

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-145155- -00005-0000

Fecha: 2012-12-20 15:16:23 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 523 RESPUESTA Folios: 46

Señor Director

División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. **09 145155**

Solicitud de Patente de invención para: **“COMPOSICION VACUNAL QUE
COMPRENDE UN CONJUGADO QUIMICO ENTRE EL FACTOR DE
CRECIMIENTO EPIDERMICO HUMANO RECOMBINANTE (hrEGF) Y LA
PROTEINA RECOMBINANTE P64k”**

Solicitante: **CENTRO DE INMUNOLOGIA MOLECULAR**

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO

Yo, **Margarita Castellanos Abondano**, identificada como aparece al pie de mi firma, atentamente me permito presentar respuesta al oficio **No.16720** notificado por fijación en lista del 25 de septiembre de 2012, en los siguientes términos:

De la solicitud de patente

Su Despacho concluye que el pliego reivindicatorio de la presente solicitud de patente no cumple con las disposiciones de los artículos 28 y 30 de la Decisión 486. El Examinador señala lo siguiente:

- “La reivindicación 1 no es clara porque reclama una composición pero sólo define el principio activo de la misma. Se recuerda al solicitante que

una composición está definida por sus componentes (Ej. principio activo y excipientes) y proporciones”.

- “Las reivindicaciones 5 y 6 no son claras porque hacen referencia a “Montanide”, que es una marca registrada”.
- “Las reivindicaciones 8 a 10 no son claras porque se definen por medio de un efecto o resultado a alcanzar”.
- “Las reivindicaciones 17 y 18 no son claras porque reclaman una composición pero esta se encuentra definida por su proceso de fabricación. Se sugiere al solicitante definir la composición por sus características técnicas esenciales como sus componentes y proporciones”.
- “Dado que esta solicitud se refiere a secuencias de aminoácidos, deben presentarse las listas en forma separada de la descripción, bajo el título: “Listado de secuencias”.

Con el fin de atender las observaciones formuladas a este respecto, y de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 5 reivindicaciones como sustituto del anteriormente presentado. De tal manera que, las objeciones formuladas a este respecto se deben tener por superadas de la siguiente manera:

- Se ha redactado nuevamente el pliego reivindicatorio, de conformidad con las sugerencias del Señor Examinador y se ha definido la composición de la reivindicación 1 por sus componentes y proporciones de los mismos dentro de la composición. De modo que, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.
- Las reivindicaciones 2 a 10 y 17-23 no han sido incluidas en el nuevo pliego reivindicatorio.

- La nueva reivindicación 2 se refiere a un procedimiento para la obtención de la composición vacunal según la reivindicación 1, el cual se encuentra caracterizado por las condiciones necesarias para llevar a cabo el procedimiento y sus etapas. De modo que, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.
- De otro lado, se presenta junto con el presente memorial el listado de las secuencias de aminoácidos a las cuales se hace referencia en la presente solicitud de patente.

Así entonces, teniendo en cuenta las las modificaciones efectuadas al capítulo reivindicatorio, consideramos que las objeciones que por claridad hizo su Despacho quedan superadas ya que el nuevo capítulo reivindicatorio se encuentra redactado en los términos sugeridos por su Despacho y el mismo es ahora claro, conciso y la materia reivindicada se encuentra debidamente soportada en la descripción.

Novedad y Nivel inventivo

Su Despacho concluye que el documento D1 afecta la novedad de las reivindicaciones 11-19 y que los documentos D1 y D2 afectan el nivel inventivo de las reivindicaciones 1-10. En cuanto a las objeciones del examinador deseamos poner de presente lo siguiente:

De acuerdo con los artículos 16 y 18 de la Decisión 486:

“Artículo 16.- Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida”

“Artículo 18.- *Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.*

De conformidad con los anteriores artículos, se exponen a continuación las razones por las cuales la presente invención es novedosa y posee nivel inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2:

El problema planteado en la presente solicitud consiste en la necesidad de suministrar vacunas basadas en el factor de crecimiento epidermal (EGF) para el tratamiento de cáncer, las cuales sean químicamente homogéneas, con pureza definida, inmunogenicidad potenciada, actividad clínica incrementada y que permitan disminuir el número de inmunizaciones para su acción terapéutica. Este problema es el que precisamente soluciona la presente invención toda vez que proporciona una composición vacunal y un método para obtener dicha composición cuyo principio activo comprende un conjugado proteico hrEGF-rP64k, caracterizada porque cada molécula de la proteína rP64k tiene enlazada dos moléculas de hrEGF, que presenta los efectos deseados.

Ahora bien, el proceso de producción de la vacuna descrita en los documentos D1 y D2 citados por el examinador, tiene pasos distintos fundamentalmente en la etapa de purificación y por lo tanto, el producto es considerado diferente. Este preparado vacunal es purificado por diálisis y filtración esterilizante. En la etapa de purificación del producto definido en la presente invención, se emplean membranas de **diafiltración/ultrafiltración**. Esta modificación optimiza la preparación vacunal y permite obtener un producto en el que prácticamente se eliminan todas las especies contaminantes y en consecuencia, proporciona una mayor inmunogenicidad.

El producto de la presente solicitud tiene propiedades mejoradas en cuanto a calidad y eficacia. En la Figura 4 se observa que el cambio del proceso productivo logra un preparado más homogéneo, donde se observa un pico correspondiente a la elución del EGF humano recombinante (hrEGF) conjugado a la p64K y se eliminaron prácticamente todos los picos correspondientes a conjugados de P64K-P64K y de hrEGF-hrEGF quedando solo una pequeña fracción de contaminantes. Lo anterior da lugar a una vacuna más inmunogénica, es decir, provoca mayores respuestas de anticuerpos en los pacientes tratados tal y como se ilustra en la Figura 6 y Tabla 6 de la presente invención.

Así entonces, es claro que el proceso de purificación de los preparados vacunales utilizados en los documentos D1 y D2 y en la presente invención es diferente por lo que se obtiene en este último caso un producto cualitativamente diferente y de una calidad superior al anterior. La composición vacunal de la presente invención es obtenida por ultrafiltración/diafiltración permitiendo que el principio activo de la vacuna (conjugado proteico hrEGF-rP64K) sea más del 90% del área total del perfil cromatográfico. Debido a lo anterior, la composición de la presente invención brinda la posibilidad de inyectar a un paciente con baja cantidad de proteína total por dosis manteniendo la misma cantidad del principio activo debido a que las especies contaminantes (EGF libre y conjugados oligoméricos de EGF) son reducidos en masa a través del proceso de purificación para la obtención de la composición.

Teniendo en cuenta que las enseñanzas de las anterioridades D1 y D2 citadas por su Despacho no llevan a un técnico versado en la materia a obtener la composición y el proceso acá reivindicados toda vez que no enseñan ni sugieren como un todo las características técnicas esenciales de los mismos, es claro que la presente invención no se deriva de manera obvia u evidente a partir del estado de la técnica.

Concesión de una solicitud foránea:

Aunque compartimos la opinión de su Despacho, en cuanto a que la concesión de una solicitud de patente en otros países, equivalente a la solicitud Colombiana, no obliga a su Despacho a otorgar el privilegio de patente para la misma invención, sí constituye un antecedente favorable para el estudio de patentabilidad que respetuosamente solicitamos tener en cuenta.

Por lo tanto, informamos a su Despacho que la presente invención ha sido otorgada por la Oficina Europea (No. 2184072 con fecha de concesión de: 14/12/2011), la Oficina de Singapur (157808 otorgada el 31/07/2012) y por la Oficina Australiana (otorgada el 28/05/2012).

Dado que la presente solicitud cumple con las disposiciones de los artículos 30, 16 y 18 de la Decisión 486, respetuosamente solicito a ese Despacho que se proceda con la concesión de la presente solicitud.

Anexos

Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 5 reivindicaciones.
Listado de secuencias.

Señor Director,


Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. 39.779.654 de Usaquén

T.P.A. No. 70.819 de C.S.J.

Calle 94 A No. 7 A-09 – Bogotá, D.C.

Tel.: 7560770

Bogotá D.C.

REIVINDICACIONES

1. Una composición vacunal cuyo principio activo comprende un conjugado proteico hrEGF-rP64k y un adyuvante oleoso, donde la razón de conjugación entre la proteína rP64k y el hrEGF es de 12.04:24.05 nmolar, la concentración final de proteína total del preparado vacunal se ajusta en un rango entre 1-12 mg/mL y dicha composición vacunal comprende al menos el 90% del principio activo estando libre de especies moleculares como polímeros de hrEGF o hrEGF libre y glutaraldehído.
2. Un procedimiento para la obtención de la composición vacunal según la reivindicación 1, que comprende un procedimiento adecuado de conjugación covalente del EGF a la proteína transportadora rP64k y la purificación del mismo, caracterizado porque dicha reacción de conjugación se inicia mezclando la proteína hrEGF concentrada previamente (>6 mg/mL) y la proteína rP64k (≥ 1 mg/mL) en el reactor de conjugación, a dicha mezcla proteica se le añade la solución PBS/MgCl₂ (pH 6.8-7.2) y la solución de conjugación de glutaraldehído 0.5 %, finalmente, la mezcla se mantiene en agitación constante por 2 horas a $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ de temperatura.
3. El procedimiento para la obtención de la composición vacunal según la reivindicación 2, caracterizado porque las condiciones de conjugación de las proteínas hrEGF y rP64k garantizan una relación de conjugación de dos moléculas de hrEGF por cada molécula de rP64k.
4. El procedimiento para la obtención de la composición vacunal según la reivindicación 2, donde el conjugado proteico es purificado por un método de ultrafiltración/diafiltración usando una membrana con un tamaño de poro entre 50 kDa y 100 kDa.

5. El procedimiento para la obtención de la composición vacunal según la reivindicación 2, donde el conjugado proteico es purificado por un método de ultrafiltración/diafiltración usando una membrana con un tamaño de poro de 50 kDa o 100 kDa.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> CENTRO DE INMUNOLOGIA MOLECULAR

<120> Composición vacunal homogénea para el tratamiento de cáncer y su procedimiento de obtención.

<130> 75/2009

<140> US 12/664,545

<141> 2009-12-14

<150> CU 0154/2007

<151> 2007-12-29

<150> PCT/CU 2008/000005

<151> 2009-12-11

<160> 57

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 4

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 1

Leu Asp Ile Asp

1

<210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 2

Gln Ala Ala Pro Thr Gly Glu

1 5

<210> 3

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 3

Ser Ile Gly Met Ala Ala Glu

1 5

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 4

Ala Glu Gly Thr Ala Ala Ala Pro Lys Ala Glu

1 5 10

<210> 5

<211> 4

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 5

Lys Ile Ser Glu

1

<210> 6

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 6

Ala Ala Ala Ala Pro Ala Gln Glu Ala Pro Lys Ala Ala

1 5 10

<210> 7

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 7

Gly Ala Asn Ala Pro Lys Glu Pro Gln Arg Tyr Asp

1 5 10

<210> 8

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> recombinant genetic material human/bacterial

<400> 8

Val Lys Val Lys Val Gly Asp Lys Ile Ser Glu

1 5 10

<210> 9

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> recombinant genetic material human/bacterial

<400> 9

Val Ala Trp Val Gly Glu

1 5

<210> 10

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> recombinant genetic material human/bacterial

<400> 10

Val Ala Trp Val Gly Glu Thr Glu

1 5

<210> 11

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> recombinant genetic material human/bacterial

<400> 11

Val Ser Leu Thr Ala Gly Asp Ala Tyr Glu

1 5 10

<210> 12

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 12

Val Cys Leu Ala Ile Glu

1 5

<210> 13

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 13

Val Arg His Leu Ala Ala Asn Gly Ile Lys Tyr Pro Glu Pro Glu

1 5 10 15

<210> 14

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 14

Ala Ala Ala Ala Pro Ala Gln Glu Ala Pro Lys Ala Ala Ala Pro Ala

1 5 10 15

Pro Gln Ala Ala Gln Phe Gly

20

<210> 15

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 15

Leu Lys Val Pro Asp Ile Gly Gly His Glu

1 5 10

<210> 16

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 16

Arg Val Ile Pro Gly Val Ala Tyr Thr Ser Pro Glu

1 5 10

<210> 17

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 17

Thr Gly Arg Ile Ile Gly Gly Gly Ile Val Gly Pro Asn

1 5 10

<210> 18

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 18

Lys Ala Gly Val Ala Val Thr Asp Arg Gly Phe Ile Glu

1 5 10

<210> 19

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 19

Leu Ile Phe Asp Ala Glu

1 5

<210> 20

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 20

Gly Gly Pro Gly Gly Tyr Ser Ala Ala Phe Ala Ala Ala Asp Glu

1 5 10 15

<210> 21

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 21

Ala Arg Val Ile Pro Gly Val Ala Tyr Thr Ser Pro Glu

1 5 10

<210> 22

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 22

Gly Leu Lys Val Ala Ile Val Glu

1 5

<210> 23

<211> 31

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 23

Ala Ala Ala Ala Pro Ala Gln Glu Ala Pro Lys Ala Ala Ala Pro Ala

1 5 10 15

Pro Gln Ala Ala Gln Phe Gly Gly Ser Ala Asp Ala Glu Tyr Asp

 20 25 30

<210> 24

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 24

Met Gly Cys Asp Ala Ala Asp Ile Gly Lys Thr Ile His Pro His Pro

1 5 10 15

Thr Leu Gly Glu

20

<210> 25

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 25

Pro Lys Glu Pro Gln Arg Tyr Asp Ala Val Leu Val Ala Ala Gly Arg

1 5 10 15

<210> 26

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 26

Asn Val Asp Ile Ile Ala Val Glu

1 5

<210> 27

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 27

Tyr Asp Val Val Val Leu Gly

1 5

<210> 28

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 28

Ala Val Leu Val Ala Ala Gly Arg Ala Pro Asn Gly Lys Leu Ile Ser

1 5 10 15

Ala Glu

<210> 29

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 29

Thr Gly Arg Ile Ile Gly Gly Gly Ile Val Gly Pro Asn Gly Gly Asp

1 5 10 15

Met Ile Gly Glu

20

<210> 30

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 30

Val Arg His Leu Ala Ala Asn Gly Ile Lys Tyr Pro Glu Pro Glu Leu

1 5 10 15

Asp

<210> 31

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 31

Arg Cys Gln Tyr Arg Asp Leu Lys Trp Trp Glu

1 5 10

<210> 32

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 32

Gly Gly Leu Ile Val Val Val Glu

1 5

<210> 33

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 33

Tyr Arg Phe Asp Asn Ile Met Val Asn Thr Lys Thr Val Ala Val Glu

1 5 10 15

Pro Lys Glu Asp

20

<210> 34

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 34

Ala Ile Gly Asp Ile Val Gly Gln Pro Met Leu Ala His Lys Ala Val

1 5 10 15

His Glu

<210> 35

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 35

Ala Leu Asp Lys Tyr Ala Cys Asn Cys Val Val Gly Tyr Ile Gly Glu

1 5 10 15

<210> 36

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 36

Leu Asp Ile Asp Met Leu Arg Ala Tyr

1 5

<210> 37

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> recombinant genetic material human/bacterial

<400> 37

Met Asp Val Pro Ala Glu Val Ala Gly Val Val Lys Glu

1 5 10

<210> 38

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 38

Gly Tyr Cys Leu His Asp Gly Val Cys Met Tyr Ile Glu

1 5 10

<210> 39

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 39

Asn Cys Ala Gly His Lys Ala Tyr Phe Asp Ala Arg Val Ile Pro Gly

1 5 10 15

Val Ala Tyr Thr Ser Pro Glu

20

<210> 40

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 40

Gly Ala Asn Ala Pro Lys Glu Pro Gln Arg Tyr Asp Ala Val Leu Val

1 5 10 15

Ala Ala Gly Arg Ala Pro Asn Gly Lys Leu Ile Ser Ala Glu

20 25 30

<210> 41

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 41

Val Ile Asp Glu Val Arg His Leu Ala Ala Asn Gly Ile Lys Tyr Pro

1 5 10 15

Glu

<210> 42

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 42

Met Gly Thr Val Tyr Ser Thr Leu Gly Ser Arg Leu Asp Val Val Glu

1 5 10 15

<210> 43

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 43

Ile Ile Gly Gly Gly Ile Ile Gly Leu Glu

1 5 10

<210> 44

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 44

Met Asp Val Pro Ala Glu Val Ala Gly Val Val Lys Glu Val Lys

1 5 10 15

<210> 45

<211> 24

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 45

Asn Ser Asp Ser Glu Cys Pro Leu Ser His Asp Gly Tyr Cys Leu His

1 5 10 15

Asp Gly Val Cys Met Tyr Ile Glu

20

<210> 46

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 46

Val Val Val Leu Gly Gly Gly Pro Gly Gly Tyr Ser Ala Ala Phe Ala

1 5 10 15

Ala Ala Asp Glu

20

<210> 47

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 47

Leu Lys Val Pro Asp Ile Gly Gly His Glu Asn Val Asp Ile Ile Ala

1 5 10 15

Val Glu

<210> 48

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 48

Arg Cys Gln Tyr Arg Asp Leu Lys Trp Trp Glu Leu

1 5 10

<210> 49

<211> 31

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 49

Val Asp Lys Gln Met Arg Thr Asn Val Pro His Ile Tyr Ala Ile Gly

1 5 10 15

Asp Ile Val Gly Gln Pro Met Leu Ala His Lys Ala Val His Glu

20 25 30

<210> 50

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 50

Ala Ser Gly Arg Ala Ile Ala Asn Gly Cys Asp Asn Gly Phe Thr Lys

1 5 10 15

Leu Ile Phe Asp Ala Glu

20

<210> 51

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 51

Tyr Arg Phe Asp Asn Ile Met Val Asn Thr Lys Thr Val Ala Val Glu

1 5 10 15

Pro Lys Glu Asp Gly Val Tyr Val Thr Phe Glu

20 25

<210> 52

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 52

Ala Ile Ala Asn Gly Cys Asp Asn Gly Phe Thr Lys Leu Ile Phe Asp

1 5 10 15

Ala Glu

<210> 53

<211> 29

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 53

Arg Tyr Lys Thr Leu Gly Gly Val Cys Leu Asn Val Gly Cys Ile Pro

1 5 10 15

Ser Lys Ala Leu Leu His Asn Ala Ala Val Ile Asp Glu

20 25

<210> 54

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 54

Val Asn Val Gly Asp Thr Ile Ala Val Asp Asp Thr Leu Ile Thr Leu

1 5 10 15

Asp

<210> 55

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 55

Ile Val Gly Gln Pro Met Leu Ala His Lys Ala Val His Glu Gly His
1 5 10 15

Val Ala Ala Glu Asn Cys Ala Gly His Lys Ala Tyr Phe Asp
 20 25 30

<210> 56

<211> 31

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 56

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

Gly Gly Gly Ile Val Gly Pro Asn Gly Gly Asp Met Ile Gly Glu

20 25 30

<210> 57

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> material genético recombinante de humano/bacterial

<400> 57

Thr Gly Arg Ile Ile Gly Gly Gly Ile Val Gly Pro Asn Gly Gly Asp

1 5 10 15

Met Ile Gly Glu Val Cys Leu Ala Ile Glu Met Gly Cys Asp

20 25 30