leu | Asp | Ser | Asp | Gly | Ser | Phe | Phe | Leu | Tyr | Ser |
|     |     | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |
| Arg | Leu | Thr | Val | Asp | Lys | Ser | Arg | Trp | Gln | Glu | Gly | Asn | Val | Phe | Ser |
|     | 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |
| Cys | Ser | Val | Met | His | Glu | Ala | Leu | His | Asn | His | Tyr | Thr | Gln | Lys | Ser |
| 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |
| Leu | Ser | Leu | Ser | Leu | Gly | Lys |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     |     | 325 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 273

<211> 327

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 273

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Pro | Leu | Ala | Pro | Cys | Ser | Arg |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Ser | Thr | Ser | Glu | Ser | Thr | Ala | Ala | Leu | Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Asp | Tyr |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Phe | Pro | Glu | Pro | Val | Thr | Val | Ser | Trp | Asn | Ser | Gly | Ala | Leu | Thr | Ser |
|     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| Gly | Val | His | Thr | Phe | Pro | Ala | Val | Leu | Gln | Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser |
|     | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
| Leu | Ser | Ser | Val | Val | Thr | Val | Pro | Ser | Ser | Ser | Leu | Gly | Thr | Lys | Thr |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |
| Tyr | Thr | Cys | Asn | Val | Asp | His | Lys | Pro | Ser | Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys |
|     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     |     | 95  |     |
| Arg | Val | Glu | Ser | Lys | Tyr | Gly | Pro | Pro | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     |     | 110 |     |
| Glu | Phe | Leu | Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys |
|     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |
| Asp | Thr | Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val |
|     | 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |
| Asp | Val | Ser | Gln | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Gln | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |
| Gly | Val | Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Phe |
|     |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |
| Asn | Ser | Thr | Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |
| Trp | Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Gly | Leu |
|     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |
| Pro | Ser | Ser | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile | Ser | Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     | 220 |     |     |     |     |     |
| Glu | Pro | Gln | Val | Tyr | Thr | Leu | Pro | Pro | Ser | Gln | Glu | Glu | Met | Thr | Lys |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |
| Asn | Gln | Val | Ser | Leu | Thr | Cys | Leu | Val | Lys | Gly | Phe | Tyr | Pro | Ser | Asp |
|     |     |     | 245 |     |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |
| Ile | Ala | Val | Glu | Trp | Glu | Ser | Asn | Gly | Gln | Pro | Glu | Asn | Asn | Tyr | Lys |
|     |     | 260 |     |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |
| Thr | Thr | Pro | Pro | Val | Leu | Asp | Ser | Asp | Gly | Ser | Phe | Phe | Leu | Tyr | Ser |
|     |     | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |
| Arg | Leu | Thr | Val | Asp | Lys | Ser | Arg | Trp | Gln | Glu | Gly | Asn | Val | Phe | Ser |
|     | 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |
| Cys | Ser | Val | Met | His | Glu | Ala | Leu | His | Asn | His | Tyr | Thr | Gln | Lys | Ser |
| 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |
| Leu | Ser | Leu | Ser | Leu | Gly | Lys |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     |     | 325 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

5 <210> 274  
 <211> 207  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 274

```

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

```

<210> 275

<211> 231

<212> PRT

<213> *Macaca fascicularis*

<400> 275

```

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

```

5

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



## REIVINDICACIONES

1. Uso de un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno, que se une específicamente al receptor humano de interleucina-4 (hIL-4R) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno, en el que la enfermedad o el trastorno se selecciona del grupo que consiste en dermatitis herpetiforme, urticaria idiopática crónica, esclerodermia, cicatrización hipertrófica, síndrome de Churg-Strauss y fibrosis, en el que el anticuerpo, o fragmento del mismo, comprende tres secuencias de la región determinante de la complementariedad de cadena pesada (HCDR) que comprenden las SEQ ID NOs:148, 150 y 152, respectivamente, y tres secuencias de la región determinante de la complementariedad de cadena ligera (LCDR) que comprenden las SEQ ID NOs:156, 158 y 160, respectivamente.
2. Uso de un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno, según la reivindicación 1, en el que el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:162.
3. Uso de un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno, según la reivindicación 1, en el que el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena ligera (LCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:164.
4. Uso de un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno, según la reivindicación 1, en el que el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, comprende una HCVR que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO:162 y una LCVR que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO:164.
5. Uso de un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno, según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el anticuerpo, o fragmento del mismo, se administra en combinación con un segundo agente terapéutico seleccionado de montelukast, pranlukast, zafirlukast y rilonacept.
6. Uso de un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno, según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el anticuerpo, o fragmento del mismo, se administra por vía subcutánea.
7. Un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente al receptor humano de interleucina-4 (hIL-4R) para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o un trastorno, en el que la enfermedad o el trastorno se selecciona del grupo que consiste en dermatitis herpetiforme, urticaria idiopática crónica, esclerodermia, cicatrización hipertrófica, síndrome de Churg-Strauss y fibrosis, en el que el anticuerpo, o fragmento del mismo, comprende tres secuencias de la región determinante de la complementariedad de cadena pesada (HCDR) que comprenden las SEQ ID NOs:148, 150 y 152, respectivamente, y tres secuencias de la región determinante de la complementariedad de cadena ligera (LCDR) que comprenden las SEQ ID NOs:156, 158 y 160, respectivamente.
8. Un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno, para su uso en el método según la reivindicación 7, en el que el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:162.
9. Un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno, para su uso en el método según la reivindicación 7, en el que el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, comprende una región variable de cadena ligera (LCVR) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:164.
10. Un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, según la reivindicación 7, en el que el anticuerpo, o fragmento del mismo, comprende una HCVR que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO:162 y una LCVR que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO:164.
11. Un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno, para su uso en el método según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en el que el anticuerpo, o fragmento del mismo, se administra en combinación con un segundo agente terapéutico seleccionado de montelukast, pranlukast, zafirlukast y rilonacept.
12. Un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno, para su uso en un método según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en el que el anticuerpo, o fragmento del mismo, se administra por vía subcutánea.